

# Atención Farmacéutica En Casos Clínicos

desde la perspectiva de las guías de práctica clínica

RESIDENTES DE FARMACIA HOSPITALARIA  
REGIÓN DE CASTILLA LA MANCHA



## TOMO VI

# NUEVAS TERAPIAS BIOLÓGICAS

Coordinado por:

Patricia Nieto-Sandoval Martín de la Sierra

M<sup>a</sup> Dolores Fraga Fuentes

Juan Carlos Valenzuela Gámez

Servicio de Farmacia

Hospital General La Mancha Centro de Alcázar de San Juan



Declarado de Interés  
Científico Sanitario



# Atención Farmacéutica En Casos Clínicos

desde la perspectiva de las guías de práctica clínica

RESIDENTES DE FARMACIA HOSPITALARIA  
REGIÓN DE CASTILLA LA MANCHA



**TOMO VI**

## NUEVAS TERAPIAS BIOLÓGICAS

Coordinado por:

Patricia Nieto-Sandoval Martín de la Sierra

M<sup>a</sup> Dolores Fraga Fuentes

Juan Carlos Valenzuela Gámez

Servicio de Farmacia

Hospital General La Mancha Centro de Alcázar de San Juan



Declarado de Interés  
Científico Sanitario



Contenidos del Servicio de Farmacia del Hospital General La Mancha Centro

Edita: IDEM Digital Salamanca, S.L.

ISBN: 978-84-16324-72-9

Depósito Legal: S.480-2017

# **Atención Farmacéutica en Casos Clínicos**

## **TOMO VI**

# **NUEVAS TERAPIAS BIOLÓGICAS**

Coordinado por:

Patricia Nieto-Sandoval Martín de la Sierra

M<sup>a</sup> Dolores Fraga Fuentes

Juan Carlos Valenzuela Gámez

Servicio de Farmacia

Hospital General La Mancha Centro de Alcázar de San Juan



## PRÓLOGO

En los últimos años las terapias biológicas, tanto anticuerpos monoclonales como otras terapias biológicas dirigidas, han transformado el paradigma y el pronóstico de muchas enfermedades. Constituyen un campo muy amplio de posibilidades para la innovación terapéutica, lo que queda patente tanto por la cantidad de medicamentos ya comercializados como por los que están en desarrollo o a punto de comercializarse. Su impacto, en la actualidad y en un futuro no lejano, es enorme, tanto por las opciones de tratamiento que proporcionan, en múltiples enfermedades frecuentes y poco frecuentes (enfermedades raras), como por el impacto presupuestario que suponen para el sistema sanitario español.

Esta posible innovación y la participación de múltiples especialistas en el uso y seguimiento de las nuevas terapias biológicas, hacen que este tomo sobre nuevas terapias biológicas pueda ser de interés, no solo para el farmacéutico de hospital, sino también para otros profesionales integrados en los equipos multidisciplinares de salud. Actualmente no se concibe un tratamiento integral con terapias biológicas, sin la participación activa del farmacéutico de hospital, quien aplica criterios de evidencia científica y eficiencia, en la evaluación, selección y protocolización de estos tratamientos y participa en su seguimiento, la mejora de la seguridad en todo el proceso asistencial y la valoración de resultados en salud.

Prueba de ello, es el compromiso y el esfuerzo de los residentes y facultativos de Farmacia Hospitalaria de los hospitales de Castilla-La Mancha, para hacer posible la publicación de este **VI tomo de “Atención Farmacéutica en Casos Clínicos: Nuevas Terapias Biológicas”**, En él se describe de forma coherente y amena diferentes situaciones y patologías en las cuales las nuevas terapias biológicas pueden ser de gran utilidad clínica. Cada capítulo ha sido escrito por varios residentes, con la supervisión y el apoyo de un farmacéutico experto en el área. El objetivo fundamental de esta obra, es aportar nuestro granito de arena en la mejora de la atención a los pacientes, complementando una revisión sobre nuevas terapias biológicas, con la presentación de casos clínicos que puedan ayudar a otros profesionales a optimizar el uso de terapias biológicas.

No debería, ni querría terminar, sin expresar mi agradecimiento a autores, revisores y coordinadores por enriquecer nuestro conocimiento en el amplio campo de las terapias biológicas.

Juan Carlos Valenzuela Gámez  
Presidente de la Sociedad Castellano Manchega  
de Farmacia Hospitalaria  
Octubre 2017



## ÍNDICE DE CAPÍTULOS

### TOMO VI: NUEVAS TERAPIAS BIOLÓGICAS

**Terapias biológicas en hipercolesterolemia ..... 9**

Autores: Francisco Javier Manzano Lista, Helena Quirós Ambel, Ana García Sacristán, Ana Domínguez Barahona.

Revisor: José Manuel Martínez Sesmero. Hospital Virgen de la Salud, Toledo.

**Terapias biológicas en cáncer gástrico metastásico..... 21**

Autores: Sara Domínguez Herencias, María Eugenia Pérez Margallo, Carlota Romero Martín.

Revisor: Beatriz González Joga. Hospital Nuestra Señora del Prado, Talavera de Reina.

**Terapias biológicas en cáncer de pulmón no microcítico..... 37**

Autores: Lorena Ruiz González, Pablo Horrillo Sánchez de Ocaña.

Revisor: Paula De Juan-García Torres. Hospital Universitario de Guadalajara.

**Terapias biológicas en enfermedad inflamatoria intestinal..... 53**

Autores: Adriana Álvarez Nonay, Inés Mendoza Acosta.

Revisora: María Blanco Crespo. Hospital Universitario de Guadalajara.

**Terapias biológicas en leucemia linfocítica crónica ..... 69**

Autores: José Marco del Río, Francisca Sánchez Rubio.

Revisor: Esther Domingo Chiva. Gerencia de Atención Integrada de Albacete.

**Terapias biológicas en esclerosis múltiple..... 83**

Autores: Julia Sánchez Gundín, Marta Llorente Serrano, Inmaculada Martín Niño.

Revisor: Amparo Flor García. Hospital Virgen de la Luz, Cuenca.

**Terapias biológicas en carcinoma colorrectal metastásico..... 95**

Autores: Isabel Benet Giménez, Miguel Ángel Mallo Yáñez.

Revisor: Pilar Vicente Sánchez. Hospital General Universitario de Ciudad Real

**Terapias biológicas en psoriasis y artritis psoriásica..... 107**

Autores: María Díaz Rangel e Ismael Pérez Alpuente.

Revisor: María Rosa Ortiz Navarro. Gerencia de Atención Integrada de Albacete.

**Terapias biológicas en cáncer de mama metastásico ..... 121**

Autores: María del Mar Alañón Pardo, Abraham David Sánchez Cadena.

Revisor: Vera Lucía Áreas del Águila. Hospital General Universitario de Ciudad Real.

**Terapias biológicas en melanoma metastásico ..... 137**

Autores: Patricia Nieto-Sandoval Martín de la Sierra, M<sup>a</sup> Teresa Gómez Lluch, Clara Notario Dongil.

Revisor: Natalia Andrés Navarro. Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan.

# Terapias biológicas en hipercolesterolemia

## 1. INTRODUCCIÓN

El colesterol es un esteroide (lípidos) que se encuentra en los tejidos corporales y en el plasma sanguíneo de los vertebrados. Es un derivado del ciclopentanoperhidrofenantreno<sup>1, 9</sup> y su estructura química se puede representar de dos formas:  $C_{27}H_{46}O$  /  $C_{27}H_{45}OH$ .

Aunque el aumento de los niveles de colesterol está relacionado con un mayor riesgo de sufrir un evento cardiovascular (CV), es una molécula fisiológica necesaria para la realización de numerosas funciones, principalmente, estructural, formando parte de las membranas celulares y regulando sus propiedades físico-químicas, en particular la fluidez. Es precursor de una gran cantidad de moléculas: vitamina D, esencial para el metabolismo del calcio, hormonas sexuales y esteroideas, precursor de sales biliares, siendo la formación de ácidos biliares la principal vía de degradación del colesterol en los animales. Además, el colesterol puede incorporarse a la estructura de las lipoproteínas participando en el transporte y en la regulación del metabolismo de los lípidos existiendo tres tipos: lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), de baja densidad (LDL: transportan el colesterol de la dieta hacia los tejidos extrahepáticos) y de alta densidad (HDL: retirar el exceso de colesterol de las células extrahepáticas hacia el hígado)<sup>9</sup>.

A la alteración de la regulación del metabolismo del colesterol y a la presencia de colesterol en sangre por encima de los niveles considerados normales se define como hipercolesterolemia. Dichos niveles se encuentran determinados por factores hereditarios y dietéticos, junto a otros relacionados con la actividad física.

Valores de colesterol normales<sup>4</sup>:

<b>Colesterol total</b>	Hasta 200 mg/dl
<b>cLDL</b>	Hasta 130 mg/dl. En determinados países se aconseja que debe ser <100 mg/dl
<b>cHDL</b>	En mujeres >45 mg/dl y en varones >35 mg/dl

cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad.

## 1.1 SINTOMAS

La hipercolesterolemia no tiene síntomas físicos hasta que se produce un evento cardiovascular (CV) como consecuencia.

### Tipos:

1. *Primaria:* derivada de problemas en los sistemas transportadores del colesterol y factores genéticos.
2. *Secundaria:* el aumento de colesterol se asocia a ciertas enfermedades hepáticas, endocrinas y renales.

Existen numerosos trastornos que pueden ocasionar hipercolesterolemias graves, en la mayoría están implicados factores genéticos. Se nos presentan tres formas<sup>2</sup>:

- A. *Hipercolesterolemia familiar:* trastorno grave ocasionado por mutaciones en el gen receptor de las lipoproteínas (LP) de baja densidad que transportan el colesterol. Afecta 1/500 personas. Los pacientes heterocigóticos sólo tienen la mitad del número normal de receptores LDL (r-LDL). En estos casos el nivel de colesterol se sitúa entre los 300-500 mg/dl. En la forma homocigótica se da una ausencia casi total de receptores LDL. Se da en 1/1.000.000 de personas y presentan una concentración de colesterol que oscila entre 700-1.200 mg/dl.
- B. *Hipercolesterolemia poligénica grave:* nivel elevado de cLDL causado por factores genéticos y ambientales. Cerca del 7% de los familiares de primer grado de pacientes con una hipercolesterolemia poligénica presentan concentraciones importantes de cLDL (>220 mg/dl).
- C. *Hipercolesterolemia familiar combinada:* los niveles de colesterol y/o de triglicéridos (TGs) están muy elevados. Se desconoce si la causa se encuentra en uno o varios factores genéticos. No existen rasgos clínicos que permitan diagnosticarla. El colesterol total se sitúa entre los 250-350 mg/dl.

## 1.2 DIAGNOSTICO

Junto con la exploración física y la determinación de los niveles de colesterol en sangre se deben determinar los factores que influyen en su aumento: la dieta, administración de un

fármaco, presencia de alguna enfermedad, y los factores genéticos y de riesgo que favorecen el desarrollo de enfermedades coronarias asociadas a la hipercolesterolemia<sup>3</sup>.

## 2. TRATAMIENTO

Las concentraciones de colesterol están determinadas por múltiples factores genéticos y factores ambientales (fundamentalmente los hábitos alimentarios).

El objetivo fundamental del tratamiento es la obtención de un adecuado control que pueda traducirse en una reducción del riesgo cardiovascular (RCV) que se obtiene mediante cálculos cualitativos o cuantitativos: los cualitativos se basan en la suma de factores de riesgo y clasifican al individuo en riesgo leve, moderado y alto riesgo; los cuantitativos reflejan un número que es la probabilidad de presentar un evento cardiovascular en un determinado tiempo; la forma de cálculo es a través de programas informáticos, basados en ecuaciones de predicción de riesgo, o las llamadas tablas de riesgo cardiovascular. Las más utilizadas están basadas en la ecuación de riesgo del estudio de FRAMINGHAM<sup>1</sup> que emplea un método de puntuación en base a las siguientes variables: edad (35-74 años), sexo, cHDL, colesterol total, presión arterial sistólica, tabaquismo (sí/no), diabetes (sí/no) e hipertrofia ventricular izquierda (HVI) (sí/no); con ello podemos calcular el riesgo coronario a los 10 años que incluye: angina estable, infarto de miocardio, (IAM) y muerte coronaria<sup>11</sup>.

En función de este RCV se establecen distintos objetivos terapéuticos, siendo el objetivo fundamental del tratamiento la obtención de un adecuado control que pueda traducirse en una reducción del RCV:

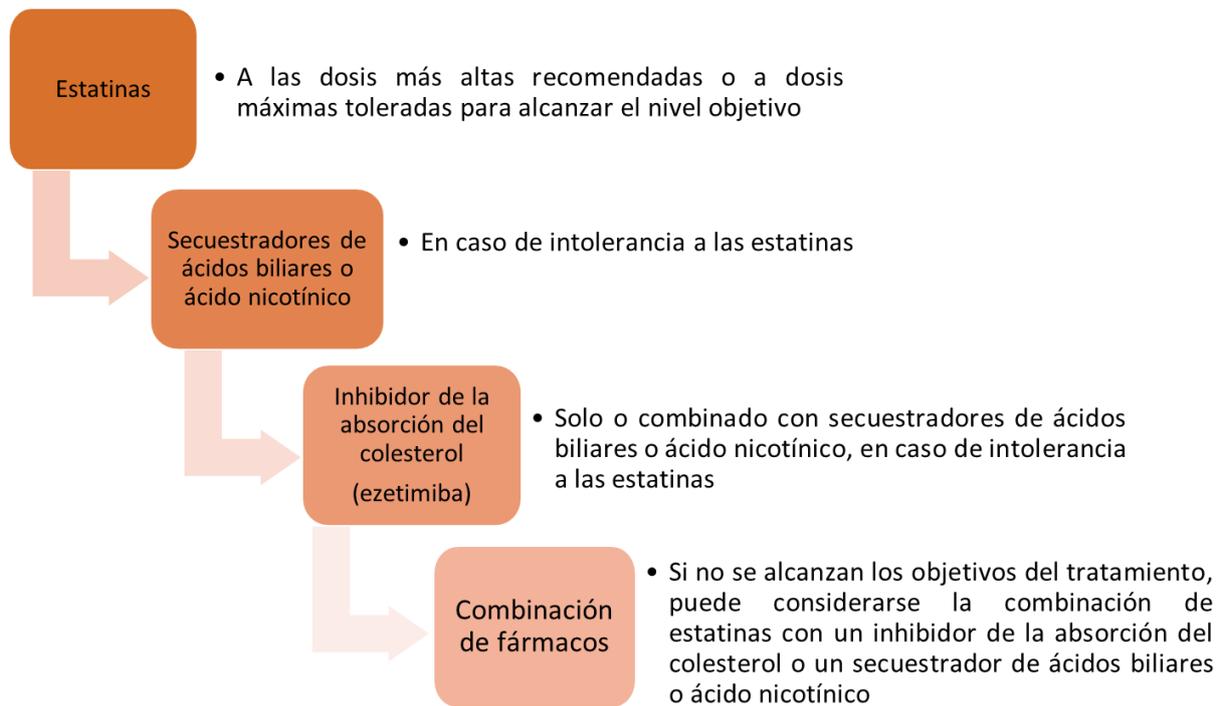
- ✓ Pacientes con muy alto RCV: alcanzar un c-LDL <70 mg/dl (aplicable a los que basalmente tengan un c-LDL >135 mg/dl). De forma alternativa, y si el c-LDL basal está entre 70-135 mg/dl, debe obtenerse una reducción del mismo de al menos un 50%, lo que debe dar unos valores finales tras el tratamiento de 35-68 mg/dl.
- ✓ Pacientes con alto RCV: alcanzar un c-LDL <100 mg/dl (aplicable a los pacientes con c-LDL basal > 200 mg/dl), o, si su valor basal está entre 100-200 mg/dl, alcanzar una reducción del mismo de al menos un 50%, lo que daría unos valores finales de 50-100 mg/dl de c-LDL.
- ✓ Pacientes de RCV bajo o moderado: alcanzar un c-LDL <115 mg/dl.

### a) Tratamientos previos a las nuevas terapias

Existen cuatro grupos farmacológicos:

- A. *Estatinas*<sup>8, 9</sup>: reducen la síntesis de colesterol en el hígado mediante la inhibición de la actividad de la HMG-CoA reductasa. Han demostrado, en ensayos clínicos (EECC), una reducción significativa de la morbimortalidad cardiovascular en prevención tanto primaria como secundaria, además de atenuar la progresión o incluso promover la regresión de la aterosclerosis coronaria.
- B. *Secuestradores de ácidos biliares*<sup>10</sup>: la colestiramina y el colestipol, son resinas que se unen a los ácidos biliares. Al unirse, previenen su entrada en la sangre evitando que gran cantidad de ácidos biliares circule por el sistema enterohepático. Estos fármacos, en EECC, han demostrado eficacia en la reducción del cLDL, en la incidencia de eventos CV en pacientes hipercolesterolémicos.
- C. *Inhibidores de la absorción del colesterol*<sup>11</sup>: ezetimiba: inhibe la absorción intestinal del colesterol de procedencia biliar o de la dieta, reduce la cantidad de colesterol lipoproteico que llega al hígado y aumenta la actividad de los receptores LDL que a su vez aumenta el aclaramiento de LDL de la sangre. Puede utilizarse como tratamiento de segunda línea asociado a estatinas cuando el objetivo terapéutico no se alcance con las dosis máximas toleradas de éstas o en pacientes con intolerancia o contraindicaciones a estas.
- D. *Ácido nicotínico*<sup>10</sup>: amplio efecto modulador de los lípidos, aumenta el cHDL en un 25%, dependiendo de la dosis, reduce el cLDL en un 15-18% y los TG en un 20-40%. Se utiliza fundamentalmente en pacientes con valores bajos de cHDL, (hiperlipemia mixta). Se puede utilizar en combinación con estatinas.
- E. *Combinaciones de fármacos*<sup>10</sup>: aunque en muchos pacientes las concentraciones de c-LDL objetivo pueden alcanzarse con monoterapia, en pacientes con riesgo alto o concentraciones de c-LDL muy elevadas necesitan tratamiento adicional.

Estatinas y secuestradores de ácidos biliares	La adición de un secuestrador de ácidos biliares a una estatina ofrece una reducción adicional del cLDL de un 10-20%.
Estatinas e inhibidores de la absorción del colesterol	La combinación de ezetimiba con una estatina consigue una reducción adicional del cLDL de un 15-20%.

Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia.**b) Nuevas terapias actuales en la era de los biológicos<sup>5, 6</sup>:**

Recientemente se han incorporado nuevos fármacos al arsenal terapéutico. Son los anticuerpos monoclonales inhibidores de la PCSK9 (proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9), y que hasta el momento están demostrando una gran efectividad en pacientes con hipercolesterolemia grave de difícil manejo. En la actualidad están disponibles: evolocumab y alirocumab.

Ambas moléculas han sido sintetizadas mediante tecnología de ADN recombinante a partir de anticuerpos monoclonales (IgG2 e IgG1 respectivamente) de origen humano en células de ovario de hámster chino y actúan mediante unión selectiva a PCSK9, evitando que esta proteína circulante se una al r-LDL en la superficie de células hepáticas e impidiendo su degradación. El r-LDL es el principal receptor que elimina la LDL circulante, por lo que se producirá una reducción del c-LDL en suero.

Las indicaciones aprobadas hasta la fecha no son estrictamente iguales para ambos fármacos:

Alirocumab ha sido autorizado para pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria o dislipemia mixta, como tratamiento complementario a la dieta en combinación con una estatina o una estatina con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes que no

consiguen alcanzar sus objetivos de cLDL con la dosis máxima tolerada de estatinas, o bien en monoterapia o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes con intolerancia o contraindicación a las estatinas. La dosis inicial habitual de Alirocumab es de 75 mg administrada por vía subcutánea (sc) cada 2 semanas. Los pacientes que requieran una mayor reducción del cLDL (>60%) podrán empezar con 150 mg administrados por vía sc cada 2 semanas.

Evolocumab, por su parte, además de tener la anterior indicación, ha sido autorizado en pacientes a partir de 12 años de edad con hipercolesterolemia familiar homocigótica (HFHo), en combinación con otros hipolipemiantes. La dosis recomendada en pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipemia mixta es de 140 mg cada dos semanas o de 420 mg una vez al mes; ambas han demostrado ser equivalentes. En pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica se recomiendan 420 mg/mes, que puede ajustarse a 420 mg cada 2 semanas si no obtenemos una respuesta clínica significativa.

Aunque hasta el momento no existen estudios que comparen ambos fármacos entre sí, los resultados obtenidos en los ensayos pivotaes comparando frente a placebo y/o frente a ezetimiba demuestran que:

- ✓ Alirocumab redujo la cLDL a las 24 semanas un 50% respecto a datos basales; entre un 39% y un 62% más que con placebo y aproximadamente un 30% más que con ezetimiba<sup>6</sup>.
- ✓ Evolocumab (a las dos pautas posológicas estudiadas) dio lugar a disminuciones de cLDL en la semana 12 estadísticamente significativas, frente a placebo y frente a ezetimiba, consiguiendo reducciones entre un 57% y un 74% mayor que con placebo y un 38% y un 46% mayor que con ezetimiba<sup>5</sup>.

El perfil de seguridad de ambos fármacos se evaluó con los efectos adversos notificados durante la realización de los ensayos clínicos. En el caso de evolocumab los más frecuentes fueron nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior y dolor de espalda, mientras que alirocumab provocó en el mayor porcentaje de los casos reacción en el punto de inyección y mialgias.

### **c) Posicionamiento actual<sup>5,6</sup>**

Evolocumab y alirocumab son los primeros inhibidores selectivos de PCSK9 autorizados en adultos con hiperlipemia e hipercolesterolemia familiar hereditaria en los que no se consigue reducir adecuadamente los niveles de cLDL con dosis máxima tolerada de estatinas con o

sin otros hipolipemiantes. Ambos presentan un perfil de eficacia parecido en cuanto a reducción de cLDL y a priori un balance de beneficio-riesgo positivo en aquellos pacientes en los que el tratamiento con estatinas o estatinas asociadas a ezetimiba no es posible por intolerancia o por riesgo para el paciente. Ambos fármacos añaden valor y buenos resultados en términos de reducción lipídica, y son por tanto un paso más dentro del arsenal terapéutico de anticolesterolémicos. Sin embargo, la principal incertidumbre derivada del uso de los anticuerpos monoclonales para la hipercolesterolemia hasta el momento es, que la mayoría de los EECC se centran en el estudio de la eficacia utilizando como variable principal la reducción de parámetros lipídicos sin predecir si existe reducción de la morbilidad cardiovascular y mortalidad.

Por ello, su uso se considerará preferente en las situaciones clínicas de alto riesgo cardiovascular asociadas a elevaciones importantes de cLDL en las cuales las opciones de tratamiento son muy limitadas siempre asociado a una dieta baja en grasas y a la dosis máxima tolerada de estatinas.

Además, es importante considerar que no van a ser primera opción en esta patología y que la decisión de iniciar tratamiento con cualquiera de los anticuerpos anti-PCSK9 se ha de realizar de acuerdo a un protocolo que recoja, al menos, la necesidad de establecer un diagnóstico previo de HFHo o HFHe (evolocumab y alirocumab respectivamente) o enfermedad cardiovascular establecida, y la imposibilidad de recibir estatinas para el adecuado control de la prevención de la enfermedad cardiovascular.

Dado que las estatinas, a diferencia de otros hipolipemiantes, han demostrado reducir la morbi-mortalidad cardiovascular, siempre que sea posible se mantendrá el tratamiento con la dosis máxima tolerada por el paciente. La intolerancia a estatinas deberá considerar al menos el tratamiento previo con tres estatinas.

### 3. CASO CLÍNICO

Mujer, 48 años, peso 69 kg, IMC 25,41 diagnosticada de HFHo (confirmada en estudio genético en 2013) a los 11 años de edad, con cifras de colesterol total: 500 mg/dl y cLDL: 350 mg/dl. La paciente comenzó tratamiento con ezetimiba 10 mg en el desayuno, y posteriormente, se le añadió rosuvastatina 20 mg en la cena, además de ejercicio y dieta de dislipemia que cumple adecuadamente. Con mala respuesta al tratamiento pautado.

La paciente presenta hipertensión arterial (134/76) y es fumadora de 10 cigarros/día. Como antecedentes personales: su padre, hija, hermana y dos sobrinos presentan hipercolesterolemia. Según la escala FRAMINGHAM nuestra paciente presentaría un RCV moderado a

10 años, pero hay que tener en cuenta la limitación de esta escala en cuanto a colesterol total (el último escalón es  $\geq 280$  mg/dl cuando nuestra paciente presenta 500 mg/dl).

Desde que está en seguimiento por el Servicio de Endocrinología, se va incrementando paulatinamente la dosis de rosuvastatina hasta una dosis máxima: 40 mg en la cena, sin conseguir normalizar niveles de colesterol (cLDL: 343 mg/dl llegando a alcanzar cifras de 543 mg/dl) a pesar de excelente cumplimiento del mismo, dieta y ejercicio.

Dado que no se espera control adecuado de la enfermedad solo con estatinas y ezetimiba y al tratarse de una paciente con HFHo, se propone iniciar tratamiento con evolocumab. La paciente firma consentimiento informado tras explicarle en que consiste el tratamiento y posibles efectos. Comienza en febrero de 2016 con una pauta de 420 mg cada 30 días (3 inyecciones en total: 1 cada 10 minutos en un intervalo total de 30 minutos administrados sc en abdomen o muslo) además continúa tratamiento con rosuvastatina 40 mg por las noches, ezetimiba 10 mg en la mañana y dieta y ejercicio como hasta el momento.

Se realizaron análisis y seguimiento por parte del Servicio de Endocrino al mes y al trimestre para observar niveles de colesterol:

	<b>Al mes</b>	<b>A los tres meses</b>
<b>Colesterol (110-230) mg/dl</b>	242	208
<b>Colesterol-HDL (35-65) mg/dl</b>	47	53
<b>Colesterol-LDL (130-160) mg/dl</b>	161	136

Buena tolerancia al tratamiento con evolocumab por el momento. No infecciones respiratorias. Tiene dolores articulares, no mialgias.

### **DISCUSIÓN**

Puesto que la paciente padece HFHo ha sido tratada siendo tratada con dosis máxima de estatinas asociado a ezetimiba, además de ejercicio y dieta de dislipemia sin obtener resultados, y además de presentar dislipemia mixta, era la candidata perfecta para iniciar tratamiento con evolocumab ya que según la ficha técnica estas son las dos indicaciones para las que está autorizado evolocumab.

En cuanto a la interacción que pueda existir entre evolocumab y otros medicamentos no hay estudios formales, salvo la interacción farmacocinética entre las estatinas y evolocumab, aunque no es necesario ajustar la dosis de estatinas cuando se utilizan en combinación con evolocumab.

Hasta el momento, la paciente ha presentado buena tolerancia al tratamiento, solo presentando artralgia dentro de las posibles reacciones adversas conocidas en ensayos previos.

Al igual que los resultados de los EECC previamente comentados, la paciente logró reducir a las 12 semanas el cLDL un 61%, al igual que se consiguió ir aumentando el cHDL y reducir el colesterol total. Aún así, la paciente tendrá que seguir acudiendo periódicamente a consultas para controlar niveles y ver si el fármaco sigue siendo eficaz en el tiempo.

Al ser farmacéuticos, tenemos un importante papel que ejercer de cara al seguimiento del paciente mediante el proceso de atención farmacéutica, haciendo especial hincapié en la formación del paciente: ¿Cómo se usa el medicamento? ¿Cuáles son las complicaciones derivadas de su utilización? ¿Qué hacer si aparece alguna reacción adversa?

Nuestra paciente lleva 420 mg una vez al mes lo primero es explicar que cada mes tendrá que pincharse tres jeringas cada una de las cuales contiene 140 mg. Esta medicación no se puede conseguir en la farmacia de la calle, por lo que tendrá que venir mensualmente a la farmacia del hospital a recogerla. Conservación en nevera (2-8 °C), protegidas de la luz y el día que vayan a emplearse tendrán que sacarse de la nevera para alcanzar temperatura ambiente y que sea menos molesta. Una vez conseguido, las tres jeringas tendrán que ser administradas en un intervalo de 30 minutos.

Se le explicó que debe realizar la administración en una zona limpiada con alcohol. Al ser tres inyecciones se recomienda hacerlo en diferentes zonas (zona externa del brazo, abdomen o muslo). Tras administración, tirar la jeringa en un contenedor para desechar objetos punzantes que facilitamos desde farmacia.

Se le comunican las reacciones adversas más frecuentes, aconsejándole que en el momento que observe alguna de ellas, se ponga en contacto con su médico. También puede aparecer enrojecimiento y dolor en la zona de inyección, habitual y por lo tanto explicarle que no tiene que alarmarse y esperar un tiempo en el cual suele desaparecer.

Es importante explicar al paciente el tipo de medicamento que va a empezar a utilizar y los hábitos saludables y las medidas higiénico-dietéticas que debe llevar a cabo como base para conseguir los objetivos deseados. Medidas tales como no fumar, seguir una dieta mediterránea (alto contenido en fibra), realizar ejercicio regularmente y moderar el consumo de alcohol.

Con todo ello, la primera consulta será imprescindible como punto de partida, pero será necesario seguir de manera continua al paciente para conseguir que la adherencia al tratamiento sea máxima, reforzar sus conocimientos y solucionar las posibles dudas y contratiempos que puedan ir surgiendo, más siendo un medicamento nuevo y por lo tanto de poca experiencia.

#### 4. BIBLIOGRAFÍA

1. Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a metaanalysis. *JAMA* 2008; 300:197–208.
2. Catapano AL, Pedersen TR, De Backer G. Averting a pandemic health crisis in Europe by 2020: what physicians need to know regarding cholesterol management. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14:340–5.
3. Ridker PM, Rifai N, Cook NR, Bradwin G, Buring JE. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *JAMA* 2005; 294:326–33.
4. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomized trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267–78.
5. Agencia española del medicamento y productos sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de evolocumab (Repatha®) en hipercolesterolemia. Marzo 2016. [Acceso: noviembre 2016]. Disponible en:  
<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-evolocumab-repatha.pdf>
6. Agencia española del medicamento y productos sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de alirocumab (Praluent®) en hipercolesterolemia. Abril 2016. [Acceso: noviembre 2016]. Disponible en:

<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-alirocumab-Praluent-hipercolesterolemia.pdf>

7. Lichtenstein AH. Thematic review series: patient-oriented research. Dietary fat, carbohydrate, and protein: effects on plasma lipoprotein patterns. *J Lipid Res* 2006; 47:1661–7.
8. Stanhope KL, Havel PJ. Fructose consumption: considerations for future research on its effects on adipose distribution, lipid metabolism, and insulin sensitivity in humans. *J Nutr* 2009; 139:1236S–41S.
9. Corsini A, Windler E, Farnier M. Colesevelam hydrochloride: usefulness of a specifically engineered bile acid sequestrant for lowering LDL-cholesterol. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16:1–9.
10. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwiderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008; 358: 1431–43.
11. Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB. An Updated coronary risk profile. A Statement for health professionals. *Circulation* 1991; 83: 356-62.



# Terapias biológicas en cáncer gástrico metastásico

Autores: Sara Domínguez Herencias, María Eugenia Pérez Margallo, Carlota Romero Martín

Revisor: Beatriz González Joga

Hospital Nuestra Señora del Prado, Talavera de Reina.

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1 ETIOLOGIA Y PATOGENIA

El cáncer gástrico (CG) se define como un crecimiento incontrolado de las células del estómago. Los tumores malignos pueden desarrollarse en cada una de las tres capas de la pared gástrica: mucosa, muscular y serosa<sup>1</sup>.

Existen diferentes tipos de CG desde el punto de vista anatomopatológico. De ellos, el 95% son adenocarcinomas gástricos (ACG), mientras que el resto corresponden a linfomas no Hodgkin, tumores del estroma gastrointestinal y tumores carcinoides<sup>1,2</sup>.

EL ACG se origina en las células de las glándulas de la mucosa y presenta dos tipos histológicos: intestinal y difuso<sup>2</sup>.

La etiología del ACG intestinal (diferenciado) está principalmente relacionada con factores ambientales, mientras que el ACG difuso (indiferenciado) depende de factores genéticos<sup>1,3</sup>.

Aunque son muchos los factores de riesgo que se asocian con el ACG, todavía no existen causas definidas para la mayoría de ellos. Es muy probable que la patogenia sea multifactorial.

#### a) Factores de riesgo

- Cirugía gástrica previa: en función del motivo de la cirugía y del tipo de técnica quirúrgica realizada.
- Gastritis crónica atrófica.
- Anemia perniciosa.

- Pólipos gástricos.
- Infección por *Helicobacter pylori*.
- Otros factores de riesgo: la producción endógena de nitrosaminas, la alta ingesta de compuestos nitrosados e irritantes, el hábito tabáquico y el bajo consumo de frutas y verduras, son asociados con mayor riesgo de padecer CG.

#### **b) Factores genéticos o familiares**

- Factores genéticos: en casos poco frecuentes. Por ejemplo, en el síndrome de CG difuso hereditario varios miembros de la familia desarrollan este tipo de cáncer por una mutación en un gen llamado cadherina.
- Factores familiares: la incidencia es 2-3 veces mayor en aquellas personas con varios familiares diagnosticados de CG, aunque no se identifique una alteración genética subyacente<sup>1</sup>.

### **1.2 EPIDEMIOLOGÍA**

El CG es el quinto tumor maligno más frecuente en el mundo con grandes diferencias geográficas en su incidencia<sup>1</sup>.

En España es la sexta causa de muerte, con una incidencia de 7,8 casos por 100.000 habitantes. Su presentación demográfica es heterogénea; destacan zonas de Castilla y León y Galicia con tasas de incidencia de las más altas de Europa. El riesgo de desarrollar un CG aumenta a partir de los 50 años y es máximo en la séptima década de la vida. Es dos veces más frecuente en varones que en mujeres<sup>1, 4</sup>.

### **1.3 DIAGNÓSTICO**

Los síntomas del ACG son inespecíficos, por lo que en la mayoría de los casos éstos aparecen cuando la enfermedad se encuentra en un estadio avanzado. El dolor epigástrico y la pérdida de peso son los dos síntomas más frecuentes. Otras manifestaciones pueden ser: plenitud gástrica precoz, disfagia, náuseas y vómitos, astenia, anorexia, sangrados digestivos y anemia.

Para diagnosticar el ACG se debe realizar:

- Historia clínica: enfermedades previas, antecedentes familiares y exploración física<sup>5</sup>.

- Analítica con hemograma, pruebas bioquímicas y marcadores tumorales. Los marcadores tumorales CEA, CA19.9, TAG72 son poco sensibles para su uso en el diagnóstico, pero sí han mostrado ser de utilidad como pronóstico y detección precoz de recidiva <sup>5,6</sup>.

- Endoscopia digestiva alta: prueba de elección con una sensibilidad mayor al 95% para la detección de ACG avanzados.

- Otras pruebas radiológicas<sup>1, 5</sup>.

#### 1.4 CLASIFICACIÓN Y PRONÓSTICO

La supervivencia a los 5 años del CG es de aproximadamente 20%. Sin tratamiento, la esperanza de vida para los cánceres avanzados con metástasis hepáticas es de 4-6 meses y 6 semanas para aquellos con metástasis peritoneal<sup>4</sup>.

La clasificación más empleada es el TNM propuesto por la American Joint Committee on cancer (AJCC) junto con la International Union against Cancer (UICC)

La TNM clasifica los tumores en función de la extensión del tumor primario (T), la afectación de los ganglios regionales (N) y la presencia de metástasis a distancia (M)<sup>7</sup>. Ver tabla 1.

En el CG, la T depende de la invasión en profundidad del tumor. Además, la categoría N3 se subdivide en 3a y 3b y la citología peritoneal positiva se considera M1.

Tabla 1: Clasificación TNM en Cáncer Gástrico<sup>7</sup>

<b>Estadío 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Estadío I A</b>	T1	N0	M0
<b>Estadío I B</b>	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
<b>Estadío II A</b>	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
<b>Estadío II B</b>	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
<b>Estadío III A</b>	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0

	T2	N3	M0
<b>Estadio III B</b>	T4b	N0	M0
	T4b	N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
<b>Estadio III C</b>	T4b	N2	M0
	T4b	N3	M0
	T4a	N3	M0
<b>Estadio IV</b>	Cualquier T	Cualquier N	Cualquier M

## 2. TRATAMIENTO

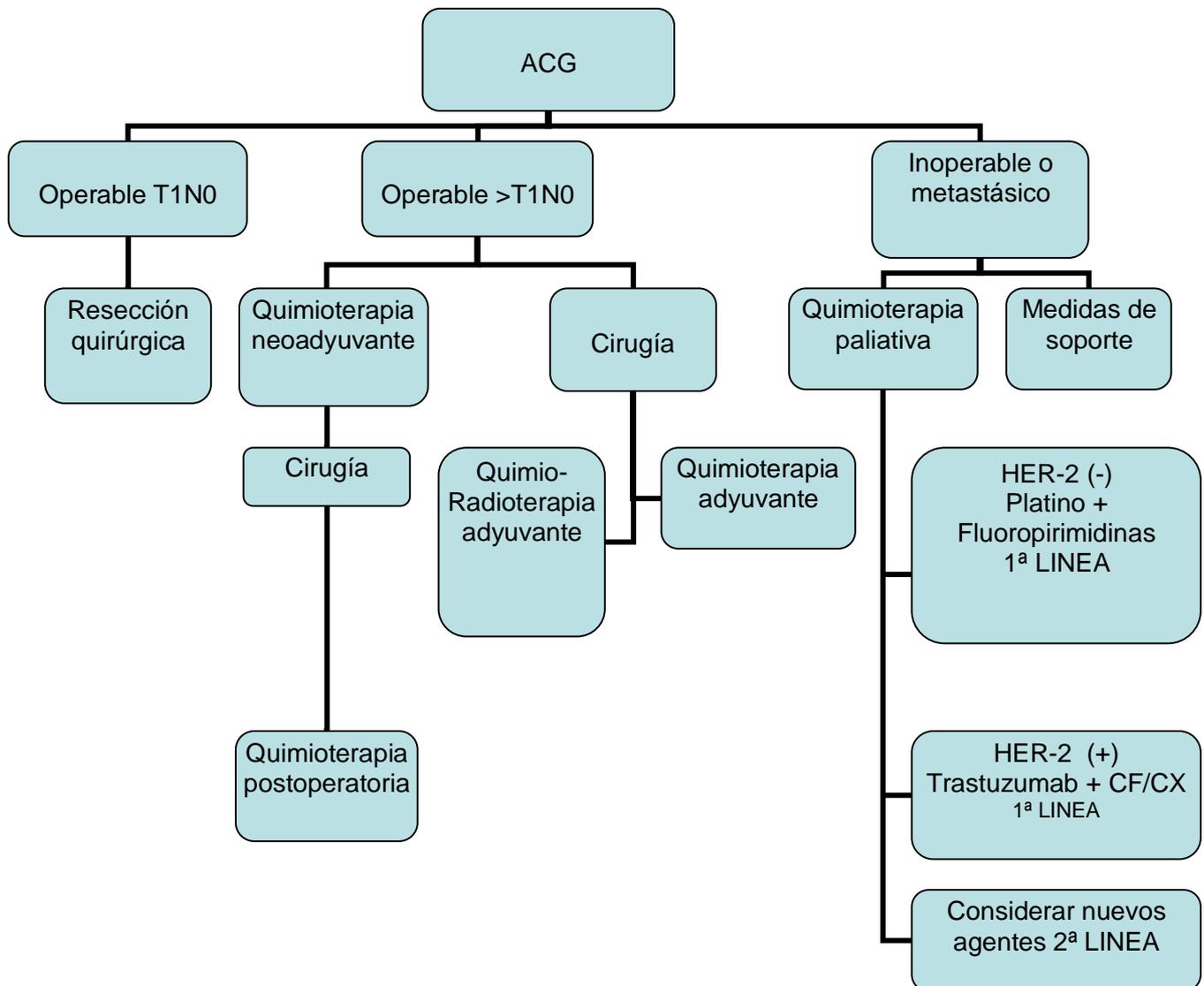


Figura 1: Algoritmo de tratamiento para el manejo de CG<sup>8</sup>

### a) Tratamientos previos del CG localmente avanzado, recurrente o metastásico a las nuevas terapias

El tratamiento sistémico sigue siendo la piedra angular en los tratamientos de CG localmente avanzado y metastásico<sup>4</sup>. Los objetivos de la quimioterapia en estos pacientes son paliar los síntomas, mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia.

Se dispone de varios agentes quimioterápicos (fluoropirimidinas, agentes de platino, taxanos, irinotecán) y anticuerpos monoclonales (trastuzumab y ramucirumab)<sup>10</sup>.

- **Primera línea de tratamiento**

De manera general, la quimioterapia en combinación produce mayores respuestas a costa de un aumento de la toxicidad. Por ello, los triplete se reservarán para aquellos pacientes que tengan un buen estado general.

En pacientes con CG HER-2 negativo, no existe un régimen estándar.

Diversos ensayos aleatorizados evidencian los esquemas de tratamiento ECF (epirubicina, cisplatino y fluorouracilo) y DCF (docetaxel, cisplatino y fluorouracilo) como estándares de primera línea.

Para los pacientes de edad avanzada o aquellos con un estado funcional deficiente, se pueden considerar como alternativas la monoterapia con capecitabina, irinotecán, taxanos o fluorouracilo más folinato.

Los pacientes que presentan CG con sobreexpresión de HER-2 son candidatos potenciales para la adición de trastuzumab al régimen quimioterápico. El CG de tipo intestinal sobreexpresa con más frecuencia HER-2<sup>10</sup>.

#### - Principales esquemas de primera línea de tratamiento para el CG avanzado, recurrente o metastásico (tablas 2 a 6)

Tabla 2: Esquema ECF<sup>12</sup>.

<b>ECF</b>	<b>Fármaco-dosis</b>	<b>Administración</b>
Cada 21 días	Epirubicina 50mg/m <sup>2</sup> IV	Día 1
	Cisplatino 60mg/m <sup>2</sup> IV	Día 1
	Fluorouracilo 200mg/m <sup>2</sup> /día perfusión continua.	Días 1-21

Tabla 3: Esquema DCF<sup>10</sup>

	<b>Fármaco-Dosis</b>	<b>Administración</b>
<b><u>DCF</u></b>  Cada 21 días	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> IV	Día 1
	Cisplatino 75 mg/m <sup>2</sup> IV	Día 1
	Fluorouracilo 750mg/m <sup>2</sup> /día perfusión continua	Día 1-5

Tabla 4: Esquema EOX<sup>11, 12</sup>

	<b>Fármaco-dosis</b>	<b>Administración</b>
<b><u>EOX</u></b>  Cada 21 días	Epirubicina 50 mg/m <sup>2</sup> IV	Día 1
	Oxaliplatino 130mg/m <sup>2</sup> IV	Día 1
	Capecitabina 625mg/m <sup>2</sup> /12h VO	Día 1-21

Tabla 5: Esquema EOF<sup>12</sup>

	<b>Fármaco-dosis</b>	<b>Administración</b>
<b><u>EOF</u></b>  Cada 21 días	Epirubicina 50 mg/m <sup>2</sup> IV	Día 1
	Oxaliplatino 130 mg/m <sup>2</sup> IV	Día 1
	Fluorouracilo 200mg/m <sup>2</sup> /día perfusión continua.	Días 1-21

Tabla 6: Esquema Trastuzumab<sup>12</sup>

	<b>Fármaco-dosis</b>	<b>Administración</b>
<b><u>Trastuzumab</u></b> (junto con quimioterapia: cisplatino + fluoropirimidina)	Inicio: 8 mg/kg -IV Mantenimiento: 6mg/kg - IV	Cada 21 días

- **Segunda línea de tratamiento**

No existe un enfoque estándar para el tratamiento de segunda línea tras el fracaso de la primera línea. Se debe tener en cuenta el performance status, comorbilidades, calidad de vida, preferencias del paciente, y tipo histológico<sup>10</sup>.

En segunda línea de tratamiento se utilizan los agentes quimioterápicos docetaxel, paclitaxel e irinotecán, con los que se obtienen resultados similares<sup>10</sup>. Puede afirmarse que el tratamiento de segunda línea en monoterapia mejora la supervivencia tanto con quimioterapia como con ramucirumab<sup>4</sup>.

Se recomienda el uso de otros agentes activos que no se hayan utilizado en la primera línea de tratamiento, ya sea en combinación o como agente único<sup>10</sup>.

Ensayos con docetaxel e irinotecán en monoterapia demostraron ventaja en supervivencia incluyendo pacientes con ECOG 2 (14-26%).

El tratamiento combinado de paclitaxel-ramucirumab con respecto a paclitaxel solo, mejora la mediana de la supervivencia global en 2,2 meses en pacientes con un CG avanzado en segunda línea con ECOG 0-1<sup>4</sup>.

Las guías NCCN posicionan a ramucirumab tanto en monoterapia como en combinación dentro de los regímenes preferentes en segunda línea en el tratamiento de CG<sup>12</sup>.

Esquemas de tratamiento en tablas 7, 8, 9 y 10.

Tabla 7: Esquema Ramucirumab/paclitaxel<sup>12</sup>

<b><u>Ramucirumab / paclitaxel</u></b>	<b>Fármaco-dosis</b>	<b>Administración</b>
Cada 28 días	Ramucirumab 8 mg/kg	Días 1 y 15
	paclitaxel 80mg/m <sup>2</sup>	Días 1,8 y 15

Tabla 8: Esquema Docetaxel<sup>12</sup>

<b><u>Docetaxel</u></b> Cada 21 días	Dosis: 75-100 mg/m <sup>2</sup>	Día 1
---	---------------------------------	-------

Tabla 9: Esquema Irinotecán<sup>12</sup>

<b><u>Irinotecán</u></b>	Dosis: 250 - 350 mg/m <sup>2</sup>	Cada 21 días
	Dosis 150 - 180 mg/m <sup>2</sup>	Cada 14 días
	Dosis 125 mg/m <sup>2</sup>	Día 1 y 8, ciclos de 21 días

Tabla 10: Esquema Ramucirumab<sup>12</sup>

<b><u>Ramucirumab</u></b>	Dosis: 8mg/kg	Cada 14 días
---------------------------	---------------	--------------

**b) Nuevas terapias actuales en la era de los biológicos:**

-Terapias dirigidas contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2):

Existe sobreexpresión del receptor del factor del crecimiento epidérmico (EGFR) en diferentes tipos de cáncer incluyendo el CG y está relacionado con una mayor invasión tumoral y peor pronóstico. Se presenta sobreexpresión de HER2 en un 18% de los tumores gástricos<sup>10</sup>.

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 recombinante dirigido contra HER2. Está indicado en combinación con capecitabina o fluorouracilo y cisplatino para el tratamiento de pacientes adultos con CG metastásico, HER2 positivo, que no hayan recibido un tratamiento previo para metástasis<sup>13</sup>.

El ensayo ToGA<sup>14</sup> en fase III evaluó la eficacia y seguridad de trastuzumab en pacientes con CG avanzado, metastásico y HER2 positivo. La adición de trastuzumab a cisplatino y capecitabina/fluorouracilo frente a la terapia convencional demostró aumentar significativamente la mediana de la supervivencia global (SG) (13,8 meses versus 11,1 meses). Además reveló que trastuzumab era bien tolerado y sin diferencias significativas en cuanto a efectos adversos y cardiotoxicidad. Con estos resultados, trastuzumab en combinación con quimioterapia se ha establecido como un tratamiento estándar en este tipo de pacientes<sup>14,15</sup>.

-Terapias dirigidas contra el factor del endotelio vascular (VEGF):

El aumento de VEGF está asociado a un mal pronóstico en pacientes con CG. La inhibición de receptor-2 del VEGF (VEGFR-2) reduce el crecimiento tumoral y la vascularización. La importancia de esta diana terapéutica se confirmó con ramucirumab en el ensayo REGARD,

en el que se mostró un beneficio de éste en la supervivencia tras progresión a primera línea de quimioterapia<sup>16</sup>.

Los principales datos de eficacia de ramucirumab proceden de dos estudios fase III<sup>16</sup>. En el estudio RAINBOW se estudió la combinación de ramucirumab y paclitaxel frente a placebo más paclitaxel<sup>4</sup>. La mediana de la SG fue de 9,63 meses frente a 7,36. La mediana de la supervivencia libre de progresión (SLP) con la combinación de ramucirumab y paclitaxel fue de 4,4 meses, frente a paclitaxel que fue de 2,9 meses<sup>4</sup>. El estudio REGARD<sup>16</sup> en el que se comparaba la actividad de ramucirumab frente a placebo demostró un beneficio en la supervivencia en aquellos pacientes con CG avanzado que hubieran progresado a la primera línea de quimioterapia para enfermedad avanzada. La mediana de SG en el grupo de ramucirumab fue de 5,2 meses versus 3,8 meses. En cuanto a la SLP se obtuvo una mediana de 2,1 meses para el tratamiento y 1,3 meses para el placebo<sup>16</sup>.

Otras terapias dirigidas contra el VEGF son bevacizumab, regorafenib, apatinib, sunitinib, sorafenib y aflibercept. Aún se requieren más ensayos clínicos que muestren su beneficio antes de considerarlos como parte del tratamiento estándar para el CG avanzado<sup>10</sup>.

El estudio AVAGAST<sup>17</sup> es un ensayo fase III que combina bevacizumab con capecitabina y cisplatino frente a placebo como primera línea de tratamiento para pacientes con CG avanzado. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos en la SG. La mediana de la SG fue de 12,1 meses en el brazo de bevacizumab más quimioterapia y 10,1 meses en el brazo placebo más quimioterapia (hazard ratio 0,87; IC al 95% 0,73 a 1,03; p=0,1002). En la SLP sí se obtuvieron resultados estadísticamente significativos de 6,7 meses versus 5,3 meses en el brazo del placebo<sup>17</sup>.

#### -Inhibidores del ligando de rapamicina en mamíferos: (I-mTOR):

En el estudio GRANITE-1<sup>19</sup> se reclutó a pacientes que habían recibido primera o segunda línea de tratamiento quimioterápico y se estudió la eficacia de everolimus frente a placebo. La SG obtenida en ambas ramas no aportaba diferencias significativas (5,4 meses versus 4,3) mientras que la SLP fue de 1,68 meses versus 1,41<sup>19</sup>. Actualmente se están desarrollando ensayos fase II y fase III de everolimus en combinación con paclitaxel, 5-FU, cisplatino, capecitabina y folinato<sup>10</sup>.

#### -Terapia dirigida contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR):

El beneficio de añadir anti- EGFR (cetuximab y panitumumab) en primera o segunda línea de tratamiento no se ha podido demostrar en ensayos fase II y III (EXPAND y REAL3)<sup>10,18,</sup>

-Terapia dirigida contra la proteína de muerte programada PD-1:

La proteína PD-1 se ha visto alterada en algunos tipos de CG. Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal que presenta actividad anti-PD1. En el ensayo fase Ib KEYNOTE-012 se estudió la eficacia y actividad de pembrolizumab en pacientes con CG que sobreexpresan PD-1. Los pacientes recibían dosis de pembrolizumab de 10 mg/kg cada 15 días durante 24 meses en monoterapia. En el ensayo participaron 39 pacientes obteniendo el 22% una respuesta clínica significativa y siendo la duración media de respuesta clínica de 24 semanas. El perfil de seguridad fue aceptable destacando como efectos adversos fatiga, hipotiroidismo y neuropatía periférica<sup>10</sup>.

Se están realizando otros ensayos en fases tempranas para estudiar otros anti-PD1 como nivolumab y avelumab.

**c) Posicionamiento actual:**

Ramucirumab está indicado en combinación con paclitaxel para el tratamiento de pacientes adultos con CG avanzado con progresión de la enfermedad tras quimioterapia previa con platino y fluoropirimidina y en monoterapia para pacientes que no toleren paclitaxel<sup>4</sup>.

Las guías NCCN sitúan tanto a ramucirumab en monoterapia como en combinación con paclitaxel dentro de los regímenes preferentes en segunda línea en el tratamiento del CG metastásico y localmente avanzado<sup>12</sup>.

En las guías ESMO se considera una alternativa en segunda línea en pacientes con ECOG 0-1, en base a que ramucirumab en monoterapia consigue un aumento de supervivencia semejante a la quimioterapia en segunda línea, mientras que ramucirumab en asociación con paclitaxel logra una supervivencia comparable a paclitaxel en monoterapia<sup>8</sup>.

Aunque el perfil de toxicidad de ramucirumab parece manejable respetando las recomendaciones de la ficha técnica, hay que insistir, al igual que con otros tratamientos de estas características, en una especial precaución en el uso del fármaco en pacientes con insuficiencia hepática. Los efectos adversos más frecuentes fueron astenia, hipertensión, leucopenia, neutropenia y epistaxis. Existe gran incertidumbre en lo que se refiere a la seguridad en pacientes con comorbilidades y ECOG>1 ya que son poblaciones que no se han incluido en los ensayos.

El informe de posicionamiento terapéutico de ramucirumab en CG publicado por la Agencia Española del Medicamento en 2015 concluye, en base al impacto presupuestario calculado para su comercialización, así como un análisis coste efectividad incremental, que sólo se

podría considerar la utilización de ramucirumab en pacientes ECOG 0-1 y que no hayan recibido taxanos en la primera línea (asociado a paclitaxel) y en pacientes ECOG 0-1 no candidatos a quimioterapia (ramucirumab en monoterapia), siempre que se garantice que el coste efectividad en la práctica es adecuado<sup>4</sup>.

### 3. CASO CLÍNICO

#### a) Motivo de ingreso

Paciente remitido desde consulta de Medicina Interna para realización de endoscopia por malestar epigástrico desde hace unos tres meses y pérdida de peso importante. Tras la realización de la prueba se objetiva tumoración gástrica en el tercio distal del estómago y se solicita estudio de extensión para clasificar dicho tumor.

#### b) Antecedentes personales

Varón de 76 años, sin alergias conocidas, ECOG 1, ex-enólico (en abstinencia desde hace 25 años), con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), hepatitis enólica en remisión completa e hipertrofia benigna de próstata. Intervenido de hernia inguinal y cataratas en ambos ojos.

#### c) Evolución clínica y tratamiento

Previo a plantear tratamiento se realiza ecoendoscopia con los siguientes hallazgos: neoplasia gástrica antral (estadio T4) y adenopatías intraabdominales y mediastínicas (estadio N2) correspondiendo a un estadio IV. Se remite muestra a Anatomía Patológica que clasifica el tumor como ACG de tipo difuso HER 2 negativo.

Tras plantear el caso en sesión oncológico / quirúrgica, y por tratarse de un paciente con buen estado general, se decide administrar quimioterapia neoadyuvante según esquema EOX cada 21 días (epirubicina 50 mg/m<sup>2</sup> día 1, oxaliplatino 130 mg/m<sup>2</sup> día 1 y capecitabina 625 mg/m<sup>2</sup> cada 12 horas los 21 días). El paciente recibe 3 ciclos con buena respuesta y después se lleva a cabo gastrectomía subtotal con intención paliativa.

Posteriormente, se continúa con la quimioterapia hasta completar 8 ciclos según el citado esquema. El paciente desarrolla toxicidad hematológica grado 3 requiriendo transfusiones de concentrados de hematíes, por lo que se reduce la dosis un 20% desde el segundo ciclo. Se solicita reevaluación a los tres meses con tomografía computarizada y tomografía con emisión de positrones, y se aprecia crecimiento de adenopatías abdominales y mediastínicas, por lo que se propone iniciar segunda línea de tratamiento según esquema

paclitaxel-ramucirumab cada 28 días (paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> días 1,8 y 15 y ramucirumab 8 mg/kg días 1 y 15).

En la actualidad, el paciente ha recibido 3 ciclos de paclitaxel-ramucirumab. En el segundo ciclo la analítica muestra neutropenia (neutrófilos totales: 1600/microlitro) e hipofosfatemia (P: 1,8 mg/dl). Se pautan 3 dosis de filgrastim 30 MU/0,5 ml por vía subcutánea y fosfato monosódico 3,56 g/24 h por vía oral. En el tercer ciclo, el paciente refiere presentar astenia y pérdida de apetito, y la analítica muestra neutropenia de nuevo (neutrófilos: 1300/microlitro) y déficit proteico (5,7 g/dl) con hipoalbuminemia (3,3 g/dl). Se pautan nuevamente 3 dosis de filgrastim 30 MU/0,5 ml y suplemento normoproteico/normocalórico cada 12 horas. Además el paciente presenta tos, diarrea y una leve epistaxis. El médico prescribe codeína 28,7 mg/8h, y loperamida 2 mg si precisa por diarrea.

#### **d) Discusión**

El paciente es diagnosticado de ACG tipo difuso, menos frecuente que el tipo intestinal, pero más agresivo y con un peor pronóstico. El paciente presentó dolor epigástrico y pérdida de peso, los síntomas más frecuentes del CG. Como la sintomatología del CG es inespecífica, contribuye a que la enfermedad sea diagnosticada en estadio avanzado.

El consumo de alcohol se asocia a mayor riesgo de padecer CG, aunque algunos autores no ven una relación clara, y algún estudio incluso postula un efecto protector<sup>5</sup>.

El diagnóstico se basó en endoscopia y ecoendoscopia, pruebas reflejadas en las guías. Se recomienda la evaluación sistemática de HER2 al diagnóstico de la enfermedad metastásica.

Los principales objetivos del tratamiento del CG en estadios avanzados son aumentar la calidad de vida del paciente y prolongar su supervivencia<sup>4</sup>.

Las guías internacionales recomiendan administrar quimioterapia paliativa. Aunque la resección del tumor en muchos casos no se aconseja, pueden considerarse operables algunos pacientes con enfermedad avanzada tras una buena respuesta a la terapia sistémica<sup>20</sup>.

A pesar de que no hay un tratamiento estándar en primera línea, la combinación de cisplatino y 5-fluorouracilo normalmente forma parte del tratamiento inicial. El cisplatino puede sustituirse por oxaliplatino y el 5-fluorouracilo por capecitabina sin comprometer la eficacia<sup>4</sup>. Las últimas guías contemplan como neoadyuvancia el régimen ECF (epirrubina, cisplatino y 5-fluorouracilo) o sus modificaciones, como es nuestro caso<sup>2</sup>.

En la segunda línea de tratamiento, ramucirumab está indicado en aquellos pacientes que han progresado a una quimioterapia previa con platino y una fluoropirimidina. Se puede combinar con paclitaxel (estudio RAINBOW) o en monoterapia cuando el paclitaxel está contraindicado (estudio REGARD)<sup>21</sup>. Ramucirumab en combinación con paclitaxel aumenta modestamente la supervivencia frente a paclitaxel en pacientes que no han recibido taxanos en primera línea y que tienen un ECOG de 0-1<sup>4</sup>.

Si bien el perfil de seguridad de ramucirumab es tolerable, dentro de los efectos adversos más frecuentes se encuentran fatiga, astenia, neutropenia, leucopenia, diarrea, epistaxis o hipertensión. El paciente descrito presenta cuatro de ellos, requiriendo medidas correctoras<sup>21</sup>.

Actualmente el paciente ha mejorado sintomáticamente y lleva cuatro meses de tratamiento con ramucirumab-paclitaxel. En el estudio RAINBOW, la mediana de SG fue de 9,6 meses para ramucirumab- paclitaxel , y la mediana de SLP fue de 4,4 meses, por lo que habrá que esperar para ver si el paciente mejora o no los resultados de este estudio.

Como reflexión final, ramucirumab en combinación con paclitaxel aumenta modestamente la supervivencia frente a paclitaxel en pacientes que no han recibido taxanos en primera línea con un ECOG de 0-1, por lo que debe restringirse a estos pacientes. Existe incertidumbre sobre su uso en pacientes HER2 positivos, y tiene un perfil de efectos adversos manejable.

#### 4. BIBLIOGRAFÍA

1. SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. Madrid: SEOM; 2002 [actualizado 11 May 2015; acceso 20 Sept 2016]. Disponible en: <http://www.seom.org/es/info-sobre-el-cancer/estomago?start=6#content>
2. Mostacero S, Ferrández A. Cáncer gástrico. Medicine [Internet]. 2012 [acceso 22 Sept 2016]; 11(3):149-157. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541212702779>
3. ACS: American Cancer Society [Internet]. [acceso 26 Sept 2016]. Disponible en: <http://www.cancer.org/cancer/stomachcancer/index>
4. AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de ramucirumab (Cyramza®) en cáncer gástrico [Internet]. España; 2015 [acceso 29 Sept 2016]. Disponible en:

- <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ramucirumab-Cyramza.pdf>
5. Fisterra.com. Cáncer de estómago [Internet]. La Coruña: Fisterra; 1990 [actualizado 21 Mar 2013; acceso 26 Sept 2016]. Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias-clinicas/cancer-estomago/>
  6. Corte Z, Casado MM, Augé JM, Filella X, Escudero JM, Molina V, Molina R. Marcadores tumorales en neoplasias gástricas [Internet]. Barcelona: Laboratorio de Bioquímica y Genética Molecular del Hospital Clinic [actualizado 31 Enero 2010; acceso 10 Oct 2016]. Disponible en: [http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/0/1756/45/00450052\\_LR.pdf](http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/0/1756/45/00450052_LR.pdf)
  7. Rodríguez JM, Sasako M, Osorio J. TNM 7a edición 2009 (UICC/AJCC) y Clasificación Japonesa 2010 en Cáncer Gástrico. Hacia la simplicidad y estandarización en el manejo del cáncer gástrico. Ciresp [Internet]. 2011 [acceso 26 Sept 2016]; 89 (5): 275-281. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-espanola-36-articulo-tnm-7-a-edicion-2009-uicc-ajcc--S0009739X10004434?redirectNew=true>
  8. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold A. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol [Internet]. 2016 [citado 26 Sept 2016]; 27 (suppl 5): 38-49.
  9. Earle C, Mamon H. Adjuvant and neoadjuvant treatment of gastric cancer. [Monografía en Internet]. Uptodate; 2016 [acceso 3 de octubre de 2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
  10. Bendell J, H Yoon H, Fidias P. Systemic therapy for locally advance unresectable and metastatic esophageal and gastric cancer. [Monografía en Internet]. Uptodate; 2016 [acceso 3 de octubre de 2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
  11. Kuehr T, Thaler J, Woell E. Chemotherapy protocols 2016. Vol 1. 17a ed. Innsbruck: Klinikum Wels-Grieskirchen; 2016.
  12. NCCN: National Comprehensive Cancer Network [Internet]. Fort Washington: NCCN; 2016 [actualizado 23 Mar 2015; acceso 3 Oct 2016] Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp#gastric](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#gastric)
  13. AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica Herceptin® [Internet]. Alemania: Roche Pharma AG. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima>
  14. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2- positive advanced

- gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2010 [acceso 13 sept 2016]; 376:687–697. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20728210>
15. Bilici A. Treatment options in patients with metastatic gastric cancer: Current status and future perspectives. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014 [acceso 26 sept 2016]; 20(14): 3905-3915. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4768187/>
  16. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. [Internet]. 2014 [acceso 10 sept 2016];383: 31-39. Disponible en: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(13\)61719-5/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(13)61719-5/abstract)
  17. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park SR. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2011 [acceso 10 sept 2016];29:3968-3976. Disponible en: <http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/jco.2011.36.2236>
  18. Lordick F, Kang YK, Chung HC, Salman P, Oh SC. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet] 2013 [acceso 10 sept 2016];14: 490-499 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23594786>
  19. Ohtsu A, Ajani JA, Bai Y, Bang Y, Chung H, Pan H et al. Everolimus for Previously Treated Advanced Gastric Cancer: Results of the Randomized, Double-Blind, Phase III GRANITE-1 Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013 [acceso 10 sept 2016]; 31:3935-3943. Disponible en: <http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/jco.2012.48.3552>
  20. ESMO: European Society for Medical Oncology [Internet]. Vignanello-Lugano: ESMO; 2015 [actualizado 1 Oct 2016; acceso 10 Oct 2016]. Disponible en: <http://www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers>
  21. AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica Cyramza® [Internet]. Países Bajos: Eli Lilly Nederland B.V. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima>



# Terapias biológicas en cáncer de pulmón no microcítico

Autores: Lorena Ruiz González, Pablo Horrillo Sánchez de Ocaña

Revisor: Paula De Juan-García Torres

Hospital Universitario de Guadalajara.

## 1. INTRODUCCIÓN<sup>1-2</sup>

El cáncer de pulmón (CP) es un conjunto de enfermedades resultantes de la transformación de células normales en células tumorales en el epitelio que recubre el árbol respiratorio, desde la tráquea hasta el bronquiolo terminal más fino y las células de los alveolos pulmonares.

Histológicamente, se clasifican en dos grandes grupos: carcinoma de pulmón microcítico (CPM) o de células pequeñas y carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM) o de células no pequeñas, que supone el 80-85% de los CP.

Los subtipos más frecuentes de CPNM son: adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas o epidermoide y carcinoma de células grandes. La caracterización histológica del tumor es esencial para el pronóstico y tratamiento de la enfermedad.

### 1.1 EPIDEMIOLOGÍA

El CP es la segunda neoplasia más frecuente y constituye la causa más frecuente de mortalidad relacionada con el cáncer a nivel mundial. En España es el responsable del 20% de las muertes por cáncer.

La edad media de aparición oscila entre los 55-75 años, siendo más frecuente en hombres<sup>3</sup>.

La tasa de incidencia ajustada para la población masculina en nuestro país es de 52,5 por cada 100.000 habitantes/año<sup>4-5</sup> y 11,3 por cada 100.000 habitantes/año en las mujeres.

Por su alta tasa de letalidad que supera el 90%, las tasas de incidencia y mortalidad son similares y las tasas de supervivencia a los 5 años del diagnóstico son inferiores al 15%<sup>6</sup>.

### 1.2 ETIOLOGÍA<sup>7</sup>

En la patogénesis del CP, se han descrito alteraciones a distintos niveles:

- Moleculares: Activación de proto-oncogenes, factores de crecimiento y receptores, metilación aberrante del promotor, expresión de actividad telomerasa, pérdida funcional

de genes supresores tumorales, alteración de vías de la apoptosis favoreciendo la anti-apoptosis, y la potencial pérdida de mecanismos de reparación del ADN.

- Cromosómicas: mutaciones activadoras del factor del crecimiento epidérmico humano (EGFR) (Her-1, erb-B1), mutaciones k-ras, oncogen de fusión EML4-ALK, reordenación del oncogen ROS.
- Otras mutaciones genéticas: p53, c-myc, c-met.

### **Factores de riesgo<sup>7,8</sup>.**

El principal es el tabaco, responsable del 85-90% de los casos de CP. Aumenta con la cantidad de cigarrillos y con los años de hábito tabáquico. Las principales estrategias de prevención de la enfermedad van encaminadas a lograr evitar o cesar el hábito tabáquico.

Otros factores de riesgo son: el radón, una radiación ionizante que es la segunda causa de CP, amianto o asbesto (especialmente en fumadores), exposición ocupacional o ambiental (petróleo, cromo, arsénico,...), antecedentes familiares, otras enfermedades pulmonares (enfisema, EPOC).

### **1.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS<sup>7,9</sup>**

Los síntomas más frecuentes son: tos, pérdida de peso, disnea, dolor en el pecho, bronquitis con hemoptisis y ronquera.

Otros síntomas pueden incluir dolor de huesos, sibilancias, neumonitis, derrame pleural o pericárdico, disfagia, fatiga, hinchazón.

A nivel de laboratorio las alteraciones más frecuentes son: hipercalcemia, anemia, leucocitosis y trombocitosis.

Además está descrita la aparición de diversos síndromes:

- Síndrome de Horner.
- Síndrome de Pancoast.
- Síndrome de vena cava superior, sobre todo con CPM.
- Síndromes paraneoplásicos, que son síntomas que aparecen en localizaciones alejadas de un tumor o sus metástasis: SIADH, síndrome de Cushing, síndrome miasténico de Eaton-Lambert, dermatomiositis, acantosis nigricans, trombosis venosa e hipercoagulabilidad, caquexia relacionada con el cáncer osteoartropatía pulmonar hipertrófica e hipercalcemia.

Las localizaciones más habituales de metástasis son: ganglios linfáticos, cerebro, hueso, hígado y glándulas adrenales.

## 1.4 DIAGNÓSTICO<sup>7, 10,11</sup>

- a. Historia completa: comorbilidades, hábito tabáquico, examen físico y funcional, signos y síntomas.
- b. Analítica: Bioquímica (incluyendo calcio), hemograma, función renal y hepática.
- c. Técnicas de Imagen: radiografía de tórax o tomografía computarizada (TC) de tórax y abdomen superior, tomografía de emisión de positrones (PET) TC o resonancia magnética craneal y gammagrafía ósea. El hallazgo de una masa central nos puede orientar más a carcinoma epidermoide o a CPM, mientras que las masas periféricas o afectación pleural pueden sugerir un adenocarcinoma o CPNM de células grandes.
- d. Biopsia tisular: Para confirmación del diagnóstico histológico por inmunohistoquímica (marcadores p40 o p63 en carcinoma epidermoide y TTF1 en adenocarcinoma).
- e. Análisis molecular para detección de mutaciones (EGFR Y ALK) y biomarcadores (PDL-1).

## 2. TRATAMIENTO<sup>12</sup>

- Tratamiento de CPNM estadios I-II:

El tratamiento de elección es la cirugía: lobectomía o extirpación del lóbulo afectado, además de los ganglios linfáticos de la zona afectada del mediastino. La radioterapia es una opción para pacientes que no son candidatos a cirugía<sup>13</sup>. La quimioterapia adyuvante se emplea después de la operación quirúrgica en estadios II, especialmente con afectación en ganglios linfáticos. Son 4 ciclos de dobletes que incluyan cisplatino o carboplatino, en pacientes no aptos para cisplatino. El tratamiento adyuvante reduce el riesgo de muerte a los cinco años<sup>14</sup>.

- Tratamiento de CPNM estadio IIIA, IIIB:

El abordaje del estadio IIIA es controvertido. El papel de la cirugía depende de si la afectación ganglionar persiste tras la quimioterapia de inducción, que debe ser una combinación de cisplatino. La radioterapia puede tener un papel en la adyuvancia<sup>15</sup>.

Los pacientes con estadio IIIB se consideran irresecables de inicio y es necesario que reciban tratamiento inicial con quimioterapia basada en platinos y radioterapia para lograr la

resecabilidad. La quimiorradioterapia concomitante aumenta la supervivencia global un 4.5% a los 5 años pero presenta mayor toxicidad por lo que será necesario evaluar cada caso.

- Tratamiento de CPNM estadio IV:

El CPNM en estadio IV se considera metastásico y la intención del tratamiento es paliativa. Se considera inoperable salvo en casos de metástasis única y localizada. En el resto de los casos, se optará por una terapia sistémica dejando la radioterapia como un tratamiento paliativo en pacientes con síntomas específicos derivados de la afectación metastásica.

Para decidir la terapia sistémica, diferenciaremos entre carcinoma escamoso o no.

1. En CPNM NO ESCAMOSO (adenocarcinomas y carcinoma de células grandes):

En pacientes con mutaciones del gen EFGR, los inhibidores de tirosin kinasa (ITK) gefitinib, erlotinib, y afatinib son de elección en **1ª línea**.

El tratamiento dependerá de la presencia de hemoptisis o infiltración de grandes vasos:

- Si existe, se inicia quimioterapia a base de platinos en combinación con gemcitabina, taxanos o pemetrexed)<sup>16-17</sup>: 4-6 ciclos de cisplatino con pemetrexed o 4-6 ciclos de carboplatino con paclitaxel o cisplatino con gemcitabina. Si responde se puede plantear mantenimiento con pemetrexed en monoterapia hasta progresión o toxicidad tanto si pemetrexed formaba parte del esquema inicial como si no, en cuyo caso hablamos de “switch”.
- Si no hay hemoptisis, se inicia tratamiento con 6 ciclos de carboplatino, paclitaxel y bevacizumab. Si responde se puede plantear mantenimiento con bevacizumab en monoterapia hasta toxicidad o progresión.

En el tratamiento en **2ª línea** en pacientes con PS 0-1 hay distintas opciones: En pacientes con mutaciones de EGFR que no han recibido tratamiento con ITK, podrían ser tratados con éstos. La quimioterapia basada en platino está recomendada tras la progresión a EGFR ITK:

- Monoterapia con pemetrexed o docetaxel.
- Docetaxel con nintedanib.
- Docetaxel con ramucirumab<sup>18</sup>.
- Inmunoterapia: nivolumab, pembrolizumab o atezolizumab.

2. En CPNM ESCAMOSO:

En estos casos la terapia con bevacizumab está contraindicada.

Para los tumores que presentan mutaciones en el gen ALK, crizotinib es el tratamiento de **1ª línea**. Si no hay mutación, este consiste en quimioterapia a base de 4-6 ciclos de dobletes de platino. Otra opción es la combinación de necitumumab, actualmente no financiado, con quimioterapia (cisplatino con gemcitabina) en casos de sobreexpresión de EGFR, detectada por técnica de FISH.

En **2ª línea** se puede emplear docetaxel en monoterapia, crizotinib (en pacientes con mutación ALK que no lo han recibido en primera línea), otros ITK ALK como ceritinib o bien Inmunoterapia con nivolumab<sup>19</sup>, pembrolizumab<sup>20</sup> o atezolizumab<sup>21</sup>.

### **ANTICUERPOS EN CPNM:**

En CPNM, el empleo de anticuerpos ha demostrado eficacia en enfermedad metastásica. Podemos clasificar los anticuerpos según su mecanismo de acción en:

- **ANTIANGIOGÉNICOS:** Son medicamentos dirigidos a evitar el crecimiento de los vasos sanguíneos del tumor para impedir su progresión.

**Bevacizumab (AVASTIN®)**<sup>22</sup>: Es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que se une y neutraliza selectivamente el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Esto reduce la vascularización del tumor, por lo que inhibe su crecimiento.

**Indicación:** En combinación con quimioterapia con platinos en primera línea de CPNM no escamoso avanzado no resecable o metastásico localmente avanzado o metastásico.

**Dosis:** Se administra junto con carboplatino y paclitaxel cada 21 días durante 6 ciclos a dosis de 15 mg/kg. También puede administrarse en combinación con erlotinib a dosis de 15 mg/kg cada 21 días en pacientes con mutación activadora de EGFR. La infusión intravenosa debe realizarse la primera vez en un mínimo de 90 minutos, pudiendo reducirse a 60 minutos en la segunda infusión y a 30 minutos en las siguientes si es bien tolerada.

Existen estudios publicados sobre la conveniencia de usar bevacizumab combinado con quimioterapia (dobletes de platino) con buenos resultados tanto de toxicidad como de supervivencia global (SG), supervivencia libre de progresión (SLP) y en tasas de respuesta<sup>23</sup>. En casos de insuficiencia renal (IR) o insuficiencia hepática (IH), no se ha estudiado la eficacia y seguridad de bevacizumab.

### **Efectos adversos:**

- A. **Frecuentes** (>20%): tromboembolismo venoso, hipertensión, leucopenia, retraso en la cicatrización de heridas, diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, anorexia, astenia, infección de las vías respiratorias superiores, proteinuria, epistaxis, mucositis, cefalea, hemorragia pulmonar o hemoptisis grave (en pacientes con CPNM: no administrar en pacientes con hemoptisis reciente), hiperglucemia.

- B. **Graves:** reacciones de hipersensibilidad, crisis hipertensiva, hemorragia grave, tromboembolismo arterial, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, síndrome nefrótico, fístula o perforación gastrointestinal, osteonecrosis mandibular.

**Precauciones:** Interrumpir definitivamente en pacientes con hipertensión no controlada. Bevacizumab retrasa la cicatrización heridas, y debe suspenderse al menos cuatro semanas antes de una cirugía y no debe iniciarse hasta cuatro semanas después.

**Monitorizar:** Se debe monitorizar la tensión arterial, proteinuria, hemograma, bioquímica con electrolitos (K, Na, Ca, Mg).

**Ramucirumab (CYRAMZA®):** Es un anticuerpo humano recombinante que se une específicamente al receptor 2 del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGFR2) inhibiendo la angiogénesis, lo que impide el crecimiento del tumor<sup>24</sup>.

La eficacia de la combinación se probó en el ensayo clínico fase III REVEL que comparaba docetaxel+placebo vs docetaxel+ramucirumab en pacientes con CPNM estadio IV (escamoso o no escamoso) en progresión durante o después de quimioterapia con platinos<sup>25</sup>. La mediana de SG aumentó discretamente en 1,4 meses con un HR: 0,86 (IC95%:0,75-0,98). La mediana de SLP se incrementó 1,5 meses con un HR 0,76(IC 95% 0,68-0,86), con una mayor incidencia de efectos adversos en el brazo de ramucirumab.

**Indicación:** En combinación con docetaxel en CPNM localmente avanzado o metastásico después de progresión a quimioterapia con platinos. Está aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA), aunque en España no ha sido para esta indicación.

**Dosis:** La dosis de ramucirumab es 10 mg/kg antes de la perfusión de docetaxel cada 21 días. Es necesario premedicar con antihistamínicos H1 (antiH1) para evitar reacciones infusionales. No es necesario ajustar dosis en IH o IR<sup>24</sup>.

**Efectos adversos:**

**Frecuentes:** neutropenia, fatiga/astenia, leucopenia, epistaxis, mucositis, diarrea, hipertensión, sangrado.

**Graves:** Hipertensión grave, reacciones infusionales, proteinuria, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, perforación gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal, enfermedad tromboembólica arterial, neutropenia febril, fistulas.

**Precauciones:** Hipertensión mal controlada, en cirrosis Child-Pugh B o C valorar beneficio-riesgo. Retrasa la cicatrización heridas, y debe suspenderse al menos cuatro semanas antes de una cirugía y no debe iniciarse hasta que la cicatrización sea adecuada.

**Monitorizar:** Tensión arterial, hemograma, bioquímica, función hepática, proteinuria.

- **INMUNOTERÁPICOS:** Inhiben la supresión del sistema inmunitario que producen algunos tumores para evadir la respuesta inmune del organismo.

**Nivolumab (OPDIVO®)**: Es un anticuerpo monoclonal humano que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) del linfocito T y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2. La vía de PD-1 es un punto de control del sistema inmune que es bloqueado por las células de algunos tumores inhibiendo la respuesta inmune del organismo hacia el tumor. Nivolumab potencia las respuestas de los linfocitos-T incluyendo respuestas antitumorales, por medio del bloqueo de PD-1, evitando su unión a los ligandos PD-L1 y PD-L2. El bloqueo de la actividad de PD-1 produce una disminución del crecimiento del tumor<sup>19</sup>.

**Indicación:** En CPNM localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa. Fue aprobado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en segunda línea por los resultados de los ensayos fase III CHECKMATE CA209017<sup>26</sup> y CHECKMATE CA209057<sup>27</sup> en monoterapia versus docetaxel

**Dosis:** Nivolumab debe administrarse en monoterapia a una dosis de 3 mg/kg cada 14 días. No requiere ajuste en IH e IR leve o moderada<sup>19</sup>.

**Efectos Adversos:**

Frecuentes: reacciones relacionadas con la infusión, anemia, trombocitopenia, linfopenia, diarrea, rash, prurito, neutropenia, fatiga, disminución de apetito, náuseas, alteraciones electrolíticas (hipo o hipercalcemia, hiponatremia, hipercalcemia), aumento de creatinina.

Relacionadas con el sistema inmune (SI): dermatitis (rash, prurito), endocrinopatías, (hipofisitis, hipopituitarismo, hipotiroidismo, hipertiroidismo...), diarrea o colitis, hepatitis, nefritis y fallo renal, neumonitis o enfermedad pulmonar intersticial.

Graves: Leucopenia, reacciones adversas relacionadas con el SI, astenia, reacciones infusionales.

**Precauciones:** Evitar los corticoides o inmunosupresores antes del inicio del tratamiento con nivolumab debido a posibles interferencias con el mecanismo de acción. Estos fármacos pueden emplearse en el tratamiento de los efectos adversos relacionados con el sistema inmune producidos por nivolumab<sup>19</sup>.

**Monitorizar:** Bioquímica, función hepática, función renal, función tiroidea.

**Pembrolizumab (KEYTRUDA®)**: Es un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe de forma selectiva el receptor de la muerte programada-1 (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2. Potencia las respuestas de las células T, incluyendo las respuestas antitumorales<sup>20</sup>.

**Indicación:** En CPNM localmente avanzado o metastásico que expresen PDL-1 después de quimioterapia previa. Fue aprobado por la AEMPS en segunda línea debido a los resultados del ensayo fase III KEYNOTE-010 en monoterapia versus docetaxel<sup>28</sup>.

**Dosis:** La dosis recomendada es de 2 mg/kg administrados por vía intravenosa durante 30 minutos cada 21 días. No requiere ajuste en IH e IR leve o moderada<sup>20</sup>.

**Efectos adversos:**

Frecuentes: anemia, trombocitopenia, linfopenia, artralgia, prurito, diarrea, fatiga, náuseas, alteraciones electrolíticas (hipo o hipercalcemia, hiponatremia, hiperpotasemia), aumento de creatinina.

Relacionadas con el sistema inmune (SI): dermatitis (rash, prurito), endocrinopatías, (hipofisitis, hipopituitarismo, hipotiroidismo, hipertiroidismo...), diarrea o colitis, hepatitis, nefritis y fallo renal, neumonitis o enfermedad pulmonar intersticial.

Graves: Reacciones adversas relacionadas con el SI, reacciones infusionales.

**Precauciones**: Evitar los corticoides o inmunosupresores antes del inicio del tratamiento con pembrolizumab debido a posibles interferencias con el mecanismo de acción. Estos fármacos pueden emplearse en el tratamiento de los efectos adversos relacionados con el sistema inmune producidos por pembrolizumab<sup>20</sup>.

**Monitorizar**: Bioquímica, función hepática, función renal, función tiroidea.

**Atezolizumab (TECENTRIQ®)**: Es un anticuerpo monoclonal que se une a PD-L1 y bloquea la unión con los dos receptores PD-1 y B7.1. Esto activa la respuesta inmune antitumoral sin inducir citotoxicidad celular dependiente. Atezolizumab se encuentra en fase de investigación en ensayo clínico en CPNM<sup>21, 29</sup>.

- **BLOQUEAN EL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO**

**Necitumumab (PORTRAZZA®)**: es un anticuerpo monoclonal humano que se une al receptor tipo 1 del EGFR, lo que bloquea su activación. La activación del EGFR se ha relacionado con progresión maligna, inducción de angiogénesis e inhibición de la apoptosis o muerte celular. Además, necitumumab induce la internalización y degradación in vitro del EGFR<sup>30</sup>.

**Indicación**: Está indicado en combinación con gemcitabina y cisplatino en CPNM escamoso localmente avanzado o metastásico que exprese EGFR que no hayan recibido quimioterapia previa.

Fue aprobado por la EMA después de los resultados del ensayo clínico SQUIRE en el que se comparaba necitumumab con cisplatino y gemcitabina con cisplatino y gemcitabina en pacientes con CPNM escamoso estadio IV en pacientes que no habían recibido quimioterapia previa<sup>31</sup>. La mediana de SG aumentó discretamente en 1,6 meses con un HR: 0,84 (IC95%:0,74-0,96). La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación<sup>32</sup>.

**Dosis:** La dosis recomendada es de 800 mg en perfusión intravenosa durante 60 minutos los días 1 y 8 cada 21 días. No requiere ajuste de dosis en IH e IR leve o moderada.

**Efectos adversos:**

**Frecuentes:** Reacciones a la perfusión (fiebre, escalofríos, disnea), reacciones cutáneas, enfermedad tromboembólica venosa, alteraciones electrolíticas (hipomagnesemia, hipocalcemia).

**Graves:** Reacciones relacionadas con la infusión, reacciones cutáneas (6,3 %) y enfermedad tromboembólica venosa y arterial, parada cardiorrespiratoria o muerte súbita.

**Precauciones:** Valorar beneficio-riesgo en pacientes con hipertensión mal controlada y antecedentes de patología cardíaca, hidratar la piel y usar protector solar<sup>30</sup>.

**Monitorizar:** Bioquímica con electrolitos (Ca y Mg), función cardíaca al inicio del tratamiento.

**Cetuximab (ERBITUX®):** es un anticuerpo IgG1 monoclonal quimérico frente al EGFR<sup>33</sup>. Se ha ensayado en el tratamiento de CPNM en combinación con vinorelbina y platino aunque debido a su escaso beneficio clínico y efectos adversos considerables, no está indicado ni recomendado para el tratamiento del CPNM<sup>34</sup>.

### 3. CASO CLINICO

**a) Motivo de ingreso:**

Varón de 37 años que acude a urgencias por presentar desde hace 1 semana tos nocturna con escasa expectoración blanquecina. (Agosto 2015)

**b) Antecedentes personales:**

No alergias medicamentosas.

Fumador de ½ paquete de tabaco al día y 5-6 cigarrillos de cannabis, no alcohol.

Asma en la infancia.

No enfermedades de interés.

**c) Evolución clínica y tratamiento:**

Se realiza radiografía de tórax que muestra: senos costo diafragmáticos libres, índice cardio torácico conservado, trama vascular redistribuida, parénquima pulmonar con infiltrado en base, con área atelectásica vista en placa lateral. Dado que el paciente se encuentra clínicamente estable se indica el alta con tratamiento ambulatorio para la neumonía de lóbulo diagnosticada: levofloxacin 500 mg 1 comprimido diario x 7 días y paracetamol 1 g si fiebre y/o dolor.

El paciente acude a urgencias unos días más tarde, refiriendo continuar con tos cuando realiza esfuerzos, acompañada de mínima expectoración blanquecina y ruidos respiratorios.

Presenta dolor centrotorácico de tipo opresivo, sin cortejo vegetativo, que relaciona con esfuerzo físico. Posteriormente presenta disnea de moderados esfuerzos, asociado a ortopnea (2-3 almohadas) y edemas bialeolares. No refiere fiebre, escalofríos ni sudoración. Presenta astenia e hiporexia en el último mes sin pérdida de peso.

Al ingreso en urgencias presenta una saturación de oxígeno (sat O<sub>2</sub>) del 93% con frecuencia de 20 respiraciones por minuto (rpm). La tensión es de 145/70 mmHg. Se encuentra afebril y la frecuencia cardiaca(FC): rítmica a 105 lpm. A la auscultación pulmonar (AP) se escuchan crepitantes en base derecha. El abdomen esta distendido, blando y depresible y presenta edemas bialeolares muy leves con movilidad conservada.

Por todo ello, se decide su ingreso en Neumología.

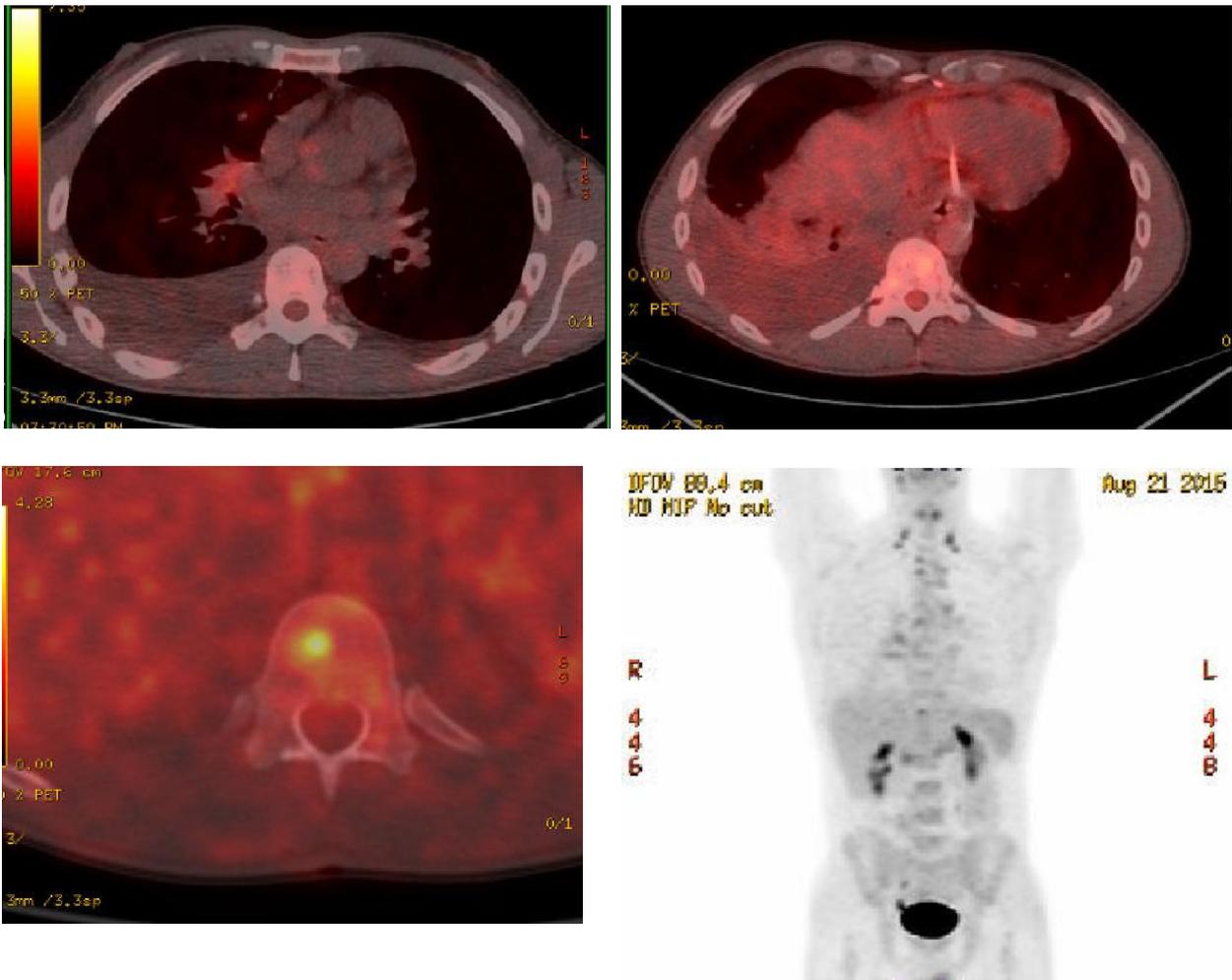
Al ingreso en planta se encuentra eupneico, afebril, con FC de 90, sat O<sub>2</sub> con gafas a 2 litros 97% presión venosa yugular elevada: algún crepitante en basa derecha e izquierda. Miembros inferiores: No edemas ni trombosis venosa profunda.

Se realiza radiografía torácica (véase imagen 1) y ecocardiograma objetivando derrame pericárdico severo con taponamiento cardíaco por lo que se coloca drenaje pericárdico (1900 cc de líquido serohemorrágico). Se realiza TAC torácico y toracocentesis. En los resultados de anatomía patológica en exudado se observan células tumorales tipo adenocarcinoma por lo que se completa estudio con broncoscopia con citologías positivas y se realiza PET-TAC.

Imagen 1. Radiografía torax



Imágenes 2,3,4,5. PET-TAC de diagnóstico.



El paciente se diagnostica en agosto 2015 de adenocarcinoma pulmonar cT2-T3 N3 M1a estadio IV. EGFR: no mutado. Translocación de ALK negativa.

Se decide alta con omeprazol 40mg /24 horas y paracetamol 1g/8 horas; y se deriva a la consulta de Oncología.

Acude a consulta en septiembre 2015, con buen estado general y sin disnea ni dolor torácico. Se decide inicio de tratamiento en Septiembre con carboplatino, paclitaxel y bevacizumab. Se prescribe filgrastim durante 4 días, práctica habitual al tratarse de un AUC de 6. El paciente recibió 6 ciclos hasta diciembre de 2015, con buena tolerancia y respuesta radiológica completa, por lo que se decide mantenimiento con bevacizumab. Recibe 5 ciclos hasta abril de 2016 cuando se aprecia progresión bioquímica y en TAC a nivel de adenopatías axilares izquierdas.

En abril de 2016, se inicia segunda línea con docetaxel y nintedanib con filgrastim durante 4 días. Recibe 8 ciclos de la combinación, manteniendo tratamiento con nintedanib hasta la actualidad, ya que el paciente continúa con respuesta completa (véase imagen 6).

Imagen 6. Último PET-TAC.



#### d) **Discusión:**

El tratamiento prescrito a este paciente sigue las recomendaciones de las guías ESMO Y NCCN<sup>3,8</sup>, ya que se trata de un adenocarcinoma de pulmón metastásico. En primera línea recibe un triplete de bevacizumab, paclitaxel y carboplatino con bevacizumab de mantenimiento, pues no existe infiltración de vasos ni hemoptisis. A la progresión, continua con una segunda línea de quimioterapia por la agresividad del tumor frente a plantear inmunoterapia con nivolumab/pembrolizumab, pues su inicio de acción es más lento. Inició docetaxel con nintedanib, ya que en el ensayo LUME Lung-1, en el análisis de subgrupos aumentaba la supervivencia global en adenocarcinoma (12,6 meses en la combinación versus 10,3 en el brazo control con docetaxel en monoterapia). Tras el tratamiento el paciente se encuentra en respuesta completa por lo que continua con nintedanib en mantenimiento según FT<sup>35</sup>.

Desde el Servicio de Farmacia se:

- ✓ Validó el tratamiento con bevacizumab-paclitaxel y carboplatino: indicación, dosis, periodicidad.
- ✓ Se preparó y dispensó la quimioterapia y los factores estimulantes de crecimiento de colonias según protocolo para un AUC de 6.

- ✓ Comprobó la existencia de interacciones farmacológicas para evitar toxicidad o falta de respuesta de alguno de los fármacos, mediante la base de datos Lexicom®. En este caso, el paciente sólo tomaba Enantyum®, y no había interacciones
- ✓ Durante el tratamiento, se monitorizó la tensión arterial, la existencia de neurotoxicidad, y los valores de leucocitos, neutrófilos y plaquetas en las analíticas, no existiendo alteraciones relevantes.
- ✓ Nintedanib no estaba comercializado cuando el paciente inició el tratamiento, por lo que se tramitó a través de medicamentos en situaciones especiales a la Agencia Española del Medicamento.

#### 4. BIBLIOGRAFÍA

1. ¿Qué es el cáncer de pulmón no microcítico? [Internet]. [cited 2016 Nov 16]. Available from: <http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdepulmonnomicrocitico-celulasno/guiadetallada/cancer-de-pulmon-no-microcitico-celulas-no-pequenas-what-is-non-small-cell-lung-cancer>.
2. Guía clínica diagnóstico y tratamiento de cáncer de pulmón. [Internet]. [cited 2016 Nov 16]. Available from: [http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosyprofs/colectivos/grupocooperativo/2006/oncosur/guia\\_clinica\\_oncosur\\_cancerpulmon.pdf](http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosyprofs/colectivos/grupocooperativo/2006/oncosur/guia_clinica_oncosur_cancerpulmon.pdf)
3. Peters S, Adjei AA, Gridelli C et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii56–vii64, 2012.
4. Sánchez De Cos Escuín J. El cáncer de pulmón en España. *Epidemiología, supervivencia y tratamiento actuales*. *Arch Bronconeumol*. Julio de 2009;45(7):341-8.
5. Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92–98.
6. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin*. 2013 Jan; 63(1):11–30.
7. Helen M. Marshall, Pharm.D, BCPS, BCOP. Lung Cancer. *The Annals of pharmacotherapy*. 2015;737-739.
8. NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology. Lung Cancer Screening [cited 2016 Nov 15]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf)

9. Horn L, Pao W, Johnson DH. Neoplasias del pulmón. In Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al., eds. Harrison Principios de Medicina interna, 18th ed. Bogotá: McGraw-Hill Interamericana; 2012:737-53.
10. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013 May;143(5 Suppl):e142S – 65S.
11. Sánchez de Cos J, Hernández JH, López MFJ, Sánchez SP, Gratacós AR, Porta RR, et al. SEPAR guidelines for lung cancer staging. Arch Bronconeumol. 2011 Sep; 47(9):454–65.
12. García-Campelo R, Bernabé R, Cobo M, Corral J, Coves J, Dómine M, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) 2015 Dec; 17(12):1020-29.
13. Ginsberg RJ, Rubinstein LV, Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. Ann Thorac Surg. 1995; 60:615-22.
14. Pignon J-P, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard J-Y, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2008 Jul 20;26(21):3552-9
15. Wang EH, Corso CD, Rutter CE, Park HS, Chen AB, Kim AW, et al. Post-operative radiation therapy is associated with improved overall survival in incompletely resected stage II and III non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2015; 33(25):2727-34.
16. D'Addario G, Pintilie M, Leighl MB, Feld R, Cerny T, Shepherd FA. Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature. J Clin Oncol. 2005; 23(13): 2926-36.
17. Scagliotti GV, Parikh P, Von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage NSCLC. J Clin Oncol. 2008; 26:3543-51.
18. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, Goksel T, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet. 2014;384(9944):665-73.

19. Ficha técnica Nivolumab (Opdivo®) EMA.pdf [Internet]. [cited 2016 Nov 22]. Available from:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003985/WC500189765.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf)
20. Ficha técnica Pembrolizumab (Keytruda®) EMA.pdf [Internet]. [cited 2016 Nov 22]. Available from:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003820/WC500190990.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf)
21. Ficha técnica Atezolizumab (Tecentriq®) FDA.pdf [Internet]. [cited 2016 Nov 22]. Available from:  
[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/761034s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/761034s000lbl.pdf)
22. Ficha técnica Avastin (Bevacizumab®) EMA.pdf [Internet]. [cited 2016 Nov 22]. Available from:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000582/WC500029271.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf)
23. Li F, Chen G, Jiao S. Bevacizumab Combined with Chemotherapy as First-line Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Study. *Hepatogastroenterology*. 2015 Jun;62(140):797–801.
24. Ficha técnica Ramucirumab (Cyramza®) EMA.pdf [Internet]. [cited 2016 Nov 22]. Available from:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002829/WC500180724.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002829/WC500180724.pdf)
25. Garon EB, Ciuleanu T-E, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, Goksel T, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2014 Aug 23;384(9944):665–73.
26. 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;373:123-35.
27. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Oct 22;373(17):1627–39.

28. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2016 Apr 9;387(10027):1540–50.
29. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2016 Apr 30;387(10030):1837–46.
30. Ficha técnica Necitumumab (Portrazza®) EMA.pdf [Internet]. [cited 2016 Nov 22]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003886/WC500202694.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003886/WC500202694.pdf)
31. Thatcher N, Hirsch FR, Luft AV, Szczesna A, Ciuleanu TE, Dediu M, et al. Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Jul;16(7):763–74.
32. Informe de Posicionamiento Terapéutico de necitumumab (Portrazza®) en cáncer de pulmón no microcítico de histología escamosa. [acceso: agosto 2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-necitumumab-Portrazza-cancer-pulmon-NMHE.pdf>
33. Ficha técnica Cetuximab (Erbix®) EMA.pdf [Internet]. [cited 2016 Nov 22]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000558/WC500029119.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000558/WC500029119.pdf)
34. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, von Pawel J, Krzakowski M, Ramlau R, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet Lond Engl.* 2009 May 2;373(9674):1525–31.
35. Ficha técnica Nintedanib (Vargatef®).pdf [Internet] [cited 2017 Jan 21]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002569/WC500179970.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002569/WC500179970.pdf)

# Terapias biológicas en enfermedad inflamatoria intestinal

Autores: Adriana Alvarez Nonay, Inés Mendoza Acosta.

Revisora: María Blanco Crespo.

Hospital Universitario de Guadalajara.

## 1. INTRODUCCIÓN<sup>1</sup>

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) es un grupo de enfermedades de carácter crónico inflamatorio que evoluciona de modo recurrente en forma de brotes, principalmente a nivel intestinal.

La etiología no está completamente definida, se cree que se origina por una respuesta inflamatoria excesiva contra la flora bacteriana intestinal en la que intervienen factores genéticos y ambientales.

La incidencia y prevalencia ha aumentado significativamente a lo largo de las últimas décadas a nivel mundial<sup>2</sup>.

Las dos enfermedades más representativas de este grupo son la Enfermedad de Crohn (EC) y la Colitis Ulcerosa (CU), presentando características patológicas y clínicas diferentes. El diagnóstico está basado en la clínica diferencial, pruebas radiológicas y endoscópicas, anatomía patológica y pruebas de laboratorio (análisis de heces y sangre).

### 1.1 CLASIFICACIÓN

Tabla 1: Clasificación del índice de actividad en EC.

<b>CLASIFICACIÓN DEL ÍNDICE DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD DE CROHN (Crohn's disease activity index [CDAI])</b>	
Leve-moderada	Pacientes no hospitalizados, toleran sólidos y líquidos, sin signos de deshidratación ni obstrucción intestinal. < 10% de pérdida de peso.
Moderada-grave	Pacientes con fracaso terapéuticos para enfermedad leve-moderada. Pérdida >10% de peso, dolor abdominal, náuseas o vómitos intermitentes con posible anemia significativa.
Grave	Paciente caquéctico, índice de masa corporal <18, obstrucción intestinal, absceso o síntomas persistentes a pesar de tratamiento intensivo.

Tabla 2: Clasificación de CU según Escala Montreal.

ESCALA MONTREAL PARA CU	
Extensión	E1: Proctitis ulcerosa (afección limitada al recto) E2: Colitis izquierda o distal (afección limitada al colon izquierdo) E3: colitis extensa o pancolitis (afección más allá del ángulo esplénico)
Gravedad	S0: colitis en remisión o silente (sin síntomas) S1: colitis leve ( $\leq 4$ deposiciones al día con sangre, leucocitosis, taquicardia, anemia) S2: colitis moderada (intermedia entre leve y grave) S3: colitis grave ( $\geq 6$ deposiciones diarias con sangre, fiebre, leucocitosis, taquicardia, anemia o afección sistémica grave)

## 1.2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS<sup>3,4</sup>

La EC y CU se caracterizan por presentar distinta clínica con diferente localización.

Tabla 3: Cuadro diferencial de las principales manifestaciones gastrointestinales en EII<sup>4</sup>.

MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES	EC	CU
LOCALIZACIÓN DE LESIONES	Íleon y colon	Desde el recto hasta el ciego
TIPOS DE LESIONES	Discontinuas y mucosa en empedrado	Continuas y mucosa de aspecto granular
MALABSORCIÓN	Si	No
DIARREA	En el 50% de los casos de afectación colónica pueden aparecer melenas	De tipo mucoide y sanguinolenta.
NÁUSEAS Y VÓMITOS	Más frecuentes	Menos frecuentes
MANIFESTACIÓN PERIANALES	Fístulas, fisuras, abscesos, estenosis anales.	Aparecen ulceraciones y/o abscesos crípticos.

También pueden aparecer complicaciones extraintestinales como: uveítis, artralgias, espondilitis anquilosante, episcleritis, pioderma gangrenoso, osteoporosis o colangitis esclerosante primaria (relacionada con CU) entre otras.

## 2. TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento consiste en conseguir y mantener la remisión completa de la enfermedad y evitar y tratar las complicaciones con el menor número de efectos secundarios y la mejor calidad de vida para el paciente. La heterogeneidad clínica de la EII requiere un tratamiento individualizado que depende de la localización, la gravedad, el patrón evolutivo (inflamatoria, estenosante o fertilizante), la respuesta previa al tratamiento y la presencia de complicaciones.

La elección del tratamiento debe realizarse de manera escalonada. La terapia farmacológica más utilizada en EII incluye<sup>5</sup>:

1. **AMINOSALICILATOS** (sulfasalazina, mesalazina): su eficacia terapéutica se debe (tanto administrados por vía tópica como oral) a un efecto antiinflamatorio tópico sobre la mucosa intestinal. Actualmente sólo se recomiendan para el tratamiento de la CU en inducción de la remisión y mantenimiento.

2. **GLUCOCORTICOIDES** (budesonida, prednisona, metilprednisolona, hidrocortisona): antiinflamatorios con eficacia demostrada en el tratamiento de la inducción de la remisión en EC y CU. El uso de corticoides intravenosos está recomendado en la inducción de la remisión del paciente con brote grave. No deben utilizarse a largo plazo por la aparición de efectos adversos (EA).

3. **AGENTES INMUNOMODULADORES** (azatioprina (AZA), 6-mercaptopruina (6-MP), metotrexato (MTX)): uso recomendado en la prevención de las recaídas en EC y CU, pero no en la inducción de la remisión. Requieren un periodo mínimo de 3-4 meses para poder visualizar el efecto terapéutico. Ciclosporina intravenosa es eficaz en la inducción de la remisión de la CU grave corticorresistente.

4. **ANTIBIÓTICOS** (metronidazol, ciprofloxacino): sólo se recomiendan en situaciones de sospecha de sobrecrecimiento bacteriano (presencia de abscesos, fístulas activas, enfermedad perianal) o con síntomas clínicos de infección.

5. **AGENTES BIOLÓGICOS**: se consideran útiles en el tratamiento de los pacientes refractarios al tratamiento de primera línea o corticodependientes (pacientes en los que reaparecen los síntomas al disminuir o interrumpir el tratamiento con corticoides).

## **TERAPIA BIOLÓGICA EN EII**<sup>6,7</sup>

Los fármacos biológicos han revolucionado el tratamiento de la EII en la última década. Pacientes con EII moderada-grave que no responden a la terapia convencional o que presentan intolerancia o contraindicación a estas terapias pueden beneficiarse del tratamiento con estos fármacos.

Actualmente existen 3 clases de fármacos biológicos en el tratamiento de la EII:

- a. **Anti-TNF $\alpha$** : infliximab (IFX), adalimumab (ADA), golimumab (solo en CU)
- b. **Anti-IL-12 e IL-23**: ustekimumab (solo en EC)
- c. **Anti-integrina  $\alpha 4\beta 7$** : vedolizumab (VDZ)

Debido a la amplia experiencia de uso los Anti-TNF $\alpha$  se consideran como primera opción de tratamiento al inicio del tratamiento biológico.

Si hay un empeoramiento clínico tras haberse constatado una respuesta inicial al tratamiento con un fármaco biológico (pérdida de respuesta) se puede realizar:

1-Intensificación del tratamiento: aumento de la dosis o reducción del intervalo entre las administraciones.

2-Cambio de fármaco conocido como switch (cambio por un fármaco de la misma clase) o swap (cambio a otro fármaco de diferente clase).

Si hay un fallo de tratamiento primario a éstos o existe una contraindicación pueden utilizarse en 1º línea de tratamiento VDZ o ustekinumab (ver Algoritmo I y II).

### **a. ANTI-TNF $\alpha$**

Los Ac monoclonales Anti TNF están dirigidos frente al factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ), citoquina pro -inflamatoria implicada en la fisiopatología de la EEI.

El tratamiento con Anti-TNF $\alpha$  presenta como ventajas principales la rapidez de acción en la inducción de la remisión clínica así como la eficacia en el mantenimiento de la remisión inducida por el propio fármaco.

El perfil de los Anti-TNF $\alpha$  en cuanto a eficacia y seguridad es similar, por lo que la elección debe estar basada en las preferencias del paciente, la disponibilidad, coste y las recomendaciones de las guías clínicas.

La opción más recomendable tras la respuesta inicial a un Anti-TNF $\alpha$  es su mantenimiento al menos durante 1 año, aunque la duración del tratamiento no ha sido establecida.

El fallo primario al tratamiento con un Anti-TNF $\alpha$  se define como la no respuesta clínica tras la pauta de inducción (20-40% pacientes tratados con EC y 30-40% pacientes con CU). El fallo primario se asocia con una menor probabilidad de respuesta a un 2º Anti-TNF $\alpha$ .

**Indicaciones**<sup>7, 8, 9, 10</sup>:Tabla 4. Indicaciones de los Anti-TNF $\alpha$  en EII:

Indicaciones de los fármacos anti-TNF $\alpha$ en EC y CU	Infliximab	Adalimumab	Golimumab
EC luminal activa de moderada-grave resistente al tratamiento con corticoesteroides a dosis plenas y /o inmunomoduladores	✓	✓	
EC corticodependiente	x	x	
EC fistulizante perianal compleja	✓	x	
Prevención de la recurrencia postquirúrgica	x	x	
Tratamiento temprano de 1 línea en la EC de mal pronóstico: edad joven al diagnóstico <40 años , necesidad precoz de corticoides, comportamiento fistulizante , enfermedad perianal agresiva	x		
CU activa de moderada-grave resistente al tratamiento con corticoesteroides a dosis plenas y /o inmunomoduladores	✓	✓	✓
CU: inducción en el brote grave resistente a los corticoides	x		
CU corticodependiente	x		
CU: Reservoritis Crónica resistente	x	x	
Manifestaciones extraintestinales en EII: artropatía axial y/o periférica asociada, pioderma gangrenoso y uveítis	x	x	

✓ Indicaciones aprobadas en ficha técnica

X Indicaciones empleadas en práctica clínica (fuera de ficha técnica)

**Posología<sup>8, 9, 10</sup>:**

Tabla 5: Posología de los Anti-TNF $\alpha$  en sus diferentes indicaciones en EII

Fármacos anti-TNF autorizados en CU y EC	Adalimumab		Infliximab	Golimumab
Posología	CU	EC	CU Y EC	CU
-Inducción	160mg semana 0 80 mg semana 2	80 mg semana 0 40 mg semana 2(*)	5mg/Kg a las 0,2 y 6 semanas	200 mg semana 0, 100 mg semana 2.
-Mantenimiento	40mg cada 15 días	40mg cada 15 días	5mg/Kg cada 8 semanas	Peso <80 kg: 50 mg cada 4 semanas Peso >80 kg:100mg cada 4 semanas
Administración	Subcutánea	Subcutánea	Intravenosa	Subcutánea

(\*) En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida a la terapia, se puede cambiar la posología a 160 mg en la Semana 0, seguido de 80 mg en la Semana 2.

**Perfil de seguridad y contraindicaciones:**

Como efectos adversos más graves destacan: reacciones de hipersensibilidad (más frecuentes con IFX por ser un anticuerpo quimérico), reactivación de tuberculosis (TBC), infecciones (bacterianas, oportunistas, víricas), neoplasias, enfermedades desmielinizantes, empeoramiento de la insuficiencia cardiaca, enfermedades autoinmunes.

Las contraindicaciones para el inicio del tratamiento con un anti-TNF $\alpha$  pueden ser:

➤ **Absolutas:** Alergia a proteínas murinas (IFX), Insuficiencia cardiaca congestiva moderada-grave, enfermedades neurológicas desmielinizantes, Infecciones bacterianas activas o víricas activas no tratadas (especialmente VHB), TBC activa o latente no tratada y vacunación en las 3 semanas previas al tratamiento con gérmenes vivos.

➤ **Relativas:** reacciones inflamatorias previas al fármaco, estenosis intestinales no inflamatorias, VIH, Lupus eritematoso sistémico, antecedentes de neoplasia en los 5 años previos.

**Monitorización del tratamiento**<sup>7</sup>

Antes de iniciar un tratamiento con un anti-TNF $\alpha$  se debe realizar una evaluación del inicio con un listado de comprobación previa para evitar complicaciones tempranas o problemas inesperados al iniciar el tratamiento.

El listado de comprobación al inicio del tratamiento debe incluir:

- ✓ Pruebas serológicas: VHB, VIH, herpes, VHC
- ✓ Historia clínica de neoplasia previa, enfermedad neurológica desmielinizante, insuficiencia cardíaca, lupus, embarazo.
- ✓ Revisar calendario e indicación de vacunas
- ✓ Descartar la presencia de infección activa, absceso abdominal o perianal o infección intestinal.
- ✓ Descartar TBC: anamnesis adecuada, radiografía de tórax, PPD-booster. Test de Interferón (IGRA) especialmente si hay inmunosupresión o vacunación BCG previa.

**Tratamiento concomitante con inmunomoduladores o tratamiento combinado:**

Tanto en caso de enfermedad de Crohn como de colitis ulcerosa, la evidencia disponible demuestra que el uso concomitante de inmunosupresor aumenta la eficacia de infliximab a corto y largo plazo. La combinación de ambos tratamientos consigue mayores porcentajes de curación mucosa a corto plazo (16 semanas) respecto a infliximab o azatioprina por separado.

El tratamiento combinado de los anti-TNF $\alpha$  con tiopurinas (AZA) ha demostrado una disminución de la inmunogenicidad asociada a los anti-TNF $\alpha$  aumentando así su eficacia, pero puede incrementar la aparición de EA.

**b. CITOQUINAS RECOMBINANTES HUMANAS: USTEKINUMAB**<sup>11</sup>

Anticuerpo monoclonal IgG1 totalmente humano que se une con gran afinidad y especificidad a la subunidad proteica p40 de las citoquinas humanas IL-12 e IL-23.

Tabla 6: Indicaciones y posología de Ustekinumab

	USTEKINUMAB
Indicación	Tratamiento de la EC activa moderada a grave en pacientes adultos que han presentado una respuesta insuficiente, pérdida de respuesta, o son intolerantes a la terapia convencional o a, o Anti-TNF $\alpha$ tienen contraindicaciones a esas terapias

Posología	
-Inducción	90mg/ semanal (semanas 0, 1, 2 y 3)
-Mantenimiento	90 mg/8 semanas
EA más frecuentes	nasofaringitis, faringitis, laringitis, rinitis, anemia ,reacciones alérgicas

### **c. MOLECULAS SELECTIVAS DE ADHESION: VEDOLIZUMAB (VDZ) <sup>12</sup>**

Es un anticuerpo monoclonal humanizado se une específicamente a la integrina  $\alpha 4\beta 7$ , expresada mayoritariamente en linfocitos T colaboradores que migran al intestino preferentemente al tubo gastrointestinal (GI) y causan la inflamación que es característica de la CU y la EC.

Tabla 7: Indicaciones y posología de VDZ.

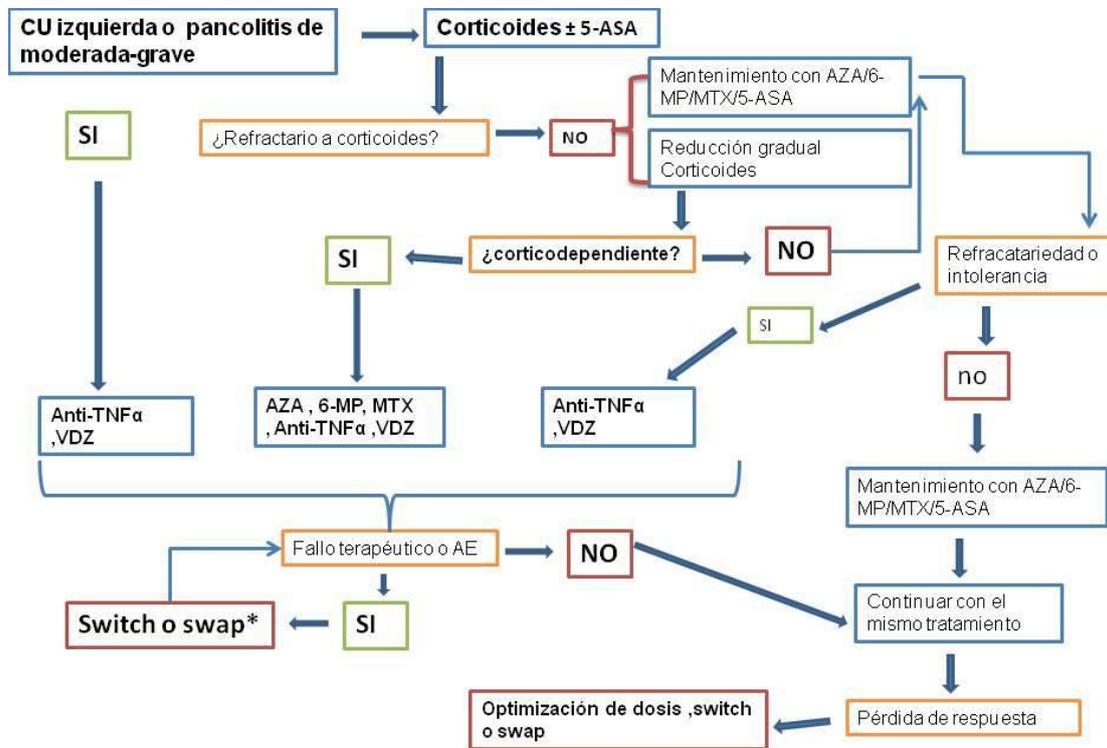
	VEDOLIZUMAB
Indicación	Tratamiento de la EC y CU activa moderada a grave en pacientes adultos que han presentado una respuesta insuficiente, pérdida de respuesta, o son intolerantes a la terapia convencional o anti-TNF $\alpha$ , o tienen contraindicaciones a esas terapias
Posología	
-Inducción	300 mg a las 0, 2,6 semanas. En EC puede realizarse es siguiente esquema: 0, 2, 6,10.
-Mantenimiento	Dosis de mantenimiento 300 mg / 8 semanas.
EA más frecuentes	Náuseas, nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior, artralgia, pirexia, fatiga, cefalea, tos y reacciones relacionadas con la perfusión.

En Junio de 2015 se publicó el Informe de Posicionamiento terapéutico de la Agencia Española del Medicamento (AEMPS), en el que se concluye que:

- Los resultados obtenidos en los ensayos clínicos para la indicación de CU muestran el beneficio clínico del tratamiento con VDZ, tanto en la fase de inducción como en la de mantenimiento .VDZ constituye una alternativa más de tratamiento de inducción y



**ALGORITMO II: TRATAMIENTO EN LA INDUCCIÓN Y MANTENIMIENTO DE LA REMISIÓN EN LA CU IZQUIERDA O PANCOLITIS DE MODERADA A GRAVE CON FÁRMACOS BIOLÓGICOS<sup>14</sup>**



**3. CASO CLÍNICO**

**a) Motivo de consulta**

Varón de 57 años diagnosticado de EC ileocólica con patrón estenosante en tratamiento con AZA 150mg/día. Acude a consulta en diciembre de 2007 para seguimiento. En la colonoscopia se observa recidiva endoscópica severa.

**b) Antecedentes personales**

- Tres cuadros suboclusivos que han precisado intervenciones quirúrgicas (En tratamiento con budesonida oral 3 mg/8h para la inducción de la remisión y mantenimiento con AZA 150mg/día).

Año	Motivo ingreso	Procedimiento
1996	Perforación ileocecal	Hemicolectomía derecha y resección del íleon terminal con anastomosis ileocólica
2003	Obstrucción intestinal	Resección de 17 cm de íleon
2007	Obstrucción intestinal	Resección de 17 cm de íleon

- Déficit de Vitamina B12

### c) Evolución clínica y tratamiento

#### **Abril 2008**

Se decide iniciar tratamiento combinado con AZA +IFX a dosis de 5 mg /Kg. Se solicita analítica, serología, mantoux y radiografía de tórax previo al tratamiento:

**Analítica:** serología VHA, VHB y VHC negativos. Hemograma normal. Bioquímica normal.

Mantoux: Negativo

**Radiografía de tórax:** normal

Tras descartar la presencia de infección activa y hacer cribado de TBC, se inicia IFX iv (420mg) y se recomienda recibir vacuna de Hepatitis B (40 mg 0-1-6 meses), vacuna antigripal anual y vacuna de neumococo cada 5 años.

Tras 12 semanas de tratamiento con IFX se objetiva mejoría clínica y endoscópica.

#### **Agosto 2009**

En la consulta el paciente refiere artralgiyas y presenta reacción cutánea severa.

Se realiza biopsia cutánea que confirma pitiriasis.

Se suspende tratamiento combinado con AZA+IFX por hipersensibilidad tardía a IFX.

Se inicia tratamiento con ADA con dosis de inducción de 80mg a las 0, 2, 4 semanas y posterior mantenimiento con 40mg/2 semanas.

Tras 4 dosis de ADA aparece reacción cutánea localizada en el sitio de inyección, diagnosticándose hipersensibilidad a ADA, por lo que se remitió al Servicio de Alergia para la sensibilización que hizo posible la continuación del tratamiento.

#### **Mayo 2012**

En la consulta el paciente presenta buena respuesta clínica y endoscópica. Se realiza cribado de control de tuberculosis con resultados de TBC latente confirmado por mantoux booster positivo 5 y quantiferon positivo (RX tórax normal). Se solicita valoración al Servicio de Neumología, que inicia profilaxis con isoniazida 300mg durante 6 meses y se suspende ADA durante 8 semanas.

#### **2013**

Acude a la consulta anual, en la que se observa presencia de actividad inflamatoria persistente. Se añade tratamiento combinado con MTX a dosis de 25 mg/semana durante 16 semanas seguido de 15mg/semana. En octubre se realiza una intensificación del tratamiento con ADA por mala evolución de la enfermedad.

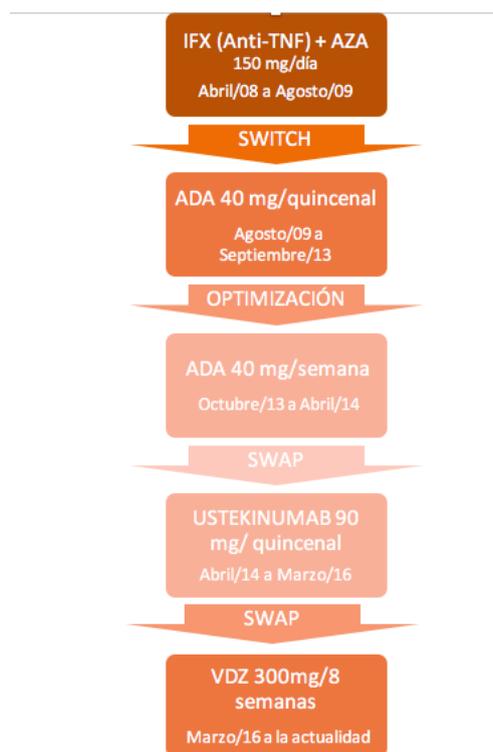
#### **Abril 2014**

Tras presentar la misma clínica que con ADA (5 deposiciones diarias) se suspende la terapia combinada con MTX+ADA y se comienza tratamiento con ustekinumab en indicación fuera de ficha técnica a dosis de 90mg /2 semanas.

### **Marzo 2016**

Se observa falta de respuesta clínica y endoscópica por lo que se decide iniciar tratamiento con VDZ, presentando una modesta respuesta al tratamiento.

En Noviembre, tras haber recibido 5 dosis de VDZ, el paciente es diagnosticado de neumonía basal, por lo que se retrasa la administración de la terapia biológica. Actualmente se ha resuelto el cuadro infeccioso y está pendiente de recibir la 6<sup>o</sup> dosis de VDZ. El paciente será evaluado al año con realización de colonoscopia.



#### **d) Discusión**

En el caso de este paciente, se inicia terapia biológica con IFX tras el fallo con la terapia convencional sistémica (Buedosonida, AZA). Actualmente, en pacientes con factores predictivos de mal pronóstico (una edad joven al diagnóstico, la necesidad precoz de corticoides, el comportamiento fistulizante o la enfermedad perianal) se plantea la introducción precoz del tratamiento con azatioprina asociada a IFX como inducción (estrategia «top-down»).

Antes del inicio de tratamiento con IFX (Anti-TNF $\alpha$ ), siguiendo las guías de práctica clínica, se comprobó que la serología para VHC, VHB, VIH y el cribado de TBC eran negativos y se revisó el calendario vacunal y la historia clínica del paciente.

Tras un año de tratamiento combinado con IFX 5 mg/Kg/8 semanas + AZA 150mg/día aparecieron EA en forma de artralgias y pitiriasis, que se atribuyeron a una hipersensibilidad tardía a IFX. Con el uso creciente de agentes anti-TNF, se han reportado eventos adversos

paradójicos (llamados así porque las características de estos efectos se comparten con la enfermedad subyacente por la que se administran estos fármacos). Se presentan sobre todo a nivel cutáneo (tipo psoriasiforme) y con menos frecuencia articular y pulmonar. La alteración de diversas citoquinas y la predisposición genética parecen constituir los principales mecanismos de desarrollo tras la exposición prolongada a estos fármacos.

En este paciente como consecuencia de la aparición confirmada de pitiriasis, se suspendió IFX y se cambió de terapia a un segundo anti-TNF (switch), ADA, con buena respuesta al nuevo tratamiento.

El empeoramiento clínico que presentó el paciente tras 24 semanas indica un fallo secundario o falta de respuesta al agente biológico. Se estima que el riesgo de sufrir un fallo secundario a ADA es de un 20% y algo menor en caso de IFX, aproximadamente un 13%. La pérdida de respuesta al fármaco puede estar en relación con la inmunogenicidad, problemas de aclaramiento o mecanismos de escape biológico.

Ante la pérdida de respuesta, en este paciente se inició terapia combinada con MTX sin mejoría por lo que se plantean 2 opciones: la «intensificación» del tratamiento (el aumento de la dosis o la reducción del intervalo entre las administraciones del fármaco) y el cambio de biológico. La disponibilidad de tan sólo 2 fármacos anti-TNF aprobados para la EC hacen preferible la intensificación del tratamiento que el cambio de fármaco, se recomienda el acortamiento del intervalo frente a la intensificación de dosis.

El paciente recibió terapia con ADA 40mg semanales durante 28 semanas y no se observó mejoría clínica ni endoscópica.

Tras el fracaso a dos anti-TNF $\alpha$ , se realiza un cambio de diana terapéutica (swap). En este caso se solicitó Ustekinumab, que en ese momento no tenía indicación aprobada para EC, por lo que se tramitó como un uso fuera de ficha técnica.

El cambio a VDZ se realizó por la ausencia de respuesta clínica ni endoscópica con Ustekinumab. En EC (a diferencia que en CU), VDZ ha presentado un efecto modesto en cuanto a la eficacia, con un retraso en la aparición de los efectos. Sin embargo, debido a las escasas alternativas terapéuticas en pacientes con fallo o intolerancia a los anti-TNF $\alpha$ , VDZ representa una opción de tratamiento en estos pacientes.

El paciente va a reiniciar el tratamiento con VDZ tras el cuadro de neumonía basal que obligó a suspender temporalmente la terapia biológica. Será necesario conocer los resultados de la próxima colonoscopia y evaluar así la respuesta clínica y endoscópica a este nuevo anticuerpo monoclonal.

#### 4. BIBLIOGRAFIA

1. Fernando Gomollón, Miquel Sans. Enfermedad inflamatoria intestinal. Enfermedad de Crohn. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza Departamento de Medicina y Psiquiatría – Universidad de Zaragoza. CIBERehd \*Servicio de Gastroenterología. Centro Médico Teknon. Barcelona
2. Lucendo AJ, Hervías D, Roncero Ó, Lorente R, Bouhmidi A, Angueira T, et al. Epidemiology and temporal trends (2000-2012) of inflammatory bowel disease in adult patients in a central region of Spain. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2014 Dec; 26(12):1399-407.
3. Eduard Cabré, Eugeni Domènech. Manifestaciones y complicaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal .Unidad de EII, Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona. Centro de Investigación Biomédica en Red – Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Barcelona.
4. Vinay Kumar, Abul K. Abbas,Nelson Fausto, Richard N. Mitchell. Patología estructural y funcional. 8ª Edición. LUGAR: Elsevier; 2012
5. Informe técnico sobre anti TNF en enfermedad inflamatoria intestinal: Infliximab y Adalimumab. SESCAM. Servicio de Salud de Castilla-La Mancha. [Acceso el 25/08/2014]. Disponible en:  
[http://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacologia/infliximab\\_y\\_adalimumab.pdf](http://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacologia/infliximab_y_adalimumab.pdf)
6. Talley N.J.,Abreu m.t.,Achkar J.,Berstein C.N. et al.An evidence-based systematic review on medical therapies for inflammatory bowel disease.Am J Gastroenterol 2011;106:S2-S25.
7. Cabriada JL, Vera I, Domènech E, Barreiro-de Acosta M, Esteve M, Gisbert JP et al. (Grupo GETECCU).Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa sobre el uso de fármacos antifactor de necrosis tumoral en la enfermedad inflamatoria intestinal (2013). Gastroenterol Hepatol. 2013;36(3):127-146.
8. Ficha técnica Humira®.European Public Assessment Report. [Acceso el 20/10/16]. Disponible en:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000481/WC500050870.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf)
9. Ficha técnica Remicade®. European Public Assessment Report. [Acceso el 20/10/2016]. Disponible en:

[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000240/WC500050888.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf)

10. Ficha técnica Simponi® European Public Assessment Report. [Acceso el 20/10/16]. Disponible en:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000992/WC500052368.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf)
11. Boletín mensual de la Agencia Española del Medicamento (AEMPS). Septiembre de 2016. [Acceso el 20/10/16]. Disponible en:  
[https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2016/septiembre/docs/boletin-mensual\\_septiembre-2016.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2016/septiembre/docs/boletin-mensual_septiembre-2016.pdf)
12. Ficha técnica Entyvio®. European Public Assessment Report. [Acceso el 20/10/2016]. Disponible en:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/002782/WC500168528.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/002782/WC500168528.pdf)
13. Informe de posicionamiento terapéutico de Vedolizumab (Entyvio®) [Acceso el 01/10/2016]. Disponible en:  
<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-vedolizumab-Entyvio-GCPT.pdf>
14. Armuzzi A, Gionchetti P, Daperno M et al. Expert consensus paper on the use of Vedolizumab for the management of patients with moderate-to-severe Inflammatory Bowel Disease. Dig Liver Dis. 2016;48(4):360-70.



# Terapias biológicas en leucemia linfocítica crónica

Autores: José Marco del Río y Francisca Sánchez Rubio

Revisor: Esther Domingo Chiva

Gerencia de Atención Integrada de Albacete

## 1. INTRODUCCIÓN

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es un síndrome linfoproliferativo crónico que se manifiesta por la acumulación progresiva de linfocitos inmaduros en la sangre, médula ósea y tejido linfático<sup>1</sup>. El recuento de linfocitos en sangre generalmente es mayor o igual a 5.000/mm<sup>3</sup> con un inmunofenotipo característico (células B positivas CD20, CD5 y CD23)<sup>2,3</sup>.

### 1.1. INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

Es el síndrome linfoproliferativo crónico más frecuente en adultos en países occidentales con una incidencia de 5,7 casos por 100.000 habitantes/año. Es poco frecuente antes de cumplir los 50 años pero su incidencia aumenta con la edad y lo hace de forma considerable en personas mayores de 70 años, hasta llegar a 30/100.000 habitantes/año. La edad media al diagnóstico es de 68-70 años, es más frecuente en varones que en mujeres (2:1) y entre un 40 y un 50% de los pacientes son mayores de 70 años<sup>4</sup>.

### 1.2 FACTORES DE RIESGO

Hay muy pocos factores de riesgo conocidos asociados con la LLC. Entre estos se incluyen<sup>5</sup>:

- *Exposición a productos químicos*: una exposición a largo plazo a algunos pesticidas, como el agente naranja, se relaciona con un aumento en el riesgo de padecer LLC.
- *Antecedentes familiares*: los parientes de primer grado de los pacientes con LLC tienen de dos a siete veces mayor riesgo que la población general de padecer este tipo de cáncer.
- *Incidencia según el sexo*: la LLC es ligeramente más común en los hombres que en las mujeres, pero se desconoce la causa.
- *Raza/grupo étnico*: la LLC es más común en América del Norte y en Europa que en Asia. Los expertos creen que las diferencias en riesgo están más asociadas con la genética que con los factores ambientales.

- El riesgo de desarrollar LLC no parece verse afectado por el hábito tabáquico, la alimentación, ni por infecciones.

### 1.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Es una enfermedad con un curso clínico muy heterogéneo debido, en gran medida, a las alteraciones genéticas que pueden presentar sus células.

Por lo general, las personas que padecen esta enfermedad no presentan síntomas durante años, ya que es una enfermedad que progresa muy lentamente, aunque existen algunas variedades de LLC que se comportan de forma más agresiva. En el 80% de los pacientes se diagnostica de forma casual por una analítica de rutina en la que se aprecia un aumento de linfocitos muy por encima de los valores normales ( $>5.000/\text{mm}^3$ ).

La progresión de la LLC conlleva la aparición de los siguientes síntomas<sup>5</sup>:

1. Astenia.
2. Adenopatías.
3. Infecciones de repetición.
4. Esplenomegalia y/o hepatomegalia.
5. Anemia y/o trombocitopenia progresiva con o sin hemorragias.
6. Síntomas de malestar general: fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso.

### 1.4. ESTADIOS CLÍNICOS

Existen dos escalas de estadificación que se utilizan a nivel mundial<sup>6-8</sup>:

**A. Sistema Rai** (es el más utilizado en Estados Unidos).

#### SISTEMA RAI

<b>0</b>	Linfocitosis absoluta ( $>15.000/\text{mm}^3$ ) periférica y en médula ósea; sin linfadenopatías, hepatoesplenomegalia, anemia o trombocitopenia.
<b>I</b>	Linfocitosis absoluta con linfadenopatías; sin hepatoesplenomegalia, anemia o trombocitopenia.
<b>II</b>	Linfocitosis absoluta con esplenomegalia o hepatomegalia, con o sin linfadenopatías.
<b>III</b>	Linfocitosis absoluta y anemia (hemoglobina $< 11\text{g/dL}$ ); con o sin linfadenopatías, hepatomegalia o esplenomegalia.
<b>IV</b>	Linfocitosis absoluta y trombocitopenia ( $<100.000/\text{mm}^3$ ); con o sin anemia, linfadenopatías y esplenomegalia o hepatomegalia.

**B. Sistema Binet** (el más utilizado en Europa).**SISTEMA BINET**

<b>A</b>	Linfocitosis periférica y en médula ósea con < 3 áreas ganglionares afectadas. Ausencia de anemia y trombocitopenia.
<b>B</b>	Linfocitosis periférica y en médula ósea con $\geq 3$ áreas ganglionares afectadas. Con o sin esplenomegalia o hepatomegalia. Ausencia de anemia y trombocitopenia.
<b>C</b>	Linfocitosis con anemia (hemoglobina < 11g/dL en varones y < 10g/dL en mujeres) o trombocitopenia (plaquetas < $100 \times 10^9/L$ ), independientemente del número de áreas ganglionares afectadas y de la existencia de hepatomegalia y esplenomegalia.

Ambas clasificaciones se utilizan para definir tres grupos de riesgo en cuanto a la probabilidad de supervivencia según el estado al diagnóstico, que a su vez, puede ayudar a seleccionar las diferentes opciones de tratamiento:

- Bajo riesgo: Rai 0 o Binet A.
- Riesgo intermedio: Rai I y II o Binet B.
- Alto riesgo: Rai III y IV o Binet C.

**1.5 DIAGNÓSTICO Y FACTORES PRONÓSTICOS**1. *Antecedentes médicos y examen físico*

Se realizará una evaluación de los antecedentes personales y familiares, así como de los síntomas que presenta el paciente, por si sugieren la existencia de una leucemia.

Dentro del examen físico del paciente se palpará el abdomen para comprobar si el hígado o el bazo están aumentados de tamaño y también se revisarán los ganglios linfáticos de cuello, axilas e ingles.

2. *Pruebas de laboratorio*

a. *Análisis de sangre:* se realiza un recuento sanguíneo completo y examen de células sanguíneas. Las personas con LLC cursan con linfocitosis ( $>10.000/mm^3$ ) y es posible que también presenten anemia y trombocitopenia. El frotis de sangre periférica de un paciente que padece LLC, podría mostrar muchos linfocitos que lucen anormales llamados *células de frotis*. Un dato morfológico característico es la presencia de las llamadas sombras nucleares de Gümprrecht, que se corresponden con linfocitos destruidos (*smudge cells*). También se miden los

tiempos de coagulación y valores séricos de beta-2-microglobulina y timidinacinas, cuyos valores aumentados tienen un pronóstico desfavorable<sup>9</sup>.

- b. *Citometría de flujo*: es la técnica que identifica y mide la población de linfocitos B monoclonales en sangre y sus marcadores CD que caracterizan la LLC y la diferencian de otras leucemias y otros síndromes linfoproliferativos crónicos (antígenos de línea B: CD19, CD20 y CD23, coexpresado con un antígeno T CD5). Se pueden detectar también otros marcadores de importancia, como son CD38 y cadena zeta (ZAP-70) que según sea mayor el número de células de LLC que los presenten ( $\geq 30\%$  y  $20\%$ , respectivamente), señalan un pronóstico más negativo<sup>10, 11</sup>.
- c. *Inmunofenotipificación*: además del antígeno CD19, característicamente los linfocitos leucémicos de la LLC expresan débilmente las inmunoglobulinas de superficie con restricción de cadena ligera ( $\kappa$  o  $\lambda$ ) como marcador de monoclonalidad. Este perfil fenotípico es diferente de otros síndromes linfoproliferativos crónicos B leucémicos, lo que permite establecer el diagnóstico diferencial en la mayoría de los casos. Otros antígenos B expresados débilmente o generalmente negativos son CD22, CD79b o FMC-7<sup>12</sup>.

### 3. Aspiración y biopsia de la médula ósea

Resulta útil para determinar como de avanzada se encuentra la enfermedad. Se dice que una médula que tiene demasiadas células productoras de sangre es hipercelular. Esto a menudo se observa en la médula ósea de pacientes con LLC.

El patrón de propagación de las células LLC en la médula ósea también es importante. Un patrón en el que las células se encuentran en pequeños grupos (patrón nodular o intersticial) con frecuencia indica un mejor pronóstico que cuando las células se encuentran diseminadas por toda la médula (un patrón difuso).

### 4. Pruebas genéticas

- a. *Citogenética*: se utiliza para detectar alteraciones cromosómicas con relevancia pronóstica. En pacientes con LLC las alteraciones más frecuentes son las deleciones en partes de los cromosomas 13, 11 ó 17. La pérdida de una sección del cromosoma 13 usualmente se relaciona con una enfermedad de crecimiento más lento y un mejor pronóstico, mientras que los defectos en los cromosomas 11 y 17 frecuentemente indican un pronóstico desfavorable.

Otros cambios cromosómicos menos comunes incluyen una translocación entre los cromosomas 11 y 14 (t [11;14]) y la presencia de una copia adicional del cromosoma 12 (trisomía 12), la cual no parece tener efecto sobre el pronóstico.

- b. *FISH (Hibridación Fluorescente In Situ)*: se usa para identificar ciertos genes o cambios cromosómicos.
- c. *Prueba de las mutaciones somáticas en la región variable del gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (IgVH)*: en aproximadamente la mitad de los casos con LLC se observan mutaciones somáticas de este gen y este hecho predice la evolución de la enfermedad ya que células de LLC con un gen mutado de la IgVH, son un factor pronóstico favorable.

#### 5. Estudios de imagen

Este tipo de pruebas (ecografía, tomografía axial computarizada (TAC), por emisión de positrones (PET) o resonancia magnética nuclear) no se utilizan para diagnosticar leucemia, sino para ayudar a encontrar un área sospechosa que pudiera ser cancerosa, saber cómo se ha propagado el cáncer o ayudar a determinar si el tratamiento ha sido eficaz.

## 2. TRATAMIENTO

Las opciones principales de tratamiento según las guías NCCN<sup>®</sup> (National Comprehensive Cancer Network guidelines) son<sup>13</sup>:

### 1. Quimioterapia

1.1 Análogos de purina: fludarabina, pentostatina y cladribina.

1.2 Agentes alquilantes: clorambucilo (Clb), ciclofosfamida y bendamustina.

1.3 Otros: lenalidomida, doxorubicina, metotrexato, oxaliplatino, vincristina, etopósido y citarabina (ara-C).

### 2. Anticuerpos monoclonales

2.1 Anti CD20: rituximab, obinutuzumab y ofatumumab.

### 3. Terapia dirigida (Inhibidores de tirosina-quinasas)

3.1 Ibrutinib

3.2 Idelalisib

### 4. Terapia de apoyo

**4.1** Prevención de infecciones: antibióticos, antifúngicos y antivirales.

**4.2** Tratamiento de las citopenias: transfusiones, G-CSF, Romiplostim y Eltrombopag.

## 5. Trasplante de células madre

Con menos frecuencia, también se puede emplear leucoféresis, cirugía o radioterapia.

Debido al amplio arsenal terapéutico disponible junto con la heterogeneidad biológica de los pacientes; hace que en estos momentos sea difícil elegir un tratamiento concreto.

### Tratamiento inicial de primera línea

En los pacientes sin comorbilidades (*pacientes fit*), el objetivo terapéutico es aumentar la supervivencia global.

Los pacientes con comorbilidades (*pacientes unfit*) se pueden dividir en dos subgrupos:

- *Pacientes con comorbilidades moderadas (paciente condicionado)*: estos pacientes no suelen ser candidatos a tratamientos con análogos de purinas y cuya esperanza de vida les hace subsidiarios de recibir tratamientos activos que permitan obtener respuestas clínicas duraderas.
- *Pacientes con comorbilidades graves (paciente frágil)*: se incluyen aquellos con una esperanza de vida corta debido a afectación orgánica importante. El objetivo terapéutico debe ser controlar los síntomas y proporcionar la mejor calidad de vida posible.

Tabla 1. Recomendaciones para el tratamiento inicial de primera línea en pacientes sin delección 17p o mutaciones del gen p53 (en orden de preferencia)<sup>13</sup>.

Paciente sin comorbilidades	Paciente condicionado	Paciente frágil
R-FC	Clb-Obinutuzumab	Clb-Obinutuzumab
R-F	Ibrutinib	Ibrutinib
PC-R	Clb-Ofatumumab	Clb-Ofatumumab
R±B	R-Clb	R-Clb
Ibrutinib	R±B	R±B
	Obinutuzumab	Obinutuzumab
	Clb	R
	R	Clb

B: bendamustina; Clb: clorambucilo; PC-R: pentostatina + ciclofosfamida + rituximab; R: rituximab; R-Clb: rituximab + clorambucilo; R-F: rituximab + fludarabina; R-FC: rituximab + fludarabina + ciclofosfamida

Paciente de muy alto riesgo biológico es todo aquel que presenta delección 17p o mutaciones del gen p53, ya que tienen índices de respuesta más bajos, la calidad de las mismas es menor y el tiempo libre de progresión y la supervivencia son más cortos. El manejo óptimo de estos pacientes corresponde actualmente a las terapias dirigidas.

Tabla 2. Recomendaciones para el tratamiento inicial de primera línea en pacientes con delección 17p o mutaciones del gen p53 (en orden de preferencia)<sup>13</sup>.

Ibrutinib
R-HDMP
Obinutuzumab-CI

R-HDMP: rituximab + altas dosis de metilprednisolona

### **Tratamiento en el paciente refractario y/o en recaída**

Según los criterios del International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) se define refractariedad a la ausencia de respuesta al tratamiento (fracaso para alcanzar al menos respuesta parcial) o progresión de la enfermedad en los 6 meses siguientes al último tratamiento recibido. En la elección del tratamiento de estos pacientes hay que considerar también la comorbilidad asociada.

Se considera que una recaída es precoz cuando ocurre durante los 24 meses siguientes al tratamiento con inmunoterapia o trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos (AutoTPH), o durante los primeros 12 meses tras quimioterapia<sup>14</sup>. Los pacientes que recaen de forma precoz tienen peor pronóstico<sup>2</sup>.

En los pacientes en recaída, además de los tratamientos previamente recibidos, es importante considerar el grado de respuesta alcanzada y el tiempo transcurrido desde la finalización del último tratamiento hasta la recaída. La estrategia terapéutica en pacientes con recaída precoz o tardía es básicamente la misma, pero sí es importante distinguir entre pacientes con y sin comorbilidad para definir el tratamiento a seguir.

Tabla 3. Recomendaciones para el tratamiento en el paciente refractario y/o en recaída en pacientes sin delección 17p o mutaciones del gen p53 (en orden de preferencia)<sup>13</sup>.

Paciente sin comorbilidades	Paciente con comorbilidades
Ibrutinib	Ibrutinib
Idelalisib-Rituximab	Idelalisib-Rituximab
Idelalisib	Idelalisib
R-FC	R-B
FC-Ofatumumab	R-FC a dosis reducidas

PC-R	PC-R a dosis reducidas
R±B	R-HDMP
R-CHOP	
OFAR	R-Clb
Ibrutinib, Bendamustina, Rituximab	OFAR
Idelalisib, Bendamustina, Rituximab	Ibrutinib, Bendamustina, Rituximab
Ofatumumab	Idelalisib, Bendamustina, Rituximab
Obinutuzumab	Ofatumumab
Rituximab ± Lenalidomida	Obinutuzumab
R-HDMP	Rituximab ± Lenalidomida
	R a dosis densas

OFAR: oxaliplatino + fludarabina + citarabina + rituximab; R-CHOP: rituximab + ciclofosfamida + adriamicina + vincristina + prednisona

En la elección del tratamiento de estos pacientes hay que considerar también la presencia o no de delección 17p o mutaciones del gen p53.

Tabla 4. Recomendaciones para el tratamiento en el paciente refractario y/o en recaída en pacientes con delección 17p o mutaciones del gen p53 (*en orden de preferencia*)<sup>13</sup>.

Ibrutinib
Idelalisib-Rituximab
Idelalisib
R-HDMP
Rituximab ± Lenalidomida
Ofatumumab
OFAR

### 3. CASO CLÍNICO

#### a) Motivo del ingreso

Paciente varón de 78 años que acude a consulta de urología, donde se le está estudiando por clínica de prostatismo. Ante los resultados de una ecografía abdominal en la que se aprecian esplenomegalia y adenopatías, además de una clínica de astenia, anorexia, palidez, ictericia y pérdida de peso desde hace aproximadamente un año, se deriva a urgencias para continuar estudio. Se realiza una analítica con bioquímica general y

hematimetría y, ante las marcada anemia (Hb = 7,8 g/dL), trombocitopenia (15000/mcL) y neutropenia (1680/mcL) se decide ingreso en Medicina Interna para completar estudio.

**b) Antecedentes personales**

No alergias medicamentosas conocidas.

Diabetes Mellitus tipo 2.

Hiperplasia Benigna de Próstata (HBP).

Intervenciones quirúrgicas previas: prótesis en ambas rodillas.

Tratamiento farmacológico habitual:

- Dutasterida/tamsulosina 0,5/0,4mg cada 24 horas.
- *Serenoa repens* 160mg cada 8 horas.
- Insulina rápida y lenta según glucemia.

**c) Evolución clínica y tratamiento**

A su ingreso se transfunden 2 concentrados de hematíes y se solicita TAC para descartar un síndrome linfoproliferativo, además de realizar interconsulta al Servicio de Hematología, quienes realizan frotis de sangre en el que se aprecian células atípicas y solicitan biopsia de médula ósea (MO).

Al ver el resultado del frotis de sangre, en el cual se observa un 15% de linfocitos pequeños, con elevada relación núcleo-citoplasma, con cromatina laxa y presencia en ocasiones de nucleolo y pequeñas vacuolas pericitoplasmáticas, se piensa como primera posibilidad en un síndrome linfoproliferativo agudo (LLA).

El día posterior al ingreso se traslada al paciente al servicio de Hematología y se transfunde un concentrado de plaquetas.

El 6º día de ingreso se transfunde un nuevo concentrado de hematíes y se dispone de los resultados de la citometría de flujo del aspirado de MO: el 85% de los leucocitos de la muestra son células B de pequeño tamaño y baja complejidad que expresan CD19, CD5, CD23 y CD20 llegando a la conclusión de que el estudio es compatible con el diagnóstico de LLC de células B. Se estadifica su enfermedad como estadio C de Binet y IV de Rai.

Es entonces cuando se discute en sesión clínica del servicio la opción terapéutica a seguir, decidiéndose tratamiento con Obinutuzumab + Clorambucil (pues el paciente no presenta delección de 17p). El hematólogo responsable se pone en contacto con el servicio de Farmacia para solicitar obinutuzumab, al tratarse de un fármaco que no está incluido en la Guía Farmacoterapéutica del hospital y es de alto impacto económico.

Tras la aprobación por la Dirección Médica del centro, y la obtención del consentimiento informado, se inicia la premedicación (consistente en hidratación, rasburicasa 0,2mg/kg/24h y prednisona 20 mg/8h) y se transfunden plaquetas nuevamente.

Posteriormente se inicia el protocolo, que consiste en 6 ciclos de tratamiento de 28 días, administrando Obinutuzumab 1000 mg en los días 1, 8 y 15 del primer ciclo y en el día 1 del resto de ciclos. La primera dosis del primer ciclo se divide en 2 (100 mg el primer día y 900 mg el día siguiente).

El paciente toleró bien los dos primeros días del primer ciclo de tratamiento y se va de alta para seguir con el tratamiento de forma ambulatoria.

El paciente acude a consulta de hematología (previa a la administración de la segunda dosis de Obinutuzumab) y en la exploración física se observa que las adenopatías han desaparecido y ha mejorado considerablemente su astenia.

Se administra la segunda dosis y a los 15 días acude de nuevo a la consulta, donde se observa una buena respuesta al tratamiento y recuperación de la trombocitopenia.

El paciente continúa con excelente tolerancia al tratamiento en los ciclos sucesivos, sin efectos adversos de interés ni reacciones relacionadas con la perfusión, finalizando los 6 ciclos de tratamiento en septiembre 2016.

Trascurridos 2 meses acude de nuevo a consulta para valoración, previa realización de analítica y TAC completo. El paciente se encuentra bien, sin fiebre ni astenia, y a la exploración física no se palpan adenopatías laterocervicales.

Además la analítica muestra recuperación total de la trombocitopenia (plaquetas 153.000/mcL), anemia (Hb 13,4 g/dL) y neutropenia (2120/mcL). Hasta este momento el paciente ha alcanzado una SLP de 8,5 meses.

#### **d) Discusión**

El diagnóstico de LLC requiere una linfocitosis  $\geq 5000/\text{mcL}$  en sangre periférica durante al menos 3 meses y un inmunofenotipo con marcadores definitorios de estirpe B como CD19 o CD20 o CD79, más CD5, más CD23<sup>2</sup>.

En el momento del diagnóstico el paciente presenta 2690 linfocitos/mcL, y se desconoce el recuento de los 3 meses anteriores ya que le paciente llevaba más de 2 años sin realizarse una analítica. Sin embargo, el inmunofenotipo si que apoya el diagnóstico ya que la LLC es la única entidad clínica junto al linfoma de células del manto que coexpresa CD19, CD20 y CD23 (antígenos de células B) junto con CD5 (antígeno de células T) <sup>15</sup>.

Además, en la citología de MO hay un 94% de linfocitos, lo que es sugestivo de infiltración de la MO por un síndrome linfoproliferativo. Por todo esto y, a pesar de no cumplir estrictamente los criterios diagnósticos de la LLC, se decide asumir dicho diagnóstico por ser el más probable.

La estadificación de la enfermedad se realizó en base a las dos escalas más utilizadas a nivel mundial<sup>6-8</sup>, dando como resultado un estadio C en la escala de Binet y un estadio IV en

la de Rai ya que el paciente en el momento del diagnóstico se encontraba con unas plaquetas  $< 100.000/\text{mm}^3$  y una Hb  $< 9 \text{ g/dL}$ .

Hay que tener en cuenta que es un paciente no tratado previamente y con características de “paciente condicionado”, con un  $\text{ClCr} = 50,4 \text{ mL/min/S}$  en el momento del diagnóstico<sup>16</sup> lo cual desaconseja la utilización de esquemas basados en dosis plenas de fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (R-FC), que sería el tratamiento de elección en pacientes sin comorbilidades.

Para “paciente condicionado” y ausencia de delección 17p, las principales opciones de tratamiento según las guías NCCN<sup>13</sup> serían la escogida e ibrutinib en monoterapia. Aunque el IPT (Informe de Posicionamiento Terapéutico) de ibrutinib lo posiciona más para pacientes que hayan recibido al menos un tratamiento previo, o en primera línea para los casos que presenten delección 17p<sup>17</sup>. Es importante conocer la ausencia de delección 17p, ya que por el momento no se ha confirmado la eficacia de obinutuzumab + clorambucilo en el subgrupo de pacientes con esta mutación, por lo que no es la primera opción a tener en cuenta en este contexto<sup>18</sup>.

Por todo lo comentado la elección del tratamiento con obinutuzumab + clorambucilo parece adecuada.

La tramitación del tratamiento con obinutuzumab se realizó siguiendo el protocolo habitual del centro de medicamentos en situaciones especiales, por lo que, tras recibir la solicitud del servicio de Hematología, el servicio de Farmacia elaboró el informe correspondiente para su aprobación por la dirección médica.

Debido a la deteriorada función renal del paciente, se administró según ficha técnica profilaxis frente al síndrome de lisis tumoral, con hidratación adecuada y rasburicasa. Lo mismo ocurrió con la premedicación para evitar reacciones relacionadas con la infusión con corticoesteroides, antihistaminicos y analgésico/antipirético (dexametasona 20 mg, dexclorfeniramina 5mg y paracetamol 1000 mg). También se realizó adecuadamente la división de la primera dosis de obinutuzumab, tal y como se indica en ficha técnica<sup>19</sup> (100 mg el primer día y 900 mg el día siguiente).

La tolerancia al tratamiento fue excelente, y tras dos meses de su finalización, ha alcanzado una muy buena respuesta parcial.

El paciente ha alcanzado hasta ahora 8,5 meses de SLP. Si el resultado fuese similar al ensayo pivotal de obinutuzumab<sup>20</sup>, lo cual es esperable puesto que nuestro paciente cumple los criterios de inclusión de dicho ensayo, estaríamos hablando de 26,7 meses de SLP.

Las nuevas terapias han cambiado el abordaje terapéutico sobre todo de los pacientes mayores o con comorbilidades, mejorando los resultados con respecto a las alternativas previas<sup>18</sup>, si bien es importante conocer su perfil de seguridad y los subgrupos de pacientes subsidiarios a beneficiarse de éstas, con el fin de conseguir su máxima eficiencia.

#### 4. BIBLIOGRAFÍA

1. Strati P, Keating MJ, O'Brien SM, et al.: Eradication of bone marrow minimal residual disease may prompt early treatment discontinuation in CLL. *Blood* 2014;123(24): 3727-32.
2. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al.: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008; 111 (12): 5446-56.
3. Shanafelt TD, Kay NE, Jenkins G, et al.: B-cell count and survival: differentiating chronic lymphocytic leukemia from monoclonal B-cell lymphocytosis based on clinical outcome. *Blood* 2009; 113(18): 4188-96.
4. García Marco JA, Giraldo Castellano P, López Jiménez J, Ríos Herranz E, Sastre Moral JL, Terol Castera MJ, Bosch Albareda F. Guía de consenso nacionales para el estudio y tratamiento de los pacientes con leucemia linfocítica crónica. *Medicina Clínica*, 141(4), 175-e1. *Med Clin (Barc)* 2013; 141(4):175.e1–175.e8.
5. American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures 2016*. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2016.
6. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975; 46:219–34.2.
7. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguët H, Goasguen J, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981; 48:198–206.
8. González-Rodríguez AP, González-García E, Fernández-Alvarez C, González- Huerta AJ, González -Rodríguez S. Leucemia linfática crónica B: estudio epidemiológico y comparación con los índices pronósticos del MDACC y GIMEMA. *MedClin (Barc)* 2009; 133:161–6.
9. Hallek M, Wanders L, Ostwald M, Busch R, Senekowitsch R, Stern S, et al. Serum beta(2)-microglobulin and serum thymidine kinase are independent predictors of progression-free survival in chronic lymphocytic leukemia and immunocytoma. *Leuk Lymphoma* 1996; 22:439–47.
10. Rassenti LZ, Huynh L, Toy TL, et al. ZAP-70 compared with immunoglobulin heavy-chain gene mutation status as a predictor of disease progression in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2004; 351(9):893-901.

11. Schroers R, Griesinger F, Trümper L, et al. Combined analysis of ZAP-70 and CD38 expression as a predictor of disease progression in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Leucemia* 2005;19(5):750-8.
12. Hernández JA, González M, Hernández JM. Leucemia linfática crónica. *Medicina clínica* 2010; 135.4:172-178.
13. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Versión 1.2017 – September 28,2016. Disponible en: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
14. Dreger P, Corradini P, Kimby E, Michallet M, Milligan D, Schetelig J. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: The EBMT transplant consensus. *Leukemia* 2007; 21:12–7.
15. Rozman C, Montserrat E. Chronic Lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 1995 Oct 19;333(16):1052-7.
16. Informe público de evaluación de Gazyvaro. [Acceso: septiembre 2016] Disponible en Assessment report: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPARPublic\\_assessment\\_report/human/002799/WC500171596.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPARPublic_assessment_report/human/002799/WC500171596.pdf).
17. Informe de posicionamiento terapéutico de Imbruvica. [Acceso: enero 2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/en/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ibrutinib-imbrubica-LLC.pdf>.
18. Informe de posicionamiento terapéutico de Gazyvaro. [Acceso: septiembre 2016] Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/gl/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-obinutuzumab-Gazyvaro.pdf>.
19. Ficha Técnica de Gazyvaro. [Acceso: septiembre 2016]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPARProduct\\_Information/human/002799/WC500171594.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPARProduct_Information/human/002799/WC500171594.pdf).
20. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med.* 2014 Mar 20;370(12):1101-10.



# Terapias biológicas en esclerosis múltiple

Autores: Julia Sánchez Gundín, Marta Llorente Serrano, Inmaculada Martín Niño.

Revisor: Amparo Flor García.

Hospital Virgen de la Luz, Cuenca

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. CONCEPTO

La esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad discapacitante más común del sistema nervioso central (SNC)<sup>1</sup> caracterizada por inflamación crónica, desmielinización, gliosis y daño neuroaxonal progresivo<sup>2</sup>.

### 1.2. CLASIFICACIÓN

Patrones clínicos<sup>3</sup>:

1) **EM recurrente-remitente (EMRR)**: brotes (episodios de disfunción neurológica aguda superiores a 24h de duración) con recuperación completa o con secuelas, sin progresión de enfermedad en periodos intercrisis. Supone 85-90% de los casos de EM en el debut.

2) **EM secundariamente-progresiva (EMSP)**: inicialmente como EMRR seguido por progresión, con/sin recaídas ocasionales, remisiones menores o fases estables. 50% de EMRR llegan a EMSP en 10 años y 80% en 20 años.

3) **EM primariamente-progresiva (EMPP)**: progresión desde el inicio (deterioro funcional constante) con ocasionales fases estables y ligeras mejorías temporales. Supone el 10%.

4) **EM progresiva-recurrente (EMPR)**: progresión desde el inicio, recaídas agudas y progresión en periodos intercrisis.

Se denomina síndrome desmielinizante aislado (SDA) al primer episodio clínico sugerente de desmielinización. Tras ello, si aparecen en una resonancia magnética (RM) lesiones nuevas en T2 o captantes de gadolinio en T1, se puede diagnosticar al paciente de EM. Tras el segundo brote se puede diagnosticar la forma EMRR y cuando se inicia la progresión, EMSP<sup>4</sup>.

Todas estas formas pueden ser activas o no activas, implicando la presencia o ausencia de brotes clínicos, progresión de la discapacidad o actividad en RM<sup>3</sup>.

### 1.3. EPIDEMIOLOGÍA

Aparece más frecuentemente a los 20-50 años, pudiendo presentarse antes de los 18 (EM pediátrica) y después de los 50 años (EM tardía), afectando predominante a las mujeres (3:1)<sup>2</sup>.

Los datos españoles de prevalencia disponibles apuntan hacia 50-125 casos/100.000 habitantes/año<sup>5</sup>. Es la causa más frecuente de discapacidad por enfermedad de las personas jóvenes en países desarrollados<sup>1</sup>.

### 1.4. ETIOPATOGENIA

Enfermedad de desarrollo multifactorial. Intervienen:

- A. Factores autoinmunes. Células T CD4+ (Th1 y Th17), células Th2, células T CD8+ y células B. En la fase progresiva, destaca el sistema inmune innato (microglía, células *natural killer*, dendríticas y cebadas)<sup>4</sup>.
- B. Factores genéticos. Gen HLA-DRB<sup>1,6</sup>.
- C. Factores ambientales. Tabaquismo, infecciones (*virus Epstein-Barr* (VEB), *Candida spp*), concentraciones disminuidas de vitamina D<sup>1,4,6</sup>.

### 1.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas son muy variables (localización y gravedad) afectando a la calidad de vida del paciente<sup>5</sup>. Pueden agravarse si aparece fiebre o estrés metabólico<sup>7</sup>. Incluyen:

- fatiga (70%) y mareos
- dolor (30-90%), neuropático o neurogénico (por disrupción de la mielina del SNC) y nociceptivo (secundario a cambios musculoesqueléticos)<sup>8</sup>
- trastornos visuales: diplopía en la mirada lateral (33%), neuritis óptica, nistagmus
- espasticidad y calambres musculares secundarios
- síntomas cerebelosos: triada de Charcot
- disfunción vesical, intestinal o sexual, depresión o euforia
- disfagia
- trastornos del sueño

### 1.6. DIAGNÓSTICO

Basado en los criterios McDonald (tabla 1)<sup>7</sup>, que incluyen criterios clínicos y de RM. Se requiere la demostración objetiva de diseminación en espacio (DIS) y en tiempo (DIT). La DIS implica la demostración de una o más lesiones en T2 en la RM en al menos dos de las

cuatro regiones del SNC típicas de EM (periventricular, yuxtacortical, infratentorial o médula espinal [ME]) o por un cuadro clínico nuevo que implique la afectación de una región diferente<sup>7</sup>. El cumplimiento de la DIS en el momento de una presentación clínica típica incrementa el riesgo de desarrollar EM clínicamente definida<sup>1</sup>. La DIT implica un segundo brote clínico, aparición de una nueva lesión en la RM o presencia simultánea de lesiones en distintos estadios evolutivos<sup>7</sup>.

Técnicas diagnósticas:

- RM convencional: técnica esencial de diagnóstico además de marcador pronóstico en la fase inicial. Técnica más sensible y relativamente específica en la detección de lesiones desmielinizantes en el SNC<sup>7,9</sup>.

Las lesiones características son placas cerebrales o medulares, generalmente ovoides y típicamente localizadas a nivel periventricular, en el cuerpo caloso y en el centro semioval<sup>7</sup>. Las placas son hiperintensas en T2 e hipointensas en T1. Más del 90% de los pacientes con EM clínicamente definida presentan estas lesiones de la sustancia blanca. En todos los pacientes con sospecha clínica de EM debería realizarse una RM cerebral y RM espinal. Debe utilizarse contraste con gadolinio siempre que se pretenda determinar la DIT o DIS de las lesiones desmielinizantes para el diagnóstico inicial, o para determinar actividad inflamatoria/progresión de lesiones. La RM también ayuda en la diferenciación de lesiones agudas y crónicas; las agudas tienden a ser mayores, con bordes peor definidos y presentan realce con gadolinio en las primeras 3 semanas. La EMPP suele presentar menor número y tamaño de lesiones, y menos lesiones nuevas que la EMSP. Algunos tipos de lesiones (“realces en anillo”, “agujeros negros persistentes”) podrían ser marcadores de una enfermedad más agresiva<sup>7</sup>.

- Análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR): elevación de los niveles de inmunoglobulinas respecto a otras proteínas (medida a través del índice IgG) y presencia de bandas oligoclonales de IgG (>95%)<sup>1,6,7</sup>. Esta prueba tiene alta sensibilidad y especificidad. La síntesis intratecal de IgM parece asociarse a peor pronóstico<sup>1,6</sup>.

- Potenciales evocados<sup>4,7</sup>: recogen la respuesta eléctrica del SNC tras la estimulación de un órgano sensorial. Sirven para detectar una lesión subclínica en un lugar alejado de la localización clínica del primer brote o para definir la localización anatómica de una lesión no fácilmente accesible a las técnicas de imagen. Los más utilizados son los visuales<sup>6,7</sup>, alterados en el 85% de los pacientes; también pueden usarse los somato-sensoriales (77%) y los auditivos (67%).

Tabla 1. Criterios McDonald<sup>7</sup>.

<u>PRESENTACIÓN CLÍNICA</u>	<u>DATOS ADICIONALES NECESARIOS PARA DIAGNÓSTICO</u>
≥2 brotes; evidencia clínica objetiva (ECO) ≥2 lesiones o ECO 1 lesión + evidencia histórica de 1 brote previo	Ninguna
≥2 brotes; ECO 1 lesión	DIS
1 brote; ECO ≥2 lesiones	DIT
1 brote; ECO 1 lesión	DIS y DIT
Progresión neurológica insidiosa sugestiva de EM (EMPP)	1 año de progresión de la enfermedad más 2 de los siguientes criterios: 1. Evidencia de diseminación en el espacio cerebral basada en ≥1 lesiones en T2 en regiones características de EM (periventricular, yuxtacortical, infratentorial). 2. Evidencia de diseminación en el espacio en ME basada en ≥2 lesiones en T2 en médula. 3. LCR positivo.

### 1.7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Más complicado en las presentaciones atípicas, monosintomáticas o progresivas. Hay que descartar otras enfermedades que pueden seguir un curso recidivante-remitente y que pueden dar lugar a señales hiperintensas en la RM: lupus, panarteritis nodosa, síndrome de Sjögren o enfermedad de Behçet.

Los datos de la historia clínica que deben hacer sospechar otro diagnóstico son: ausencia de historia familiar de enfermedad neurológica, presencia de lesiones medulares sin clínica cerebral y dolor persistente de espalda, aunque ninguno excluye totalmente EM<sup>7</sup>.

### 1.8. EVALUACIÓN CLÍNICA<sup>10</sup>

Se realiza a través de la cuantificación mediante diferentes escalas. Esta cuantificación es imprescindible para comparar la evolución de los pacientes objetivamente y realizar valoraciones clínicas del efecto de los tratamientos en la práctica diaria.

La escala de discapacidad (EDSS) (Tabla 2) es la más utilizada, basa la cuantificación en la afectación de ocho sistemas funcionales (visual, tronco cerebral, motor, sensitivo,

cerebelo-vestibular, vesicoesfinteriano y sexual, mental y otros), pero se condiciona mucho por la capacidad de deambulaci3n, que a su vez condiciona tambi3n las puntuaciones.

Tabla 2. Escala de discapacidad EDSS<sup>11</sup>:

<u>PUNTUACI3N</u>	<u>GRADO DE DISCAPACIDAD</u>	<u>CAPACIDAD DE AMBULACI3N</u>
0	Exploraci3n normal.	Totalmente ambulatorio.
1,0-1,5	Sin incapacidad.	
2,0-2,5	Incapacidad m3nima.	
3,0-3,5	Incapacidad leve moderada.	
4,0-4,5	Incapacidad moderada.	Camina sin ayuda (>300-500metros).
5,0-5,5	Limitaci3n para la deambulaci3n u otras tareas.	Camina sin ayuda (>100metros).
6,0-6,5	Necesita ayuda para caminar.	Camina con ayuda (>50metros).
7,0-7,5	Silla de ruedas.	Camina con ayuda (<5metros).
8,0-8,5	Cama-silla. Aseo personal con ayuda.	Silla de ruedas o cama.
9,0-9,5	Dependencia completa.	
10,0	Muerte por EM.	Ambulaci3n.

## 2. TRATAMIENTO.

### 2.1. Tratamiento agudo o de los brotes<sup>12,13</sup>.

Objetivo: disminuir la duraci3n e intensidad de los s3ntomas. Se usan corticoides intravenosos a dosis elevadas (metilprednisolona 1g/24h) durante 3-5 d3as, o corticoides orales (prednisona 60mg/d3a) durante 1 semana, reduciendo dosis durante 3 semanas. En los casos resistentes a corticosteroides se puede optar por plasmaf3resis c/48h.

El hecho de recibir o no corticoides acelerar3 la recuperaci3n, pero no modificar3 la recuperaci3n a largo plazo.

### 2.2. Tratamiento de mantenimiento: F3rmacos modificadores de la enfermedad (FAMES)<sup>12,13,14</sup>.

Actualmente no existe un tratamiento que cure la enfermedad, pero s3 f3rmacos destinados a modificar su curso. Se persigue reducir la frecuencia/severidad de los brotes y disminuir la acumulaci3n de lesiones en cerebro y ME. La evidencia cl3nica ha demostrado que un inicio r3pido del tratamiento limita el da3o adicional. Todos estos tratamientos, por su perfil de seguridad y por requerir mayor control, son de uso hospitalario (UH).

Actualmente se encuentran aprobados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 12 FAMEs (Tabla 3), todos ellos para las formas recidivantes, varios de ellos también en SDA (interferones y acetato de glatirámero). Debido a la ausencia de efecto significativo sobre la progresión de la enfermedad, actualmente no se recomienda ningún fármaco en la forma progresiva primaria o secundaria si no están acompañadas de brotes<sup>15</sup>.

Tabla 3. FAMEs<sup>16</sup>.

<b>1<sup>er</sup> Escalón</b>		
<u>Medicamento</u>	<u>Dosis y vía de administración</u>	<u>Efectos secundarios</u>
<b><i>Interferon beta-1a</i></b>	30mcg/semanales. Intramuscular. 22-44mcg x 3 veces/semana. Subcutánea.	Síntomas pseudogripales, mialgias, linfopenia, neutropenia, vómitos, náuseas, diarreas, rubor facial, insomnio, depresión.
<b><i>Interferon beta-1a pegilado</i></b>	63mcg semana 0; 94mcg semana 2; 125mcg c/2 semanas a partir de semana 4. Subcutánea.	
<b><i>Interferon beta-1b</i></b>	250mcg/48h. Subcutánea.	
<b><i>Acetato de glatirámero</i></b>	20mcg/día ó 40mcg x 3veces/semana. Subcutánea.	Reacción sistémica autolimitada (palpitaciones, disnea, dolor torácico), infecciones, ansiedad, depresión, cefalea, náuseas, rash.
<b><i>Teriflunomida</i></b>	14mg/día. Oral.	Cefalea, diarrea, náuseas, alopecia, aumento transaminasas, linfopenia, hipertensión, hepatotoxicidad.
<b><i>Dimetilfumarato</i></b>	120mg/12h x 7 días seguido de 240 mg/12h. Oral.	Alteraciones gastrointestinales, rubefacción, hepatotoxicidad.
<b>2<sup>o</sup> Escalón (ó 1<sup>er</sup> escalón en caso de formas graves y agresivas)</b>		
<b><i>Fingolimod</i></b>	0,5mg/día. Oral.	Bradycardia y bloqueo auriculoventricular de primer grado tras primera dosis (requieren monitorización), tos, sinusitis, depresión, cefalea, visión borrosa, diarrea, dolor de espalda, elevación transaminasas.
<b><i>Natalizumab</i></b>	300mg/4 semanas. Intravenosa.	Cefalea, artralgia, infección tracto urinario, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)*.

<b>Alemtuzumab</b>	12mg/día x 5 días seguidos de 12mg/día x 3 días a los 12 meses. Intravenosa.	Reacciones a la infusión (cefalea, rufebacción, náuseas), infecciones.
--------------------	--	--

*\*Mayor riesgo en pacientes con tratamiento inmunosupresor previo y tras dos años de tratamiento. Requiere periodo de lavado de 8-12 semanas tras suspensión para iniciar nuevo tratamiento.*

Los otros dos fármacos autorizados son **azatioprina** y **mitoxantrona**, prácticamente en desuso hoy en día.

Actualmente se encuentran en fases avanzadas nuevos fármacos<sup>12,17</sup>: rituximab, ocrelizumab (fase II en EMPP), ofatumumab, daclizumab, laquinimod (efecto sobre la progresión de la discapacidad).

### 2.3. Tratamiento sintomático.

- Espasticidad: se pretende mejorar la función, aliviar el dolor y facilitar el cuidado del paciente. Tratamientos: baclofeno (vía oral o intratecal en casos graves), tizanidina, benzodiazepinas (efecto sedante, útil en espasmos nocturnos), gabapentina, dantroleno, ciproheptadina, delta-9-tetrahidrocannabinol/cannabidiol, toxina botulínica<sup>12,18</sup>.
- Fatiga: amantadina, inhibidores de la recaptación de serotonina, modafinilo, metilfenidato, cannabinoides<sup>12</sup>.
- Ataxia y temblor: isoniacida, propranolol, primidona, benzodiazepinas<sup>12,18</sup>.
- Trastornos de la marcha: fampridina (UH), 10mg/12h vía oral. Antes de iniciar el tratamiento se debe realizar el test de la marcha de 25 pies (T25FW) y tras dos semanas de tratamiento repetirlo para determinar si está siendo eficaz, en caso contrario, suspender tratamiento. Deben realizarse reevaluaciones bianuales<sup>19</sup>.
- Alteraciones urinarias<sup>18</sup>:
  1. Hiperreflexia del detrusor: oxibutinina, tolterodina, trospio, imipramina, amitriptilina, toxina botulínica.
  2. Disinergia vesical: prazosina, tamsulosina, fenoxibenzamina, doxazosina, nicergolina.

## 3. CASO CLÍNICO

### a) Antecedentes personales

Varón, 49 años, diagnosticado de EMRR desde los 19. No hábitos tóxicos ni alergias medicamentosas conocidas. Apendicectomizado. Exoforia del ojo izquierdo tras primer brote de EM. Sin antecedentes familiares para EM.

**b) Evolución clínica de la enfermedad.**

El paciente sufrió el primer brote a los 23 años y permaneció asintomático durante los 10 años posteriores, cuando sufrió un nuevo brote (EDSS 1,5) que se repitió dos años más tarde (EDSS 1,5). Este último brote comenzó con paresia facial, pérdida de fuerza en miembro inferior derecho e inestabilidad de la marcha, recuperándose completamente tras tratamiento corticoideo. Se decidió iniciar tratamiento con *interferon beta-1a* (mayo'03).

Durante este tratamiento (4 años), el paciente sufrió diferentes brotes que empeoraron el grado de discapacidad cambiándose a *natalizumab* por fracaso terapéutico (EDSS 4). Este nuevo tratamiento (diciembre'07-octubre'12) cursó con estabilización radiológica de la enfermedad y ausencia de brotes (EDSS 0,5), pero fue suspendido por serología positiva para virus JC y seguido de mantenimiento con bolus de corticoides mensuales durante 4 meses (último: enero'13).

En los 2 meses siguientes, el paciente presentó un brote con nuevas lesiones y placas desmielinizantes (EDSS 2,5). Tras su resolución, se trató nuevamente con megadosis corticoideas. Meses más tarde se inició  *fingolimod* (abril'13, EDSS 4,5) con un periodo de lavado entre *natalizumab*/*fingolimod* de seis meses. Al poco tiempo del inicio, el paciente presentó pérdida de fuerza en miembro superior derecho y empeoramiento de la marcha, realizándose estudios para descartar LMP que dieron negativos. Durante este tratamiento, continuó la inestabilidad de la marcha, requiriendo bolus de corticoides en tres ocasiones y asociándose *fampridina* durante 6 meses. Al año y medio de iniciar *fingolimod* se decidió suspenderlo por reactivación de la enfermedad que cursó con un nuevo brote (octubre'14, EDSS 5). Una vez finalizado este tratamiento y hasta nueva valoración para inicio de *alemtuzumab*, el paciente se trató con *acetato de glatirámero* y en enero'15 presentó progresión radiológica de la enfermedad con aparición de nuevas placas (EDSS 6).

**c) Tratamiento con alemtuzumab.**

En marzo'15 se inició *alemtuzumab*, con controles analíticos/serológicos normales:

- ✓ Bioquímica y hematimetría.
- ✓ Tiroglobulina y anticuerpos anti-tiroglobulina.
- ✓ Análisis LCR.
- ✓ Serología infecciosa: hepatitis B negativo, hepatitis C negativo, VIH-1/VIH-2 negativo, reagina plasmática rápida negativa, anticuerpos anti-treponema pallidum negativo. IgG varicela positivo, IgG rubéola positivo e IgG VEB positivo, que confirman infecciones pasadas.

El primer ciclo de *alemtuzumab* se precedió de metilprednisolona 1g, omeprazol 40mg, dexclorfeniramina 5mg intravenosos y aciclovir 200mg/12h oral. Durante el evolutivo, el paciente presentó buen control de tensión y frecuencia cardiaca, no cefalea, náuseas ni

otros síntomas, sólo erupción no pruriginosa principalmente en pliegues, a las 36h de la primera infusión y a las 8h de la tercera, que remitió con dexclorfeniramina jarabe 2mg/8h vía oral. No picor ni fiebre tras la perfusión de alemtuzumab.

Al alta se prescribió prednisona 60mg/24h al día con pauta de descenso, omeprazol 40mg/24h y aciclovir 200mg/12h durante un mes, todos ellos vía oral.

En los meses siguientes el paciente refirió estar muy contento, con mejoría subjetiva, especialmente en marcha, disminución de fatiga, desaparición de ataxia y leve paresia en miembros inferiores (abril'15-EDSS 3,5; octubre'15-EDSS 1,5). No alteraciones hematológicas ni bioquímicas, sólo linfopenia (0 linfocitos/mm<sup>3</sup>) que se normalizó a los dos meses de la infusión.

Cinco meses después el paciente acudió a urgencias por erupción pruriginosa en tronco, brazos y rodilla, diagnosticándose de urticaria que desapareció a las 36h tras tratamiento con dexclorfeniramina oral. A partir de los 9 meses (diciembre'15) post-infusión, el paciente empezó a presentar leve disimetría en extremidad inferior izquierda y leve marcha atáxica (EDSS 3).

En marzo'16 y tras presentar un mayor trastorno de la marcha y bradipsiquia en los últimos días, el paciente recibió el segundo ciclo de alemtuzumab durante 3 días. El tratamiento se pautó con la misma premedicación que el primero, sin incidencias, sólo leve erupción cutánea abdominal el tercer día que desapareció posteriormente. Al alta, se pautó aciclovir 200mg/24h oral durante un mes.

En los controles posteriores, el paciente se encuentra muy bien, camina mucho mejor, marcha casi perfecta, con buen paso y sin aumento de la sustentación. Lenguaje sin alteraciones, con mínima disartria (julio'16-EDSS 3).

#### **d) Discusión**

Paciente diagnosticado de EMRR en el que, tras 28 años de evolución de enfermedad, y cuatro líneas de tratamiento modificador de la enfermedad, se inicia alemtuzumab, fármaco con mecanismo de acción exacto desconocido, aunque parece reducir linfocitos T y B circulantes por actuar sobre CD52, proteína abundante en ambos linfocitos<sup>20</sup>.

El fármaco se pautó según indica la ficha técnica. En cuanto a la efectividad del fármaco y comparado con el estudio pivotal CARE-MS II<sup>21</sup>, el paciente era mayor que la población media con una duración de la enfermedad y una EDSS al inicio también superior. Además durante el tratamiento con alemtuzumab no presentó recaídas y mejoró su EDSS hasta en 4,5 puntos a los 7 meses de la primera infusión, sin embargo esta mejora fue decreciendo y el paciente presentó tras el segundo ciclo una mejora de 3 puntos respecto al EDSS basal.

Existen 2 estudios pivotaes fase III que comparan alemtuzumab con interferon-beta1a subcutáneo: CARE-MS I<sup>22</sup> (pacientes naïve) y CARE-MS II<sup>21</sup> (pacientes refractarios a otros

tratamientos). En ambos se observa un menor número de recaídas en pacientes tratados con alemtuzumab (28% y 16%, respectivamente) y un mayor número de pacientes en remisión tras tratamiento con alemtuzumab durante los dos años de seguimiento (19% y 18%, respectivamente). En este caso, el paciente se mantuvo estable sin necesidad de otro ciclo adicional y en las RM no se vieron alteraciones comparando con el control radiológico previo al inicio del tratamiento.

Tuohy et al.<sup>23</sup> llevaron a cabo también un estudio observacional donde concluyen que 2 ciclos de alemtuzumab, con un máximo de tres ciclos adicionales provocados por una recaída, conducían a una estabilización de la enfermedad de hasta 7 años tanto en pacientes naïve como en refractarios.

En cuanto a la seguridad, los resultados de todos los estudios fueron uniformes. Las reacciones adversas más frecuentes fueron infecciones y reacciones asociadas a la infusión (dolor de cabeza, erupción cutánea, pirexia, náuseas), ambas de gravedad leve-moderada, respondedoras a los tratamientos habituales. Por ello es tan importante la premedicación con corticoides/antihistamínicos<sup>24</sup>. Los trastornos autoinmunes descritos se controlaron con terapias convencionales, siendo el más frecuente la enfermedad tiroidea. En el estudio de Daniels et al.<sup>25</sup> se observaron alteraciones tiroideas en el 34% de los pacientes (22% enfermedad de Graves, 7% hipertiroidismo y 4% tiroiditis subaguda). En este caso, sólo apareció como alteración analítica linfopenia y como reacción infusional erupción cutánea solventada con antihistamínico. Tras dos cursos de tratamiento, el paciente se encuentra en seguimiento de seguridad con analíticas mensuales que durarán hasta 48 meses tras la última perfusión.

Finalmente, tras la revisión de los estudios comparativos y esta experiencia, alemtuzumab parece reducir el riesgo de recurrencia, mejorar la función y no parece aumentar el riesgo general de RA comparado con interferon beta-1a. En cambio, se necesitan más estudios para evaluar los efectos de alemtuzumab sobre otras formas de EM y en comparación con otras opciones terapéuticas.

#### 4. BIBLIOGRAFÍA

1. Río J, Montalbán X. Descripción actual de la esclerosis múltiple. *Med Clin (Barc)*. 2014;143(3):3-6.
2. Cores EV, Vanotti S, Burin DI, Politis DG, Villa A. Factores asociados con la situación laboral de pacientes con esclerosis múltiple. *Rev Neurol*. 2014;58(4):175-83.
3. Katz Sand I. Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2015;28(3):193–205.

4. Fernández O. Retos futuros de la esclerosis múltiple. *Med Clin (Barc)*. 2014;143(3):44-47.
5. Oreja-Guevara C, Montalban X, De Andrés C, Casanova-Estruch B, Muñoz-García D, García I *et al*. Documento de consenso sobre la espasticidad en pacientes con esclerosis múltiple. *Rev Neurol*. 2013;57(8):359-73.
6. Fernández O, Martín R, Rovira A, Llufríu S, Vidal-Jordana A, Fernández-Sánchez VE, *et al*. Biomarcadores en la esclerosis múltiple: puesta al día 2014. *Rev Neurol*. 2014;58(12):553-70.
7. Manceñido Marcos N, Carpio López D. Esclerosis múltiple y enfermedad de Crohn. *Enfermedad inflamatoria intestinal al día*. 2012;11(2):150-159.
8. Grau-López L, Sierra S, Martínez-Cáceres E, Ramo-Tello C. Análisis del dolor en pacientes con esclerosis múltiple. *Neurología*. 2011;26(4):208-13.
9. Rovira A, Tintoré M, Álvarez-Cermeño JC, Izquierdo G, Prieto JM. Recomendaciones para la utilización e interpretación de los estudios de resonancia magnética en la esclerosis múltiple. *Neurología*. 2010;25(4):248-65.
10. Izquierdo G, Ruiz-Peña J.L. Evaluación clínica de la esclerosis múltiple: cuantificación mediante la utilización de escalas. *Rev Neurol*. 2013;36(2):145-52.
11. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology (Cleveland)*. 1983;33:1444-52.
12. Fernández VE, Guerrero M. Tratamiento de la esclerosis múltiple. *Medicine*. 2015;11(77):4622-33.
13. Martínez-Atarriba MC, Ramos-Campoy O, Luna-Calcaño IM, Arrieta-Antón E. Revisión de la esclerosis múltiple. Diagnóstico y tratamiento. *Semergen*. 2015;41(6):324-8.
14. García Merino A, Fernández O, Montalbán X, de Andrés C, Arbizu T. Documento de consenso sobre el uso de medicamentos en la esclerosis múltiple. Escalado terapéutico. *Neurología*. 2010;25(6):378-90.
15. García Merino A, Ara Callizo JR, Fernández Fernández O, Landete Pascual L, Moral Torres E, Rodríguez-Antigüedad Zarrantz A. Consenso para el tratamiento de la esclerosis múltiple 2016. *Sociedad Española de Neurología*. *Neurología*. 2016.
16. Fichas técnicas. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [ficha técnica en Internet]. [citado 24 Agosto 2016]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>

17. Galán Sanchez-Seco V, Casanova Peño I, Arroyo González R. Anticuerpos monoclonales para el tratamiento de la esclerosis múltiple. *Med Clin (Barc)*. 2014;143(3):30-4.
18. Ayuso-Peralta L, de Andrés C. Tratamiento sintomático de la esclerosis múltiple. *Rev Neurol*. 2002;35(12):1141-53.
19. Ramió-Torrentá L, Álvarez-Cermeño JC, Arroyo R, Casanova-Estruch B, Fernández O, García-Merino JA, et al. Guía del tratamiento del deterioro de la marcha con fampridina de liberación prolongada (Fampyra®) en pacientes con esclerosis. *Neurología*. 2016. pii: S0213-4853(15)00269-8.
20. Havrdova E, Horakova D, Kovarova I. Alemtuzumab in the treatment of multiple sclerosis: key clinical trial results and considerations for use. *Ther Adv Neurol Disord*. 2015;8(1):31-45.
21. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012; 380(9856):1829-39.
22. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380(9856):1819-28.
23. Tuohy O, Costelloe L, Hill-Cawthorne G, Bjornson I, Harding K, Robertson N et al. Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis: long-term safety and efficacy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86:208–15.
24. Caon C, Namey M, Meyer C, Mayer L, Oyuela P, Margolin DH et al. Prevention and Management of Infusion-Associated Reactions in the Comparison of Alemtuzumab and Rebif(®) Efficacy in Multiple Sclerosis (CARE-MS) Program. *Int J MS Care*. 2015;17(4):191-8.
25. Daniels GH, Vladic A, Brinar V, Zavalishin I, Valente W, Oyuela P et al. Alemtuzumab-related thyroid dysfunction in a phase 2 trial of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(1):80-9.

# Terapias biológicas en carcinoma colorrectal metastásico

Autores: Isabel Benet Giménez, Miguel Ángel Mallol Yáñez

Revisor: Pilar Vicente Sánchez.

Hospital General Universitario de Ciudad Real

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1 ETIOLOGIA

El cáncer colorrectal (CCR) surge como consecuencia de la acumulación de complejos cambios genéticos, que transforman las células del epitelio glandular normal en tumoral. Aunque los factores genéticos hereditarios son los que incrementan de manera notable el riesgo de desarrollar CCR, la mayoría de estos tumores (75%) son esporádicos<sup>1</sup>.

Se han identificado algunos factores de riesgo en la aparición de CCR como: alimentación (rica en grasa, baja en fibra, consumo de carne roja y alcohol), obesidad, estilo de vida sedentario, tabaquismo, edad, antecedentes de pólipos colorrectales, enfermedad inflamatoria intestinal y antecedentes familiares de CCR<sup>2-3</sup> (el riesgo es >3 si hay 2 parientes de primer grado o un pariente de primer grado <50 años de edad con CCR).

Hay síndromes familiares que aumentan el riesgo de desarrollar un CCR:

- a) El síndrome de Poliposis Adenomatosa Familiar (FAP). Sin tratamiento, el 100% desarrollará CCR a los 40 años<sup>2</sup>.
- b) El cáncer de colon hereditario no polipoideo (HNPCC)

### 1.2 EPIDEMIOLOGIA

El CCR es el segundo cáncer más común en Europa y el tercero del mundo, con una tasa de incidencia ajustada por edad en la Unión Europea de 46,3/100.000 habitantes en 2012. En ese año hubo 33.240 nuevos casos de CCR en España, lo que supuso el 15% de todos los cánceres<sup>4</sup>. La mayoría de los pacientes con CCR tienen más de 60 años en el momento del diagnóstico y no es frecuente que aparezca en menores de 40 años<sup>5</sup>. Aproximadamente el 25% presentan metástasis al diagnóstico y casi el 50% desarrollarán metástasis.

### 1.3 PATOGENIA

Del 90 al 95% de los tumores malignos colorrectales son de tipo adenocarcinoma. Muchos tumores son productores de mucina (adenocarcinoma mucinoso, 11 a 17% de los CCR o adenocarcinoma de células en anillo de sello (el de peor pronóstico), 1 a 2% de CCR) <sup>2</sup>.

La diseminación hematogena de los tumores de colon se realiza a través de las venas mesentéricas hacia la vena porta, produciendo metástasis hepáticas en primer lugar; son raras las metástasis en otros órganos distantes sin afectación hepática. Los tumores de recto medio e inferior pueden producir metástasis pulmonares en primer lugar debido a su drenaje a través de la vena cava inferior que evita el paso por el hígado<sup>6</sup>.

La mutación del oncogen K-RAS se considera como factor predictivo de resistencia al tratamiento del CCR metastásico (CCRM) con fármacos anti-EGFR (endotelial growth factor receptor) y se exige su realización y análisis, para poder indicar tratamiento con fármacos anti-EGFR. Si el estudio de la muestra tumoral es nativo, se demostró una mayor eficacia de los agentes anti-EGFR7 en pacientes con CCRM.

Entre el 5-9% de los CCR tienen una mutación del gen BRAF (V600E), presentando una mayor agresividad biológica con peor supervivencia global respecto a los BRAF nativos<sup>8</sup>, resistencia a anti-EGFR e incluso efecto perjudicial de uso de anti-EGFR <sup>9-10</sup>.

### 1.4 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de CCR se establece a partir del estudio de un paciente con síntomas propios del cáncer, como hallazgo casual al realizar un estudio por otra sintomatología no relacionada, o a partir de los hallazgos de un programa de screening<sup>11</sup>.

#### 1.4.1 Prevención secundaria

La prevención secundaria consiste en la identificación de lesiones premalignas y el diagnóstico precoz del CCR.

La técnica más adecuada para el diagnóstico precoz en el CCR es:

- Investigación de sangre oculta en las heces (SOH). Más del 50% pueden presentar resultados falsos positivos por numerosas interacciones con la alimentación y fármacos. Esta prueba está indicada de forma rutinaria en hombres y mujeres > 50 años de forma anual <sup>11</sup>.

-La colonoscopia puede ser utilizado para la biopsia o extirpación de pólipos. Es una herramienta de diagnóstico de alta sensibilidad aunque implica mayores riesgos y molestias a los pacientes.

Es de elección en los pacientes de alto riesgo a los que se recomienda de forma anual y cada 10 años a todos los pacientes > 50 años <sup>11</sup>.

### 1.4.2 Síntomas clínicos<sup>12</sup>

La presentación clínica de los síntomas y signos, depende del lugar y extensión de la afectación tumoral:

- **Colon derecho**

1. Dolor abdominal vago
2. Anemia secundaria a la pérdida crónica de sangre
3. Debilidad
4. Pérdida de peso
5. En ausencia de obstrucción, las heces son líquidas produciendo diarrea.

- **Colon izquierdo**

1. Cambio de ritmo intestinal alternando estreñimiento con diarrea
2. Heces más líquidas (licuadas)
3. Sangre en heces (recubrimiento)
4. Dolor abdominal
5. Síntomas obstructivos (náuseas / vómitos)

- **Recto**

1. Cambios en las deposiciones
2. Plenitud rectal
4. Sangrado (sangre roja brillante)

### 1.4.3 Exploraciones<sup>11</sup>

El estudio inicial en el manejo del cáncer de colon debe incluir:

1. Examen físico ;
2. Colonoscopia completa;
3. Colonoscopia virtual con TAC helicoidal o RMN;
4. Análisis sanguíneo completo: Hemograma. Estudio de función hepática y renal. Antígeno Carcino-embrionario (CEA);
5. Radiografía de tórax;
6. Tomografía axial computerizada (TAC) abdominal y pélvica;
7. Ecografía endoanal;
8. PET (Tomografía de emisión de positrones) –TAC;
9. Realización y análisis de mutaciones del gen K-RAS;

La estadiación se basa en la historia natural del tumor (sistema de clasificación TNM<sup>13</sup>) y en el valor pronóstico de la extensión tumoral.

## 2. TRATAMIENTO

### a) Tratamientos previos a las nuevas terapias

Las recomendaciones del tratamiento quimioterápico para colon y recto son las mismas.

El tratamiento de los pacientes con metástasis depende de: número y localización de las mismas, tratamientos previos, estado del paciente y comorbilidades.

Los objetivos de la quimioterapia se diferencian según la situación clínica del paciente<sup>14</sup>:

1º: Los pacientes en los que por su gran carga y localización tumoral, la cirugía de la enfermedad metastásica está descartada. Los objetivos son prolongar la supervivencia global, tratar los síntomas del tumor y mantener la calidad de vida. El tratamiento de elección es la quimioterapia.

2º: Pacientes que sí son candidatos a una cirugía de las metástasis de manera inicial o de “rescate”.

3º: Un tercer grupo en el que de entrada, no es posible la cirugía radical, bien por el excesivo número de metástasis o por la localización de estas. En estos casos, se denomina “quimioterapia de conversión” que intenta conseguir una cirugía radical de las metástasis en caso de buena respuesta tumoral.

En el caso de existencia de metástasis distantes, se debe considerar la resección paliativa del tumor primario; algunas metástasis hepáticas pueden ser resecadas por cirugía, radiofrecuencia, radiocirugía o quimio-embolización. El tratamiento con quimioterapia seguido de cirugía completa de las metástasis hepáticas<sup>15</sup>, permite obtener largas supervivencias, compatibles con curación, en un tercio de los pacientes intervenidos en que se consigue erradicar todo tumor metastásico detectable.

El tratamiento quimioterápico para el CCRm se basa en la combinación de una fluoropirimidina (5FU) con ácido folínico (LV) y oxaliplatino (FOLFOX) o irinotecán (FOLFIRI). La opción de capecitabina junto con oxaliplatino (XELOX) es utilizada en determinadas situaciones. Si los pacientes mantienen adecuada función orgánica y buen estado general, a la progresión se les ofrece una segunda línea de quimioterapia. En pacientes refractarios a un régimen basado en irinotecan, la segunda línea suele consistir en una quimioterapia basada en oxaliplatino y viceversa<sup>14</sup>.

Cuando la terapia de 5FU+LV es inaceptable o inapropiada para el paciente está indicado raltitrexed en el tratamiento paliativo del CCRm. Es un análogo de folato que presenta una actividad inhibitoria potente frente al enzima timidilato sintetasa (TS). La inhibición de la TS (directa y específica) lleva a la fragmentación del ADN y a la muerte celular<sup>14</sup>.

Para pacientes con CCRm que han sido previamente tratados con las terapias disponibles o no se les considera candidatos adecuados a dichos tratamientos, han sido autorizados trifluridina tipiracil y regorafenib. No hay información sobre cuál es el mejor orden para el uso de estos dos fármacos.

Trifluridina tipiracil (TAS-102) está indicado en adultos con CCRm que hayan sido previamente tratados o no se les considere candidatos al tratamiento con terapias disponibles, incluidas quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecan, agentes anti-VEGF (factor de crecimiento vasculo-endotelial) y agentes anti-EGFR. Las reacciones adversas más frecuentes son: neutropenia, deterioro general de la salud, anemia, neutropenia febril, fatiga, diarrea y náuseas<sup>16</sup>.

Existe otro medicamento recientemente autorizado para la misma indicación. Se trata de regorafenib, un inhibidor oral multikinasa que tiene acción antiangiogénica. La dosis recomendada de regorafenib es 160 mg, administrados una vez al día durante 3 semanas seguidas de 1 semana sin tratamiento<sup>6</sup>.

## b) Nuevas terapias actuales en la era de los biológicos

En los últimos años han sido autorizados cuatro medicamentos biológicos que pueden ser administrados en combinación con los esquemas de quimioterapia estándar o en monoterapia en algunos casos:

**Bevacizumab** es un anticuerpo monoclonal específico del Factor de Crecimiento Vasculo-Endotelial (Ac. Anti-VEGF) con actividad antiangiogénica. Está autorizado en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas para el tratamiento de pacientes adultos con CCRm de colon o recto<sup>17</sup>.

**Aflibercept**, es un fármaco antiangiogénico que en combinación con FOLFIRI está indicado en pacientes con CCRm, que es resistente o ha progresado después de un régimen con oxaliplatino<sup>18</sup>.

**Ramucirumab** es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 dirigido contra el receptor 2 de VEGF (VEGFR-2). Está indicado en combinación con FOLFIRI para el tratamiento de adultos con CCRm tras progresión de la enfermedad durante o después de tratamiento previo con bevacizumab, oxaliplatino y una fluoropirimidina, pero sin estar financiado por el sistema nacional de salud para esta indicación por no presentar ventajas sobre las opciones ya disponibles en la misma línea de tratamiento<sup>19</sup>.

**Panitumumab** es un anticuerpo IgG1 humanizado que se une e inhibe con gran afinidad al EGFR. Está indicado en primera línea en pacientes con RAS no mutado en combinación con FOLFOX o FOLFIRI, en segunda línea en combinación con FOLFIRI en pacientes que han recibido primera línea con quimioterapia basada en fluoropirimidinas (excepto

irinotecán) y en monoterapia tras el fracaso de regímenes de quimioterapia que contengan fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán<sup>20</sup>.

**Cetuximab** es un anticuerpo monoclonal que liga selectivamente con EGFR. Está indicado para el tratamiento de pacientes con CCRm, con expresión de EGFR, con gen RAS de tipo nativo:

- En combinación con quimioterapia basada en irinotecán.
- En primera línea en combinación con FOLFOX.
- En monoterapia en aquellos pacientes en los que haya fracasado el tratamiento con oxaliplatino e irinotecán y que no toleren irinotecán.

Antes de iniciar el tratamiento con cetuximab o panitumumab es necesario comprobar que el gen RAS es de tipo nativo. La primera dosis de cetuximab es de 400 mg/m<sup>2</sup>. Todas las dosis semanales posteriores de mantenimiento son de 250 mg/m<sup>2</sup>. También puede utilizarse en un esquema quincenal (500 mg/m<sup>2</sup>) en combinación con FOLFIRI o FOLFOX.

Las reacciones adversas más frecuentes son: hipomagnesemia, incremento de transaminasas y fosfatasa alcalina, reacciones cutáneas de tipo acné y prurito, sequedad de piel, descamación cutánea, hirsutismo y reacciones relacionadas con la perfusión. Las reacciones adversas más graves que puede producir son: necrosis cutánea, anafilaxia y neumonía intersticial. Se debe monitorizar los niveles de electrolitos séricos (magnesio, calcio y potasio) antes y de forma periódica durante el tratamiento y hasta 8 semanas tras finalizarlo junto con hemograma completo durante el tratamiento<sup>21</sup>.

### c) Posicionamiento actual

El tratamiento del CCRm ha conseguido en los últimos años un incremento sustancial en la esperanza de vida asociada a los nuevos medicamentos, llegando a doblar la mediana de supervivencia desde los 12 meses en el año 2000 hasta los 21-26 meses con los últimos tratamientos autorizados<sup>6</sup>.

A día de hoy, el tratamiento de elección, tanto para la primera como para la segunda línea, incluye irinotecan u oxaliplatino, cada uno de ellos en combinación con 5FU/LV (FOLFIRI y FOLFOX, respectivamente). La adición de bevacizumab (en pacientes con KRAS mutado) a la quimioterapia basada en fluoropirimidina, junto con los anticuerpos cetuximab y panitumumab en pacientes con KRAS no mutado, han aportado avances en el arsenal terapéutico disponible en CCRm<sup>6</sup>.

Tras fallo o ausencia de idoneidad a todas estas terapias, se encuentra disponible (en tercera o cuarta línea) el tratamiento con regorafenib o trifluridina tipiracil. Son una opción

terapéutica para aquellos pacientes que presentando un buen estado general (ECOG 0-1), han fracasado a las terapias disponibles, mostrando en esta población un beneficio que supera el potencial riesgo asociado a su uso<sup>14</sup>.

### 3. CASO CLÍNICO

#### a) **Motivo de ingreso**

Paciente varón de 62 años que ingresa en el Servicio de Digestivo de nuestro hospital en agosto de 2009 por dolores abdominales de varios meses de evolución y que es diagnosticado de neoformación en sigma tras una endoscopia digestiva baja (EDB).

#### b) **Antecedentes personales**

##### b1) Sin interés oncológico

- Hipertensión arterial.
- Amputación del miembro inferior derecho con prótesis.
- No diabetes mellitus, no tromboembolismo venoso, no cardiopatía ni nefropatía.
- Ex-fumador desde hace 28 años y bebedor moderado.

##### b2) De interés oncológico

- Neoplasia urotelial ya resuelta.

##### b3) Antecedentes familiares

- Sin interés oncológico.

#### c) **Evolución y tratamiento**

El paciente es intervenido de la neoformación en sigma en el Servicio de Cirugía General y Digestivo de nuestro hospital en febrero de 2009. Anatomía patológica (AP) reveló que se trataba de un adenocarcinoma T3N0 bien diferenciado. Los bordes quirúrgicos quedaron libres de tumor y el TAC toraco-abdominal mostró que no existían datos de recidivas a otros niveles. Tras la evaluación de los resultados se propuso quimioterapia adyuvante con el esquema FOLFOX 6m durante 12 ciclos.

Tras la adyuvancia se realizó un TAC que reveló un nódulo en el lóbulo inferior derecho del pulmón (LID) compatible con metástasis y un conglomerado nodular retroesternal compatible con alteraciones a nivel del timo. Un PEC-TAC posterior confirmó la alta probabilidad de malignidad a nivel del LID.

Cinco meses después, el paciente fue intervenido del LID. Los informes de AP revelaron que las alteraciones en el LID se trataban de metástasis pulmonar de adenocarcinoma de colon

y las alteraciones a nivel del timo eran un timoma de predominio epitelial. Los bordes quirúrgicos quedaron libres de tumor. Se recomendó quimioterapia “adyuvante” con FOLFIRI durante 12 ciclos y se desestimó la radioterapia para el timoma.

Tras la adyuvancia, el PEC-TAC confirmó que el paciente tenía una metástasis pulmonar en el LSI mayor que la que el paciente tuvo en LID. En junio de 2011 se realizó una resección atípica del nódulo en LSI. Tras ver que la intervención no alcanzó los extremos de la metástasis pulmonar, se decidió que el paciente recibiera 11 ciclos de FOLFOX 6m + bevacizumab. El tratamiento fue bien tolerado, pero tras sufrir varios ingresos por infección en el reservorio intravenoso por *Pseudomonas aeruginosa*, se decidió retirarlo y dar dos ciclos más de XELOX + bevacizumab.

Varios PEC-TAC posteriores revelaron y confirmaron 4 nuevos nódulos pulmonares en LSI compatibles con metástasis del adenocarcinoma inicial.

Seis meses después, tras la determinación del KRAS y ver que el resultado fue negativo, el paciente recibió 12 ciclos de irinotecan + Cetuximab quincenal. Las pruebas realizadas tras este último tratamiento mostraron aumento en el tamaño y en número de los nódulos en LSI. Tras esta nueva progresión y después de recibir 4 ciclos de raltitrexed, empezó tratamiento con regorafenib. Al paciente se le administraron 24 ciclos de regorafenib, pero tras un nuevo progreso de la enfermedad, se le administró 3 ciclos de FOLFIRI y posteriormente 7 ciclos de folfox-beva. Finalmente, el paciente fue tratado con TAS102, aunque solo recibió dos ciclos, ya que fue ingresado en la Unidad de Cuidados Paliativos, donde se produce el exitus.

#### **d) Discusión**

Nuestro paciente fue diagnosticado de adenocarcinoma de colon T3N0M0 que corresponde a un estadio IIa, según el Sistema de Clasificación TNM. El tratamiento adyuvante para pacientes con estadio II es un tema polémico. ASCO recomienda el tratamiento adyuvante en estadios III y en los estadios II que presenten algún factor de riesgo<sup>22</sup> como todos los tumores T4, grado de diferenciación G3, invasión linfática, vascular o perineural o como nuestro caso, escasos (menos de 12) ganglios linfáticos aislados de la pieza quirúrgica.

La resección quirúrgica de las metástasis es la modalidad terapéutica más efectiva para obtener largas supervivencias en cáncer colorrectal metastásico y aunque existe bastante variabilidad en las indicaciones de reseccabilidad, hay al menos un cierto consenso en las contraindicaciones absolutas<sup>23</sup>. Aunque parece lógico administrar tratamiento adyuvante después de la resección de metástasis pulmonares, existen pocos estudios concluyentes en este sentido. Un reciente metaanálisis concluye que la administración de quimioterapia

adyuvante en el tratamiento de metástasis de cáncer colonorrectal no aumenta la supervivencia global.

Cuando fallan los esquemas de quimioterapia con oxaliplatino en primera línea de cáncer de colon metastásico, uno de los esquemas de elección como tratamiento de segunda línea de referencia en las guías NCCN es el irinotecan con cetuximab en los pacientes KRAS nativo. En estas guías también se incluye el tratamiento de regorafenib y trifluridina + tipiracil como última línea en el cáncer de colon metastásico. La ausencia de alternativas terapéuticas para el tratamiento de este tipo de patologías hizo que se retratara al paciente con folfiri y folfox + beva.

Por último, las 9 líneas de quimioterapia empleadas para el tratamiento metastásico en este paciente son excesivas en comparación con las 4 líneas de quimioterapia que proponen las guías NCCN.

La atención farmacéutica realizada en este paciente comprendió las siguientes actuaciones:

1. Validación de la dosis, la periodicidad y la indicación del esquema de quimioterapia empleado cada vez que el médico prescribía un ciclo. Se confirmaba siempre que las dosis de quimioterapia prescrita se ajustaba a los parámetros hematológicos y bioquímicos correspondientes. Se realizaron varias intervenciones farmacéuticas en varias ocasiones porque no se prescribió la antiemesis correspondiente.
2. En la consulta de atención farmacéutica:
  - Se revisaron las interacciones entre los citostáticos orales y la medicación domiciliar del paciente.
  - Se explicó en qué consistía la medicación: cómo se tomaba, qué hacer si el paciente se olvidaba de tomar una dosis y los efectos secundarios e interacciones. Se dio al paciente una hoja informativa con toda información explicada.
  - Se hizo una monitorización de los efectos secundarios aparecidos durante el tratamiento.
3. Se tramitaron los medicamentos regorafenib y TAS 102. Regorafenib se solicitó al no estar incluido en la Guía Farmacoterapéutica de nuestro hospital y por ser un medicamento de elevado impacto económico. TAS-102 se tramitó por ser un uso expandido de un ensayo clínico y no estar comercializado en nuestro país todavía.

#### 4. BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69–90.4.
2. Calvert PM, Frucht H. The genetics of colorectal cancer. *Ann Intern Med.* 2003; 137:603-12.
3. Giovannucci E. Modifiable risk factors for colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* 2002; 31:925-43.
4. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). 2016. Las Cifras del Cáncer en España 2016. [Acceso: septiembre 2016] Disponible en: [https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/LAS\\_CIFRAS\\_DEL\\_CANCER\\_EN\\_ESP\\_2016.pdf](https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESP_2016.pdf).
5. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Regorafenib (Stivarga®). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Acceso: septiembre 2016] Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-regorafenib-Stivarga.pdf>
6. Ford, AC, Veldhuyzen van, Zanten SJ, Rodgers, CC, et al. Diagnostic utility of alarm features for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2008; 57:1545.
7. Kelly S. et al. Analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in the phase III PRIME study of panitumumab (pmab) plus FOLFOX versus FOLFOX as first-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC). [Abstract ID: 3511]. ASCO Meeting Abstracts. 2013.
8. Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: Results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 466-474.
9. De Roock W, Claes B, Bernasconi D, et al: Effects of KRAS, BRAF, NRAS and PIK3CA mutations on the efficacy of Cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective study consortium analysis. *Lancet Oncol* 2010;11:753-762.
10. Seymour MT, Brown SR, Richman S, et al: Addition of panitumumab to irinotecan: Results of PICCOLO, a Randomized Controlled Trial in advanced Colorectal Cancer (CDC) [abstract]. ASCO Meeting Abstracts 2011;29:3523.

11. American Cancer Society. Colorectal cancer screening tests. [Acceso: septiembre 2016]  
Available at:  
<http://www.cancer.org/cancer/colonandrectumcancer/moreinformation/colonandrectumcancer/earlydetection/colorectal-cancer-early-detection-screening-tests-used>.
12. Libutti SR, Saltz LB, Willett CG. Cancer of the colon. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. Cancer: principles and practice of oncology, 9th ed. Philadelphia: JB Lippincott Company; 2011:1084-126.
13. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. Colon and rectum. In American Joint Committee on Cancer: AJCC cancer Staging Manual. 7th Edition. N York (USA): Springer-Verlag; 2010.
14. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer. V.2.2016. NCCN org. Disponible en: <http://www.nccn.org/>
15. Leonard GD, Brenner B, Kemeny NE. Neoadjuvant Chemotherapy Before Liver Resection for Patients With Unresectable Liver Metastases From Colorectal Carcinoma. J Clin Oncol. 2005; 23(9):2038-2048.
16. Espinosa Bosch M, Asensi Diez R, Villalobos Torres L, Clopes Estela A, Alegre del Rey E. Trifluridina/Tipiracil en tercera línea de cáncer colorrectal metastásico. Informe compartido del Grupo GENESIS-SEFH. Octubre 2016. Disponible en:  
[http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp\\_abc.htm](http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm)  
También en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>
17. Avastin® 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión. Ficha técnica del medicamento. Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA). [Acceso: septiembre 2016] Disponible en:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000582/WC500029271.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf)
18. Zaltrap® 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión. Ficha técnica del medicamento. Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA). [Acceso: septiembre 2016] Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002532/WC500139484.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002532/WC500139484.pdf)
19. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Ramucirumab (Cyramza®). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Acceso: enero 2017] Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ramucirumab-Cyramza-cancer-colorrectal.pdf>

20. Vectibix® 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión. Ficha técnica del medicamento. Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA). [Acceso: septiembre 2016] Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000741/WC500047710.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000741/WC500047710.pdf)
21. Erbitux® 5 mg/ml solución para perfusión. Ficha técnica del medicamento. Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA). [Acceso: septiembre 2016] Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000558/WC500029119.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000558/WC500029119.pdf)
22. Benson AB, 3rd, Schrag, D Somerfield, MR, et al American Society of Clinical Oncology, recommendations on Adjuvant Chemotherapy for Stage II Colon Cancer, J Clin Oncol 2004; 22:3408.
23. Grame J. Poston, Rene Adam, Steven Alberts, et al. OncoSurge: A Strategy for Improving Resectability With Curative Intent in Metastatic Colorectal Cancer. JCO 2005; 23:7125-7134.

# Terapias biológicas en psoriasis y artritis psoriásica

Autores: Marca Díaz Rangel e Ismael Pérez Alpuente

Revisor: María Rosa Ortiz Navarro

Gerencia de Atención Integrada de Albacete

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1 CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGIA

La **psoriasis** es una enfermedad autoinmune que presenta una clínica principalmente cutánea caracterizada por placas eritematosas cubiertas por descamación blanquecina. A día de hoy, su prevalencia ha aumentado hasta el 2,7%<sup>1</sup>.

La **artritis psoriásica** (APs) es la afección inflamatoria de las articulaciones asociada a la psoriasis. Tiene una prevalencia de 0,3-1% en la población general y de hasta un 25% en pacientes con psoriasis<sup>2</sup>.

Clasificación de la psoriasis y la APs en las tablas 1 y 2.

Tabla 1. Clasificación de la psoriasis.

TIPOS DE PSORIASIS	Según clínica	Vulgar (Eritemas)	Guttata	Lesiones pequeñas (delimitadas en tronco y extremidades)	
			Eritrodérmica	Afectación generalizada	
		Pustulosa	Localizada	Eritemas + pústulas sin contenido microbiológico	
			Generalizada		
	Según localización	En placas (principalmente en rodillas, codos y zonas sacras)			
		Localizada ungueal			
		En cuero cabelludo			
		Facial			
		Palmoplantar			
		En pliegues			

A día de hoy, los criterios CASPAR (*Classification of Psoriatic Arthritis*) creados por el grupo GRAPPA (*Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*)

parecen ser el mejor modo de clasificar la APs en base a características que sufre un paciente con enfermedad inflamatoria.

Tabla 2. Clasificación de la APs

Para cumplir los criterios CASPAR el paciente tiene que tener enfermedad inflamatoria articular (periférica, espinal o antesítica) con 3 ó más puntos en cualquiera de las 5 categorías:
1. Presencia actual de psoriasis, historia personal o familiar de psoriasis (Psoriasis actual puntúa como 2, el resto como 1).
2. Distrofia psoriásica ungueal, incluidos onicólisis, pitting e hiperqueratosis.
3. Test negativo para el factor reumatoide determinado por cualquier método excepto por láser.
4. Historia actual de dactilitis o historia de dactilitis recogida por un reumatólogo.
5. Evidencia radiográfica de neoformación ósea yuxtaarticular cerca de los márgenes de la articulación.

## 1.2 ETIOLOGÍA

Aunque se desconoce el origen y causa de la enfermedad, sí que se dispone de evidencia científica que aporta un componente poligenético a su etiología.

La psoriasis vulgar parece estar relacionada con determinados alelos, en concreto con el alelo HLA-Cw6, que produciría un epítipo putativo en las queratinas tipo I, que actuaría como autoantígeno<sup>3</sup>. En cambio en los pacientes con HLA-Cw6 negativos, se ha descrito una mayor frecuencia de APs<sup>4,5</sup>. Otro componente inmunológico importante en la etiología es el factor de necrosis tumoral (TNF $\alpha$ ) producido por los linfocitos T, que actúa activando otros linfocitos T y agravando la clínica de la enfermedad.

El gen IL12B, codifica la subunidad p40, común a las IL-12 e IL-23. Estas interleuquinas actúan produciendo la diferenciación y la expansión de los linfocitos Th1 y Th17<sup>5</sup>.

## 1.3 DIAGNÓSTICO Y VALORACIÓN DE LA PSORIASIS Y APs

En **psoriasis**, el **BSA** (*Body Surface Area*) es un método de valoración de la enfermedad basado en la clasificación según la extensión de las lesiones cutáneas, que puede clasificarse en:

- Leve: <3% de la superficie corporal
- Moderada: entre el 3 -10%
- Grave: >10%

Otra herramienta ampliamente utilizada es el **PASI** (*Psoriasis Area Severity Index*), que combina la valoración de la severidad y el área afectada, y oscila entre los valores 0 (ninguna enfermedad) y 72 (máxima enfermedad), clasificándose en leve (0-4,9), moderada (5-9,9) y grave (>10). También se utiliza mucho el PASI75, que implica un 75% de reducción de las lesiones con respecto al valor inicial del PASI, y supone una medida del grado de respuesta durante el tratamiento<sup>6</sup>.

Para valorar la calidad de vida del paciente psoriásico, se utiliza el índice **DLQI** (*Dermatology Quality of Life Index*), que consta de 10 ítems que abarcan síntomas, actividades diarias, ocio, etc.

Para el diagnóstico de la **APs**, conjuntamente a la clínica cutánea, deben realizarse otras pruebas como rayos X o resonancias para detectar cambios en los huesos y tejidos articulares, serología para descartar otras enfermedades como artritis reumatoide, o exámenes del líquido sinovial para descartar otras patologías como gota o artritis infecciosa.

Las escalas **DAS** (*Disease Activity Score*) y **DAS28** son escalas para valorar la actividad en APs e incluyen el número de articulaciones inflamadas y dolorosas, valoración de cómo se siente el paciente ante su enfermedad y resultados analíticos (velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva). Se utilizan también para tomar decisiones sobre el tratamiento.

Por otro lado, el *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (**BASDAI**) es un cuestionario desarrollado para medir la actividad de la enfermedad en pacientes con artropatías espondilíticas, que incluye preguntas sobre fatiga, dolor espinal, dolor/inflamación articular, dolor en las entesis y rigidez matutina.

## 2. TRATAMIENTO

El tratamiento actual de la psoriasis y APs tiene como finalidad disminuir la sintomatología de la enfermedad, es decir, reducir o eliminar las lesiones cutáneas; y también en ambas patologías reducir la inflamación, pero no consigue curar la enfermedad.

Antes de la selección del tratamiento debe realizarse una analítica sanguínea para valorar el estado del hígado, riñón, niveles de células sanguíneas y pruebas serológicas de VHB, VHC y VIH. Además, en caso de seleccionar un tratamiento biológico, debe realizarse previamente una prueba de diagnóstico de tuberculosis activa o inactiva para descartar una posible activación del patógeno durante el tratamiento.

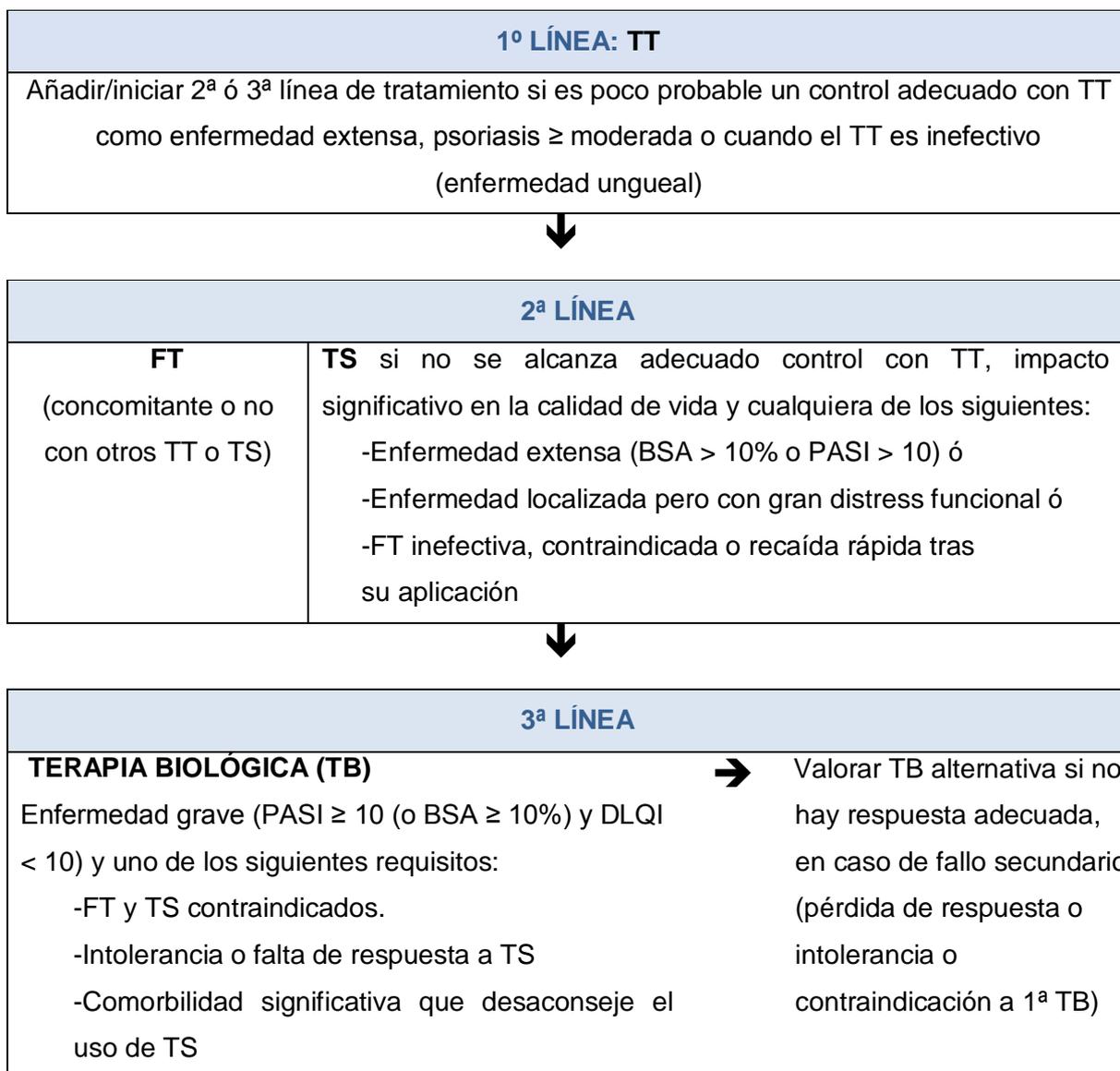
## TIPOS DE TRATAMIENTO<sup>7,8</sup>

Tabla 3. Clasificación de los tratamientos de la psoriasis.

TRATAMIENTOS TÓPICOS (TT)	FOTOTERAPIA (FT)	TRATAMIENTOS SISTÉMICOS (TS)	
Hidratantes/Emolientes	Rayos ultravioleta B	CLÁSICOS	BIOLÓGICOS
Tazaroteno	Rayos ultravioleta A + Fotosensibilizantes (Psoraleno) (PUVA)	Metotrexato	Infliximab
Queratolíticos		Acitetrina	Etanercept
Corticoides		Ciclosporina A	Adalimumab
Derivados Vit. D		Corticoides	Ustekinumab
Tacrólimus/Pimecrólimus			Secukinumab

## ALGORITMOS DE TRATAMIENTO

Tabla 4. Algoritmo de tratamiento en psoriasis del SESCOAM<sup>9</sup>



El tratamiento de la afectación artrítica de la APs debe incluir medidas fisioterapéuticas, educación sanitaria y tratamientos farmacológicos:

Tabla 5. Clasificación de los tratamientos de la APs.

TT E INTRAARTICULARES	TS		
	CLÁSICOS	Fármacos modificadores de la enfermedad (FAME)	TB
Corticoides AINEs (Antiinflamatorios no esteroideos)	AINEs Etreinato Corticoides	Sulfasalazina Metotrexato Leflunomida Ciclosporina A Azatioprina Hidroxicloroquina Apremilast	Infliximab Etanercept Adalimumab Golimumab Ustekinumab Secukinumab

Tabla 6. Algoritmo posicionamiento terapéutico de artritis psoriásica del SESCAM<sup>2</sup>.

FORMAS AXIALES <i>(afectación columna vertebral)</i>	FORMAS PERIFÉRICAS <i>(afectación de articulaciones periféricas)</i>
<b>AINE</b> (a dosis máx. o tolerada)	<b>AINE + FAME</b> ± <b>Corticoides locales o sistémicos</b> ± <b>Sinovectomía química</b>
↓	↓
<b>No respuesta a los 3 meses</b> BASDAI ≥ 4 y al menos uno: - Valoración global del paciente (VGP) ≥ 4 cm - Dolor nocturno ≥ 4 cm - Aumento reactantes de fase aguda	<b>No respuesta a los 3-4 meses</b> -F. Oligoarticulares: persistencia artritis o entesitis + VGP ≥ 4cm y/o aumento de reactantes de fase aguda -F. Poliarticulares: DAS ≥ 2
↓	↓
<b>TERAPIA BIOLÓGICA</b> (según coste)	

## TERAPIAS BIOLÓGICAS<sup>6</sup>.

- Indicaciones: están indicados de forma general en APs o psoriasis moderada/grave, en combinación con metotrexato o en monoterapia en aquellos casos en que la terapia combinada con metotrexato está contraindicada. En España, su uso suele reservarse a pacientes que no han respondido a los tratamientos sistémicos clásicos y a la fototerapia; o que han presentado episodios de toxicidad que no permiten su uso.
- Contraindicaciones y reacciones adversas (RA) comunes a todos los agentes biológicos:
  - o Al modular al sistema inmune pueden agravar estas patologías o convertirse en un factor de riesgo para sufrirlas:
    - Antecedentes de cáncer
    - Infecciones recurrentes
    - Enfermedades desmielinizantes
  - o Insuficiencia cardíaca congestiva.
  - o Reacciones de hipersensibilidad grave a los principios activos o a algunos de los excipientes.
  - o Embarazo y lactancia.

### **ETANERCEPT<sup>6,10</sup>:**

Proteína recombinante humana anti-TNF $\alpha$  compuesta por el receptor p75 de TNF y la porción Fc de la IgG1 humana. Es el tratamiento biológico más utilizado a día de hoy y del cual se tiene mayor experiencia clínica.

- Dosis recomendada: en ambas patologías, 25mg dos veces a la semana ó 50mg una vez a la semana. En psoriasis en placas puede usarse, alternativamente, 50mg dos veces a la semana durante una máximo de 12 semanas, seguido de la dosis estándar.
- Dosis pediátricas: En psoriasis en placas, la dosis recomendada es de 0,8mg/kg (hasta un máximo de 50mg por dosis) durante un intervalo máximo de 24 semanas, suspendiéndose también a las 12 semanas si no se observa mejoría clínica.
- En psoriasis deben trascurrir 12 semanas hasta ver si el tratamiento es efectivo, en caso de no serlo, debe retirarse por ineffectividad. De la semana 12 a la 24 el efecto terapéutico se mantiene, y en el 40% de los pacientes llega a duplicarse.
- Según ficha técnica, el tratamiento debe suspenderse a las 24 semanas si hay remisión hasta la aparición de otro brote que, normalmente, suele ser menor o igual al brote anterior.

### **INFLIXIMAB<sup>6,11</sup>:**

Anticuerpo monoclonal humano-murino quimérico con efecto anti-TNF $\alpha$ . Muestra una mayor eficacia, junto al adalimumab, frente al etanercept, siendo más efectivo durante los primeros meses de tratamiento.

- Dosis recomendada: En ambas patologías, 5mg/kg en perfusión intravenosa a la semana 0, 2 y 6 semanas siguientes y, posteriormente, cada 8 semanas.
- En poblaciones pediátricas no se ha establecido la seguridad y eficacia de infliximab para ambas patologías, por lo que no se pueden hacer recomendaciones posológicas.
- En psoriasis, si un paciente no responde después de 14 semanas, se suspende el tratamiento por ineficacia.
- RA: La readministración de un periodo de inducción tras una exacerbación de la enfermedad parece dar lugar a reacciones a la perfusión como disnea, urticaria e hipotensión. Se recomienda una premedicación con antihistamínicos y paracetamol, o bien corticoides.

### **ADALIMUMAB<sup>6,12</sup>.**

Anticuerpo monoclonal humano recombinante que se une y bloquea específicamente el TNF.

- Dosis recomendada: en psoriasis, tanto para inicio del tratamiento como para la remisión de brotes es de 80mg en la semana 0, una inyección de 40mg en la semana 1; y a partir de ésta, 40mg cada 2 semanas.
- Dosis pediátricas: 0,8mg/kg (máximo 40mg) las dos primeras dosis semanalmente y después cada 14 días de mantenimiento.
- La eficacia de este fármaco es ligeramente inferior al infliximab, y ligeramente superior al etanercept.
- La terapia continuada debe ser cuidadosamente reconsiderada en pacientes que no hayan respondido en la semana 16.

### **GOLIMUMAB<sup>13</sup>:**

Anticuerpo monoclonal humano inhibidor del TNF $\alpha$ .

- Dosis recomendada: en pacientes con APs, se recomienda una dosis de 50mg mensualmente. En pacientes que no alcancen una respuesta clínica adecuada tras 3-4 dosis o pacientes con un peso superior a 100kg, se puede considerar aumentar a 100mg administrados una vez al mes.
- Población pediátrica: no se han establecido la seguridad y eficacia de golimumab en pacientes menores de 18 años.
- RA: dispepsias, anemia y fracturas óseas.
- Reconsiderar la continuación del tratamiento en pacientes en los que no se observa beneficio terapéutico tras 12-14 semanas.
- Ha demostrado igualdad de eficacia que adalimumab e infliximab, y también superioridad a etanercept en tratamiento de APs<sup>14</sup>.

### **USTEKINUMAB<sup>6,15</sup>**

Anticuerpo monoclonal plenamente humano que actúa uniéndose a las citoquinas IL-12 e IL-23, bloqueando la subunidad p40.

- Dosis recomendada: en psoriasis y APs, 45mg en la semana 0, otra inyección a la semana 4; y posteriormente, una inyección cada 12 semanas. En pacientes con un peso corporal >100kg, la posología será de 90mg en lugar de 45mg.
- En pacientes pediátricos a partir de 12 años la dosis es de 0,75mg/kg si peso <60kg y a partir de 60kg dosificación como en adultos.
- Se debe considerar la suspensión del tratamiento en los pacientes que no hayan respondido al cabo de 28 semanas.
- Ustekinumab ha demostrado mayor eficacia en psoriasis frente a Etanercept, alcanzándose con este primero niveles mayores de pacientes con PASI 50, 75 Y 100 a la semana 12 (estudio ACCEPT)<sup>16</sup>.

### **SECUKINUMAB<sup>17</sup>:**

Anticuerpo monoclonal humano contra la IL-17A, citoquina proinflamatoria a la que se concede un papel principal en la patogenia de enfermedades inflamatorias como psoriasis y APs.

- Dosis recomendada en psoriasis en placas y en pacientes con APs que padecen psoriasis en placas de moderada a grave de forma concomitante o que son respondedores inadecuados a anti-TNF $\alpha$ : 300mg por vía subcutánea (sc) en las semanas 0, 1, 2 y 3, seguido de dosis de mantenimiento mensuales empezando por la semana 4. Para el resto de pacientes con APs, la dosis será de 150mg con la misma pauta de tratamiento.
- Dosis en situaciones especiales: No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia en insuficiencia renal, hepática, ni en niños <18 años.
- El tratamiento deberá suspenderse si no se produce mejoría clínica a la semana 16.
- Advertencias y precauciones de uso: En enfermedad de Crohn puede agravar la patología y producir brotes.
- Secukinumab ha demostrado superioridad terapéutica frente a Etanercept, alcanzando niveles mayores de PASI 75, 90 Y 100 a las semanas 12, 16 y 50 (estudio FIXTURE)<sup>18</sup> También ha demostrado superioridad terapéutica frente a ustekinumab, alcanzando una respuesta de PASI 75, 90 y 100 superior a la semana 4, 12 y 16 (estudio CLEAR)<sup>19</sup>.

### 3. CASO CLÍNICO

#### a) Evolución clínica del tratamiento:

Paciente diagnosticado de psoriasis en placas moderada-grave en 1993, con afectación de cuero cabelludo, uñas y piel; y en 2005 de espondiloartropatía psoriásica con afectación fundamentalmente periférica de manos y pies de intensidad severa, con presencia de poliartritis, dactilitis, tendinitis y entesitis.

En dermatología se realiza seguimiento del paciente desde 2004, con un BSA inicial del 50%. Tratamientos antipsoriásicos utilizados anteriormente: corticoides tópicos (betametasona dipropionato/calcipotriol, clobetasol propionato, calcipotriol), acitretina 30mg/24h vía oral (vo) y PUVA.

En abril-2006, el paciente presenta poliartritis en manos y pies, dactilitis de varios dedos de los pies, así como entesitis y tendinitis a pesar de tratamiento con corticoesteroides, AINEs y metotrexato sc a dosis de hasta 20mg/semana. Por ello, se inicia tratamiento con **adalimumab** sc 40mg/2 semanas tras inducción, el cual se suspende varios meses después por sensación de intranquilidad referida por el paciente.

En septiembre-2007, dada la persistencia de la clínica y la mala tolerancia a adalimumab, se añade sulfasalazina 1.000mg/12h vo. Después de dos meses de tratamiento, persiste la clínica de poliartritis, por lo que en consenso entre dermatología y reumatología se asocia **etanercept** sc 50mg/semana. El paciente suspende etanercept tras la primera administración por rubefacción.

El tratamiento en febrero-2008 se compone de sulfasalazina, metotrexato 10mg/semana, corticoides orales y tópicos y AINEs. El paciente presenta afectación muy severa de articulaciones de las manos, pies y en menor medida de las rodillas, que le dificultan la realización de determinadas actividades, fundamentalmente de deambulación y la bipedestación.

En marzo-2010, se aumenta la dosis de metotrexato a 15mg/semana, continuando con sulfasalazina. El paciente presenta mejoría de la sintomatología pero precisa dosis diarias de corticoides.

En septiembre-2010 se inicia tratamiento con un nuevo fármaco biológico, **ustekinumab** sc a dosis de 45mg/3 meses, tras la dosis de inducción (45mg semana 0 y 4), asociado a metotrexato 15mg/semana. Con esta nueva línea el paciente experimenta mejoría radical, alcanzando PASI=0 con desaparición también de la afectación articular y mantenimiento sin brotes.

Tras dos años con esta terapia y dada la buena evolución clínica se decide mantener ustekinumab igual y reducir metotrexato a 10mg/semana.

En diciembre-2012, el paciente se encuentra bien de la artritis, no presenta inflamación y no toma corticoides ni AINEs. Por lo que se decide ampliar el intervalo de dosificación de ustekinumab a cada 4 meses y mantener metotrexato.

En septiembre-2013 el paciente presenta placas en codos y miembros inferiores, refiere haber retrasado la administración de ustekinumab a cada 6 meses, reconoce empeoramiento en el quinto mes. Por ello el dermatólogo en consenso con el paciente decide administrar ustekinumab cada 4 meses como anteriormente.

En marzo-2014, el paciente presenta en la mano derecha dactilitis de la 2ª falange y artritis del primer metacarpiano con enrojecimiento, además de aumento de la temperatura desde hace 3 meses.

El plan terapéutico es continuar con ustekinumab 45mg/4 meses, aumentar metotrexato a 15mg/semana, añadir etoricoxib 60mg vo en el desayuno hasta la resolución del cuadro y si precisa iniciar deflazacort vo 30mg en el desayuno durante 5-10 días y descender ¼ de comprimido cada 5-10 días.

En la siguiente consulta, cinco meses después, el paciente continúa con dactilitis en la 2ª falange y primer metacarpiano de la mano derecha. Refiere haber tomado deflazacort 30mg/24h durante 4-5 días y su médico de atención primaria le aumentó etoricoxib a 90mg y le administró fosfato disódico de betametasona y acetato de betametasona intramuscular.

Dado la persistencia de la clínica, se aumenta metotrexato a 20mg/semana, se mantiene ustekinumab igual y etoricoxib 90mg hasta la resolución del cuadro, y en caso necesario puede asociarse leflunomida.

En diciembre-2014 apenas presenta lesiones en la piel, sólo en codos y piernas. Se encuentra en tratamiento con metotrexato 20mg/semana y refiere no estar administrándose ustekinumab. Se decide **asociar de nuevo ustekinumab** 45mg/3 meses principalmente por el problema articular.

Al mes siguiente en la consulta de reumatología el paciente refiere encontrarse bien de su artritis psoriásica excepto por su 2º metacarpiano de la mano derecha. En cuanto al tratamiento, reconoce no tomar etoricoxib, administrarse ustekinumab 45mg/4 meses y una mala adherencia al tratamiento con metotrexato.

En abril-2015, se estudia el caso en el Comité de Tratamientos Biológicos en Dermatología de nuestro centro y la decisión es retirar ustekinumab dada la evolución clínica del paciente.

El paciente presenta sólo una placa en el codo derecho. El dermatólogo suspende ustekinumab, mantiene metotrexato 15mg/2 semanas y prescribe tratamiento tópico con betametasona dipropionato/calcipotriol.

Pasados cuatro meses, en la consulta de reumatología, el paciente presenta dactilitis de la 2ª falange de ambas manos, dactilitis de la 1ª falange de ambos pies y de la 2ª falange

del pie derecho; gran placa en codo derecho con eritema y descamación y en pliegue interglúteo.

El paciente abandonó el tratamiento con metotrexato durante unos meses y tras la presencia de clínica de artritis (cansancio y rigidez) volvió a administrárselo semanalmente.

Ante esta situación clínica, el reumatólogo le indica metotrexato 20mg/10 días, **ustekinumab** 45mg en la semana 0, 4 y 12, y posteriormente cada 12 semanas y etoricoxib 90mg en desayuno a demanda. Se indica de nuevo inducción de ustekinumab porque el paciente lleva 8 meses sin administrárselo.

Tras seis meses de tratamiento el paciente no presenta lesiones psoriásicas (PASI=0 y BSA=0). Se mantiene el tratamiento de ustekinumab 45mg/3 meses y se reduce metotrexato a 15mg/2 semanas.

En todo el periodo de tratamiento con fármacos biológicos se le han realizado las pruebas correspondientes de tuberculosis y serología (VHB, VHC y VIH), siendo en todos los casos negativo por lo que no ha requerido tratamiento. Además desde la consulta de preventiva se le ha controlado la vacunación pertinente.

Resumen de los tratamientos utilizados:

Tratamiento 1	Tratamiento 2	Tratamiento 3	Tratamiento 4
Betametasona dipropionato/calcipotriol (tópico)	Acitretina (oral)	Psoraleno y posterior PUVA	Metotrexato (sc)
Tratamiento 5	Tratamiento 6	Tratamiento 7	
Etanercept (sc)	Adalimumab (sc)	Metotrexato + Ustekinumab (sc)	

**b) Discusión:**

El objetivo ideal del tratamiento de la psoriasis es conseguir y mantener a largo plazo un blanqueamiento completo o, en su defecto, una mínima afectación localizada y controlable con tratamientos tópicos. Y en el caso de la APs reducir la inflamación<sup>15</sup>. Cuando esto no se consigue con los tratamientos tópicos, fototerapia y/o tratamientos sistémicos clásicos es necesario recurrir a los fármacos biológicos.

El elevado coste de estos fármacos, la experiencia relativamente limitada en su empleo y la cantidad de publicaciones hacen necesario el desarrollo de unas directrices basadas en la evidencia científica disponible y el consenso de un grupo de expertos, cuyo objetivo debe ser proporcionar el máximo beneficio terapéutico y servir de guía para los especialistas<sup>20</sup>. En nuestro centro se dispone desde 2013 de un Comité de Tratamientos Biológicos en Dermatología compuesto por dos dermatólogos y dos farmacéuticos. En este

caso, el comité estudió el tratamiento de inicio de las terapias biológicas y realizó un seguimiento, en base a las rutas de eficiencia del Servicio de Salud de Castilla-La Mancha y las últimas evidencias científicas publicadas.

En este paciente los fármacos antiTNF (etanercept y adalimumab) no fueron bien tolerados y se propuso ustekinumab combinado con metotrexato. Según bibliografía alrededor del 30% de los pacientes con APs interrumpieron el tratamiento con antiTNF por falta de eficacia o intolerancia<sup>20</sup>. Existen publicaciones que indican buena respuesta tras el cambio de antiTNF a ustekinumab<sup>21</sup>. Cabe mencionar que en este paciente se realizaron espaciamentos de administración, cada 6 meses, no recogidos en ficha técnica. La combinación de agentes biológicos con tratamientos sistémicos convencionales aumenta la eficacia del tratamiento sin aumentar significativamente los eventos adversos<sup>19</sup>.

En caso de fracaso terapéutico en este paciente, una alternativa sería secukinumab. Permite la auto-administración, pero a diferencia de ustekinumab la frecuencia de administración de secukinumab es cada 4 semanas. Secukinumab es una alternativa terapéutica para pacientes con psoriasis y APs con un nuevo mecanismo de acción y aporta una elevada eficacia en el blanqueamiento de las lesiones cutáneas, que ha mostrado ser superior a algunos de los fármacos disponibles en segunda línea de tratamiento, como son ustekinumab y apremilast<sup>20, 21</sup>. Un aspecto importante a tener en cuenta en este paciente sería insistir en la adherencia al tratamiento, en este escenario los farmacéuticos adquieren un papel clave reforzando desde la consulta de atención farmacéutica.

#### 4. BIBLIOGRAFÍA

1. Ferrandiz C, Carrascosa JM, Toro M. Prevalencia de la psoriasis en la era de los agentes biológicos. *Actas Dermosifiliograf*. 2014; 105: 504-509.
2. Informe Técnico de Terapias Biológicas en Dermatología. Sescam. Mayo 2012. [Acceso 1 de noviembre de 2016]. Disponible en:  
<http://sescam.castillalamancha.es/profesionales/farmacia/Medicaci%C3%B3n%20hospitalaria%3A%20informes%20t%C3%A9cnicos%20y%20protocolos>
3. Puig L, Julià A, Marsal S. Psoriasis: Bases genéticas y patogenéticas. *Actas dermosifiliográficas*. 2014; 105(6): 535-545
4. Bowcock AM, Cookson WO. The genetics of psoriasis, psoriatic arthritis and atopic dermatitis. *Hum Mol Genet*. 2004;13(Spec No 1):R43-55.
5. Ickoloff BJ, Qin JZ, Nestle FO. Immunopathogenesis of psoriasis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2007;33:45-56.

6. Guía consenso de Psoriasis. Miquel Ribera Pibernat. Academia Española de Dermatología y Venereología.
7. Laurence B, Jhon L, Keith P. Goodman & Gildman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11ªed. México: McGrawHill;2006
8. Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain L, Leza JC. Velázquez, Farmacología Básica y clínica. 18ª ed. Editorial panamericana. 2009
9. Flor García A, Martínez Valdivieso L, et al. Actualización en el tratamiento de la psoriasis. Boletín farmacoterapéutico de Castilla la Mancha. Vol XIV nº1; 2013. <http://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacologia/psoriasis.pdf>
10. Ficha técnica de Enbrel (etanercept). [Acceso 1 de noviembre de 2016]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000262/WC500027361.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf).
11. Ficha técnica de Remicade (Infliximab). [Acceso 1 de noviembre de 2016]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000240/WC500050888.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf).
12. Ficha técnica de Humira (adalimumab). [Acceso 1 de noviembre de 2016]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000481/WC500050870.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf).
13. Ficha técnica Simponi® (golimumab). [Acceso 1 de noviembre de 2016].. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000992/WC500052368.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf).
14. Fénix-Caballero S1, Alegre-del Rey EJ, Castaño-Lara R, et al. Direct and indirect comparison of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, infliximab and golimumab in psoriatic arthritis. J Clin Pharm Ther. 2013 Aug;38(4):286-93
15. Ficha técnica de Stelara® (ustekinumab). [Acceso 1 de noviembre de 2016].. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000958/WC500058513.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf).
16. Young MS, Horn EJ, Cather JC. The ACCEPT study: ustekinumab versus etanercept in moderate-to-severe psoriasis patients. Expert Rev Clin Immunol. 7(1):9-13 2011 Jan.

17. Ficha técnica Cosentyx® (secukinumab). [Acceso 1 de noviembre de 2016]. Disponible en:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003729/WC500183129.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003729/WC500183129.pdf).
18. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *N Engl J Med*. 2014 Jul 24;371(4):326-38.
19. Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Sep;73(3):400-9.
20. L. Puig, J.M. Carrascosa, G. Carretero, P. De la Cueva et al. Directrices españolas basadas en la evidencia para el tratamiento de la psoriasis con agentes biológicos, 2013. Consideraciones de eficacia y selección del tratamiento. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104(8): 694-709.
21. Informe de Posicionamiento Terapéutico de secukinumab (Cosentyx®) para el tratamiento de artritis psoriásica. Fecha de publicación: 29 abril 2016. [Acceso 1 de noviembre de 2016]. Disponible en:  
<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-secukinumab-Cosentyx-artritis-psoriasisica.pdf>

# Terapias biológicas en cáncer de mama metastásico

Autores: María del Mar Alañón Pardo, Abraham David Sánchez Cadena

Revisor interno: Vera Lucía Áreas del Águila.

Hospital General Universitario de Ciudad Real

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. ETIOLOGÍA

El 5-10% de cáncer de mama (CM) se relaciona con factores genéticos hereditarios<sup>1</sup>. Existen diversos genes cuya delección se asocia a mayor probabilidad de desarrollar CM<sup>2,3</sup>: BCRA-1, BCRA-2 y p53<sup>4,5</sup>. En más del 50% de CM heredados, se desconoce el gen asociado<sup>6</sup>. Algunos agentes ambientales que se han relacionado con CM son: exposición a radiación<sup>7</sup>, dieta hipercalórica<sup>8</sup> y alcohol<sup>9,10</sup>.

Según algunos estudios, el riesgo de CM no aumenta por el uso de anticonceptivos orales combinados que tengan elevado contenido de progestágenos<sup>11,13</sup>. Sin embargo, hay controversia respecto al uso de anticonceptivos orales en mujeres jóvenes antes del primer embarazo y el posible riesgo a largo plazo de CM. En postmenopáusicas, el tratamiento sustitutivo con estrógenos conjugados no aumenta el riesgo de CM<sup>11</sup>; sin embargo, algunos estudios indican que el uso de estrógenos no conjugados, solos o combinados con progesterona, durante largos períodos de tiempo se asocia con mayor riesgo de CM<sup>12</sup>.

### 1.2. PATOGENIA

El CM se origina en el tejido mamario para extenderse a ganglios linfáticos axilares y posteriormente generar metástasis en órganos a distancia.

Según el origen de la masa tumoral (lobulillos o ductos mamarios) y tendencia a invasión en profundidad (“in situ” o infiltrante), los **adenocarcinomas** se clasifican en:

-Carcinoma lobulillar “in situ” o carcinoma ductal “in situ”: no invaden el parénquima o estroma mamario (bajo potencial metastásico).

-Carcinoma lobulillar infiltrante o carcinoma ductal infiltrante.

Otros patrones histopatológicos (15%) presentan mejor pronóstico y menor afectación axilar-ganglionar: **mucinosos, papilares, medulares, tubulares y adenoquisticos**<sup>4</sup>.

### 1.3. EPIDEMIOLOGÍA

En España, se diagnosticaron 25.215 nuevos casos de CM durante 2012<sup>13</sup>. También es la localización más frecuente y la primera causa de muerte por cáncer en mujeres españolas<sup>14,15</sup>.

En países desarrollados, la mayoría de los casos de CM son diagnosticados en estadios localizados. Sin embargo, el 5% presenta metástasis al diagnóstico y el 20% de pacientes con enfermedad localizada sufrirá una recaída. En España, la supervivencia a los 5 años en enfermedad metastásica es del 20%<sup>16,17</sup>.

Algunos factores de riesgo para desarrollar CM son: edad (>40 años), antecedentes familiares de primer grado (madre, hijas o hermanas), nuliparidad, primer embarazo posterior a los 30 años de edad, menarquía temprana, menopausia tardía, estrógenos orales e historia previa de cáncer de ovario, endometrio o colon<sup>4,18,19</sup>.

### 1.4. DIAGNÓSTICO

#### 1.4.1. Valoración clínica:

Los síntomas apreciables durante exploración física son: masa mamaria, telorragia, dolor e inversión del pezón, eczema y adenopatías palpables axilares y supraclaviculares.

#### 1.4.2. Valoración radiológica:

La mamografía es la técnica fundamental en la exploración radiológica.

La ecografía mamaria está indicada para: determinar la naturaleza sólida o quística de una lesión identificada en la mamografía, lesiones en zonas mamográficamente no visibles, pacientes <30 años, embarazadas o mamas densas sintomáticas.

La resonancia magnética constituye la técnica de imagen con mayor sensibilidad (76-100%), pero su baja especificidad (70-80%) hace que su principal indicación sea la planificación del tratamiento<sup>20</sup>.

#### 1.4.3. Valoración histológica:

El diagnóstico es confirmado mediante citología/biopsia con aguja gruesa o quirúrgica o mediante aspiración con aguja fina<sup>21</sup>.

Los parámetros anatomopatológicos con valor pronóstico son: número de ganglios afectados, grado histológico, receptores hormonales (RH) para estrógenos (RE) y progesterona (RP), sobreexpresión HER2 e índice proliferativo Ki-67 o p53.

Según las características genéticas tumorales, se ha establecido una **clasificación molecular** del CM (tabla 1)<sup>19,22</sup>.

Tabla 1: Clasificación molecular del CM:

Subtipo molecular	RE	RP	HER2	Índice Proliferativo Ki67	CK5/6-EGFR
Luminal A	+	+	-	Bajo (<15%)	+/-
Luminal B	+	+/-	+/-	Alto (>15%)	+/-
Basal	-	-	-	Alto (>15%)	+
HER2	-	-	+	Alto	+/-

## 2. TRATAMIENTO

### a) Tratamientos previos a las nuevas terapias

El objetivo del tratamiento del CM metastásico (CMM) no es curativo, es paliar los síntomas y lograr incrementar la supervivencia con la menor toxicidad posible.

La hormonoterapia debe considerarse como primera estrategia terapéutica en pacientes hormonosensibles: RH-positivos, postmenopáusicas, intervalo libre de enfermedad (ILE) prolongado, metástasis óseas, cutáneas, ganglionares o pleurales y respuesta a hormonoterapia previa. Los tratamientos hormonales incluyen<sup>23,24</sup>:

-Supresión ovárica: análogos de LH-RH, castración quirúrgica o radioterápica.

-Antiestrógenos: tamoxifeno, toremifeno, fulvestrant. Provocan rubefacción facial, tromboflebitis y endometriosis.

-Inhibidores de aromatasa (IA): anastrozol, letrozol, exemestano. Aumentan el riesgo de fracturas óseas y eventos cardiovasculares.

-Progestágenos.

-Everolimus (inhibidor de vía P13K-AKT-mtor) + exemestano

-Palbociclib (inhibidor de ciclinas)+IA.

La quimioterapia está indicada en pacientes con CMM no hormonosensibles, ILE cortos, progresión a hormonoterapia o cuando la enfermedad supone un riesgo vital<sup>24</sup>.

La poliquimioterapia es el procedimiento de elección frente a monoquimioterapia, principalmente las combinaciones que contienen antraciclinas. La monoquimioterapia secuencial es una alternativa válida, principalmente en segundas y posteriores líneas de tratamiento.

Los fármacos más activos son: antraciclinas, taxanos (paclitaxel, docetaxel), paclitaxel-albúmina, análogos de nucleósidos (gemcitabina, capecitabina) y otros inhibidores microtubulares (vinorelbina, eribulina)<sup>23-25</sup>.

Los regímenes quimioterápicos considerados de primera opción en CMM son<sup>28-30</sup>: FAC (fluoruracilo + doxorubicina + ciclofosfamida), FEC (fluorouracilo + epirrubicina+ ciclofosfamida), CMF (ciclofosfamida + metotrexato + fluorouracilo) y EC (epirrubicina + ciclofosfamida). Antraciclina liposomal está indicada en pacientes con mayor riesgo cardíaco<sup>26</sup>.

Bevacizumab puede ser utilizado en primera línea de tratamiento combinado con paclitaxel en pacientes HER2-negativo<sup>27</sup>. Sin embargo, la indicación de CMM para bevacizumab ha sido retirada por la FDA debido a la falta de eficacia y seguridad de este antiangiogénico en pacientes con CMM<sup>28</sup>.

Los taxanos o paclitaxel-albúmina son quimioterapia estándar en pacientes con CMM que hayan progresado a antraciclinas<sup>29</sup>. Capecitabina, vinorelbina y gemcitabina son otros fármacos utilizados habitualmente en segunda o tercera línea.

Las pacientes con CMM pueden recibir estos fármacos hasta progresión o toxicidad inaceptable.

Los efectos adversos (EA) más comunes de la quimioterapia son: neutropenia, trombopenia, anemia, alopecia, náuseas y vómitos.

Los bifosfonatos (ácido zoledrónico) e inhibidores RANK ligando (denosumab) pueden reducir las complicaciones de metástasis óseas.

### **b) Nuevas terapias actuales en la era de los biológicos**

Los últimos avances en el tratamiento del CMM han desarrollado la inmunoterapia: inmunización activa (vacunas tumorales) o pasiva (terapia celular adoptiva y anticuerpos monoclonales, Ab).

Los Ab son fármacos biológicos dirigidos selectivamente hacia antígenos presentes en células tumorales, disminuyendo el riesgo de toxicidad sistémica<sup>30</sup>.

En los últimos años, el receptor HER2 se ha convertido en una de las dianas terapéuticas más importantes en CMM. El 15-20% de CMM son HER2-positivo<sup>24,31</sup>; caracterizados por amplificación del oncogén HER2 y/o sobreexpresión de proteína HER2. Este subtipo tumoral se relaciona con mayor agresividad histológica y diseminación linfática y hematológica. El receptor HER2 pertenece a la familia de glicoproteínas HER, que controlan la angiogénesis, proliferación, diferenciación, apoptosis, migración, invasión y metástasis celulares<sup>32</sup>.

Los **Ab dirigidos frente al receptor HER2** actualmente aprobados en CMM son: trastuzumab, T-DM1 y pertuzumab (Tabla 2).

Tabla 2: Anticuerpos monoclonales dirigidos frente al receptor HER2 en CMM		
TRASTUZUMAB	T-DM1	PERTUZUMAB
<b>Indicación</b> <sup>33-35</sup> :		
<p><u>Monoterapia</u> en pacientes que hayan recibido al menos dos regímenes quimioterápicos, incluyendo antraciclina y taxano.</p> <p><u>Combinación con paclitaxel</u> o <u>docetaxel</u> en pacientes que no hayan recibido quimioterapia para enfermedad metastásica.</p> <p><u>Combinación con IA</u> en pacientes postmenopáusicas y RH-positivo.</p>	<p><u>Monoterapia</u> en pacientes que hayan recibido previamente trastuzumab y taxano.</p> <p>Los pacientes deben haber recibido tratamiento previo para enfermedad metastásica, o haber recaído durante o en los seis meses siguientes del tratamiento adyuvante.</p>	<p><u>Combinación con trastuzumab+docetaxel</u> en pacientes que no hayan recibido tratamiento previo anti-HER2 o quimioterapia para enfermedad metastásica.</p>
<b>Dosificación y administración:</b>		
<p><b>Perfusión intravenosa:</b></p> <p><u>Pauta semanal:</u> 4 mg/Kg (dosis inicial) seguido de 2 mg/Kg (dosis mantenimiento).</p> <p><u>Pauta trisemanal:</u> 8 mg/Kg (dosis inicial) seguido de 6 mg/Kg (dosis mantenimiento)<sup>37</sup>.</p> <p><b>Subcutánea:*</b></p> <p>600 mg cada 3 semanas (no requiere dosis inicial)<sup>36</sup>.</p>	<p><b>Perfusión intravenosa:</b></p> <p>3,6 mg/Kg cada 21 días<sup>38</sup>.</p>	<p><b>Perfusión intravenosa:</b></p> <p>Dosis inicial: 840 mg</p> <p>Dosis mantenimiento: 420 mg cada 21 días<sup>39</sup>.</p>
<b>Mecanismo de acción:</b>		
<p>Ab recombinante humanizado IgG1, dirigido al subdominio IV extracelular del receptor HER2.</p>	<p>Conjugado trastuzumab (T)+DM1 (inhibidor microtubular derivado de <i>maytansina</i>, macrólido aislado de plantas del género <i>Maytenus</i>, responsable de detención del ciclo celular y apoptosis). In vitro, T-DM1 ha mostrado mayor citotoxicidad dependiente de anticuerpo, mayor actividad antiproliferativa y citotóxica que trastuzumab.</p>	<p>Ab recombinante humanizado IgG1, dirigido al subdominio II extracelular del receptor HER2.</p>

TRASTUZUMAB	T-DM1	PERTUZUMAB																												
<b>EFICACIA</b>																														
<p><b>Eiermann W et al,2001<sup>37</sup>:</b></p> <p>-<u>Nº pacientes:</u> 469</p> <p>-<u>Diseño:</u> fase III, aleatorizado, multicéntrico,abierto.</p> <p><u>4 grupos:</u> doxorubicina+ciclofosfamida (AC), doxorubicina+ciclofosfamida +trastuzumab (AC+T), paclitaxel monoterapia (P) ó paclitaxel+trastuzumab (T+P).</p> <p>-<u>Criterios inclusión:</u> CMM HER2+, no quimioterapia previa para CMM</p> <p>-<u>Variable principal:</u> mediana SLP (meses):</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>AC+T (N=143)</th> <th>AC (N=138)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>8,1</td> <td>6,1</td> </tr> <tr> <th>P+T (N=92)</th> <th>P(N=96)</th> </tr> <tr> <td>6,9</td> <td>3,0</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center; margin-top: 10px;">p&lt;0,05</p>	AC+T (N=143)	AC (N=138)	8,1	6,1	P+T (N=92)	P(N=96)	6,9	3,0	<p><b>Estudio “EMILIA”<sup>38</sup>:</b></p> <p>-<u>Nº pacientes:</u> 991</p> <p>-<u>Diseño:</u> fase III, aleatorizado, abierto, multicéntrico.</p> <p>-<u>Tratamiento activo:</u> T-DM1 (3.6 mg/kg, cada 21 días).</p> <p>-<u>Tratamiento control:</u> lapatinib 1250 mg/día, 21 días+capecitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día, días 1–14, cada 21 días.</p> <p>-<u>Criterios inclusión:</u> CMM HER2+, tratamiento previo con trastuzumab y taxano (adyuvante, localmente avanzado o metastásico), progresión durante el tratamiento más reciente o en los seis meses siguientes, FEV1≥50%; ECOG 0-1.</p> <p>-<u>Criterios exclusión:</u> tratamiento previo con T-DM1, capecitabina y/o lapatinib, insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), antecedentes de arritmia cardiaca, infarto miocardio o angina inestable, metástasis cerebrales, neuropatía periférica grado≥3.</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>Variable principal</th> <th>TDM1 N=495</th> <th>Lapatinib + Capecitabina N=496</th> <th>HR (IC 95%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mediana SG (meses)</td> <td>9,6</td> <td>6,4</td> <td>0,682 (0,548-0,849)*</td> </tr> <tr> <td>Mediana SLP (meses)</td> <td>30,9</td> <td>25,1</td> <td>0,65 (0,55-0,77)*</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center; margin-top: 5px;">*p&lt;0,05</p>	Variable principal	TDM1 N=495	Lapatinib + Capecitabina N=496	HR (IC 95%)	Mediana SG (meses)	9,6	6,4	0,682 (0,548-0,849)*	Mediana SLP (meses)	30,9	25,1	0,65 (0,55-0,77)*	<p><b>Estudio CLEOPATRA<sup>39</sup>:</b></p> <p>-<u>Nº pacientes:</u> 808.</p> <p>-<u>Diseño:</u> fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.</p> <p>-<u>Tratamiento activo:</u> pertuzumab (840 mg seguido de 420 mg, cada 3 semanas) +trastuzumab (8 mg/kg seguido de 6mg/kg, cada 3 semanas)+docetaxel (75-100 mg/m<sup>2</sup>)</p> <p>-<u>Tratamiento control,</u> placebo +trastuzumab (8 mg/kg seguido de 6mg/kg cada 3 semanas)+docetaxel (75-100 mg/m<sup>2</sup>).</p> <p>-<u>Criterios inclusión:</u> CMM HER2+, FEVI ≥50%, ECOG 0-1. Los pacientes podían haber recibido previamente hormonoterapia, quimioterapia adyuvante o neoadyuvante +/- trastuzumab, siempre que no hubieran transcurrido &lt;12 meses entre la finalización de la quimioterapia y el diagnóstico de CMM.</p> <p>-<u>Criterios exclusión:</u> metástasis cerebrales, exposición previa a doxorubicina superior a dosis máxima acumulada (360 mg/m<sup>2</sup>), descenso FEVI&lt;50% durante o después del tratamiento previo con trastuzumab.</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>Variable principal</th> <th>Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel N (402)</th> <th>Placebo + Trastuzumab + Docetaxel N (406)</th> <th>HR (IC 95%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mediana SLP (meses)</td> <td>18,5</td> <td>12,4</td> <td>0,62 (0,51,a 0,75)*</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center; margin-top: 5px;">*p&lt;0,001</p>	Variable principal	Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel N (402)	Placebo + Trastuzumab + Docetaxel N (406)	HR (IC 95%)	Mediana SLP (meses)	18,5	12,4	0,62 (0,51,a 0,75)*
AC+T (N=143)	AC (N=138)																													
8,1	6,1																													
P+T (N=92)	P(N=96)																													
6,9	3,0																													
Variable principal	TDM1 N=495	Lapatinib + Capecitabina N=496	HR (IC 95%)																											
Mediana SG (meses)	9,6	6,4	0,682 (0,548-0,849)*																											
Mediana SLP (meses)	30,9	25,1	0,65 (0,55-0,77)*																											
Variable principal	Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel N (402)	Placebo + Trastuzumab + Docetaxel N (406)	HR (IC 95%)																											
Mediana SLP (meses)	18,5	12,4	0,62 (0,51,a 0,75)*																											

TRASTUZUMAB	TDM-1	PERTUZUMAB
<b>Efectos adversos (EA)</b>		
Dolor abdominal y torácico, astenia, escalofríos, fiebre, cefalea, diarrea, náuseas, vómitos, artralgias, mialgias, erupciones cutáneas, síndrome pseudogripal.	T-DM1 fue mejor tolerado que lapatinib+capecitabina. Pacientes tratados con T-DM1 presentaron menor incidencia de EA grado 3 (40,8% vs 57%).  <u>EA más frecuentes con T-DM1 (≥25%):</u> Trombocitopenia, astenia, hipertransaminasemia, cefalea, mialgias, náuseas, estreñimiento.	EA que aumentaron con pertuzumab: diarrea (66,8% vs 46,3%), rash (33,7% vs 24,2%), mucositis (27,8% vs 19,9%), prurito (14% vs 10,1%), cefalea (20,9% vs 16,9%), sequedad cutánea (10,6% vs 4,6%), neutropenia febril (13,8% vs 7,6%).
Algunos pacientes pueden experimentar <b>disfunción ventricular izquierda</b> e ICC.		

### c) Posicionamiento actual:

El pronóstico del CMM HER2-positivo ha mejorado notablemente gracias al desarrollo de terapias dirigidas anti-HER2. Los pacientes serán tratados con estas terapias si muestran sobreexpresión de proteína HER2 (calificación 3+, según técnica inmunohistoquímica) ó amplificación del gen HER2 (hibridación in situ con sondas fluorescentes o cromogénicas)<sup>40</sup>.

Como **primera línea** de tratamiento en CMM HER-2 positivo, la **Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM, 2010)**<sup>41</sup> recomienda la combinación de trastuzumab con quimioterapia (paclitaxel semanal, docetaxel, vinorelbina, carboplatino, capecitabina). La **American Society of Clinical Oncology (ASCO, 2014)**<sup>42</sup> recomienda la combinación de pertuzumab+trastuzumab+taxanos. Los pacientes tratados con este esquema pueden haber recibido cualquier tratamiento sistémico (incluido trastuzumab) como neoadyuvancia o adyuvancia, siempre que la recaída se produzca a partir de 12 meses posteriores<sup>43</sup>. **National Cancer Comprehensive Network (NCCN, 2016)**<sup>30</sup> recomienda pertuzumab+trastuzumab+docetaxel como opción preferente en primera línea en CMM HER2-positivo. En caso de contraindicación de docetaxel, sería razonable pertuzumab + trastuzumab con paclitaxel o vinorelbina<sup>43</sup>. La combinación pertuzumab+trastuzumab con antraciclinas debe evitarse debido al mayor riesgo de toxicidad cardíaca<sup>25</sup>. La quimioterapia debe continuarse durante 4-6 meses ó hasta obtener la máxima respuesta,

dependiendo de la toxicidad y ausencia de progresión<sup>42</sup>. La terapia dirigida anti-HER2 debe continuarse hasta progresión o aparición de toxicidad inaceptable.

Las guías de SEOM, ASCO y NCCN plantean la posibilidad de continuación del bloqueo HER2 en aquellos pacientes que progresan a regímenes que contenían trastuzumab en primera línea. En este sentido, ASCO y NCCN recomiendan TDM1 en monoterapia en segunda línea de tratamiento<sup>30,42</sup> al haber demostrado ser más eficaz y mejor tolerado que lapatinib+capecitabina en pacientes con CMM HER2-positivo, que han recibido previamente trastuzumab y taxanos por separado o en combinación<sup>42,44</sup>. Otras opciones en **segunda y tercera línea** serían combinaciones de trastuzumab con quimioterapia (paclitaxel±carboplatino, docetaxel, vinorelbina o capecitabina) ó combinaciones con lapatinib (inhibidor dual tirosinquinasa HER1 y HER2): lapatinib+capecitabina, trastuzumab+capecitabina, trastuzumab+lapatinib.

Las guías de SEOM, ASCO y NCCN también plantean la posibilidad de hormonoterapia junto con terapia anti-HER2 en pacientes hormonosensibles<sup>30,41,42</sup>.

Los pacientes deben presentar una fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI)≥50% cuando vayan a iniciar terapia anti-HER2 por el riesgo de desarrollar disfunción ventricular izquierda o ICC.

### 3. CASO CLINICO

#### a) Motivo de consulta:

Mujer de 50 años que acude al hospital general remitida desde el servicio de medicina interna de un hospital comarcal con un diagnóstico presuntivo de carcinoma de mama para realizarle pruebas complementarias que lo confirmen y poder así valorar un tratamiento para su enfermedad. Inicialmente refiere dolor en epigastrio irradiado a hipocondrio derecho y espalda (EVA 4). En la exploración física se palpa lesión en mama izquierda de unos 5 cm aproximadamente, dura e indolora a la palpación.

#### b) Antecedentes personales:

Mujer de 50 años, 59 kg de peso, 156 cm de altura y 1,58 m<sup>2</sup> de superficie corporal. ECOG 0. No alergias medicamentosas conocidas.

No hipertensión arterial, diabetes mellitus, ni dislipemias. No cardiópata ni broncópata. Mastopatía fibroquística.

-Antecedentes quirúrgicos: ninguno.

-Antecedentes obstétricos-ginecológicos: menarquía a los 14-15 años; perimenopáusia; nuliparidad. Revisiones ginecológicas rutinarias sin incidencias.

-No tratamiento previo con anticonceptivos orales.

-Antecedentes familiares de cáncer de mama: Ninguno.

**c) Pruebas complementarias:**

-Parámetros analíticos alterados (valores iniciales): Hb 12.6 g/dl, leucocitos 7630/ml, plaquetas 256000/ml, GOT 96 UI/L, GPT 125 UI/L, GGT 299 UI/L, FA 194 UI/L, BT 0.8 mg/ml, LDH 208 UI/L.

-Ecografía de abdomen completo: parénquima hepático muy heterogéneo con múltiples lesiones.

-TC de tórax-abdomen: tumoración en mama izquierda (4.5 x 3 cm) y múltiples adenopatías axilares de aspecto patológico.

-TC abdomen-pelvis: hígado con múltiples lesiones redondeadas hipervasculares dispersas por todo el parénquima compatible con hígado metastásico.

-Ecografía de mama: masa en intersección de cuadrantes internos de mama izquierda. También se visualizan otras imágenes nodulares dispersas a nivel de ambas mamas.

-Biopsia de lesión de mama izquierda cuyo diagnóstico, aportado por el servicio de anatomía patológica, fue carcinoma infiltrante de mama estadio IV.

**d) Juicio diagnóstico:**

Las pruebas complementarias y la biopsia mostraron un diagnóstico definitivo de carcinoma infiltrante de mama con metástasis tanto óseas, posteriormente dilucidadas tras realizar una gammagrafía ósea, como hepáticas.

También se adjuntan los siguientes resultados anatómico-patológicos:

-RE: positividad en células aisladas (menos del 1%)

-RP: negativo

-p53: positivo en el 60%

-ki 67:36%

**e) Evolución clínica y tratamiento recibido:**

Teniendo en cuenta los parámetros analíticos iniciales y el valor inicial de la FEVI (57%), se pudo valorar el inicio del tratamiento.

La paciente inició su tratamiento quimioterápico con un primer ciclo de paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup>) administrado cada 7 días.

Los resultados analíticos obtenidos tras este primer ciclo de quimioterapia muestran una marcada hipertransaminasemia, en posible relación con su afectación hepática. Se solicita la determinación de sobreexpresión del receptor de crecimiento epidérmico HER

2, cuyo resultado es (3+) por lo que se decide añadir trastuzumab, con una pauta inicial de 4mg/kg y mantenimiento de 2mg/kg cada 7 días.

La paciente recibió 10 ciclos de trastuzumab+paclitaxel semanales con buena tolerancia, dejando de referir dolor en hipocondrio derecho, palpándose una reducción importante de la masa en mama izquierda, que pasó a tener un tamaño aproximado de unos 2x3 cm, junto con una respuesta completa según criterios RECIST mostrada en el TAC y confirmada por RM.

Los resultados analíticos tras 10 ciclos de quimioterapia fueron: GOT=83 UI/L, GPT=128 UI/L, GGT= 301 UI/L y FEVI=57%.

La gammagrafía ósea muestra enfermedad metastásica diseminada con afectación del esqueleto axial, por lo que se decide iniciar tratamiento con ácido zoledrónico, 4 mg cada 21 días, manteniendo una adecuada función renal.

Se decide iniciar un nuevo ciclo de quimioterapia combinada con pertuzumab (840 mg i.v. el primer día, dosis de mantenimiento de 420 mg cada 21 días) + paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup> cada 7 días) + trastuzumab (8 mg/kg el primer día, seguido de una dosis de mantenimiento de 6 mg/kg cada 21 días).

Una vez alcanzada una respuesta completa según criterios RECIST, mostrada en el TAC y confirmada por la RM, y teniendo en cuenta la aparición de toxicidad ungueal GII-III y neurotoxicidad GII (parestesias), manteniéndose la función cardiaca (FEVI=61%), llevan a la suspensión de paclitaxel, continuando la administración de los anticuerpos monoclonales.

A partir del ciclo 16 se administró trastuzumab por vía subcutánea (dosis fija de 600 mg cada 21 días) + pertuzumab intravenoso. La paciente continúa actualmente en tratamiento tras recibir 30 ciclos (02/2015-09/2016) con esta combinación.

Como conclusión final a la evolución clínica de la paciente, la terapia antineoplásica recibida ha sido bien tolerada y efectiva, en términos de respuesta objetiva completa, objetivada por RM y PET-TAC, produciéndose una estabilización de la enfermedad durante más de 6 meses con la combinación de trastuzumab + pertuzumab.

#### **Tratamiento de soporte:**

- Ácido zoledrónico 4 mg para el tratamiento de metástasis óseas.
- Al ser un tratamiento quimioterápico de bajo poder emetógeno, se añadió ondansetrón 8 mg como tratamiento antiemético.

#### **Intervenciones farmacéuticas:**

- Se prescribe dosis de carga de trastuzumab cuando le toca la dosis de mantenimiento.
- Se prescribe dosis de carga de pertuzumab cuando le toca la dosis de mantenimiento.

**f) Discusión:**

Paciente con diagnóstico tardío de CMM (estadio IV con afectación ganglionar, ósea y hepática) sin antecedentes familiares con revisiones ginecológicas periódicas. Histológicamente presenta el patrón de carcinoma ductal infiltrante, que es el responsable del 75% de los CMM, y uno de los subtipos histológicos HER2 (+) de peor pronóstico.

Como factores de riesgo presenta edad >40 años, lesiones mamarias no neoplásicas (mastopatía fibroquística), nuliparidad...

Puesto que la enfermedad se diagnosticó desde el inicio como metastásica, la terapéutica aplicada en este caso tiene como objetivo paliar los síntomas y aumentar la supervivencia con la menor toxicidad, manteniéndose el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La negatividad de RE fueron claves para descartar una posible línea de tratamiento previa con hormonoterapia.

La paciente es susceptible de recibir quimioterapia combinada con trastuzumab, dada la sobreexpresión del gen HER 2, ya que su uso se ha asociado a una mayor supervivencia global, un mayor tiempo hasta la progresión, una mayor tasa de respuesta, una mayor duración de la respuesta y una menor tasa de mortalidad a un año.

Al inicio del tratamiento la paciente presenta un buen estado general, ECOG 0, un recuento de neutrófilos y plaquetas, así como una función cardiaca adecuadas, que permitió el uso de esta terapia. Las guías NCCN 2.2016 y de SEOM 2015 recomiendan, en el cáncer de mama metastásico, como tratamiento de primera línea para HER2+, la combinación de pertuzumab+ trastuzumab + docetaxel. La adición de pertuzumab a la combinación de trastuzumab y docetaxel ha demostrado una mayor SLP y SG con un perfil de seguridad similar al del comparador (placebo + trastuzumab + docetaxel). En caso de contraindicación de docetaxel, está indicado el uso de pertuzumab + trastuzumab + paclitaxel. En la paciente se optó por el uso de paclitaxel ya que presentaba al inicio valores de GOT y/o GPT superiores de 3,5 veces el límite superior normal que no aconsejan el uso de docetaxel.

La toxicidad GII-III tanto ungueal como neuropática, unido a la respuesta completa alcanzada tras 10 ciclos de trastuzumab+paclitaxel, lleva a mantener el tratamiento sólo con los anticuerpos monoclonales.

Hasta la fecha, la respuesta al tratamiento valorada por el servicio de oncología ha sido muy buena, observándose una reducción significativa del tamaño del tumor y también una buena tolerancia sin EA graves permitiendo estabilizar la enfermedad.

La paciente continúa en seguimiento, lo que permitirá valorar más adelante otros parámetros de efectividad como pueden ser SG y SLP.

#### 4. BIBLIOGRAFÍA

1. Wong AK, Pero R, Ormonde PA, Tavtigian SV, Bartel PL. RAD51 interacts with the evolutionarily conserved BRC motifs in the human breast cancer susceptibility gene *brca2*. *J Biol Chem* 1997; 272:31941-4.
2. Roy R, Chun J, Powell SN. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. *Nat Rev Cancer* 2011; 12(1): 68-78.
3. Wooster R, Weber BL. Breast and ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2003 5;348:2339-47
4. Lluch Fernández A. Cáncer de mama. En: Díaz-Rubio E, García-Conde J. *Oncología Clínica Básica*. Madrid: Arán;2000. p.371-386.
5. Ercan C, Van Diest PJ, Van der Ende B, Hinrichs J, Bult P, Buerger H et al. p53 mutations in classic and pleomorphic invasive lobular carcinoma of the breast. *Cell Oncol* 2012; 35:111-118
6. Figueroa L, Bargallo E, Castorena G, Valanci S. Cáncer de mama familiar, BRCA1 positivo. *Rev Chil Cir* 2009; 61: 547-551.
7. Jansen-van der Weide MC, Greuter MJ, Jansen L, Oosterwijk JC. Exposure to low-dose radiation and the risk of breast cancer among women with a familial or genetic predisposition: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2010; 20:2547-2556.
8. Brennan SF, Cantwell MM, Cardwell CR, Velentzis LS, Woodside JV. Dietary patterns and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010; 91:1294-302.
9. Lof M, Weiderpass E. Impact of diet on breast cancer risk. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2009; 21(1):80-85.
10. Vera-Ramirez L, Ramirez-Tortosa MC, Sánchez-Rovira P, Ramirez-Tortosa CL, Granados-Principal S, Lorente JA et al. Impact of diet on breast cancer risk: a review of experimental and observational studies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2013; 53:49-75.
11. Beral V, Reeves G, Bull D, Green J; Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting hormone therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2011; 103(4):296-305.
12. Beaber E, Buist D, Barlow W, Malone K, Reed S, and Li C. Relationship Between Use of Different Oral Contraceptive Formulations and Breast Cancer Risk Among Young Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21(3); 1–9.

13. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). 2014. Las Cifras del Cáncer en España 2014.
14. Cabanes A, Vidal E, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Pollán M, Lope V et al. Cancer, mortality trends in Spain: 1998-2007. *Ann Oncol* 2010;21:14-20.
15. Pollán M, García-Mendizabal MJ, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Lope V, Pastor R et al. Situación epidemiológica del cáncer de mama en España. *Psicooncología* 2007; 4(2): 231-248
16. Martin M, Mahillo E, Llombart-Cussac A, et al. The "El Álamo" Project (1990-1997): two consecutive hospital-based studies of breast cancer outcomes in Spain. *Clin Transl Oncol* 2006; 8 (7):508-18
17. Sant M, Alleman C, Berrino F, Coleman MP, Aareleid T, Chaplain G, et al. Breast carcinoma survival in Europe and the United States. *Cancer*. 2004;100 (4):715-22
18. Barnett GC, Shah M, Redman K, Easton DF, Ponder B and Pharoah P. Risk Factors for the Incidence of Breast Cancer: Do They Affect Survival From the Disease?. *J Clin Oncol* 2008; 26:3310-3316.
19. Lluch A. Bermejo B. Epidemiología y factores de riesgo. En: ADEIT Fundación Universidad-Empresa de la Universitat de València. Cáncer de mama. 4ª Edición. Valencia: ADEIT; 2015. p.4-6.
20. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA). Resonancia magnética para el diagnóstico de cáncer de mama. Revisión sistemáticas y evaluación económica. Sevilla: AETSA; 2008.
21. Grases PJ, Tresserra F. Estudio anatomopatológico en patología mamaria. En: Fernández-Cid A y cols. *Mastología* 2ª ed. Barcelona: Masson SA, 2000, p.173-80.D.
22. Imigo F, Mansilla E, Delama I, Poblete MT, Fonfach C. Clasificación molecular del cáncer de mama. *Cuad. Cir.*2011;25:67-74
23. Lluch A. Bermejo B. Cáncer de mama metastásico. En: ADEIT Fundación Universidad-Empresa de la Universitat de València. Cáncer de mama. 4ª Edición. Valencia: ADEIT; 2015. p.23-28.
24. Institut Català d'Oncologia (ICO). *Icopraxi per al tractament medic i amb l'irradiació del cancer de mama*. 2ª edició. Barcelona: ico 2012.
25. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN), NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines TM Breast Cancer Version 2.2016).

26. Caelyx® 2 mg/mL concentrado para solución para perfusión. Ficha técnica del medicamento. Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA). Disponible en:  
<https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
27. Avastin® 25 mg/mL concentrado para solución para perfusión. Ficha técnica del medicamento. Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA). Disponible en:  
<https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
28. Avastin (bevacizumab). Withdraw Memo: Metastatic Breast Cancer Indication. Food and Drug Administration (FDA). Disponible en:  
<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm193900.htm>
29. Abraxane® 5mg/mL polvo para perfusión. Ficha técnica del medicamento. Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA). Disponible en:  
<https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
30. Criscitiello C, Esposito A, Gelao L, Fumagalli L, Locatelli M, Minchella I, Adamoli L, Goldhirsch A, Curigliano G. Immune approaches to the treatment of breast cancer, around the corner?. *Breast Cancer Research*. 2014;16:2014
31. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013; 31:3997-4013
32. Inorvati JA, Shah S, Mu Y, Lu J. Targeted therapy for HER2 positive breast cancer. *J Hematol Oncol*. 2013. 6:38
33. Herceptin® 150 mg polvo para concentrado para solución para perfusión. Ficha técnica del medicamento. Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA). Disponible en:  
<https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
34. Kadcyła® 160 mg polvo para concentrado para solución para perfusión. Ficha técnica del medicamento. Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA). Disponible en:  
<https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
35. Perjeta® 420 mg concentrado para solución para perfusión. Ficha técnica del medicamento. Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA). Disponible en:

<https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

36. Herceptin® 600 mg/5 mL solución inyectable. Ficha técnica del medicamento. Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
37. Eiermann W. Trastuzumab combined with chemotherapy for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer: Pivotal trial data. *Ann Oncol* 2001;12: 57-62
38. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, Pegr. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367:1783-1791.
39. Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*.2012;366:109-19
40. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA). HER2 en la selección de candidatas a tratamiento con trastuzumab. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo;2008.
41. Álvarez López I, Haba Rodríguez J, Ruiz Simón A, Bellet Ezquerra M, Calvo Martínez L, García Estévez L et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of metastatic breast cancer. *Clin Transl Oncol*. 2010; 12:719-723
42. Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ, Chandarlapaty S, Crews JR, Davidson NE et al. American Society of Clinical Oncology. Systemic Therapy for Patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*; 2014;32:2078-2099.
43. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Pertuzumab (Perjeta®). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Acceso septiembre 2016]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-Pertuzumab-perjeta-aprobado-GCPT.pdf>
44. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Trastuzumab emtansina (Kadcyla®). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Acceso septiembre 2016]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/transtuzumab-emtansina-kadcyla.pdf>



# Terapias biológicas en melanoma metastásico

Autores: Nieto-Sandoval Martín de la Sierra, Patricia; Gómez Lluch, M<sup>a</sup> Teresa; Notario Dongil, Clara

Revisora interna: Andrés Navarro, Natalia

Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan (Ciudad Real)

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1 EPIDEMIOLOGÍA

El melanoma es una proliferación maligna de los melanocitos que en la mayoría de las ocasiones se origina en la piel, aunque también puede aparecer en otras localizaciones.

La tasa ajustada de incidencia de melanoma en España es del 5,2 por cada 100.000 habitantes/año. En los últimos años se ha producido un aumento de esta incidencia, aunque la mortalidad permanece estable, en relación con la mejoría diagnóstica y precocidad quirúrgica<sup>1</sup>.

La mitad de los casos afecta al grupo de edad comprendido entre los 35 y 65 años, con una mediana de edad al diagnóstico de 57 años<sup>2</sup>.

### 1.2 ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Los melanocitos son células dendríticas pigmentadas derivadas del neuroectodermo que migran hacia la epidermis y folículos pilosos durante la embriogénesis. El melanoma aparece cuando los melanocitos sufren una transformación maligna, desarrollándose de novo en el 75% de los casos o sobre un nevus preexistente. A pesar de que la mayoría se originan en la piel también pueden crecer en mucosas o en otros lugares a los que hayan emigrado las células de la cresta neural: vulva, vagina, recto, canal anal, senos nasofaríngeos y retina<sup>3</sup>.

Los tipos más frecuente tienen una primera fase de crecimiento radial que en su fase final comienza con crecimiento en profundidad. El crecimiento vertical o grosor aumenta la probabilidad de extensión a los ganglios linfáticos y en la última fase originan metástasis. Se trata de un tumor agresivo que puede metastatizar en cualquier órgano del cuerpo. (Figura 1)

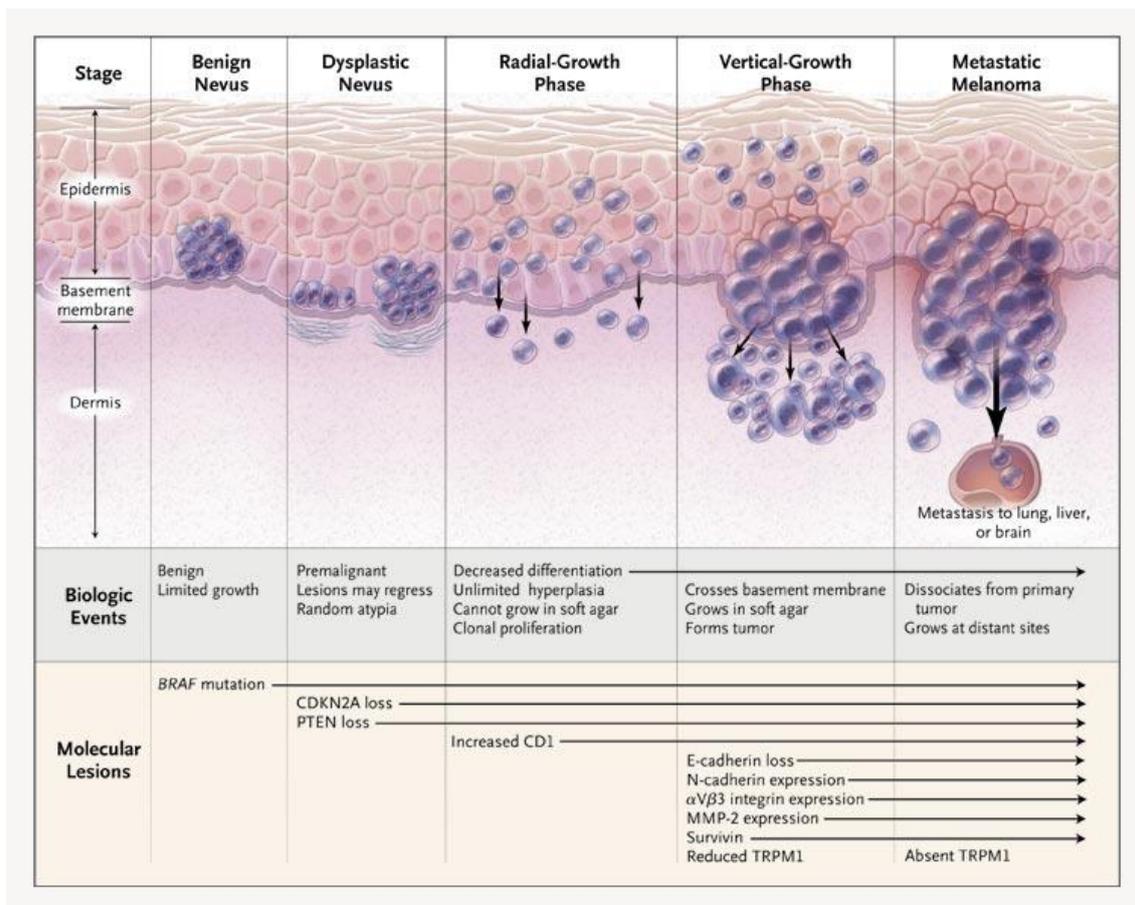


Figura 1. Cambios moleculares y biológicos en la progresión del melanoma<sup>4</sup>.

Aunque la causa de melanoma no está clara, existen una serie de factores implicados en su aparición. (Tabla 1)

Tabla 1. Factores implicados en el melanoma

FUERTE EVIDENCIA		DÉBIL EVIDENCIA	
Factores dependientes del individuo	Factores dependientes del ambiente y estilo de vida	Factores dependientes del individuo	Factores dependientes del ambiente y estilo de vida
Número de lunares Lunares displásicos Historia familiar de melanoma cutáneo Inmunodeficiencia/ inmunosupresión Sensibilidad al sol Ojos azules/verdes. Pelo rubio/pelirrojo.	Exposición solar Localización geográfica	Historia personal de cáncer de piel Alto nivel socioeconómico Pelo castaño Sexo masculino	Lámparas bronceadoras Obesidad

Los factores genéticos también están fuertemente vinculados aunque representan un pequeño porcentaje respecto a la incidencia total.

### 1.3 DIAGNOSTICO

El diagnóstico del melanoma está basado de forma general en la evaluación inicial de una lesión sospechosa. El método ABCD es muy utilizado para identificar estas lesiones. Dentro de esta regla, también se incluye la evolución de la lesión y los cambios sintomáticos. El estudio de extensión deberá incluir pruebas de imagen.

En el caso de la enfermedad avanzada o metastásica, se debe realizar un test de mutaciones del gen *BRAF*, para conocer la respuesta a terapias dirigidas. En caso de ser negativa, se podría considerar analizar las mutaciones en *N-RAF* y/o *c-kit*.

### 1.4 ESTADIAJE Y CLASIFICACIÓN

Existen varios sistemas de estadificación. La clasificación Breslow tiene en cuenta el espesor del tumor y la de Clark el nivel de invasión. La American Joint Committee on Cancer utiliza la clasificación TNM, que incluye el índice mitótico y elimina la clasificación de Clark<sup>5</sup>:

Tabla 2. Clasificación.

Tumor primario	Espesor de Breslow	Ulceración
Tis	NA	NA
T1	≤1.0 mm	a) sin ulceración y mitosis <1/mm <sup>2</sup> b) con ulceración y ≥1/mm <sup>2</sup>
T2	1.01-2.0mm	a) sin ulceración b) con ulceración y ≥1/mm <sup>2</sup>
T3	2.01-4mm	a) sin ulceración b) con ulceración
T4	>4.0mm	a) sin ulceración b) con ulceración
Ganglios linfáticos regionales	Número de ganglios afectados	Tipo de afectación ganglionar
N0	0	NA
N1	1	a) micrometástasis b) macrometástasis

N2	2-3	a) micrometástasis b) macrometástasis c) metástasis satélite o en tránsito, sin afectación ganglionar.
N3	≥ 4 ganglios o metástasis satélite o en tránsito, con afectación ganglionar	
<b>Metástasis a distancia</b>	<b>Localización</b>	<b>Nivel sérico de LDH</b>
M0	Sin afectación a distancia	NA
M1a	Piel, tejido subcutáneo o ganglios linfáticos, más allá de los regionales	Normal
M1b	Pulmón	Normal
M1c	Otras localizaciones Cualquier localización	Normal Elevada

De forma resumida, se habla de estadios localizados en los estadios I y II, enfermedad ganglionar en el estadio III y enfermedad a distancia o metastásica en el estadio IV<sup>1</sup>. Al diagnóstico el 82-85% de pacientes presentan enfermedad local, 10-13% regional y el 2-5% metastásica<sup>6</sup>.

### 1.5 PRONOSTICO

El pronóstico del melanoma metastásico (MM) es muy pobre, con una tasa de supervivencia a 5 años del 6%<sup>7</sup>. En presencia de metástasis viscerales, la mediana de supervivencia se sitúa en torno a 6-9 meses<sup>8</sup>.

Los siguientes factores influyen en el pronóstico<sup>1</sup>:

1. **Localización metastásica:** Las no viscerales tienen mejor pronóstico.
2. **Número de localizaciones metastásicas:** A mayor número, peor pronóstico.
3. **Niveles de LDH:** Un valor elevado se correlaciona con peor supervivencia.
4. **Cirugía de metástasis:** La resección, mejora la supervivencia, especialmente las pulmonares.

## 2- TRATAMIENTO

En el MM el tratamiento de elección es la administración de fármacos sistémicos. Además, algunos pacientes pueden beneficiarse de la cirugía y radioterapia con efecto paliativo.

### a) Tratamientos previos a las nuevas terapias

Anteriormente el tratamiento del MM consistía en la administración de quimioterapia convencional. La dacarbazina en monoterapia era considerada primera línea de tratamiento, pero también se han utilizado temozolamida, alcaloides de la vinca, fotemustina o carboplatino-paclitaxel<sup>9</sup>.

Las tasas de respuestas a la quimioterapia son bajas, en torno al 20-25%, con una duración media de respuesta de 4-6 meses y prácticamente sin remisiones completas, quedando actualmente relegada a líneas posteriores.

El tratamiento quirúrgico en la enfermedad metastásica está indicado sólo en lesiones únicas en tejido celular subcutáneo, ganglios linfáticos no regionales, pulmón, endocraneales únicas y algunas digestivas<sup>10</sup>.

La radioterapia paliativa está indicada para el alivio sintomático de las metástasis cerebrales, tejido óseo y vísceras<sup>9</sup>.

### b) Nuevas terapias en la era de los biológicos

Los últimos avances contemplan dos opciones de tratamiento en primera línea:

#### b1) Terapia dirigida

Una de las alteraciones moleculares presentes en el melanoma implica a la vía de señalización intracelular MAPK, que está activada en más de la mitad de los melanomas debido a mutaciones en BRAF, NRAS o c-KIT, lo cual ha permitido el desarrollo de inhibidores específicos<sup>11</sup>.

La mutación de BRAF (siendo V600E la más frecuente) presente en un 40-60% de los melanomas provoca una activación permanente de BRAF y por extensión de la ruta de señalización MAPK, favoreciendo procesos de proliferación y diferenciación. Por tanto, se debe realizar un test de mutación, al ser un factor predictivo de respuesta a estas terapias<sup>12</sup>.

Dos fármacos inhibidores del BRAF (iBRAF), vemurafenib y dabrafenib, han demostrado gran actividad antitumoral en presencia de mutación. Frente a dacarbazina, la

monoterapia con un iBRAF supone un incremento en la supervivencia libre de progresión (SLP) de 4-5 meses. Sin embargo, con el tiempo progresan debido al desarrollo de resistencias, de ahí el interés de los inhibidores orales selectivos de MEK (iMEK), como trametinib y cobimetinib. La SLP de la combinación iBRAF+iMEK fue superior a la del iBRAF en monoterapia (11,4 frente a 7,3 meses)<sup>13</sup>.

## **b2) Inmunoterapia**

En los últimos años, se han desarrollado estrategias basadas en la modulación de la respuesta del sistema inmunitario (SI). En este ámbito, disponemos de anticuerpos monoclonales (Mab) inhibidores de la vía de regulación del SI, los también llamados "checkpoint inhibitors".

Entre los receptores que participan en la regulación, el antígeno asociado al linfocito T citotóxico 4 (CTLA-4) y la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) han sido ampliamente estudiados por su acción inhibitoria sobre los linfocitos T (LT). Estos funcionan en diferentes fases de la respuesta inmune para regular la duración y nivel de respuesta de los LT<sup>14</sup>.

Los ligandos de CTLA-4 se expresan en las células presentadoras de antígenos pero no en las tumorales, como es el caso de PD-1; por ello, se ha descrito que la acción de CTLA-4 tiene lugar en sitios de activación primaria de los LT, a diferencia de PD-1 que regula de forma selectiva la respuesta inmune en el propio microambiente tumoral<sup>15</sup>.

Se ha observado que la respuesta ante estas nuevas moléculas puede demorarse. Este factor habrá que tenerlo en cuenta antes de iniciar el tratamiento en pacientes que progresan rápidamente o en los que la expectativa de vida sin tratamiento no sea superior a tres meses.

Además se ha descrito la aparición de nuevas lesiones o aumento de las existentes como parte de un fenómeno de respuesta inflamatoria que no conlleva progresión tumoral, lo que se denomina pseudoprogresión. Por ello los pacientes deben recibir el tratamiento independientemente de la aparición de nuevas lesiones o el crecimiento de existentes, hasta confirmación de progresión o tolerancia inaceptable.

- Anticuerpos anti- CTLA-4

El CTLA-4 regula los linfocitos en la fase inicial de la activación en los nódulos linfáticos y se cree que funciona como un "interruptor apagado" desactivando los LT para limitar la autoinmunidad<sup>16</sup>.

### **Ipilimumab:**

Mab humano de tipo IgG1κ, producido mediante tecnología recombinante, que bloquea la señal inhibitoria del CTLA-4 sobre sus ligandos CD80/CD86. Su mecanismo de acción es

indirecto, potenciando la respuesta inmunitaria mediada por los LT. Es eficaz en pacientes que hayan recibido o no quimioterapia previa, y fue el primero en demostrar un aumento de la supervivencia global (SG) tanto en primera línea como segunda, aunque su uso está disminuyendo tras la aparición de los anti-PD1.

La eficacia ha sido demostrada en dos grandes EC: uno en pacientes naive (CA184-024)<sup>17,18</sup> y otro en segunda línea (MDX010-20)<sup>18</sup> donde aumentó de forma significativa la SG y se asoció a respuestas duraderas.

En el ensayo en primera línea (CA184-024)<sup>18</sup>, fase III, de superioridad, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, 502 pacientes no previamente tratados en estadio III-IV, fueron aleatorizados a recibir Ipilimumab+dacarbazina frente a placebo+dacarbazina. Se observó que los pacientes tratados con ipilimumab+dacarbazina obtuvieron una mediana de SG de 11,2 meses frente a 9,1, con mayor tasa de supervivencia en el grupo de ipilimumab que a 3 años alcanzó el 20,8% vs. el 12,2%. En el grupo de ipilimumab se produjo una reducción del riesgo del 28% de muerte por cualquier causa [HR 0,72; (IC 95% 0,59-0,87)]. Por tanto, en estos pacientes se aconsejaba su uso en primera línea, con ciertas recomendaciones.

En el ensayo en segunda línea (MDX010-20)<sup>19</sup>, fase III, multicéntrico, controlado, doble ciego, en el que se aleatorizaron 676 pacientes a recibir ipilimumab, vacuna peptídica y la suma de ambos. La mediana de SG fue de 10 meses en el grupo de ipilimumab+vacuna peptídica vs. 6,4 meses en el grupo de vacuna (HR 0,68).

El número de respuestas objetivas es reducido, pero un 20% de los pacientes tratados se convierten en largos supervivientes (superan los tres años).

Respecto a la seguridad, un 50% de los pacientes experimenta un efecto adverso (EA) grave, principalmente de origen autoinmune: enterocolitis, hepatitis, dermatitis, patologías endocrinas y hasta un 10% abandonaron el tratamiento<sup>17</sup>.

- Anticuerpos anti-PD1

PD-1 es una proteína transmembrana que actúa como regulador negativo del SI. Su unión a los ligandos PDL-1 y PDL-2 inhibe la actividad de los LT específicos del antígeno, reduciendo la proliferación y función de LT-CD8+ citotóxicos, induciendo su apoptosis y promoviendo la diferenciación de los LT-CD4+ a LT-reguladores<sup>20</sup>.

Se cree que el papel que juega la activación del PD-1 es frenar la actividad del LT en los tejidos periféricos para limitar el daño tisular colateral durante la respuesta inmune<sup>14,16</sup>.

**Nivolumab:**

Mab de tipo IgG4 que se une al receptor PD-1 y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2. Su eficacia fue inicialmente demostrada en los estudios pivotaes CheckMate066 y CheckMate037<sup>21</sup>.

En el CheckMate 066, ensayo en fase III, aleatorizado, doble ciego, 418 pacientes sin mutación BRAF y sin tratamiento previo fueron aleatorizados a recibir nivolumab o dacarbazina. La SG, al año fue del 73% (IC 95%:65,5-78,9) en el brazo de nivolumab y 42% (IC 95%; 33-50,9) en el brazo de dacarbazina(HR:0,42, IC 99,79%:0,25-0,73). Este beneficio se observó independientemente de la expresión de PD-L1. La mediana de SLP muestra un HR de 0,43 (IC95%:0,34-0,56) con unas medianas de 5 y 2,2 meses para nivolumab y dacarbazina respectivamente<sup>22</sup>.

El CheckMate037, ensayo abierto en fase III, controlado, incluyó 405 pacientes con progresión a ipilimumab y a iBRAF (en aquellos que presentaban mutación BRAFV600+) que fueron aleatorizados (2:1) a recibir nivolumab o quimioterapia (dacarbazina o carboplatino/paclitaxel). La tasa de respuesta objetiva en los primeros 120 pacientes (análisis intermedio) fue del 31,7% (IC95%:23,5-40,8) y del 10,6% (3,5-23,1) en el brazo de nivolumab y quimioterapia respectivamente.

Por tanto, nivolumab mostró beneficio relevante en pacientes con progresión a ipilimumab (+/- iBRAF). No se obtuvo aumento de la SG asociada al tratamiento con nivolumab (HR 0,93 IC95%:0,68-1,26; medianas 15,5 y 13,7 meses nivolumab y quimioterapia respectivamente)<sup>23</sup>.

Comparaciones indirectas no ajustadas de los dos estudios pivotaes indican que la actividad de nivolumab es superior a la de ipilimumab+dacarbazina, lo que repercute en una mayor SLP, variable que recoge aquellos pacientes con estabilizaciones de la enfermedad y que a la larga repercutiría en una mayor supervivencia<sup>24</sup>.

Los EA más frecuentes en monoterapia son fatiga, erupción cutánea, prurito, diarrea, náuseas y disminución del apetito. También se han descrito EA inmunorrelacionados: endocrinopatías, diarreas, colitis, hepatitis, neumonitis, nefritis y rash<sup>25</sup>.

### **Pembrolizumab:**

Mab de alta afinidad de tipo IgG4 con el mismo mecanismo de acción que nivolumab<sup>26</sup>.

La eficacia ha sido demostrada en los ensayos pivotaes KEYNOTE-002 y KEYNOTE-006<sup>27</sup>.

El KEYNOTE006, ensayo fase III controlado y abierto, 834 pacientes naïve al tratamiento con ipilimumab fueron aleatorizados a recibir pembrolizumab o ipilimumab. La SLP fue superior en los tratados con pembrolizumab. No se notificaron datos concluyentes de SG, ya que el estudio finalizó antes de tiempo al detectarse mayores tasas de supervivencia con pembrolizumab, y ofrecer al grupo de ipilimumab el cambio a éste<sup>28</sup>.

En el ensayo KEYNOTE002, 540 pacientes previamente tratados con ipilimumab (y con un iBRAF o iMEK si eran pacientes BRAFV600+) fueron aleatorizados a recibir pembrolizumab (dos regímenes diferentes) o quimioterapia (carboplatino/paclitaxel,

paclitaxel, dacarbazina o temozolomida). La SLP fue superior a la quimioterapia en los dos grupos de tratamiento con pembrolizumab [HR 0,57 (IC95%0,45; 0,73) para la dosis de 2mg/kg]<sup>29</sup>.

Analizando de manera indirecta los resultados de pembrolizumab y nivolumab en primera línea, se obtienen datos similares en la tasa de supervivencia a 12 meses y en la SLP, con un 71% y 73% de los pacientes vivos para pembrolizumab y nivolumab respectivamente. Los datos en SLP también ofrecen resultados parecidos, con medianas de 4,8 y 5 meses para pembrolizumab y nivolumab respectivamente<sup>30</sup>. Los EA más frecuentes fueron diarrea, náuseas, prurito, erupción, artralgia y fatiga y los relacionados con el SI (endocrinopatías, colitis, hepatitis, neumonitis, y nefritis)<sup>26</sup>.

- Combinación anti-PD1+anti CTL-4

En el estudio en fase III de Larkin<sup>31</sup>, 945 pacientes sin tratamiento previo fueron aleatorizados a recibir la combinación de nivolumab+ipilimumab frente a la monoterapia con éstos. En el caso de la monoterapia, nivolumab obtuvo mayores tasas de respuesta: 43,7% (IC95%:38,1-49,3) frente al 19% (IC95%:14,9-23,8) en el grupo de ipilimumab y 57,6% (IC95%:52,0-63,2) para la combinación.

Esto se traduce en una mayor SLP de la combinación, 11,5 meses (IC95%:8,9-16,7) frente a 2,9 meses (IC95%:2,8-3,4) de ipilimumab en monoterapia (HR 0,42; IC99% 0,31-0,57) y los 6,9 meses (IC95%:4,3-9,5) de nivolumab en monoterapia (HR 0,57; IC99%:0,43-0,76)<sup>31</sup>. Todo ello a expensas de producir un aumento de la toxicidad.

Los datos más consistentes proceden del estudio CheckMate-067, donde la asociación también demostró un beneficio en la SLP<sup>32</sup>.

### c) Posicionamiento actual

Las guías de la Sociedad Española de Oncología Médica<sup>33</sup> y National Cancer Comprehensive Network (NCCN)<sup>34</sup> toman como opción preferente en pacientes sin tratamiento previo nivolumab y pembrolizumab, excepto para aquellos pacientes BRAF+ que clínicamente necesitan una respuesta rápida, donde la opción preferente es iBRAF+iMEK. A la progresión o tras máximo beneficio clínico de los iBRAF la opción preferente sería ipilimumab.

En los pacientes BRAF+, la elección de inmunoterapia o terapia dirigida no ha sido aún evaluada, sin embargo, la mayoría de los expertos recomiendan el inicio de inmunoterapia en pacientes con baja carga tumoral, asintomáticos y niveles bajos de

LDH. Por el contrario, aconsejan el inicio de iBRAF en pacientes sintomáticos, con enfermedad rápidamente progresiva y niveles elevados de LDH.

Actualmente están en fase de investigación otras moléculas como pidilizumab (anti-PD-1), durvalumab y atezolizumab (anti-PDL1).

### 3- CASO CLINICO

#### a) Motivo de consulta

Paciente de 62 años que tras traumatismo en el pie acude a Consulta de Cirugía por sobreinfección del lecho ungueal donde se le realizaron curas y pautó amoxicilina-clavulánico sin notar mejoría. A los 6 meses presenta ulceración, necrosis y sangrados diarios por lo que es intervenido para desbridamiento.

Durante el ingreso, presentó tumoración inguinal derecha dolorosa y tumefacción de toda la pierna con edema. No tenía clínica de tromboflebitis ni trombosis venosa profunda. Se le realizó un TAC pélvico donde se observaron adenopatías patológicas sospechosas de malignidad que se biopsiaron concluyendo que se trataba de una metástasis de melanoma maligno. Se derivó a Consulta de Oncología con diagnóstico de melanoma estadio IV con mutación BRAF negativa sin objetivar lesión cutánea primaria.

#### b) Antecedentes personales

No alergias conocidas. Hipertensión arterial. Diabetes mellitus tipo 2. Cirugía de carcinomas basocelulares en la cara. Exfumador.

Tratamiento domiciliario: alopurinol 300 mg/24h, metformina 850 mg/12h, enalapril 20 mg/24h.

#### c) Evolución y tratamiento

En la Consulta de Oncología:

Exploración física: Peso 94 kg, altura 190 cm, superficie corporal 2 m<sup>2</sup>. ECOG 1. Palpación inguinal de masa de 7 cm y otra satélite de 4 cm en el lado derecho. Pérdida de uña del pie tras cirugía.

TAC de extensión: adenopatías patológicas de ingle derecha que continúa en cadena iliaca externa derecha hasta nivel del retroperitoneo paraaórtico.

Analítica: sin alteraciones.

Se pautó radioterapia antiálgica sobre la ingle y tratamiento en primera línea con ipilimumab (administrado por vía intravenosa a dosis de 3mg/kg<sup>35</sup> cada 3 semanas (4 dosis totales)) sin ninguna toxicidad clínica ni analítica.

Tras las 4 dosis el paciente se encontraba asintomático y en el TAC de reevaluación se visualizó disminución de las adenopatías (respuesta parcial) por lo que inicia revisiones trimestrales.

En la revisión de los 9 meses (en este momento la SLP era de 52 semanas), el paciente refiere rectorragias con hemoglobina de 8,7g/dl. Se realizó una colonoscopia para descartar un nuevo tumor versus recidiva, donde se localizaron lesiones en colon y ángulo hepático que se biopsiaron con resultado de metástasis del melanoma.

Se pautó radioterapia paliativa sobre las lesiones con resolución de las rectorragias y mejoría de la hemoglobina 9,8g/dl, y se inició tratamiento en 2ª línea con pembrolizumab (a dosis de 2 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas).<sup>26</sup>

Tras 4 dosis se realizó un TAC que demostró estabilidad radiológica por lo que se continuó con dicho tratamiento. Después del sexto ciclo, el paciente que no tenía antecedentes previos de patología cardíaca, ingresó por insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Además, durante el ingreso presentó de nuevo rectorragias y hemoglobina de 7,1g/dl. Tras la resolución del episodio de ICC y alta hospitalaria, se presenta el caso en el Comité de Tumores Digestivos para decidir la actitud terapéutica y se plantea realizar cirugía paliativa sobre las lesiones del colon. A los cuatro días de tomar esta decisión, el tumor se perfora y hay que realizar un colectomía subtotal de urgencia.

#### **d) Discusión**

En los últimos años, el tratamiento del MM ha experimentado grandes cambios, se han autorizado nuevos medicamentos, ampliado indicaciones y modificado las recomendaciones.

En el momento del diagnóstico de nuestro paciente de MM mutación BRAF negativa, la indicación de ipilimumab<sup>35</sup> ya había sido ampliada al uso en primera línea por lo que se optó por este fármaco en lugar de la quimioterapia convencional dada las recomendaciones existentes:

- el informe de posicionamiento terapéutico (IPT) de ipilimumab<sup>36</sup>, aconsejaba el uso en primera línea antes que dacarbazina en ausencia de mutación BRAFV600, siempre que el paciente estuviera en condiciones de recibir el regimen de inducción completo, presentara buen estado funcional (ECOG 0-1), sin signos y/o síntomas que indicara una rápida progresión, un bajo volumen metastásico, valores de LDH por debajo de 2 veces el límite superior de la normalidad y una expectativa de vida de al menos 4 meses.
- NCCN Guidelines 2013: recomendaba ipilimumab como tratamiento de elección (categoría 1)<sup>37</sup>.

- NICE 2014<sup>38</sup> sitúa ipilimumab como una opción para adultos con melanoma metastásico no tratados previamente.

Sin embargo, en la actualidad la NCCN<sup>34</sup> ha cambiado su recomendación, dejando el ipilimumab como tratamiento tras progresión con performance status (PS) 0-2 (categoría 1) y en primera línea solo en combinación con nivolumab.

Tras la progresión de nuestro paciente, dada la buena respuesta de la inmunoterapia y la ausencia de toxicidad, se optó por continuar con pembrolizumab, que tiene indicación independiente de la línea de tratamiento y en base a las siguientes recomendaciones:

- NCCN actualmente sitúa pembrolizumab en primera (categoría 1) o segunda línea de tratamiento con PS 0-2, al igual que nivolumab.
- la guía NICE TA357 2015<sup>39</sup> concluye que pembrolizumab es una opción en segunda línea después de ipilimumab y iBRAF (en caso de mutación positiva).
- el IPT de pembrolizumab<sup>30</sup> concluye que en pacientes previamente tratados con ipilimumab y con iBRAF (en caso de mutación positiva) tanto pembrolizumab como nivolumab ofrecen una similar actividad antitumoral, superior en la mayoría de los casos a la quimioterapia, que se traduce en un retraso en la progresión. Sin embargo, ninguno de los dos, han demostrado un aumento de la supervivencia frente a la quimioterapia en esta población. Dado que nivolumab y pembrolizumab son alternativas terapéuticas, la elección se basó en criterios de eficiencia.

Nuestro paciente mostró buena tolerancia a pembrolizumab durante 6 ciclos hasta la aparición de la ICC, EA no descrito en ficha técnica y se desconoce si atribuible al fármaco. En estos momentos, el paciente se encuentra en el postoperatorio de la perforación intestinal. Al alta y según su estado, se decidirá la actitud terapéutica a seguir.

Desde el Servicio de Farmacia:

- Se tramitó el tratamiento con ipilimumab, ya que no estaba incluido en la guía farmacoterapéutica, mediante un informe para la dirección médica detallando la indicación, adecuación e impacto económico para el hospital. De la misma manera se hicieron los trámites con el pembrolizumab tras la elección de este sobre el nivolumab según criterios de eficiencia.
- Se realizó una búsqueda bibliográfica sobre la aparición de ICC como reacción adversa y se notificó al Sistema Español de Farmacovigilancia.
- Se decidirá, en consenso con Oncología, si continúa tratamiento con pembrolizumab o quimioterapia, o se opta por cuidados paliativos.

#### 4-BIBLIOGRAFIA

- 1- Martínez Jáñez N. Melanoma. [Acceso Noviembre 2016]. Disponible en: <https://www.seom.org/es/info-sobre-el-cancer/melanoma>
- 2- Lin AY, Wang PF, Li H, Kolker JA. Multicohort model for prevalence estimation of advanced malignant melanoma in the USA: an increasing public health concern. *Melanoma Res.* 2012 Dec; 22(6):454-9.
- 3- Aris Mariana. Origen del melanocito normal y maligno. *Acta Bioquím Clín Latinoam.* 2009 Sep; 43(3): 333-337.
- 4- Miller AJ, Mihm MC. Mechanisms of disease: Melanoma. *N Engl J Med* 2006; 355: 51-65.
- 5- Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* 2009 Dec 20; 27(36):6199-206.
- 6- Coit DG, Andtbacka R, Bichakjian CK, Dilawari RA, Dimaio D, Guild V, et al. Melanoma. *J Natl Compr Canc Netw.* 2009; 7:250-275.
- 7- Barth A et al. Prognostic factors in 1,521 melanoma patients with distant metastases. *J Am Coll Surg* 1995; 181(3):193-201. [Acceso Noviembre 2016] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7670677>.
- 8- ChinL et al. Malignant melanoma: Genetics and therapeutics in the genomic era. *Genes Dev* 2006; 20:2149-82. [Acceso Noviembre 2016]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16912270>.
- 9- R, Siano M, Hunger RE, Lindenblatt N, Braun R, Michielin O, et al. The updated Swiss guidelines 2016 for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma. *Swiss Med Wkly.* 2016 Feb 22; 146: 14279.
- 10- Melanoma cutáneo. Guía de Práctica Clínica. Consejería de Sanidad y Política Social Servicio Murciano de Salud. ISBN: 978-84-96994-69-0. [Acceso: Octubre 2016] Disponible en: [http://www.seoq.org/descargas/melanoma\\_cutaneo\\_2012.pdf](http://www.seoq.org/descargas/melanoma_cutaneo_2012.pdf)
- 11- Bardeesy N, Kim M, Xu J, Kim RS, Shen Q. Role of epidermal growth factor receptor signalling in RAS –driven melanoma. *Mol Cell Biol*, 2005; 25:4176-88.
- 12- Franco M, Blasco CA, Ferriols F, Borrell C, Rosique D, Pastor I, et al. Evaluación de Novedades Terapéuticas de la Comunitat Valenciana. 2014; 68: 3-19.

- 13- Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. 2015 Jan 1; 372(1):30-9.
- 14- Quezada SA, Peggs KS. Exploiting CTLA-4, PD-1 and PD-L1 to reactivate the host immune response against cancer. *Br J Cancer*. 2013 Apr 30; 108(8):1560-5
- 15- Daud A. Current and emerging perspectives on immunotherapy for melanoma. *Semin Oncol*. 2015; 42 Suppl 3:S3–11.
- 16- Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012 Mar 22; 12(4):252-64.
- 17- Assessment Report for Yervoy (ipilimumab). [Acceso: Octubre 2016]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002213/WC500109302.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002213/WC500109302.pdf)
- 18- Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2011 Jun 30;364(26):2517-26.
- 19- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 2010;363:711-23.
- 20- De Unamuno B, Botella Estrada R. Inmunoterapia del melanoma. *Piel (Barc)*. 2016.
- 21- Assessment Report for Opdivo (nivolumab). [Acceso: Octubre 2016] Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003985/WC500189767.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003985/WC500189767.pdf)
- 22- 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 Jan 22; 372(4):320-30.
- 23- 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 Apr; 16(4):375-84.
- 24- Informe de Posicionamiento Terapéutico de Nivolumab (Opdivo®) en melanoma. [Acceso: septiembre 2016] Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-nivolumab-Opdivo.pdf>

- 25- Ficha Técnica de Nivolumab (Opdivo®). [Acceso: octubre 2016] Disponible en:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003985/WC500189765.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf)
- 26- Ficha Técnica de Pembrolizumab (Keytruda®). [Acceso: octubre 2016] Disponible en:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003820/WC500190990.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf)
- 27- Informe público de evaluación de Keytruda en melanoma. [Acceso: octubre 2016] Disponible en:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003820/WC500190992.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003820/WC500190992.pdf)
- 28- Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372:2521–32
- 29- Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomized, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015 Aug; 16(8):908-18.
- 30- Informe de posicionamiento terapéutico de Pembrolizumab (Keytruda®) en melanoma. [Acceso: Octubre 2016]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-pembrolizumab-Keytruda.pdf>
- 31- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015 Jul 2; 373(1):23-34.
- 32- 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 Apr;16(4):375-84
- 33- Berrocal A, Arance A, Espinosa E, Castaño AG, Cao MG, Larriba JL, Martín JA, Márquez I, Soria A, Algarra SM. SEOM guidelines for the management of Malignant Melanoma 2015. *Clin Transl Oncol*. 2015 Dec; 17(12):1030-5.
- 34- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Melanoma. Versión 3.2016.
- 35- Ficha técnica Yervoy® (ipilimumab). [Acceso: septiembre 2016]. Disponible en:

[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002213/WC500109299.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002213/WC500109299.pdf)

- 36- Informe de posicionamiento terapéutico de ipilimumab (Yervoy®). [Acceso: septiembre 2016]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/medicamentos\\_UsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ipilimumab-yervoy.pdf](https://www.aemps.gob.es/medicamentos_UsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ipilimumab-yervoy.pdf)
- 37- Coit DG, Andtbacka R, Anker CJ, Bichakjian CK, Carson WE 3rd, Daud A et al. Melanoma, version 2.2013: featured updates to the NCCN guidelines. J Natl Compr Canc Netw. 2013 Apr 1;11(4):395-407
- 38- Ipilimumab for previously untreated advanced (unresectable or metastatic) melanoma. [Acceso: septiembre 2016]. Disponible en: <http://nice.org.uk/guidance/ta319>
- 39- Pembrolizumab for treating advanced melanoma after disease progression with ipilimumab. [Acceso: septiembre 2016]. Disponible en: <http://nice.org.uk/guidance/ta357>

