

# ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at  
[www.elsevier.es/ad](http://www.elsevier.es/ad)



## Ustekinumab. Neoplasias y otros aspectos de seguridad

J. Santos-Juanes\*, P. Coto y C. Galache

Servicio de Dermatología II. Hospital Universitario Central de Asturias. Asturias. España.

### PALABRAS CLAVE

Ustekinumab;  
Seguridad

**Resumen** La reciente aparición de nuevos tratamientos biológicos ha permitido un importante avance en el control de la psoriasis. Las interleucinas 12 y 23 desempeñan un papel importante en el control de neoplasias e infecciones. La aparición de nuevas moléculas que bloquean su acción ha reavivado el debate sobre el riesgo de desarrollar neoplasias en los pacientes con psoriasis que reciben este tipo de medicaciones. En este artículo, realizamos una revisión de los estudios de seguridad a tres y cuatro años disponibles hasta la fecha y una revisión de la literatura. Con los datos actuales, se puede concluir que los pacientes expuestos a ustekinumab no presentan mayor riesgo de padecer neoplasias que la población general.  
© 2012 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

Ustekinumab;  
Safety

### Ustekinumab. Neoplasms and Other Safety Aspects

**Abstract** The recent introduction of a new class of biologic agents in psoriasis has led to important advances in the management of this disease. IL-12 and IL-23 play a key role in the control of malignancies and infections. The development of novel molecules capable of blocking the action of these cytokines has rekindled the debate on whether biologic agents increase the risk of malignancy in patients with psoriasis. In this chapter, we review the safety data for patients who have been treated for 3 or 4 years and the literature on the use of ustekinumab. Based on the available evidence, it can be concluded that patients treated with ustekinumab do not have a higher risk of malignancy than the general population.  
© 2012 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

\*Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [jorgesantosjuanes@gmail.com](mailto:jorgesantosjuanes@gmail.com)  
(J. Santos-Juanes).

## Introducción

La psoriasis (Ps) es una enfermedad inflamatoria relativamente común que afecta aproximadamente al 2% de la población general. La Ps puede transformarse en una enfermedad crónica, debilitante, con un impacto marcado en la calidad de vida, y encarece de forma significativa los costes de la atención sanitaria<sup>1</sup>. En la actualidad, existe una amplia variedad de tratamientos efectivos para el control de la enfermedad, pero hay un riesgo potencial de toxicidad con las terapias inmunosupresoras entre los que se incluye el riesgo aumentado de cáncer.

El ustekinumab (UST) es un anticuerpo monoclonal humano IgG1 que inhibe específicamente la subunidad p40 de la interleucina (IL)-12 e IL-23, que son un elemento central en la patogénesis de la Ps<sup>2</sup>.

## Ustekinumab y cáncer

Debido a su mecanismo de acción vía inhibición de la expresión de IL-12/IL-23, la posibilidad de un aumento del riesgo carcinogénico existe, como se ha señalado en modelos de ratón. Por ejemplo, la inhibición de esta vía con anticuerpos monoclonales aumenta la formación de carcinomas de células escamosas en ratones<sup>3</sup>, y el bloqueo de los genes IL-12/IL-23 en ratones *knock out* propaga la formación de tumores<sup>4</sup>. Adicionalmente, la administración de IL-12 exhibe efectos antitumorales en el modelo murino<sup>4</sup>.

Sin embargo, en la actualidad, los datos preclínicos de modelos en primates no muestran evidencia de cambios pre o neoplásicos con concentraciones hasta 100 veces superior a las que se administran en humanos durante seis meses. No se ha observado un aumento de neoplasias en los estudios poscomercialización, y además, en las bases bibliográficas consultadas no existe ningún artículo que vincule la aparición de un cáncer al uso de UST.

El debate sobre si los tratamientos sistémicos, y entre ellos, los tratamientos biológicos, pueden aumentar el riesgo de desarrollar cáncer en los pacientes con Ps permanece sin resolver. Se trata de un debate complejo en el que una premisa importante que debe tenerse en cuenta es que esta asociación que debe estudiarse puede estar influida por el hecho de que la Ps, siendo una enfermedad inflamatoria crónica comparable a la artritis reumatoidea o a la enfermedad de Crohn, lleve inherente a la enfermedad una mayor posibilidad de padecer cánceres e incluso de que éstos tengan un peor pronóstico<sup>5</sup>.

Gelfand encuentra un riesgo aumentado de padecer linfomas en los pacientes con Ps independientemente de los tratamientos realizados<sup>6</sup>. En pacientes de Taiwan, se ha comunicado que los que presentan Ps tienen mayor riesgo de padecer cáncer, especialmente, los varones y los jóvenes, con independencia de los tratamientos recibidos para la Ps<sup>7</sup>. Brauchli indica en un estudio poblacional una mayor asociación de cáncer global con una *odds ratio* = 1,50 (intervalo de confianza 95%, 1,30-1,74), principalmente de cáncer de páncreas y linfomas y en menor medida de vejiga, riñón y colorrectal en pacientes con Ps de una base de datos automatizada una vez ajustada por múltiples factores confundentes. También concluye que a mayor gravedad y

duración de la Ps, mayor es el riesgo de desarrollar un cáncer<sup>8</sup>. Al analizar este tipo de estudios con múltiples variables es importante señalar la tendencia que suele presentar el lector a interpretar de forma errónea que existe “significación estadística” cada vez que el intervalo de confianza incluye números que son mayores o menores a 1<sup>9,10</sup>.

Otra cuestión importante que debe valorarse es la evaluación de las comorbilidades y el mayor riesgo de alguna de éstas de padecer cáncer, como el sedentarismo, la obesidad, los hábitos alcohólicos o tabáquicos que pueden no estar correctamente recogidos, especialmente, cuando los objetivos del estudio no son planeados de forma prospectiva<sup>11</sup>.

Es ahí donde radica la dificultad de realizar estudios de asociación entre fármacos utilizados para la Ps y sus efectos secundarios. Son necesarios estudios prospectivos de cohortes para conocer la seguridad a largo plazo de los tratamientos modernos con cohortes ideales que recojan las tasas de efectos adversos raros y retrasados en el tiempo, los factores de riesgo de estos efectos, su nivel de exposición a estos factores de riesgo y las comorbilidades asociadas en estos pacientes.

Con estas premisas existen, en este momento, dos estudios de cáncer en humanos y UST<sup>12,13</sup>. El primero es un estudio con seguimiento de tres años de 3.117 pacientes, con un total de 4.782 pacientes/año. En este estudio se encuentran las siguientes neoplasias (tabla 1). La tasa de incidencia estandarizada fue evaluada utilizando la base de datos National Institutes of Health Surveillance, Epidemiology, and End Results, de 2000 a 2004, ajustando por edad, sexo y raza. La tasa de incidencia estandarizada representa la ratio (y su intervalo de confianza del 95%) de neoplasias observadas entre las neoplasias esperadas<sup>12</sup>. No se hallan diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que reciben UST y la población general de Estados Unidos.

En el estudio a tres años para el cáncer cutáneo no melanoma se encuentran unas tasas de incidencia (por 100 pacientes/año) de 0,64 en los pacientes en tratamiento con UST 45 mg, y 0,77 en los pacientes en tratamiento con UST 90 mg, comparado con el 1,13 en los pacientes tratados con placebo durante el período de control con placebo. En el estudio a tres años, se encuentra 0,71 en el total de los pacientes tratados con UST. Es importante señalar que las tasas encontradas a tres años son similares a las halladas en el grupo placebo en los estudios iniciales a 12-20 semanas. También es importante señalar que las tasas no varían según las diferentes dosis de UST, y que ambas son similares a las encontradas en el grupo placebo (fig. 1)<sup>12</sup>.

Estos datos son prácticamente similares a los que se hallan en el estudio a cuatro años: 0,70 en los pacientes con UST 45 mg, 0,53 en los pacientes en tratamiento con UST 90 mg y 0,61 en el total de los pacientes<sup>13</sup>.

Dentro del cáncer cutáneo no-melanoma, se han identificado 28 pacientes con carcinoma de células basales y 9 pacientes con carcinoma de células escamosas; la ratio carcinoma basocelular/carcinoma escamoso de 3,1 a 1 es consistente con la ratio comunicada en pacientes inmunocompetentes, y no es sugestiva de inmunosupresión<sup>14</sup>. Esta ratio se mantiene en el estudio a cuatro años con 34 pacientes con carcinoma basocelular y 10 pacientes con carcinoma de células escamosas<sup>13</sup>.

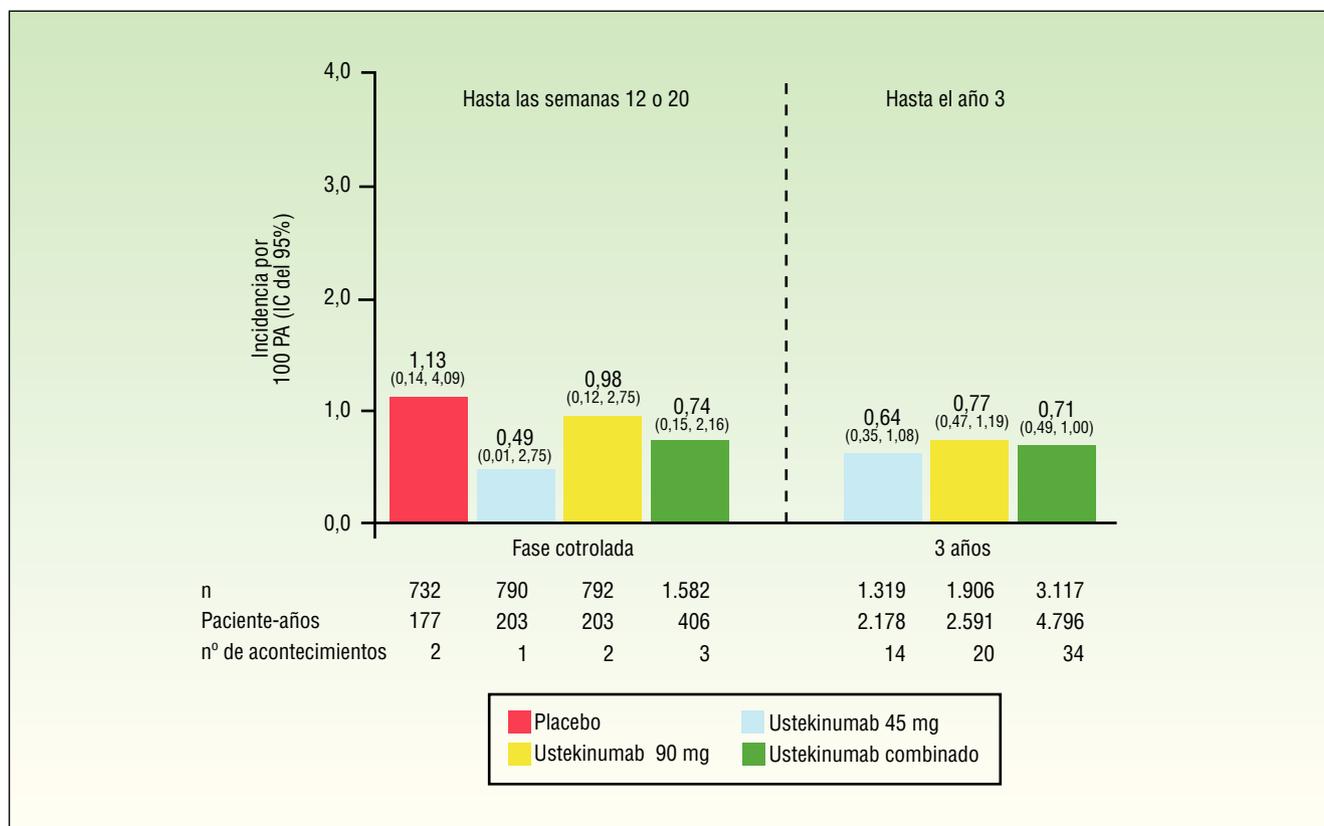
**Tabla 1** Cambio medio en los valores absolutos de laboratorio desde el inicio hasta la semana 12

Parámetro de laboratorio*	Ustekinumab			
	Placebo	45 mg	90 mg	Combinado
RecLeu (103/ $\mu$ l)	-0,10 (-0,90, 0,60)	-0,30 (-1,20, 0,40)	-0,30 (-1,20, 0,50)	-0,30 (-1,20, 0,50)
Neutrófilos (103/ $\mu$ l)	-0,16 (-0,83, 0,50)	-0,42 (-1,17, 0,35)	-0,37 (-1,04, 0,29)	-0,40 (-1,09, 0,29)
Linfocitos (103/ $\mu$ l)	-0,03 (-0,19, 0,17)	0,11 (-0,10, 0,32)	0,08 (-0,11, 0,31)	0,09 (-0,10, 0,31)
Hemoglobina (g/dl)	-1,00 (-0,50, 0,30)	0,00 (-0,40, 0,50)	0,00 (-0,40, 0,40)	0,00 (-0,40, 0,50)
Plaquetas (103/ $\mu$ l)	-7,00 (-27,00, 9,00)	-8,00 (-25,50, 13,00)	-9,00 (-25,00, 11,00)	-8,00 (-25,00, 11,00)
AST/SGOT (UI/l)	1,00 (-3,00, 4,00)	1,00 (-2,00, 4,00)	1,00 (-3,00, 6,00)	1,00 (-2,00, 5,00)
ALT/SGPT (UI/l)	-1,00 (-5,00, 4,00)	-1,00 (-5,00, 4,00)	0,00 (-5,00, 5,00)	-1,00 (-5,00, 4,00)
Creatinina (mg/dl)	0,00 (0,00, 0,10)	0,00 (0,00, 0,10)	0,00 (0,00, 0,10)	0,00 (0,00, 0,10)
Bilirrubina total (mg/dl)	0,00 (-0,10, 0,10)	0,00 (-0,10, 0,10)	0,00 (-0,10, 0,20)	0,00 (-0,10, 0,20)

SGOT: *serum glutamic-oxaloacetic transaminase*; SGPT: *serum glutamic-pyruvic transaminase*.

\* media rango (intervalo de confianza)

Adaptada de Bissonnette R et al<sup>16</sup>



**Figura 1.** Tasas de incidencia (por 100 pacientes/año) de carcinoma de piel no melanoma.

Respecto a otras neoplasias, en el estudio a tres años se encuentran unas tasas de incidencia (por 100 pacientes/año) de 0,69 en los pacientes en tratamiento con UST 45 mg, y 0,46 en los pacientes en tratamiento con UST 90 mg, comparado con el 0,57 en los pacientes tratados con placebo durante el período de control con placebo. En el estudio a tres años se encuentra 0,57 en el total de los pacientes tratados con UST. Es importante señalar que las tasas encontradas a tres años son similares a las encontradas en el grupo placebo en los estudios iniciales a 12-20 semanas.

También es importante señalar que las tasas no varían según las diferentes dosis de UST y ambas son similares a las encontradas en el grupo placebo (fig. 2)<sup>12</sup>.

Estos datos son prácticamente similares a los que se hallan en el estudio a cuatro años: 0,63 en los pacientes con UST 45 mg, 0,61 en los pacientes en tratamiento con UST 90 mg y 0,62 en el total de los pacientes<sup>13</sup>. Cuando se realiza el estudio comparativo, las tasas no son diferentes a las encontradas en la población de Estados Unidos (fig. 3).

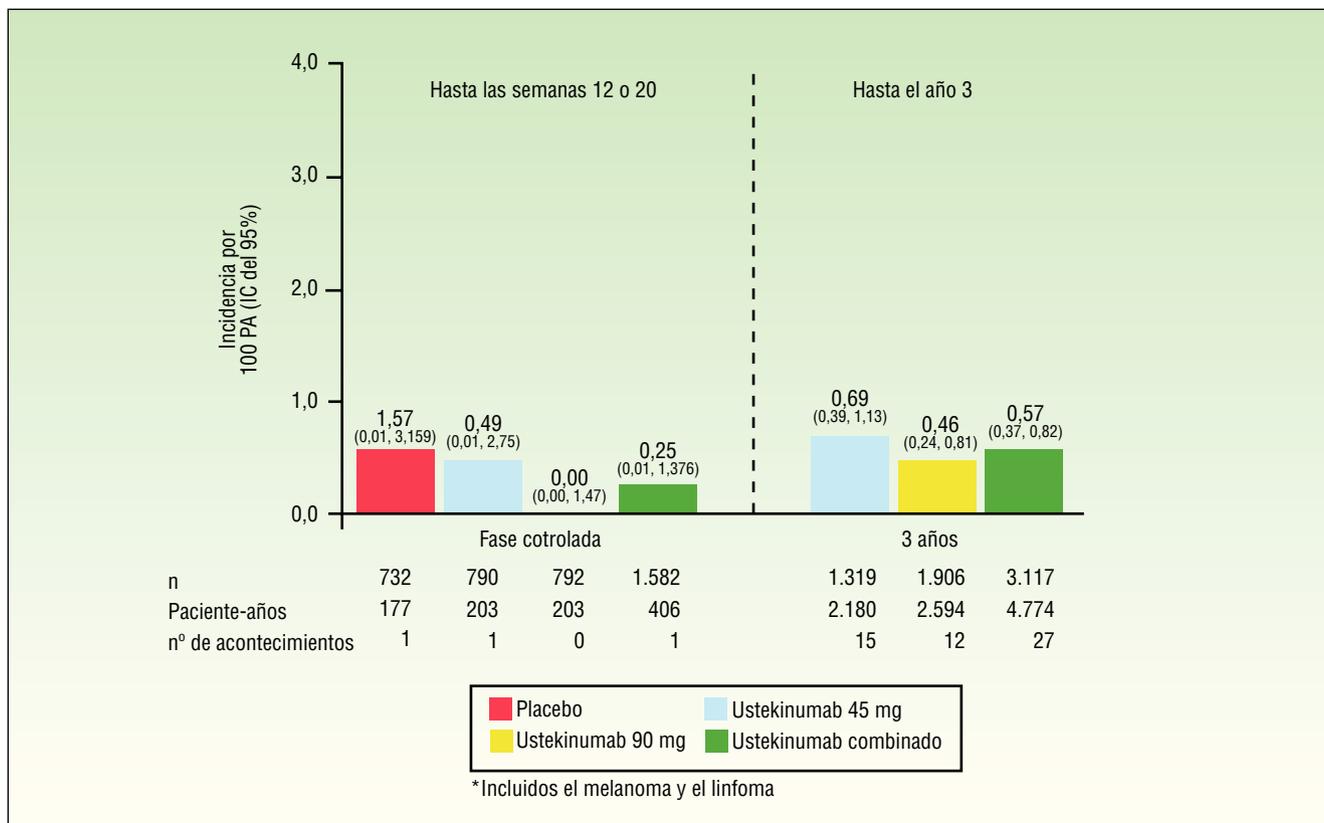


Figura 2. Tasas de incidencia (por 100 pacientes/año) de otras neoplasias.

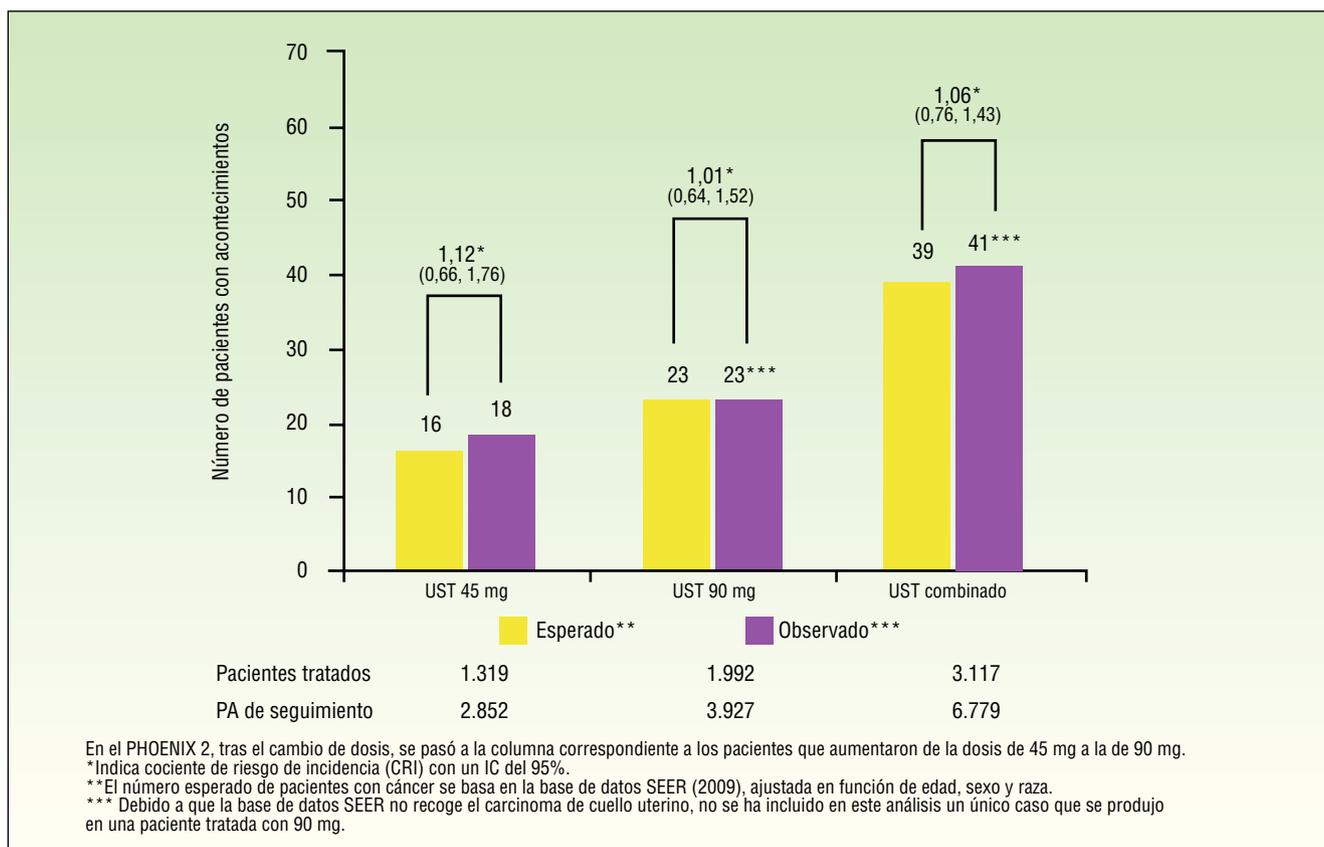


Figura 3. Tasas de otros tumores en comparación con la base de datos National Institutes of Health Surveillance, Epidemiology, and End Results (año 2010).

**Tabla 2** Cambios medios en los valores absolutos de laboratorio desde el inicio hasta el año 3

Parámetro de laboratorio	UST 45 mg	UST 90 mg	UST combinado
RecLeu (103/ $\mu$ l)	0,00 (-1,00, 1,10)	0,00 (-1,00, 0,90)	0,00 (-1,00, 0,90)
Neutrófilos (103/ $\mu$ l)	-0,12 (-1,01, 0,59)	-0,11 (-0,88, 0,65)	-0,12 (-0,97, 0,62)
Linfocitos (103/ $\mu$ l)	0,10 (-0,16, 0,36)	0,06 (-0,18, 0,32)	0,08 (-0,18, 0,34)
Hemoglobina (g/dl)	-0,10 (-0,60, 0,50)	-0,20 (-0,70, 0,30)	-0,10 (-0,60, 0,40)
Plaquetas (103/ $\mu$ l)	-29,00 (58,50, -7,00)	-30,00 (-51,00, -13,00)	-29,50 (-54,00, -11,00)
AST/SGOT (UI/l)	-2,00 (-4,00, 2,00)	-2,00 (-5,00, 4,00)	-2,00 (-5,00, 3,00)
ALT/SGPT (UI/l)	0,00 (-6,50, 6,00)	0,00 (-8,50, 8,00)	0,00 (-7,00, 7,00)
Creatinina (mg/dl)	0,00 (0,00, 0,10)	0,00 (0,00, 0,10)	0,00 (0,00, 0,10)
Bilirrubina total (mg/dl)	-0,10 (-0,20, 0,00)	-0,10 (-0,20, 0,00)	-0,10 (-0,20, 0,00)

SGOT: *serum glutamic-oxaloacetic transaminase*; SGPT: *serum glutamic-pyruvic transaminase*; UST: ustekinumab.

Adaptada de Bissonnette R et al<sup>16</sup>

## Ustekinumab y parámetros de laboratorio

Se ha publicado muy poco sobre el efecto potencial del tratamiento con UST en los parámetros de laboratorio de rutina. Este dato es importante, porque las guías europeas y norteamericanas sugieren la realización de analíticas al inicio y durante el seguimiento de los tratamientos biológicos. Recientemente, se ha presentado un estudio con los parámetros de laboratorio del estudio PHOENIX 1<sup>15</sup> durante tres años de seguimiento<sup>16</sup>. Este estudio nos ha permitido conocer que en los pacientes con Ps severa a moderada, UST no afecta de manera adversa a los valores medios de los parámetros bioquímicos y hematológicos estudiados. Los parámetros bioquímicos estudiados son la AST, la ALT, la creatinina, la bilirrubina total y la glucosa, y los parámetros hematológicos estudiados son los leucocitos, los neutrófilos, los linfocitos, la hemoglobina, las plaquetas y los eosinófilos (tablas 1 y 2). Además, UST no parece afectar adversamente a las tasas de parámetros marcadamente anormales, y éstas no se incrementan de forma desproporcionada con el seguimiento; por último, no se encuentran diferencias entre el grupo de los pacientes que reciben 45 o 90 mg de UST. Los niveles medios de las plaquetas están ligeramente disminuidos en los pacientes tratados con UST, probablemente, debido a una disminución de la inflamación.

A pesar de la aparente falta de efectos en los parámetros de laboratorio, los clínicos debemos considerar la monitorización de todos los pacientes en tratamiento con fármacos sistémicos y biológicos basado en las guías de tratamiento establecidas<sup>17-19</sup>.

## Ustekinumab y reacciones locales

La tasa de reacciones locales en el sitio de la inyección oscila entre el 1,2-2% en los estudios de UST frente al 0-2% en el grupo placebo<sup>15,20</sup>. Se considera que las reacciones son, en general, moderadas y no conllevan la suspensión del tratamiento<sup>21</sup>.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

## Puntos clave

- Los inhibidores de la IL-12 e IL-23 están en primera línea de los tratamientos de enfermedades como la Ps, la enfermedad de Crohn, la esclerosis múltiple y la artritis reumatoidea<sup>21,22</sup>. Aunque los datos actuales son a cuatro años y se desconocen los efectos a más largo plazo, los resultados son extremadamente buenos, por lo que este fármaco es una muy buena opción para el tratamiento de la Ps.
- Las bases de datos de pacientes con Ps en tratamiento con UST tienen aproximadamente 6.700 pacientes/año de seguimiento, con más de 1.100 pacientes tratados al menos durante tres años. Los efectos adversos no aumentan a medida que se incrementa la exposición temporal al fármaco, permanecen estables sin que exista evidencia de una toxicidad acumulada, y no se ha hallado un mayor número de neoplasias y alteraciones bioquímicas que en la población control. Mientras los efectos terapéuticos muestran una relación dosis-dependiente, es importante señalar que esto no se traduce en un mayor número de efectos adversos<sup>12</sup>.
- Los análisis existentes disponibles apoyan el perfil riesgo-beneficio para UST con pacientes hasta cuatro años de tratamiento. Hasta la fecha actual, no se ha demostrado que el tratamiento con UST aumente el riesgo de padecer cáncer.
- Los estudios fase III con un seguimiento de hasta cinco años y los que se están realizando en otras patologías como artritis psoriásica y enfermedad inflamatoria intestinal contribuirán a la definición de la seguridad de UST en nuestros pacientes.

## Bibliografía

1. Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol.* 2001;137:280-4.
2. Blauvelt A. T-helper 17 cells in psoriatic plaques and additional genetic links between IL-23 and psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2008;128:1064-7.

3. Langowski JL, Zhang X, Wu L, Mattson JD, Chen T, Smith K, et al. IL-23 promotes tumor incidence and growth. *Nature*. 2006;442:461-5.
4. Smyth MJ, Taniguchi M, Street SE. The anti-tumor activity of IL-12: mechanisms of innate immunity that are model and dose dependent. *J Immunol*. 2000;165:2665-70.
5. Shu X, Ji J, Sundquist J, Sundquist K, Hemminki K. Survival in cancer patients hospitalized for psoriasis: a population-based cohort study in Sweden. *Br J Dermatol*. 2011;165:129-36.
6. Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2006;126:2194-201.
7. Chen YJ, Wu CY, Chen TJ, Shen JL, Chu SY, Wang CB, et al. The risk of cancer in patients with psoriasis: a population-based cohort study in Taiwan. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65:84-91.
8. Brauchli YB, Jick SS, Miret M, Meier CR. Psoriasis and risk of incident cancer: an inception cohort study with a nested case-control analysis. *J Invest Dermatol*. 2009;129:2604-12.
9. Paul CF, Gourraud PA. Cancer risk evaluation in psoriasis: in search of the Holy Grail? *J Invest Dermatol*. 2009;129:2547-9.
10. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J Roy Statist Soc B*. 1995;57:125-33.
11. Lewis JD, Brensinger C. Agreement between GPRD smoking data: a survey of general practitioners and a population-based survey. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2004;13:437-41.
12. Papp K, Ho V, Yeilding N, Szapary PO, Hsu MC, Poulin Y, et al. Malignancies in Ustekinumab-treated moderate-to-severe psoriasis patients: observations with up to 3 years of follow-up and comparisons to the general United States Population. Poster. EADV. Gotemburgo, 6-10 Oct 2010.
13. Reich K, Leonardi C, Griffiths CEM, Szapary PO, Wasfi Y, Hsu MC, et al; on behalf of the Phoenix 1 and 2 and ACCEPT investigators. Update of the cumulative safety experience of ustekinumab: results from the ustekinumab psoriasis clinical development program with up to 4 years of follow-up. Comunicación oral. Presentation at world congress of Derm 2011. Seúl, 2011.
14. Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2005;353:2262-9.
15. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al; PHOENIX 1 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet*. 2008;371:1665-74.
16. Bissonnette R, Lambert J, Yeilding N, Szapary P, Hsu MC, Rizova E. Effect of ustekinumab on Commonly Measured Laboratory Parameters: three year results from the PHOENIX 1 Clinical Trial. Poster. Congress of the Psoriasis International Network. Paris, 1-4 Jul 2010.
17. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:826-50.
18. Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM, Gordon K, Horn EJ, Korman NJ, et al; National Psoriasis Foundation. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:1031-42.
19. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23 Suppl 2:1-70. Erratum en: *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24:117-8.
20. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, et al; PHOENIX 2 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet*. 2008;371:1675-84.
21. Scherl EJ, Kumar S, Warren RU. Review of the safety and efficacy of ustekinumab. *Therap Adv Gastroenterol*. 2010;3:321-8.
22. Segal BM, Constantinescu CS, Raychaudhuri A, Kim L, Fidelus-Gort R, Kasper LH; Ustekinumab MS Investigators. Repeated subcutaneous injections of IL12/23 p40 neutralising antibody, ustekinumab, in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase II, double-blind, placebo-controlled, randomised, dose-ranging study. *Lancet Neurol*. 2008;7:796-804.