

Artículo especial

Inmunoterapia: avanzando contra el melanoma

María Mateos Salvador¹, Vanessa Suárez Sánchez²

¹Farmacéutica Especialista Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia

²Bióloga - Coordinadora de Ensayos Clínicos. Servicio de Oncología

^{1,2}Xerencia de Xestión Integrada A Coruña. A Coruña. España

email: maria.mateos.salvador@sergas.es

Conociendo el melanoma

El melanoma es la forma más agresiva de todos los cánceres de piel. Puede aparecer en adultos a cualquier edad, rara vez en adolescentes y niños. En los últimos 40 años el número de casos nuevos de melanoma, especialmente en ancianos, se ha visto incrementado de manera continua.

En Europa la incidencia anual de melanoma es algo más baja que en EEUU pero, aún así, los últimos datos revelan que se trata del séptimo cáncer más común en mujeres y el quinto en hombres. Según datos del proyecto GLOBOCAN 2012, aproximadamente 5.000 casos de estas neoplasias fueron diagnosticadas en España y unas 1000 personas fallecieron como

consecuencia de un melanoma. La tasa ajustada de incidencia de melanoma en España oscila entre 5,3 y 5,8 por cada 100.000 habitantes/año.

Aunque la etiología del melanoma no se comprende completamente, existe un gran número de factores de riesgo asociados, con mayor o menor evidencia, como son: la exposición a la luz solar, antecedentes familiares, tipo de piel, ciertas mutaciones, influencias ambientales, número de lunares...

Se trata de una enfermedad que comienza con la formación de células malignas o cancerosas en los melanocitos, células situadas en la parte más baja de la epidermis que elaboran melanina, y que en la mayoría de las ocasio-

Inmunoterapia: avanzando contra el melanoma

nes (>95%) se desarrolla en la piel (melanoma cutáneo). El otro 5% son melanomas de mucosas, melanoma ocular... Con frecuencia, el primer signo del melanoma cutáneo es un cambio de tamaño, forma, color o textura de un lunar. A partir de este momento se comienza a estudiar la extensión de la enfermedad para determinar el estadio del cáncer y la mejor forma de tratarlo.

El tratamiento y manejo del paciente con melanoma cutáneo depende del estadio de la enfermedad. La enfermedad usualmente es diagnosticada en estadios tempranos (enfermedad localizada). Esta determinación precoz tiene lugar principalmente porque, a diferencia de lo que ocurre con otros tumores internos, el cribado del melanoma sólo requiere el examen visual por parte de personal capacitado. Durante estas primeras fases de la enfermedad, las células tumorales del melanoma están confinadas en la epidermis (fase de extensión radial) y en ellas la cirugía resulta curativa en la mayor parte de los casos. Tras la cirugía, pacientes de alto riesgo pueden beneficiarse de terapias adyuvantes con la intención de evitar el riesgo de proliferación y recaída de la enfermedad.

Sin embargo, la realidad es que esta forma de cáncer invade tejidos cercanos y otras zonas del cuerpo con mayor frecuencia que otros tipos de cáncer de piel, como son los no melanomatosos (carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas). Tras diferentes pruebas de extensión (exploración física, biopsia y/o mapeo de los ganglios, TAC, bioquímica...) hay que determinar si las células cancerosas han entrado en fase de crecimiento vertical extendiéndose tanto regionalmente como a distancia (enfermedad metastásica a distancia). En el caso de un diagnóstico de melanoma avanzado o metastásico algunos factores pronósticos en cuanto a supervivencia dependerán de la localización de la afectación metastásica, el número de órganos afectados y la concentración de lactato deshidrogenasa (LDH).

El tratamiento establecido para el melanoma avanzado o metastásico incluye cirugía, radioterapia y/o terapia sistémica. Esta última es en la que nos vamos a centrar en el siguiente apartado.

Por último, hay que destacar la importancia en este tipo de tumor de estudios pormenorizados de ciertas características genéticas, ya que

se sabe que una gran parte de los melanomas son causados por el daño que se produce en los genes por la exposición a agentes ambientales, como la luz ultravioleta, tras el nacimiento.

Tratamientos de ayer y terapias de hoy

La terapia sistémica es el tratamiento de elección en el melanoma avanzado. Hasta el año 2012, la quimioterapia utilizada como tratamiento de referencia y que se ha considerado de mayor eficacia fue la dacarbazina en monoterapia. Otros fármacos quimioterápicos empleados han sido fotemustina o temozolomida y combinaciones de dacarbazina con otros agentes citotóxicos (cisplatino, vinblastina, carmustina...). Otras terapias para esta enfermedad son las citoquinas, como el interferon alfa-2b o la interleukina 2.

La aparición hace unos años de las terapias dirigidas por vía oral y de la inmunoterapia supone dos nuevos abordajes de tratamiento: la vía de proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) y la inhibición de puntos de control específicos. Ambos enfoques han revolucionado la forma de tratar el melanoma.

Con respecto a la terapia dirigida, los primeros

fármacos en aparecer fueron los inhibidores BRAF por vía oral (vemurafenib y dabrafenib). El gen BRAF es la mutación más frecuente en el melanoma cutáneo y está presente en aproximadamente el 40-60% de los melanomas. Las mutaciones oncogénicas en BRAF provocan una activación de la vía de las MAPK estimulando la proliferación celular. En esta ruta, también actúan los inhibidores MEK (trametinib y cobimetinib), estudiados para administrarlos en combinación con los inhibidores BRAF. Tanto los inhibidores BRAF, como la combinación con inhibidores MEK, están indicados para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma no reseccable o metastásico con mutación BRAF.

En relación a la inmunoterapia, se han desarrollado anticuerpos monoclonales que interfieren en la tolerancia del sistema inmune del organismo, mediante la interacción con puntos de control (*checkpoints*). Los *checkpoints* inmunitarios son un grupo de receptores inhibitorios y sus ligandos que mantienen la tolerancia inmunológica. Su función es evitar la autoinmunidad excesiva. Las células cancerosas adquieren la capacidad de hacerse con su control para "burlar" al sistema inmune

y evitar respuestas antitumorales, por lo que el bloqueo terapéutico de los puntos de control o *checkpoints* puede promover la inmunidad frente al tumor, permitiendo que el propio sistema inmunológico del paciente medie su destrucción.

Algunos *checkpoints* son el receptor CTLA-4 (antígeno 4 del linfocito T tóxico) y el receptor de muerte celular programada PD-1 (*programmed death receptor*). Esta será la base del mecanismo de acción de los nuevos inmunoterápicos desarrollados para tratar el melanoma maligno. Estas terapias están dirigidas a la estimulación del sistema inmune de nuestro organismo para que actúe contra el tumor, no se busca eliminar las células tumorales como en el caso de la quimioterapia.

El primer fármaco en ser aprobado por la FDA y la EMA fue el ipilimumab, un anticuerpo monoclonal humano IgG1, cuyo mecanismo de acción es bloquear el receptor CTLA-4. El receptor CTLA-4 del linfocito T se une al receptor B7 de la célula presentadora de antígeno con función inhibitoria. Ipilimumab bloquea esta función para estimular el sistema inmune.

A este fármaco le seguiría después la aparición de otros dos anticuerpos monoclonales,

nivolumab y pembrolizumab, de los que hablaremos más detalladamente. Son la última incorporación a la terapia de esta enfermedad, sumándose así a la nueva era en el tratamiento del melanoma avanzado.

Pembrolizumab y nivolumab

Además del receptor CTLA-4, otro de los puntos de control del sistema inmune es receptor PD-1 de la membrana del linfocito T. Sus ligandos PD-L1/PD-L2 se expresan en la membrana de células presentadoras de antígenos (así como en otras células del organismo) y en las células tumorales. El receptor PD-1, expresado en la membrana del linfocito T activado en condiciones normales, tiene como función la inhibición de respuestas inmunitarias no deseadas o excesivas del organismo, incluidas las reacciones autoinmunitarias.

Tanto pembrolizumab como nivolumab son anticuerpos dirigidos frente a PD-1, por lo que evitan la unión del receptor PD-1 del linfocito T a sus ligando PD-L1/PD-L2 de la célula tumoral, evitando así la acción inhibitoria (Figura 1). En 2014, la FDA aprobó tanto nivolumab como pembrolizumab, para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastá-

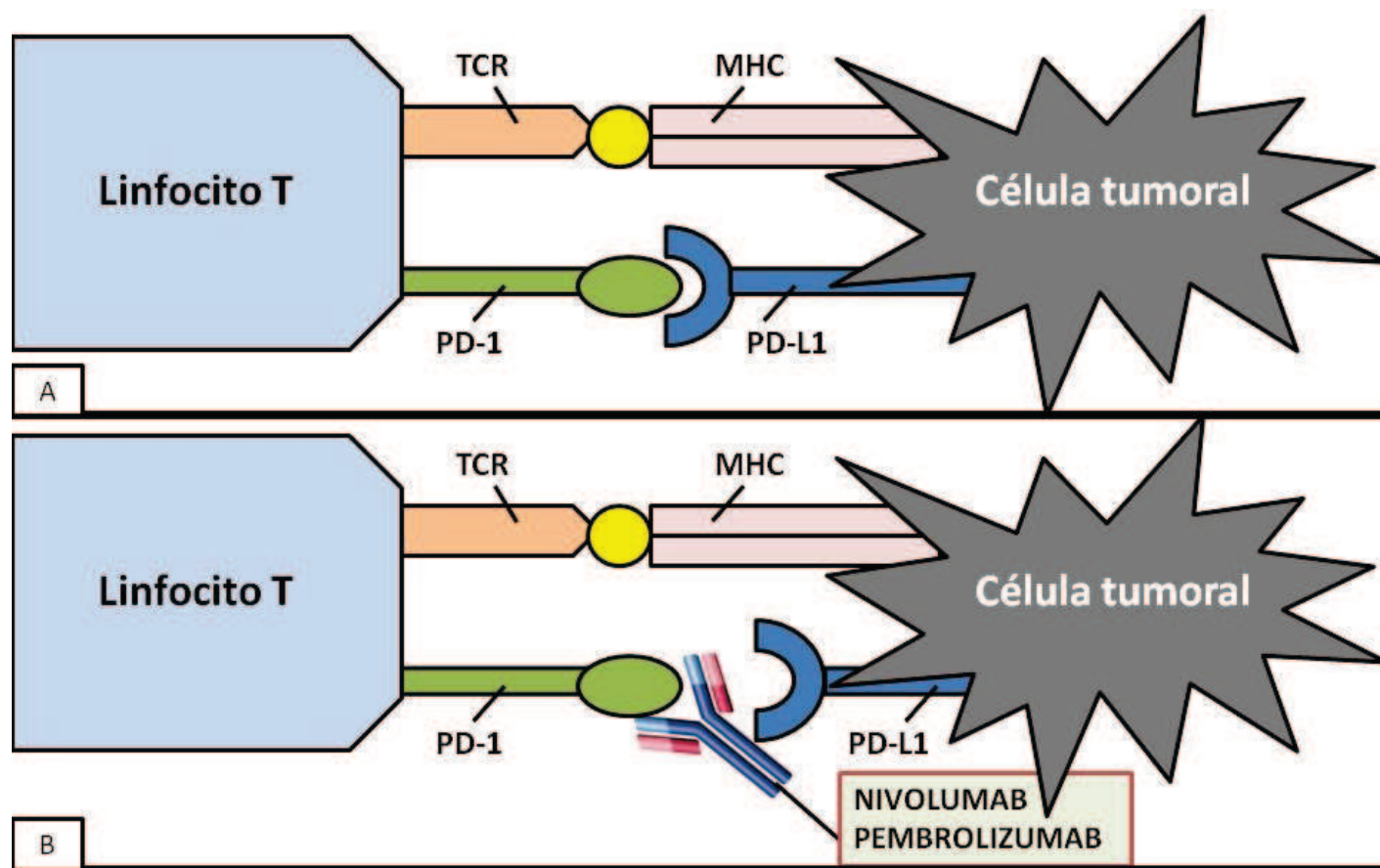


Figura 1.

A. Reconocimiento del antígeno por los linfocitos T mediante la molécula MHC (Complejo Mayor de Compatibilidad). El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de las células T.

B. Nivolumab y Pembrolizumab bloquean la unión PD-1 / PD-L1 potenciando la respuesta de las células T, incluyendo las respuestas antitumorales

sico tras tratamiento con ipilimumab por progresión de la enfermedad y, si existía mutación del BRAF, después de terapia dirigida con un inhibidor BRAF. Actualmente, ambos fármacos están aprobados tanto en primera línea, independientemente del estado BRAF, como después de otro tratamiento.

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal plenamente humano de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) con actividad inmunopotenciadora que bloquea el receptor PD-1. La posología de nivolumab en monoterapia es de 3 mg/kg por vía intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas hasta beneficio clínico o toxicidad inaceptable del paciente.

La inhibición combinada de varios puntos de control inmunológico puede lograr una mayor supresión de la inmunidad antitumoral y una mayor eficacia. Esta suposición ha llevado a investigar la combinación de fármacos inmunoterápicos con diferentes mecanismos de acción. Es el caso del nivolumab, anti-PD1, combinado con ipilimumab, anti-CTLA4, en melanoma avanzado. Actualmente está autorizada la administración concomitante de ambos, pero la posología de nivolumab varía en

los primeros ciclos. La dosis recomendada de nivolumab es de 1 mg/kg vía intravenosa cada 3 semanas durante las cuatro primeras dosis (en combinación con ipilimumab 3 mg/kg por vía intravenosa). Después se continúa con una segunda fase en la que se administran 3 mg/kg de nivolumab por vía intravenosa cada 2 semanas (sin ipilimumab).

Pembrolizumab es otro anti-PD1, al igual que nivolumab, pero es un anticuerpo monoclonal humanizado. Su posología es de 2 mg/kg por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas hasta beneficio clínico o toxicidad inaceptable del paciente. A día de hoy, este fármaco solo está indicado como agente único.

Aunque ambos fármacos se dosifican por kilogramo de peso, también se están investigando dosis fijas.

De acuerdo a su seguridad y tolerabilidad individual puede ser necesario el retraso de la dosis o la suspensión del tratamiento, pero en ninguno de ellos se recomienda la escalada de la dosis ni su reducción.

La toxicidad de la inmunoterapia es menor que la de la quimioterapia. Algunos efectos adversos frecuentes son astenia, erupciones cutá-

neas, prurito, diarrea, náuseas y disminución del apetito. La mayoría de ellas son de leve a moderadas.

En el perfil de toxicidad de estas terapias hay que destacar las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario. Esta toxicidad difiere de la conocida con la quimioterapia, ocurren con menos frecuencia pero son más graves. A pesar de ello pueden controlarse con corticoides, con fármacos inmunosupresores o con la suspensión del fármaco. Algunas de las reacciones adversas inmunorelacionadas más frecuentes son: neumonitis, colitis, hepatitis, nefritis y las endocrinopatías.

Conclusiones

El panorama del melanoma avanzado ha cambiado significativamente en los últimos años con la introducción de nuevos fármacos en el arsenal terapéutico disponible. Sin embargo, la recomendación general por parte de todos los grupos de expertos sigue siendo la prevención, el diagnóstico temprano y el tratamiento precoz, ya que invierten la curva de mortalidad de la enfermedad y, si es posible, evitan la evolución a melanoma invasivo.

El desarrollo de los fármacos inmunoterápicos, por su novedoso mecanismo de acción, se ha ampliado a otras patologías oncológicas. Esto se debe a que la inhibición de los mecanismos de regulación de los linfocitos T supone un enfoque novedoso en el tratamiento de estas enfermedades.

Sin duda, la incorporación de la inmunoterapia ha supuesto una aportación sustancial y relevante a la terapéutica estándar de la enfermedad de melanoma. Este tipo de inhibidores ofrecen numerosas ventajas, incluyendo una respuesta más duradera y menos resistencia y toxicidad, en comparación con otras terapias como citoquinas y quimioterapia. La supervivencia para estos pacientes es mayor, independiente de la línea de tratamiento, y la toxicidad es particular aunque manejable. Pero aún surgen numerosas preguntas... ¿se puede personalizar la inmunoterapia?, ¿la expresión del PDL-1 por parte de las células tumorales se correlaciona con la respuesta al tratamiento? Los estudios a día de hoy en marcha intentan contestarlas.

Más información en:

Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.

Martínez N. Melanoma, SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica) [Internet]. Madrid [Actualizado: Febrero de 2017; Acceso: Mayo del 2017].

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Internet]. Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdivo®) en melanoma. [Fecha de publicación: 21 de enero de 2016].

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Internet]. Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en melanoma. [Fecha de publicación: 21 de enero de 2016].

Los autores de este artículo declaran no tener conflicto de intereses