

Rebut: 30 de setembre de 2016
Acceptat: 7 de novembre de 2016

INNOVACIONES FARMACOLÓGICAS EN EL TRATAMIENTO DEL MELANOMA

Corderí Sierra, Andrea;¹ Pubill Sánchez, David

Departament de Farmacologia, Toxicologia i Química Terapèutica.

Unitat de Farmacologia i Farmacognòsia. Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació.

Universitat de Barcelona. Av. Joan XXIII 27-31, 08028 Barcelona

Abstract

Melanoma is made up of melanocytic tumours, and although these only represent 4% of all malignant skin tumours, they have the worst prognosis. In recent years, there have been advances in metastatic melanoma treatment, from a situation where there was no effective treatment to now having two therapeutic innovations: targeted therapies, and immunotherapy. The objective of this paper is bibliographic research by means of different databases and scientific journals to determine whether or not these new therapies represent an advantage in terms of efficacy and safety. The results of several studies have demonstrated the superiority of these treatments versus conventional chemotherapy; indeed, it has been relegated to the third or fourth line of treatment. In conclusion, the new therapies are more effective and safer than conventional chemotherapy, particularly the combination therapies.

Keywords: cancer, chemotherapy, immunotherapy, kinase inhibitors, melanoma.

Resumen

El melanoma es el tumor compuesto por melanocitos, y aunque solo representa un 4% de todos los tumores malignos de la piel, es el que presenta un peor pronóstico. Aun así, en los últimos años han producido avances en el tratamiento del melanoma metastásico, ya que se ha pasado de una situación en que no había ningún tratamiento eficaz, a disponer de dos innovaciones terapéuticas: las terapias dirigidas y la inmunoterapia. El objetivo de este trabajo es determinar si las nuevas terapias suponen una ventaja en cuanto a eficacia y seguridad. Para ello se ha realizado una búsqueda bibliográfica a través de diferentes bases de datos y revistas científicas. Basándose en los resultados de diversos estudios realizados, se ha demostrado la superioridad de estos tratamientos frente a la quimioterapia convencional, que queda así relegada a la 3.ª o 4.ª línea de tratamiento. Se puede concluir, pues, que suponen una ventaja terapéutica más segura y eficaz, sobre todo en las terapias combinadas.

Palabras clave: cáncer, quimioterapia, inmunoterapia, inhibidores de cinasas, melanoma.

Resum

El melanoma és el tumor compost per melanòcits que, encara que només representa un 4% de tots els tumors malignes de la pell, és el que presenta un pitjor pronòstic. Tanmateix, en els últims anys hi ha hagut avenços en el tractament del melanoma metastàtic, ja que s'ha passat d'una situació en què no hi havia cap tractament eficaç a disposar de dues innovacions terapèutiques, les teràpies dirigides i la immunoteràpia. L'objectiu d'aquest treball és, mitjançant la recerca bibliogràfica a través de diferents bases de dades i revistes científiques, determinar si les noves teràpies suposen un avantatge pel que fa a eficàcia i seguretat. Tinent en compte els resultats de diversos estudis realitzats, s'ha demostrat la superioritat d'aquests tractaments enfront de la quimioteràpia convencional, fet que l'ha deixat relegada a tercera i quarta línia de

¹ Farmacèutica en Hospital Quirónsalud Teknon; (2013-2014) General Dietética S.L., (2014-2015) auxiliar de farmacia en Farmàcia Buscató, (2015-2016) auxiliar de farmacia en Farmàcia Ribot C.B.; andreacorderi@hotmail.com.

tractament. Per això es pot concloure que suposen un avantatge terapèutic més segur i eficaç, sobretot les teràpies combinades.

Paraules clau: càncer, quimioteràpia, immunoteràpia, inhibidors de cinases, melanoma.

1. Introducció

1.1. ¿Qué es el melanoma?

El melanoma es un tumor maligno compuesto por melanocitos. Los melanomas fundamentalmente se localizan en la piel (95%), aunque también pueden surgir en las superficies mucosas (5%) (oral, tubo digestivo, genital) o en otros sitios a los que migran las células de la cresta neural, incluida la úvea (Asociación Española Contra el Cáncer [AECC], 2016; Sociedad Española de Oncología Médica, 2016). La lesión típica es una mancha generalmente asimétrica y con bordes dentados, cuya coloración varía desde el marrón claro hasta el negro y con un diámetro superior a los 6 mm (regla ABCD) (Figura 1). Sin embargo, estos criterios también pueden observarse en lesiones melanocíticas benignas, y, al contrario, hay melanomas que no los cumplen, por lo que no constituyen criterios absolutos (American Cancer Society, 2016).



Figura 1. Imagen típica de un melanoma que cumple la regla ABCD (Asimetría, Bordes irregulares, Color abigarrado y Diámetro superior a 6 mm).
Fuente: <http://www.medicocontest.com/>.

1.2. Estadificación y pronóstico

La estadificación clínica depende del grosor del tumor y de si este se ha diseminado a los ganglios linfáticos regionales o a sitios distantes. Se utilizan dos parámetros con valor histológico para determinar el grado de extensión del melanoma maligno; el nivel de Clark, que indica el nivel de profundidad, y el índice de Breslow, que es el número de milímetros de espesor que tiene el tumor (Instituto Nacional del Cáncer [EE.UU.], 2016; Asociación Española Contra el Cáncer [AECC], 2016; Sociedad Española de Oncología Médica, 2016; American Cancer Society, 2016).

Basándose en estos datos se establece la siguiente clasificación (Tabla 1):

Tabla 1. Estadificación del melanoma: características y pronóstico

		Características	Pronóstico
Estadio 0		Células anormales localizadas en la epidermis sin invadir los tejidos más profundos	Tasa supervivencia a 5 años del 97%
Estadio I (localizado en la epidermis o principio de la dermis)	IA	Tumor < 1 mm de grosor, sin úlcera (rotura de la piel)	Tasa supervivencia a 5 años del 90-95%
	IB	Tumor < 1 mm, con úlcera; o mide 1-2 mm, sin úlcera	
Estadio II (afecta a la dermis)	IIA	1-2 mm con ulceración; o > 2-4 mm, sin ulceración	Tasa supervivencia a 5 años del 45-85%
	IIB	2-4 mm con ulceración; o > 4 mm, sin ulceración	
	IIC	> 4 mm, con ulceración	
Estadio III		Cualquiera de las situaciones siguientes: tumor > 4 mm de espesor; tumor afecta a los tejidos de debajo de la piel; presencia de tumores satélites alrededor de la lesión principal; afectación de ganglios linfáticos cerca de la lesión principal	Tasa supervivencia a 5 años del 45%
Estadio IV		El tumor afecta a ganglios alejados del tumor original o a órganos	Tasa supervivencia a 5 años del 10%

Fuente: datos extraídos del Instituto Nacional del Cáncer (EE.UU.), 2016; Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), 2016; Sociedad Española de Oncología Médica, 2016; American Cancer Society, 2016.

1.3. Incidencia

El melanoma representa el 4% de todos los tumores malignos de la piel, aunque es el responsable del 80% de las muertes por este tipo de tumores (Asociación Española Contra el Cáncer [AECC], 2016). Actualmente representa aproximadamente el 1,5% de los tumores en ambos sexos. La mayor incidencia de este tipo de cáncer se registra en países con fuerte irradiación solar y con una población blanca no autóctona, como es el caso de Australia, Nueva Zelanda, EE.UU. y Sudáfrica.

El melanoma en Europa es más frecuente en mujeres que en hombres, al contrario que en el resto del mundo. Este hecho se repite en España, donde se diagnostican unos 3.600 casos anuales, de los cuales el 57,2% son mujeres. La incidencia del melanoma en España es alta, ya que presenta una tasa ajustada mundial de 5,2 para el total de la población, con un ascenso muy importante, especialmente desde la década de 1990 (Asociación Española Contra el Cáncer [AECC], 2016).

En este trabajo se pretende recopilar información actualizada sobre el melanoma y su abordaje terapéutico, destacando las últimas innovaciones y la eficacia comparada de las diferentes terapias.

2. Materiales y métodos

Se trata de un trabajo totalmente bibliográfico, y se basa en la búsqueda de información a través de bases de datos de la red y revistas de divulgación científica. La principal base

de datos que se ha consultado es PubMed y la revista, *The New England Journal of Medicine*. También se han obtenido datos de la ficha técnica de los fármacos mencionados a través de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y de la European Medicines Agency (EMA).

Las palabras «melanoma», «new therapies for metastatic melanoma», «immunotherapy for melanoma», «targeted therapy for melanoma», «Ipilimumab» y «BRAF inhibitor», entre otras, se han utilizado para acotar la búsqueda bibliográfica en estas bases de datos y revistas científicas. Además, con respecto a la acotación temporal, la mayoría de los artículos seleccionados datan de fechas posteriores al año 2010.

De páginas web como las del Instituto Nacional del Cáncer (EE.UU.), la American Cancer Society, la Sociedad Española de Oncología Médica y la Asociación Española contra el Cáncer, se ha extraído la información necesaria para la redacción de la introducción y el abordaje terapéutico. Por último, se ha utilizado el libro *XVIII Simposio de Revisiones en Cáncer*, que incluye un resumen de las últimas novedades en cuanto a los nuevos tratamientos anticancerígenos, para extraer referencias de artículos que proporcionan información específica sobre el melanoma.

3. Resultados

3.1. Abordaje terapéutico

El objetivo general del tratamiento del melanoma es la curación del proceso. En todos los casos, además de eliminar el tumor, idealmente, si es posible, habría que preservar la función y respetar la mayor parte del tejido sano. El tratamiento debería ser precoz y definitivo, individualizando de acuerdo con el tipo de tumor, el tipo de paciente y la experiencia del médico.

Tabla 2. Opciones de tratamiento estándar según el estadio del tumor

Estadios (criterios de estadificación TNM*)	Opciones de tratamiento estándar
Melanoma estadio 0	Escisión
Melanoma estadio I	Extirpación +/- tratamiento ganglios linfáticos
Melanoma estadio II	Extirpación +/- tratamiento ganglios linfáticos + terapia adyuvante
Melanoma estadio III rescatable	Extirpación +/- tratamiento ganglios linfáticos + terapia adyuvante
Melanoma no extirpable estadio III, estadio IV y recidiva	Inmunoterapia
	Terapia dirigida
	Quimioterapia
	Terapia paliativa local

*TNM: método de estadiaje de neoplasias desarrollado por AJCC (American Joint Committee on Cancer) en colaboración con la UICC (Unión Internacional Contra el Cáncer). Fuente: datos extraídos del Instituto Nacional del Cáncer (EE.UU.), 2016.

En general, el tratamiento del cáncer cutáneo es quirúrgico. No obstante, en los últimos años han irrumpido en su terapéutica diversas alternativas para el melanoma.

Existen varias opciones de tratamiento estándar en función del estadio en que se encuentre el tumor (Instituto Nacional del Cáncer [EE.UU.], 2016). Estos se resumen en la Tabla 2.

Se dispone de 3 opciones terapéuticas para el abordaje del melanoma: el tratamiento quirúrgico, la terapia adyuvante y el tratamiento del melanoma avanzado (Instituto Nacional del Cáncer [EE.UU.], 2016).

3.1.1. Tratamiento quirúrgico

Cuando el melanoma está limitado a la epidermis y no supera la membrana basal, la escisión quirúrgica del tumor localizado es la principal modalidad de tratamiento. Esta consiste en la extirpación del tumor con un margen de 1-3 mm de piel normal. Después se hace el estadiaje microscópico de la lesión y según el nivel de invasión (espesor de Breslow), el tamaño y la localización, se amplía la extirpación entre 1 y 2 cm de margen, para disminuir la posibilidad de recidiva tumoral y de enfermedad residual. En cambio, si el tumor no se limita a la epidermis, sino que afecta a capas más internas e incluso a tejidos y órganos distantes, debe realizarse un tratamiento del tumor primitivo, de la afectación ganglionar y de las metástasis existentes.

En los pacientes en que por palpación se detecte la presencia de afectación ganglionar, debe realizarse una extirpación ganglionar terapéutica. Por otro lado, aquellos pacientes que presenten riesgo de desarrollar metástasis linfáticas, aun sin haber evidencias clínicas, pueden someterse a un vaciamiento ganglionar de la zona regional, lo que se conoce como disección linfática electiva (Asociación Española Contra el Cáncer [AECC], 2016; Sociedad Española de Oncología Médica, 2016; Instituto Nacional del Cáncer [EE.UU.], 2016).

3.1.2. Terapia adyuvante

La terapia adyuvante se utiliza después de la cirugía en aquellos pacientes que presentan un elevado riesgo de recaída después de la cirugía (estadios IIB, IIC y III) (Instituto Nacional del Cáncer [EE.UU.], 2016).

La FDA aprobó el interferón α -2b (IntronA®) a dosis altas en 1995 para el tratamiento adyuvante de los pacientes con melanoma que se sometieron a resección quirúrgica total, pero que se consideran en riesgo elevado de recaída (European Medicines Agency [EMA], 2014b). El interferón α -2b pertenece a la categoría de tratamientos modificadores de la respuesta biológica (MDR). Este fármaco presenta actividades inmunomoduladoras tales como la estimulación de la actividad fagocitaria de los macrófagos y el aumento de la citotoxicidad específica de los linfocitos frente a las células diana (en este caso célula cancerosa). De este modo se favorece que el sistema inmunitario realice su tarea de manera más efectiva. Sin embargo, en ensayos aleatorizados prospectivos y multicéntricos se demostró que el interferón α -2b a dosis altas y el interferón pegilado mejoran la supervivencia libre de progresión (SLP), pero no la supervivencia global (SG) (Instituto Nacional del Cáncer [EE.UU.], 2016).

3.1.3. Tratamiento del melanoma avanzado

Existen diferentes opciones terapéuticas para el tratamiento del melanoma avanzado, es decir, para el tratamiento del melanoma en estadio III no extirpable, estadio IV y recidivante (Sociedad Española de Oncología Médica, 2016; Instituto Nacional del Cáncer [EE.UU.], 2016). Entre estas opciones encontramos la quimioterapia, la terapia dirigida (véase el apartado 3.2) y la inmunoterapia (véase el apartado 3.2).

3.1.3.1. Quimioterapia

La quimioterapia clásica con fármacos como la dacarbazina, temozolamida, fotemustina, platinos o taxanos ha quedado relegada a los casos en que la inmunoterapia y/o la terapia dirigida no funcionan o no están disponibles (American Cancer Society, 2016).

La quimioterapia se puede usar para tratar el melanoma avanzado, pero no se emplea con frecuencia como tratamiento inicial, aunque puede aliviar los síntomas o prolongar la supervivencia en algunos pacientes.

3.2. Innovaciones terapéuticas

En los últimos años, el tratamiento del melanoma metastásico ha cambiado de forma radical. Se ha pasado de una situación en que no había ningún tratamiento que se considerara realmente eficaz, a disponer en la actualidad en el contexto nacional de terapias dirigidas e inmunoterapias.

3.2.1. Terapias dirigidas

Con la introducción del diagnóstico molecular de gran alcance, se han descubierto algunos de los cambios genéticos que se dan en el melanoma. Las alteraciones moleculares más frecuentes descritas en los melanomas cutáneos son las mutaciones en los genes BRAF y NRAS. A partir de estos descubrimientos se diseñaron los inhibidores de BRAF y MEK, que están indicados para el tratamiento de aproximadamente el 40-50% de los pacientes con mutaciones BRAF V600 (Davies *et al.*, 2002).

3.2.1.1. Inhibidores de BRAF

RAF es una familia de proteínas que intervienen en la vía de señalización intracelular de las MAP cinasas regulando la proliferación, diferenciación y la supervivencia celular. La activación de RAF inicia la fosforilación de MEK, una MAP cinasa. Esta cinasa presenta un único sustrato, ERK, que cuando es fosforilado va al núcleo y fosforila factores de transcripción regulando la expresión génica. Por lo tanto, la activación de ERK promueve la proliferación celular (Figura 2) (Ascierto *et al.*, 2012).

El 40-50% de los melanomas cutáneos metastásicos presentan mutaciones en el gen BRAF, sobre todo en aquellos sin daño solar crónico, estando incrementada la proliferación por activación constitutiva de BRAF cinasa. La mutación más importante (90%

de los casos) es aquella que se da en el codón V600 del gen BRAF. Esta es una mutación puntual en el exón 15 (cambio de timina por adenina), que causa la sustitución de ácido glutámico (E) por valina (V) en la posición 600 de la proteína BRAF (Figura 2). El BRAF V600E induce la activación de MEK y subsecuentemente la de ERK, dando lugar a la oncogénesis a través de la promoción del crecimiento tumoral y la inactivación de la apoptosis (Chapman *et al.*, 2011; Ascierto *et al.*, 2012).

El primer inhibidor selectivo de la cinasa BRAF fue el vemurafenib (Zelboraf®), aprobado por la FDA en 2011 para pacientes con melanoma no extirpable o metastásico, positivos para la mutación V600E en BRAF. La dosis recomendada de vemurafenib es de 960 mg dos veces al día, administrados por vía oral (European Medicines Agency [EMA], 2014).

Más tarde, en el 2013, la FDA aprobó el dabrafenib (Tafinlar®), otro inhibidor selectivo de BRAF, para pacientes con melanoma no extirpable o metastásico positivos para la mutación V600E. La dosis recomendada de dabrafenib es de 150 mg dos veces al día, administrados por vía oral (European Medicines Agency [EMA], 2014f).

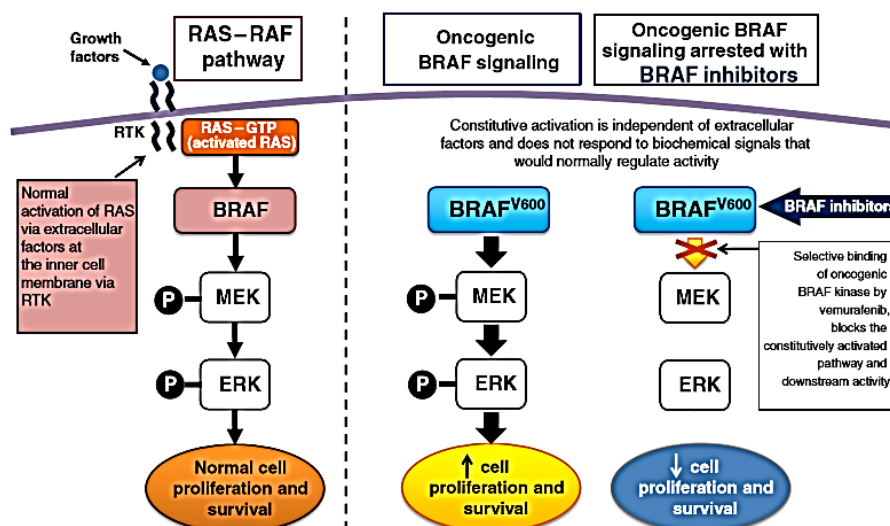


Figura 2. Vía de señalización BRAF. En la izquierda de la imagen se muestra la vía de señalización BRAF en situación fisiológica, donde promueve la normal proliferación y supervivencia de la célula. Por contra, en la parte derecha de la imagen se muestra la vía BRAF oncogénica, donde hay una activación constitutiva de BRAF que incrementa la proliferación y supervivencia de las células tumorales. Los inhibidores de BRAF, tales como vemurafenib y dabrafenib, inhiben BRAF mutado y, por lo tanto, bloquean la señalización y la proliferación tumoral. Fuente: Ascierto *et al.*, 2012.

Los efectos adversos más frecuentes de este tipo de fármacos pueden incluir trastornos gastrointestinales (vómitos, diarrea, etc.), cefalea, disminución del apetito, trastornos de la piel y tejido subcutáneo (eritema, rash, hiperqueratosis, etc.), entre otros. También pueden darse efectos secundarios menos frecuentes pero graves, como el desarrollo de neoplasias benignas/ malignas (carcinoma cutáneo de células escamosas, queratosis seborreica, etc.), trastornos renales y urinarios o reacciones de hipersensibilidad (European Medicines Agency [EMA], 2014f; European Medicines Agency [EMA], 2014).

3.2.1.2. Inhibidores de MEK

Posteriormente surgieron los inhibidores de MEK. MEK es una cinasa que se encuentra posterior a BRAF en la cascada de transducción de señal. Los inhibidores de esta cinasa, según los datos clínicos obtenidos, pueden impedir el crecimiento e inducir la muerte celular de algunos tumores de melanoma con mutaciones en BRAF (American Cancer Society, 2016).

En 2013, la FDA aprobó el trametinib (Mekinist®), un inhibidor selectivo de MEK1 y MEK2. De esta manera se inhibe la activación de MEK1 y MEK2 activadas por BRAF, impidiendo la activación de la vía MAP cinasa. Trametinib está indicado para pacientes con melanoma no extirpable o metastásico, y con mutaciones en BRAF V600E, siendo la dosis recomendada de este fármaco, tanto en monoterapia como en combinación con dabrafenib, de 2 mg/día por vía oral (European Medicines Agency [EMA], 2014d).

Otro fármaco inhibidor selectivo de MEK1/2 aprobado en los últimos años para el tratamiento del melanoma avanzado es el cobimetinib (Cotellic®), administrado a una dosis de 60 mg/día por vía oral (European Medicines Agency [EMA], 2014a).

Los efectos secundarios más comunes incluyen trastornos gastrointestinales (diarrea, náuseas, etc.), trastornos de la piel y el tejido subcutáneo (prurito, eritema, etc.), entre otros. Otros efectos adversos que pueden resultar graves son los trastornos cardíacos tales como disminución de la fracción de eyección, alteraciones oculares (visión borrosa, etc.), trastornos respiratorios e infecciones e infestaciones de la piel (European Medicines Agency [EMA], 2014a, 2014d).

Estos por sí solos no son tan efectivos en cuanto a la inhibición de la progresión del tumor, en comparación con los inhibidores del BRAF.

3.2.1.3. Combinación de inhibidores BRAF e inhibidores MEK

La inhibición de BRAF supone una estrategia fundamental para el tratamiento de los pacientes con melanoma avanzado que tienen mutaciones BRAF (Díaz-Rubio y García Sáenz, 2016). Los inhibidores específicos producen respuestas rápidas e intensas en la mayoría de los casos, aunque la norma es que se desarrollen resistencias al cabo de una media de 6 meses. Muchos de los cambios moleculares que provocan resistencia a los inhibidores de BRAF se producen a través de la reactivación de la vía MAP cinasa. Una forma de vencer o retrasar la aparición de resistencias consiste en combinar un inhibidor de BRAF con un inhibidor de MEK, incidiendo así en dos puntos de la misma vía metabólica (Long *et al.*, 2014).

Las dos combinaciones mejor estudiadas hasta la fecha son dabrafenib en combinación con trametinib y vemurafenib en combinación con cobimetinib. Ambas han demostrado ser superiores a la monoterapia, fundamentalmente en cuanto al tiempo hasta la progresión (esta se sitúa entre los 10 y 12 meses) y en la supervivencia global (entre 22 y 25 meses) (Díaz-Rubio y García Sáenz, 2016).

El tratamiento combinado de estos dos fármacos resultó menos tóxico que el tratamiento en monoterapia. La combinación de un inhibidor de BRAF con un inhibidor de MEK bloquea la vía MAP cinasa en las células tumorales y en las normales activadas paradójicamente. Como resultado, la tasa de carcinomas de células escamosas disminuye, evitando la aparición de este tipo de carcinomas y reduciendo las reacciones adversas cutáneas (Long *et al.*, 2014).

3.2.2. Inmunoterapia

Gracias a una mejor comprensión de la interacción del sistema inmunitario con los tumores, se ha visto que una de las características distintivas de estos es una falta de control inmunológico. Este hecho se puede explicar a través de la teoría de la inmunoelección, concepto que propone el mecanismo por el cual el tumor es capaz de escapar de la respuesta del sistema inmunitario (Philips y Atkins, 2014).

Según esta teoría, la respuesta frente a un tumor se divide en 3 fases: eliminación, equilibrio y escape. En la fase de eliminación, las células tumorales son efectivamente reconocidas y eliminadas por el sistema inmunitario. Por consiguiente, las células tumorales que no son eliminadas durante la primera fase prosiguen hacia una fase de equilibrio, donde, si bien son controladas, no pueden ser eliminadas. Finalmente, los tumores que ya no son susceptibles al reconocimiento y ataque del sistema inmunitario progresan hacia la fase de escape (Philips y Atkins, 2014).

Los oncólogos detectan el tumor cuando este se encuentra en la fase de escape y el sistema inmunitario ha dejado de ser efectivo y las células tumorales proliferan libremente.

Las células del sistema inmunitario más importantes en la eliminación de las células tumorales son los linfocitos T (especialmente los citotóxicos o CD8) (Wolchok y Saenger, 2008). La activación de las células T está modulada por una serie de moléculas activadoras e inhibidoras que trabajan coordinadamente para dar una respuesta inmunitaria eficaz frente a una amenaza, en este caso, una célula tumoral. Estas moléculas se conocen como puntos de control inmunológico, e investigaciones recientes han demostrado que las moléculas inhibidoras, tales como CTLA-4 y PD-1 y sus ligandos, tienen un papel muy importante en la fase de escape, y por lo tanto en la inhibición de la respuesta inmunitaria antitumoral (Wolchok y Saenger, 2008; Philips y Atkins, 2014).

Debido a estos descubrimientos, los investigadores han desarrollado terapias destinadas a evitar que el cáncer, en este caso, el melanoma, escape de la acción del sistema inmunitario. Esta terapia se conoce como inmunoterapia, y su objetivo es el diseño de anticuerpos monoclonales bloqueadores de los puntos de control inmunológico. En la actualidad, los bloqueadores que se utilizan para el tratamiento del melanoma son los anti-CTLA-4, y los anti-PD-1 y anti-PD-L1.

3.2.2.1. Inhibidor de CTLA-4

Hay dos tipos de proteínas en la superficie de las células T, la molécula CD28 y la CTLA-4, que se encargan de proporcionar señales positivas (CD28) y negativas (CTLA-4) en las primeras fases de la respuesta inmunitaria (Wolchok y Saenger, 2008; McDermott y Atkins, 2013).

La proteína CD28 facilita y mantiene la respuesta de las células T, a través del incremento de la expresión de citoquinas, tales como la interleucina 2 (IL-2), y regulando la producción de moléculas antiapoptóticas, tales como Bcl-xL. Este proceso está mediado por la interacción de CD28 con sus ligandos, CD80 (B7-1) y CD86 (B7-2), localizados en la superficie de las células presentadoras de antígenos (APCs). Por el contrario, CTLA-4 proporciona señales inhibidoras que detienen la activación de las células T cuando interactúa con CD80 y CD86 (Wolchok y Saenger, 2008).

Para la activación de los linfocitos T se requieren dos señales. La primera señal de activación es la proporcionada por la unión del antígeno (célula tumoral) al receptor de las

células T (TCR). Pero la proliferación de los linfocitos T no se lleva a cabo hasta que este no recibe una segunda señal estimulante proporcionada por la unión de CD28 a sus ligandos (Wolchok y Saenger, 2008; McDermott y Atkins, 2013).

Como medida para proteger las células sanas y minimizar la activación no específica de células T, el antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4) detiene la activación de estas, parando la respuesta antitumoral y favoreciendo su progresión.

CD28 es una proteína que se expresa de manera constitutiva en la membrana de las células T naïve y activadas, por ello actúa en la fase inicial de la respuesta inmunitaria (McDermott y Atkins, 2013). En cambio, CTLA-4, al ser una proteína endosomal, ha de transportarse del compartimento endosomal a la membrana plasmática, hecho que hace que solo se exprese en el linfocito activado. Una vez CTLA-4 se expresa en la membrana, la respuesta inmunitaria queda rápidamente reprimida, ya que presenta una afinidad entre 500 y 2.500 veces mayor a la de CD28 por CD80/86 (Figura 3). Por lo tanto, la inhibición de CTLA-4 puede favorecer la activación de las células T CD8, que son las principales responsables de la eliminación del tumor (Wolchok y Saenger, 2008).

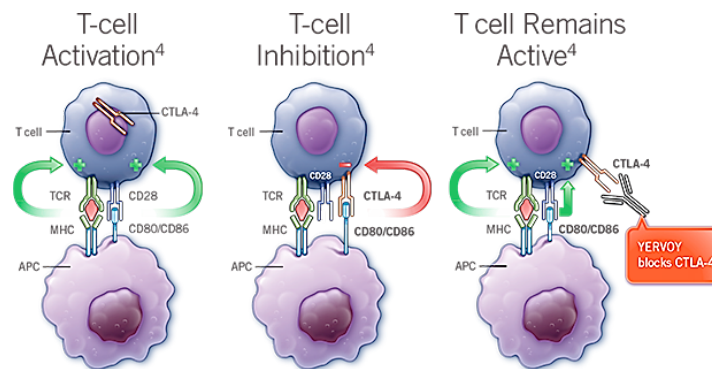


Figura 3. Mecanismo de acción de un anti-CTLA-4. La activación de la célula T para eliminar las células tumorales requiere de la interacción antígeno-TCR y CD28-CD80/86. Por contra, la activación e interacción de CTLA-4 con CD80/86 inhiben la respuesta inmunitaria favoreciendo la progresión tumoral. Los inhibidores de CTLA-4 evitan la inhibición llevada a cabo por CTLA-4 y facilitan la eliminación del tumor.
Fuente: <http://www.hcp.yervoy.com/mechanism-of-action>.

Para mantener la activación de las células T en respuesta al cáncer, se diseñó un anticuerpo IgG1 inhibidor del punto de control inmunológico CTLA-4, llamado ipilimumab (Yervoy®), aprobado por la FDA en el 2011 para el tratamiento del melanoma avanzado (no extirpable o metastásico) en adultos (Figura 3) (European Medicines Agency [EMA], 2014g). El régimen de inducción recomendado de Yervoy® es de 3 mg/kg, administrados por vía intravenosa cada 3 semanas, con un total de 4 dosis (European Medicines Agency [EMA], 2014g).

Los efectos adversos más comunes de ipilimumab son la disminución del apetito, trastornos gastrointestinales (diarrea, vómitos, náuseas), trastornos endocrinos (hipofisitis), estado confusional, alteraciones del sistema nervioso y oculares (visión borrosa, cefalea, etc.), entre otros (European Medicines Agency [EMA], 2014g).

3.2.2.2. Inhibidores PD-1 y PD-L1

Otro punto de control inmunológico importante es la vía de señalización PD-1. La proteína PD-1, miembro de la familia B7-CD28, es un receptor de superficie celular que se expresa en células T, B, monocitos y células NK, después de su activación (McDermott y Atkins, 2013).

PD-1 es un receptor inhibidor, es decir, cuando este interacciona con sus dos principales ligandos, PD-L1 (B7-H1) y PD-L2 (B7-DC), presentes en la superficie de las células presentadoras de antígenos, inhibe la proliferación de las células T así como la expresión de ciertas moléculas antiapoptóticas, tales como Bcl-xL, y la expresión de citoquinas proinflamatorias (Philips y Atkins, 2014). Por lo tanto, en situaciones de infección crónica o estimulación persistente, los ligandos PD-L1 y PD-L2 vía PD-1 inhiben la actividad de las células T para evitar dañar el tejido sano (McDermott y Atkins, 2013).

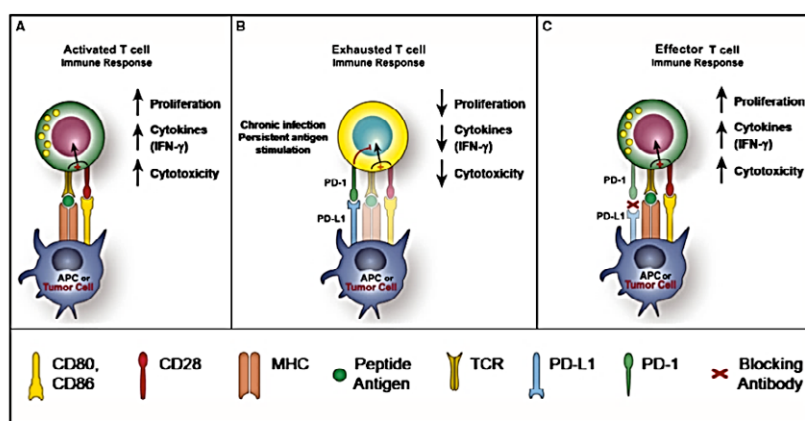


Figura 4. Mecanismo de acción de un anticuerpo anti-PD-1. (A) Activación del linfocito T por la interacción de antígeno-TCR y CD28-CD80/86. (B) Inhibición de esta activación por la interacción de PD-1 con su ligando PD-L1. (C) Acción de un bloqueador de PD-1, favoreciendo la eliminación de la célula tumoral. Fuente: McDermott y Atkins, 2013.

Para evitar esta inhibición se utilizan anticuerpos bloqueadores de PD-1 que evitan la interacción de este con sus ligandos, como es el caso del nivolumab (Opdivo®), aprobado por la FDA en 2014 para el tratamiento del melanoma avanzado (no extirpable o metastásico) en adultos (Figura 4) (European Medicines Agency [EMA], 2014e). La dosis recomendada de Opdivo® es de 3 mg/kg, administrado por vía intravenosa cada 2 semanas hasta progresión de la enfermedad (European Medicines Agency [EMA], 2014e).

Otro fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento del melanoma avanzado (no extirpable o metastásico) en adultos es el pembrolizumab (Keytruda®, inicialmente denominado Lambrolizumab), anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 anti-PD-1 (European Medicines Agency [EMA], 2014c). La dosis recomendada de Keytruda® es de 2 mg/kg por vía intravenosa, cada 3 semanas, hasta progresión de la enfermedad (European Medicines Agency [EMA], 2014c).

De entre los efectos secundarios que pueden producir estos medicamentos destacan la disminución del apetito, erupciones cutáneas y prurito, alteraciones de los valores hepáticos (elevación AST y ALT, etc.) y fatiga (European Medicines Agency [EMA], 2014c, 2014e).

La vía PD-1 también ofrece la posibilidad de diseñar anticuerpos dirigidos contra el ligando PD-L1, ya que es el principal ligando de esta. Estos irían acompañados de una menor toxicidad, pero también de una menor efectividad, pues solo bloquean al ligando PD-L1, permitiendo que el PD-L2 interaccione con el receptor libremente. En la actualidad no hay ningún fármaco en el mercado que represente a este grupo (McDermott y Atkins, 2013).

3.3. Comparación entre tratamientos

Antes del 2010, no había ninguna terapia sistémica que hubiera demostrado una mejora significativa de la supervivencia global en pacientes con melanoma metastásico (Flaherty *et al.*, 2012). Pero gracias a la introducción de las nuevas terapias, la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión han mejorado considerablemente. A continuación se exponen una serie de estudios en los que se compara la eficacia y la seguridad de los nuevos tratamientos frente a la quimioterapia.

3.3.1. Ensayo aleatorizado en fase 3 de ipilimumab frente dacarbazina

En este estudio, se valoraba la capacidad de ipilimumab (Yervoy®) frente al quimioterápico dacarbazina (DTIC), para mejorar la supervivencia global en pacientes con melanoma metastásico que no habían recibido un tratamiento previo.

Se trata de un ensayo en fase 3, en el que participaron pacientes con melanoma avanzado no tratados previamente para este. Del estudio quedaron excluidos los pacientes que hubieran recibido un tratamiento previo para el melanoma metastásico, agentes inmunosupresores o glucocorticoides sistémicos durante largos periodos, o pacientes con metástasis cerebrales, melanoma ocular o mucosal o con enfermedades autoinmunitarias (Robert *et al.*, 2011).

Un total de 502 pacientes fueron asignados al azar, en una proporción de 1:1, para recibir ipilimumab (10 mg/kg) más dacarbazina (850 mg/m²), o dacarbazina (850 mg/m²) más placebo, seguido de dacarbazina sola (fase de inducción). El tratamiento se interrumpía si los efectos tóxicos asociados al fármaco eran intolerables o si la enfermedad progresaba (Robert *et al.*, 2011).

3.3.1.1. Eficacia

La supervivencia global fue significativamente mayor en el grupo que recibió ipilimumab más dacarbazina frente al grupo que recibió dacarbazina más placebo, obteniendo el primero una reducción del 28% del riesgo de muerte frente al segundo (Robert *et al.*, 2011).

El grupo tratado con el anticuerpo monoclonal presentó una reducción del 24% en el riesgo de progresión frente al grupo tratado con dacarbazina sola (hazard ratio del riesgo de progresión 0,76, intervalo de confianza del 95%).

La tasa de respuesta global (15,3% vs. 10,3%) y la duración mediana de la respuesta (19,3 vs. 8,1, meses) fueron superiores en el grupo que recibió ipilimumab frente al grupo que recibió dacarbazina en monoterapia (Robert *et al.*, 2011).

3.3.1.2. Seguridad

En cuanto a la seguridad, el grupo tratado con ipilimumab más dacarbazina presentó una mayor incidencia de efectos adversos (de cualquier grado) frente al grupo tratado con dacarbazina más placebo (Robert *et al.*, 2011). Los efectos adversos más frecuentes fueron los relacionados con el sistema inmunitario, afectando a un 77,7% (grupo de ipilimumab) y a un 38,2% (grupo de dacarbazina) de los pacientes, hecho que puede estar relacionado con la dosis de ipilimumab (10 mg/kg en el estudio vs. 3 mg/kg en la ficha técnica).

En resumen, este estudio mostró que había una mejora significativa de la supervivencia global de los pacientes con melanoma metastásico sin tratamiento previo que recibieron ipilimumab más dacarbazina en comparación con los que recibieron dacarbazina más placebo. No se identificaron efectos adversos distintos a los que se observaba típicamente con dacarbazina o ipilimumab, los cuales se pudieron solventar según el protocolo especificado (Robert *et al.*, 2011).

3.3.2. Ensayo aleatorizado en fase 3 de nivolumab frente a dacarbazina

En este ensayo, se valoraba la capacidad de nivolumab (Opdivo®), anticuerpo monoclonal inhibidor selectivo de PD-1, frente al quimioterápico dacarbazina, para mejorar la supervivencia global de los pacientes con melanoma metastásico sin mutaciones en BRAF y que no habían recibido un tratamiento previo para este.

Este estudio en fase 3 incluyó pacientes con melanoma avanzado, sin mutaciones en BRAF. Se excluyeron del ensayo a pacientes con metástasis cerebrales o leptomeningeas activas, melanoma ocular o con enfermedades autoinmunitarias activas (Robert, Long *et al.*, 2015).

Un total de 418 pacientes fueron asignados al azar, en una relación 1:1, para recibir nivolumab (3 mg/kg), o dacarbazina (1.000 mg/m²) (European Medicines Agency [EMA], 2014e). El tratamiento continuó mientras se observó beneficio clínico o hasta una tolerabilidad inaceptable (Robert, Long *et al.*, 2015).

3.3.2.1. Eficacia

El grupo tratado con nivolumab, aunque no alcanzó la mediana de supervivencia global, obtuvo una tasa de supervivencia global a un año significativamente mayor a la del grupo tratado con dacarbazina, con independencia del estado de expresión de PD-L1. Hubo una reducción del 58% del riesgo de muerte con nivolumab en comparación con dacarbazina (Robert, Long *et al.*, 2015).

Se observó un beneficio significativo en la supervivencia libre de progresión con nivolumab frente al grupo de dacarbazina (5,1 meses vs. 2,2 meses, respectivamente) (Robert, Long *et al.*, 2015), con una reducción del riesgo de progresión del 57% (hazard ratio del riesgo de progresión 0,43, intervalo de confianza del 95%).

Nivolumab obtuvo una tasa de respuesta global significativamente mayor (40,0%) a la del grupo de dacarbazina (13,9%), así como de respuesta completa (7,6% vs. 1,0%, respectivamente) (Robert, Long *et al.*, 2015). Finalmente, con el grupo de nivolumab no se llegó a la duración mediana de la respuesta, y en el grupo tratado con dacarbazina fue de 6,0 meses.

3.3.2.2. Seguridad

La incidencia de efectos adversos fue similar en ambos grupos de tratamiento (74-75%). Los efectos adversos más frecuentes fueron fatiga, prurito y náuseas (nivolumab); y toxicidad hematológica y eventos gastrointestinales (dacarbazina); por lo tanto, no difirieron de los especificados en las fichas técnicas de ambos (Robert, Long *et al.*, 2015).

En conclusión, nivolumab se asoció con una mejora significativa de la supervivencia global y de la supervivencia libre de progresión en comparación con dacarbazina; además, presentó un menor riesgo de desarrollar efectos tóxicos graves (Robert, Long *et al.*, 2015).

3.3.3. Ensayo aleatorizado en fase 3 de pembrolizumab frente ipilimumab

Los objetivos principales fueron comparar la seguridad y eficacia de un inhibidor del punto de control PD-1 (pembrolizumab: Keytruda®) frente a un inhibidor del punto de control CTLA-4 (ipilimumab: Yervoy®).

Es un ensayo en fase 3, en el que participaron pacientes con melanoma (no extirpable o metastásico) no tratados previamente con ipilimumab y que no habían recibido más de un tratamiento sistémico previo. Quedaron excluidos los pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas activas, con antecedentes de hipersensibilidad grave a otro anticuerpo monoclonal, los infectados por el VIH o los virus de la hepatitis B o C, y los que estaban recibiendo tratamiento con inmunosupresores (Robert, Schachter *et al.*, 2015).

Un total de 834 pacientes fueron asignados al azar, en una proporción de 1:1:1, para recibir pembrolizumab (10 mg/kg) cada 2 semanas, pembrolizumab (10 mg/kg) cada 3 semanas o ipilimumab (3 mg/kg). Los pacientes fueron tratados con pembrolizumab hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

3.3.3.1. Eficacia

Aunque no se alcanzó la mediana de supervivencia global en ninguno de los grupos estudiados, los dos tratamientos con pembrolizumab obtuvieron resultados a un año significativamente superiores al tratamiento con ipilimumab (Robert, Schachter *et al.*, 2015). Por lo tanto, se observó una reducción del 31% y del 37% del riesgo de muerte con pembrolizumab cada 3 semanas y cada 2 semanas frente al anti-CTLA-4, respectivamente (Robert, Schachter *et al.*, 2015).

Pembrolizumab mejoró significativamente la supervivencia libre de progresión, ya que obtuvo una reducción del 42% en el riesgo de progresión de la enfermedad frente a ipilimumab (Robert, Schachter *et al.*, 2015). Finalmente, se observó una mejor tasa de respuesta global en los pacientes tratados con cualquiera de los dos regímenes de pembrolizumab, pero no se alcanzó la duración mediana de la respuesta.

3.3.3.2. Seguridad

La intensidad de la mayoría de las reacciones adversas notificadas fueron de grado 1 o 2 (eventos adversos leves o moderados) (Robert, Schachter *et al.*, 2015). Las reacciones

adversas más graves estuvieron relacionadas con la inmunidad o con infusiones intensas, la mayoría de las cuales fueron reversibles mediante un plan de actuación adecuado.

En conclusión, este estudio demostró que pembrolizumab, en comparación con ipilimumab, mejora significativamente la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión, con una menor incidencia de efectos adversos graves.

3.3.4. Ensayo aleatorizado en fase 3 de vemurafenib frente dacarbazina

El ensayo en fase 2 con vemurafenib (Zelboraf®) en pacientes que habían recibido un tratamiento previo para el melanoma con mutación de BRAF V600E, mostró una tasa de respuesta del 53%, con una duración mediana de 6,7 meses. Basándose en estos datos, se realizó un ensayo para determinar si vemurafenib (inhibidor de BRAF) mejoraría las tasas de supervivencia global y de supervivencia libre de progresión, en comparación con el quimioterápico dacarbazina (DTIC) (Chapman *et al.*, 2011).

En este ensayo en fase 3, se incluyeron pacientes con melanoma metastásico o no extirpable, con mutación en BRAF V600E y V600K, no tratados previamente. Fueron excluidos del estudio aquellos pacientes que presentaban metástasis cerebrales y que hubieran recibido un tratamiento concomitante con otra terapia anticancerígena (Díaz-Rubio y García Sáenz, 2016). Los pacientes fueron asignados al azar, en una relación 1:1, para recibir vemurafenib (960 mg dos veces al día) o dacarbazina (1.000 mg/m²). La razón más frecuente para la suspensión del tratamiento fue la progresión de la enfermedad.

3.3.4.1. Eficacia

El análisis de los datos obtenidos del estudio permitió asociar la administración de vemurafenib con una reducción relativa del 63% en el riesgo de muerte (hazard ratio de 0,37, intervalo de confianza del 95%) (Chapman *et al.*, 2011). A los 6 meses, la supervivencia global en el grupo tratado con vemurafenib fue del 84% frente al 64% del grupo tratado con dacarbazina (intervalo de confianza del 95%). El riesgo de progresión se vio reducido en un 74% en los pacientes tratados con vemurafenib, prolongando la supervivencia libre de progresión. También se obtuvo una mejor tasa de respuesta global con vemurafenib frente dacarbazina.

3.3.4.2. Seguridad

Los efectos adversos más comunes no difirieron de los especificados en la ficha técnica de cada fármaco. Estos fueron reacciones cutáneas, artralgia y fatiga (vemurafenib); y náuseas, vómitos y neutropenia (dacarbazina) (Chapman *et al.*, 2011).

Por lo tanto, los resultados muestran que vemurafenib disminuyó el riesgo de muerte y progresión comparado con dacarbazina, mejorando la supervivencia en todos los subgrupos de pacientes valorados en el análisis, inclusive los de peor pronóstico. Además, presentó un perfil de seguridad tolerable, siendo la toxicidad cutánea la de mayor frecuencia (Chapman *et al.*, 2011).

3.3.5. Ensayo aleatorizado en fase 3 de trametinib frente quimioterapia

El objetivo principal de este ensayo fue comparar un inhibidor selectivo de MEK, el trametinib (Mekinist®), con la quimioterapia convencional, la dacarbazina o el paclitaxel, con el fin de determinar cuál de ellos proporcionaría una mejor supervivencia libre de progresión en el tratamiento del melanoma metastásico.

En este ensayo en fase 3 se incluyeron pacientes con melanoma avanzado (no extirpable o metastásico) con mutación de BRAF V600E o V600K. Quedaban excluidos del estudio aquellos pacientes que hubieran recibido un tratamiento previo con un inhibidor de BRAF o MEK, los que hubieran recibido ipilimumab, así como los pacientes con un historial clínico de enfermedades cardiovasculares o pulmonares y aquellos con evidencias o riesgo de una oclusión de las venas de la retina o con retinopatía serosa central (Flaherty *et al.*, 2012).

Se asignaron al azar 322 pacientes, en una proporción 2:1, para recibir trametinib (2 mg/día) o quimioterapia, ya sea dacarbazina (1.000 mg/m²) o paclitaxel (175 mg/m²) (Flaherty *et al.*, 2012; European Medicines Agency [EMA], 2014d). El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad, la muerte o la retirada del estudio. El criterio de valoración principal fue evaluar la eficacia de trametinib frente a la quimioterapia, en relación con la supervivencia libre de progresión en pacientes con melanoma avanzado con mutación BRAF V600E/K positiva, que no presentaran antecedentes previos de metástasis cerebrales (European Medicines Agency [EMA], 2014d).

3.3.5.1. Eficacia

En términos generales hubo una mejora significativa de la supervivencia libre de progresión en todos los subgrupos de pacientes tratados con trametinib, a excepción de aquellos que presentaban mutación V600K y de personas mayores de 65 años de edad (Flaherty *et al.*, 2012; European Medicines Agency [EMA], 2014d). Hubo una reducción del riesgo de progresión del 55% con trametinib en comparación con la quimioterapia.

En el momento en que se realizó el análisis no se había alcanzado la mediana de la supervivencia global, pero los resultados a los 6 meses fueron significativamente mayores en el grupo de trametinib, ya que este redujo un 46% el riesgo de muerte. La tasa de respuesta global fue significativamente mayor en el grupo de trametinib.

3.3.5.2. Seguridad

Los efectos adversos más comunes en el grupo tratado con trametinib fueron erupciones cutáneas, edema, fatiga y dermatitis acneiforme periférica. La retinopatía serosa central y la oclusión de las venas de la retina fueron dos efectos adversos poco frecuentes en este grupo pero preocupantes. Un 35% de los pacientes requirieron la interrupción del tratamiento y un 27% la reducción de la dosis.

En el grupo con quimioterapia, los efectos adversos más comunes fueron la fatiga, náuseas, estreñimiento, vómitos y alopecia. Un 22% de los pacientes requirieron la interrupción del tratamiento y un 10% la reducción de la dosis.

En conclusión, este estudio demostró que trametinib mejora la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en comparación con la quimioterapia (Flaherty *et al.*, 2012).

3.3.6. Terapias combinadas frente a monoterapia

Los dos tipos de terapia dirigida e inmunoterapia existentes han demostrado por sí solos mejorar la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global. En la actualidad, se está estudiando la utilización de la terapia combinada de dabrafenib/trametinib y vemurafenib/cobimetinib (en melanoma BRAF mutado), así como la combinación de nivolumab/ipilimumab (Díaz-Rubio, y García Sáenz, 2016).

3.3.6.1. Combinación de terapias dirigidas

En un ensayo en fase 3 se comparó la administración de dabrafenib (inhibidor de BRAF) / trametinib (inhibidor de MEK) frente a dabrafenib en monoterapia, con el fin de determinar qué grupo de tratamiento presentaría una mejora significativa de la supervivencia libre de progresión.

Se asignaron aleatoriamente, en una proporción de 1:1, 423 pacientes que tenían melanoma avanzado (no extirpable o metastásico) con BRAF V600E/K mutado sin tratamiento previo, para recibir una combinación de dabrafenib (150 mg dos veces al día) y trametinib (2 mg/día), o dabrafenib (150 mg dos veces al día) y placebo. Quedaron excluidos del estudio aquellos pacientes que hubieran recibido un tratamiento previo contra el cáncer (Long *et al.*, 2014).

3.3.6.1.1. Eficacia

El grupo que recibió la terapia combinada (dabrafenib + trametinib) obtuvo una mediana de supervivencia libre de progresión mayor, y una reducción del 25% del riesgo de progresión en comparación con dabrafenib en monoterapia (Long *et al.*, 2014).

También se obtuvieron resultados significativamente mayores en cuanto a la tasa de respuesta global (67% vs. 51%) y la supervivencia global (93% vs. 85%), con una reducción del 73% en el riesgo de muerte en el grupo que recibió la terapia combinada frente a dabrafenib en monoterapia (Long *et al.*, 2014).

3.3.6.1.2. Seguridad

No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a las reacciones adversas, que incluyeron efectos tóxicos de grado 3 y 4 (Long *et al.*, 2014). Los pacientes que recibieron terapia combinada requirieron más modificaciones en las dosis que los pacientes que recibieron la monoterapia. Por contra, el grupo que recibió la terapia combinada presentó una menor tasa de carcinoma de células escamosas (2%) frente al grupo que recibió dabrafenib en monoterapia (9%).

En conclusión, la combinación de dabrafenib y trametinib, en comparación con la monoterapia con un inhibidor de BRAF, mejora la supervivencia libre de progresión (y por lo tanto retarda la aparición de resistencias, véase el apartado 4.2.1.3) en pacientes con melanoma avanzado y BRAF V600E/K mutado no tratados previamente (Long *et al.*, 2014).

3.3.6.2. Combinación de inmunoterapias

La duración media de la respuesta con terapias dirigidas a pacientes con BRAF V600 mutado es inferior a un año, lo que requiere el desarrollo de nuevas opciones de tratamiento, particularmente en aquellos casos en que BRAF no está mutado (Postow *et al.*, 2015). En este punto la inmunoterapia juega un papel muy importante. Los modelos preclínicos han demostrado que la utilización combinada de un anti-CTLA-4 y un anti-PD1, en comparación con la monoterapia, mejoran la respuesta antitumoral.

Este ensayo en fase 3 compara la capacidad que presenta la terapia combinada con un anti-CTLA-4 (ipilimumab) y un anti-PD-1 (nivolumab), frente a ipilimumab o nivolumab en monoterapia, para mejorar la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global. En una proporción de 1:1:1, se asignaron aleatoriamente 945 pacientes, con melanoma en estadio III no extirpable o estadio IV no tratados previamente, para recibir nivolumab (1 mg/kg) más ipilimumab (3 mg/kg), nivolumab (3 mg/kg) en monoterapia o ipilimumab (3mg/kg) en monoterapia. Quedaron excluidos del estudio los pacientes que presentaban metástasis cerebrales activas, melanoma ocular o enfermedades autoinmunes (Larkin *et al.*, 2015).

3.3.6.2.1. Eficacia

La mediana de supervivencia libre de progresión fue significativamente mayor en el grupo que recibió la terapia combinada frente a la de los grupos que recibieron nivolumab o ipilimumab en monoterapia (Larkin *et al.*, 2015). El riesgo de progresión se redujo un 58% con la terapia combinada y un 26% con ipilimumab y nivolumab en monoterapia. El grupo que recibió el tratamiento combinado obtuvo una tasa de respuesta global significativamente mayor (Larkin *et al.*, 2015).

3.3.6.2.2. Seguridad

Los efectos adversos (de cualquier grado) fueron más frecuentes en el grupo que recibió nivolumab más ipilimumab (95,5%) que en el que recibió nivolumab (82,1%) e ipilimumab en monoterapia (86,2%).

En conclusión, la terapia combinada con nivolumab e ipilimumab mejora significativamente la supervivencia libre de progresión y proporciona una tasa de respuesta global más elevada que la monoterapia, en especial en el caso de ipilimumab (Larkin *et al.*, 2015).

4. Discusión

La terapia dirigida ha demostrado ser más segura y eficaz que la quimioterapia frente al melanoma. Tanto los inhibidores de BRAF como los de MEK presentan un perfil de seguridad tolerable, siendo la toxicidad cutánea la que se presenta con mayor frecuencia.

Los inhibidores de MEK no son tan eficaces en cuanto a la inhibición de la vía MAP cinasa, ya que el 40-50% de los melanomas, al tener BRAF mutado, activan esta vía mediante otros mecanismos. Por ello, los datos de supervivencia son inferiores a los de los bloqueadores de BRAF.

Basándose en estos hechos, y en la rápida aparición de resistencias con los inhibidores de BRAF, se diseñó la terapia dirigida combinada. Esta ha demostrado una mejora

de la supervivencia en comparación con la monoterapia. Además, la combinación de bloqueadores de BRAF y MEK proporciona una menor tasa de reacciones adversas graves, tales como el desarrollo de carcinomas de células escamosas, es decir, un mejor perfil de seguridad.

Aun así, la duración media de la respuesta con las terapias dirigidas es inferior a 1 año, por lo que se han desarrollado inhibidores de los puntos de control inmunológicos. Tanto los inhibidores de CTLA-4 como de PD-1 han demostrado ser más eficaces que la quimioterapia convencional, si bien los anti-PD-1 proporcionan una menor tasa de reacciones adversas (sobre todo graves) y una mejora en la supervivencia frente a los anti-CTLA4.

La inmunoterapia combinada con ambos bloqueadores mejora significativamente los datos obtenidos con la monoterapia para cada uno de ellos, aunque se ha visto que el perfil de seguridad de los fármacos combinados es peor, ya que incrementan la frecuencia de efectos adversos.

En base a la información obtenida sobre las nuevas terapias, a los estudios comparativos mencionados y a la opinión de diferentes especialistas en el tema, personalmente creo que sería una buena propuesta la utilización de una terapia dirigida combinada en la fase inicial del tratamiento en el melanoma metastásico, para obtener, en una primera instancia, una respuesta antitumoral rápida, seguido de una inmunoterapia combinada para alargar la duración mediana de la respuesta. Es posible que con este esquema de tratamiento se obtuvieran mejores resultados.

5. Conclusiones

La incidencia del melanoma, aunque es baja en la población mundial, en los últimos años se ha visto incrementada, especialmente en mujeres. Este es uno de los tumores más agresivos, ya que es el responsable del 80% de las muertes por cánceres de piel.

La quimioterapia convencional ha quedado relegada a un segundo plano con la introducción de las nuevas terapias. Estas proporcionan unos resultados más positivos y mejoran la eficacia y la seguridad en el tratamiento del melanoma metastásico.

Aunque los inhibidores de BRAF son más eficaces que los bloqueadores de MEK, ambos fármacos bloquean en diferentes puntos la misma vía MAP cinasa, de ahí que su combinación proporcione mejores resultados que la monoterapia.

Algo similar sucede con la inmunoterapia, los inhibidores de CTLA-4 son menos eficaces y seguros que los anti-PD1, pero como ambos reestablecen la respuesta inmunitaria en diferentes puntos, su combinación ha resultado ser más eficaz, aunque, por contra, menos segura.

Finalmente, las terapias dirigidas provocan respuestas muy rápidas pero poco duraderas, debido al rápido desarrollo de resistencias. En cambio, la respuesta en los pacientes que reciben inmunoterapia es mucho más duradera, aunque se inicia más lentamente. Ambos tipos de fármacos presenta un perfil bastante seguro.

En conclusión, tanto las terapias dirigidas como las inmunoterapias (sobre todo en combinación) han mejorado la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con melanoma metastásico frente al tratamiento convencional, obteniendo en una baja proporción una respuesta completa.

6. Bibliografía

- AMERICAN CANCER SOCIETY (2016). Disponible en: <http://www.cancer.org/> [Acceso: 16 de abril de 2016].
- ASCIERTO, P. A.; KIRKWOOD, J. M.; GROB, J.-J.; SIMEONE, E.; GRIMALDI, A. M.; MAIO, M.; PALMIERI, G.; TESTORI, A.; MARINCOLA, F. M., y MOZZILLO, N. (2012) «The role of BRAF V600 mutation in melanoma». *Journal of Translational Medicine*, 10 (1), pp. 1-9.
- ASOCIACIÓN ESPAÑOLA CONTRA EL CÁNCER (AECC) (2016). Disponible en: <https://www.aecc.es/> [accedido: 20 de abril de 2016].
- CHAPMAN, P. B.; HAUSCHILD, A.; ROBERT, C.; HAANEN, J. B.; ASCIERTO, P.; LARKIN, J.; DUMMER, R.; GARBE, C.; TESTORI, A.; MAIO, M.; HOGG, D.; LORIGAN, P.; LEBBE, C.; JOUARY, T.; SCHADENDORF, D.; RIBAS, A.; O'DAY, S. J.; SOSMAN, J. A.; KIRKWOOD, J. M.; EGGERMONT, A. M. M.; DRENO, B.; NOLOP, K.; LI, J.; NELSON, B.; HOU, J.; LEE, R. J.; FLAHERTY, K. T., y MCARTHUR, G. A. (2011) «Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation». *The New England Journal of Medicine*, 364 (26), pp. 2507-2516.
- DAVIES, H.; BIGNELL, G. R.; COX, C.; STEPHENS, P.; EDKINS, S.; CLEGG, S.; TEAGUE, J.; WOFFENDIN, H.; GARNETT, M. J.; BOTTOMLEY, W.; DAVIS, N.; DICKS, E.; EWING, R.; FLOYD, Y.; GRAY, K.; HALL, S.; HAWES, R.; HUGHES, J.; KOSMIDOU, V.; MENZIES, A.; MOULD, C.; PARKER, A.; STEVENS, C.; WATT, S.; HOOPER, S.; WILSON, R.; JAYATILAKE, H.; GUSTERSON, B.; COOPER, C.; SHIPLEY, J.; HARGRAVE, D.; PRITCHARD-JONES, K.; MAITLAND, N.; CHENEVIX-TRENCH, G.; RIGGINS, G. J.; BIGNER, D. D.; PALMIERI, G.; COSSU, A.; FLANAGAN, A.; NICHOLSON, A.; HO, J. W. C.; LEUNG, S. Y.; YUEN, S. T.; WEBER, B. L.; SEIGLER, H. F.; DARROW, T. L.; PATERSON, H.; MARAIS, R.; MARSHALL, C. J.; WOOSTER, R.; STRATTON, M. R., y FUTREAL, P. A. (2002) «Mutations of the BRAF gene in human cancer». *Nature*, 417 (6892), pp. 949-954.
- DÍAZ-RUBIO, E., y GARCÍA SÁENZ, J. A. (2016) *XVIII Simposio de Revisiones en Cáncer*.
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) (2014a) *Ficha técnica o resumen de las características de Co-tellic*. Disponible en: ec.europa.eu/health/documents/community.../anx_130850_es.pdf [accesoo: 20 de abril de 2016].
- (2014b) *Ficha técnica o resumen de las características de IntronA*. Disponible en: ec.europa.eu/health/documents/community.../anx_130850_es.pdf [acceso: 18 de julio de 2016].
- (2014c) *Ficha técnica o resumen de las características de Keytruda*. Disponible en: ec.europa.eu/health/documents/community.../anx_130850_es.pdf [acceso: 27 de abril de 2016].
- (2014d) *Ficha técnica o resumen de las características de Mekinist*. Disponible en: ec.europa.eu/health/documents/community.../anx_130850_es.pdf [acceso: 21 de abril de 2016].
- (2014e) *Ficha técnica o resumen de las características de Opdivo*. Disponible en: ec.europa.eu/health/documents/community.../anx_130850_es.pdf [acceso: 24 de abril de 2016].
- (2014f) *Ficha técnica o resumen de las características de Tafenlar*. Disponible en: ec.europa.eu/health/documents/community.../anx_130850_es.pdf [acceso: 28 de abril de 2016].
- (2014g) *Ficha técnica o resumen de las características de Yervoy*. Disponible en: ec.europa.eu/health/documents/community.../anx_130850_es.pdf [acceso: 24 de abril de 2016].
- (2014) *Ficha técnica o resumen de las características de Zelboraf*. Disponible en: ec.europa.eu/health/documents/community.../anx_130850_es.pdf [acceso: 20 de abril de 2016].
- FLAHERTY, K. T.; ROBERT, C.; HERSEY, P.; NATHAN, P.; GARBE, C.; MILHEM, M.; DEMIDOV, L. V.; HASSEL, J. C.; RUTKOWSKI, P.; MOHR, P.; DUMMER, R.; TREFZER, U.; LARKIN, J. M. G.; UTIKAL, J.; DRENO, B.; NYAKAS, M.; MIDDLETON, M. R.; BECKER, J. C.; CASEY, M.; SHERMAN, L. J.; WU, F. S.; OUELLET, D.; MARTIN, A.-M.; PATEL, K., y SCHADENDORF, D. (2012) «Improved Survival with MEK Inhibition in BRAF-Mutated Melanoma». *New England Journal of Medicine*, 367 (2), pp. 107-114.
- INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER (EE.UU.) (2016). Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/> [acceso: 11 de abril de 2016].
- LARKIN, J.; CHIARION-SILENI, V.; GONZALEZ, R.; GROB, J. J.; COWEY, C. L.; LAO, C. D.; SCHADENDORF, D.; DUMMER, R.; SMYLLIE, M.; RUTKOWSKI, P.; FERRUCCI, P. F.; HILL, A.; WAGSTAFF, J.; CARLINO, M. S.; HAANEN, J. B.; MAIO, M.; MARQUEZ-RODAS, I.; MCARTHUR, G. A.; ASCIERTO, P. A.; LONG, G. V;

- CALLAHAN, M. K.; POSTOW, M. A.; GROSSMANN, K.; SZNOL, M.; DRENO, B.; BASTHOLT, L.; YANG, A.; ROLLIN, L. M.; HORAK, C.; HODI, F. S., y WOLCHOK, J. D. (2015) «Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma». *The New England Journal of Medicine*, 373 (1), pp. 23-34.
- LONG, G. V.; STROYAKOVSKIY, D.; GOGAS, H.; LEVCHENKO, E.; DE BRAUD, F.; LARKIN, J.; GARBE, C.; JOUARY, T.; HAUSCHILD, A.; GROB, J. J.; CHIARION SILENI, V.; LEBBE, C.; MANDALÀ, M.; MILLWARD, M.; ARANCE, A.; BONDARENKO, I.; HAANEN, J. B. A. G.; HANSSON, J.; UTIKAL, J.; FERRARESI, V.; KOVALENKO, N.; MOHR, P.; PROBACHAI, V.; SCHADENDORF, D.; NATHAN, P.; ROBERT, C.; RIBAS, A.; DEMARINI, D. J.; IRANI, J. G.; CASEY, M.; OUELLET, D.; MARTIN, A.-M.; LE, N.; PATEL, K., y FLAHERTY, K. (2014) «Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma». *The New England Journal of Medicine*, 371 (20), p. 1877-1888.
- MCDERMOTT, David F., y ATKINS, M. B. (2013) «PD-1 as a potential target in cancer therapy». *Cancer Medicine*, 2 (5), pp. 662-673.
- PHILIPS, G. K., y ATKINS, M. (2014) «Therapeutic uses of anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibodies». *International Immunology*, 27 (1), pp. 39-46.
- POSTOW, M. A.; CHESNEY, J.; PAVLICK, A. C.; ROBERT, C.; GROSSMANN, K.; MCDERMOTT, D.; LINETTE, G. P.; MEYER, N.; GIGUERE, J. K.; AGARWALA, S. S.; SHAHEEN, M.; ERNSTOFF, M. S.; MINOR, D.; SALAMA, A. K.; TAYLOR, M.; OTT, P. A.; ROLLIN, L. M.; HORAK, C.; GAGNIER, P.; WOLCHOK, J. D., y HODI, F. S. (2015) «Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma». *The New England Journal of Medicine*, 372 (21), pp. 2006-2017.
- ROBERT, C.; LONG, G. V.; BRADY, B.; DUTRIAUX, C.; MAIO, M.; MORTIER, L.; HASSEL, J. C.; RUTKOWSKI, P.; MCNEIL, C.; KALINKA-WARZOCHA, E.; SAVAGE, K. J.; HERNBERG, M. M.; LEBBÉ, C.; CHARLES, J.; MIHALCIOIU, C.; CHIARION-SILENI, V.; MAUCH, C.; COGNETTI, F.; ARANCE, A.; SCHMIDT, H.; SCHADENDORF, D.; GOGAS, H.; LUNDGREN-ERIKSSON, L.; HORAK, C.; SHARKEY, B.; WAXMAN, I. M.; ATKINSON, V., y ASCIERTO, P. A. (2015) «Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation». *The New England Journal of Medicine*, 372 (4), pp. 320-30.
- ROBERT, C.; SCHACHTER, J.; LONG, G. V.; ARANCE, A.; GROB, J. J.; MORTIER, L.; DAUD, A.; CARLINO, M. S.; MCNEIL, C.; LOTEM, M.; LARKIN, J.; LORIGAN, P.; NEYNS, B.; BLANK, C. U.; HAMID, O.; MATEUS, C.; SHAPIRA-FROMMER, R.; KOSH, M.; ZHOU, H.; IBRAHIM, N.; EBBINGHAUS, S.; RIBAS, A., y KEYNOTE-006 investigators (2015) «Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma». *The New England Journal of Medicine*, 372 (26), pp. 2521-2532.
- ROBERT, C.; THOMAS, L.; BONDARENKO, I.; O'DAY, S.; WEBER, J.; GARBE, C.; LEBBE, C.; BAURAIN, J.-F.; TESTORI, A.; GROB, J.-J.; DAVIDSON, N.; RICHARDS, J.; MAIO, M.; HAUSCHILD, A.; MILLER, W. H.; GASCON, P.; LOTEM, M.; HARMANKAYA, K.; IBRAHIM, R.; FRANCIS, S.; CHEN, T.-T.; HUMPHREY, R.; HOOS, A., y WOLCHOK, J. D. (2011) «Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma». *The New England Journal of Medicine*, 364 (26), pp. 2517-2526.
- SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ONCOLOGÍA MÉDICA (2016). Disponible en: <http://www.seom.org/> [acceso: 22 de abril de 2016].
- WOLCHOK, J. D., y SAENGER, Y. (2008) «The mechanism of anti-CTLA-4 activity and the negative regulation of T-cell activation». *The oncologist*, 13 (suppl 4), pp. 2-9.