



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



FORO DE RESIDENTES

FR-Immunoterapia en el cáncer cutáneo avanzado Immunotherapy For Advanced Skin Cancer



D. Morgado-Carrasco*, F. Terc, S.S. Ertekin y L. Ferrandiz

Unidad de Melanoma, Departamento de Dermatología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

PALABRAS CLAVE

Inmunoterapia;
Cáncer cutáneo,
Melanoma, Anti-Pd1,
Anti-Ctla-4;
Avelumab

KEYWORDS

Immunotherapy;
Cutaneous cancer;
Melanoma;
Anti-Pd1;
Anti-Ctla-4;
Avelumab

El desarrollo de fármacos capaces de estimular la respuesta inmune para destruir las células tumorales ha revolucionado el tratamiento del melanoma avanzado. Ipilimumab, anti-CTLA-4 aprobado para el tratamiento del melanoma metastásico y como adyuvante en el melanoma estadio III, fue el primero de una creciente lista de agentes (tabla 1) en demostrar un aumento de la supervivencia en estos pacientes¹. Pembrolizumab y nivolumab, fármacos anti-PD1, han demostrado incrementar la supervivencia de pacientes con melanoma metastásico respecto a anti-CTLA-4, siendo tratamiento de primera línea en melanoma BRAF nativo y parte de la primera línea en BRAF mutado. La respuesta

aumenta al combinarlos con anti-CTLA-4, aunque también su toxicidad¹. Actualmente se está estudiando su papel en la adyuvancia del melanoma, con varios ensayos clínicos abiertos.

También se han desarrollado virus oncolíticos como el talimogene laherparepvec (T-VEC[®]) administrado intralesionalmente y aprobado por la FDA en metástasis irresecables de melanoma¹. Se está evaluando su utilidad en combinación con anti-PD1 en ensayos clínicos.

Pese al desarrollo de la inmunoterapia en el melanoma, esta no había demostrado su beneficio en otros cánceres cutáneos.

El tratamiento del carcinoma de Merkel metastásico es complejo. La quimioterapia solo presenta respuestas transitorias. Recientemente, avelumab, anticuerpo monoclonal anti-PDL1, ha sido aprobado por la FDA para su tratamiento, basándose en los resultados del ensayo clínico fase II

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: danielmorgado@yahoo.com.ar
(D. Morgado-Carrasco).

Tabla 1 Nuevos agentes inmunoterapéuticos utilizados en cáncer cutáneo avanzado

Agente	Diana terapéutica	Mecanismo de acción	Vía de administración	Efectos adversos ^a	Aprobaciones por la FDA y la EMA en cáncer cutáneo
Ipilimumab (Yervoy [®] , Bristol-Myers Squibb)	CTLA-4	Anticuerpo IgG1 recombinante humano que se une al receptor CTLA-4 del linfocito T bloqueando su unión al ligando CD80/CD86. Esto impide la inhibición de los linfocitos T, aumentando su activación y proliferación	Intravenosa	<i>Dermatológicos:</i> prurito, rash, vitíligo (son los efectos secundarios más frecuentes) <i>Gastrointestinales:</i> diarrea, vómitos, enterocolitis autoinmune <i>Hepáticos:</i> aumento de transaminasas, hepatitis autoinmune <i>Neurológicos y musculoesqueléticos:</i> fatiga, mialgias, Guillain-Barré, neuropatía periférica	Melanoma metastásico (2011). Adyuvancia en melanoma avanzado (2015) Melanoma irreseccable o metastásico en mayores de 12 años (2017)
Nivolumab (Opdivo [®] , Bristol-Myers Squibb)	PD1	Anticuerpo monoclonal IgG4 completamente humano que bloquea la interacción entre PD1 y su ligando. Las células tumorales expresan el ligando de PD1 y PD2, que al interactuar con el receptor PD1 de los linfocitos T inhiben su actividad. Este fármaco impide la inhibición de los linfocitos T por las células tumorales	intravenosa	<i>Endocrinometabólicos:</i> hiponatremia, hipokalemia, hipopituitarismo autoinmune, hipotiroidismo autoinmune, hipertiroidismo autoinmune, diabetes mellitus, anorexia <i>Renales:</i> aumento de la creatinina sérica, nefritis autoinmune	Melanoma metastásico (2014) ^b Autorización retirada por la EMA el 2015 ^c
Pembrolizumab (Keytruda [®] , Merck Sharp & Dohme)	PD1	Anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 kappa que bloquea la interacción entre PD1 y su ligando (ver nivolumab)	Intravenosa	<i>Hematológicos:</i> anemia, linfopenia <i>Cardiovasculares:</i> tromboembolismo pulmonar, edema periférico, arritmias ventriculares	Melanoma metastásico (2014) ^b
Avelumab (Bavencio [®] , EMD Serono y Pfizer)	PD1 ligando	Anticuerpo monoclonal humano específico contra el ligando de PD1 (PD1L), impidiendo la unión a su receptor (PD1) Esto impide la inhibición de los linfocitos T por parte de las células tumorales	Intravenosa	<i>Respiratorios:</i> tos, disnea, infecciones respiratorias altas, neumonitis autoinmune	Carcinoma de células de Merkel metastásico en mayores de 12 años (2017)

Tabla 1 (continuación)

Agente	Diana terapéutica	Mecanismo de acción	Vía de administración	Efectos adversos ^a	Aprobaciones por la FDA y la EMA en cáncer cutáneo
Talimogene Laherparepvec (T-VEC [®] , Amgen)		Mecanismo de acción exacto desconocido Virus herpes simple tipo 1 vivo, genéticamente modificado para replicarse en células tumorales y promover la secreción de estimuladores de colonias de granulocitos (GM-CSF). Provoca lisis tumoral, liberando antígenos que van a estimular la respuesta inmune antitumoral	Intralesional	<i>Locales:</i> dolor en el sitio de inyección <i>Gastrointestinales:</i> vómitos, diarrea <i>Neurológicos y musculoesqueléticos:</i> mialgias, artralgias, vértigo <i>Respiratorios:</i> síntomas flu-like	Tratamiento local de metástasis de melanoma irresecable cutánea, subcutánea o ganglionar (2015)

CTLA-4: Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4; EMA: European medicines agency; FDA: Food and drug administration; GMCSF: Recombinant Human Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor; PD1: Programmed Death-1.

^a Es importante la detección y tratamiento precoz de los efectos adversos, pudiendo emplearse esteroides e inmunosupresores (infliximab, micofenolato) o la suspensión del fármaco según la gravedad de la toxicidad.

Al utilizar la combinación de ipilimumab y nivolumab la toxicidad aumenta considerablemente (el 98% de los pacientes presentó efectos adversos siendo el 53% de grado 3-4)¹.

^b Pembolizumab y nivolumab han presentado resultados prometedores en el tratamiento del carcinoma de Merkel avanzado, pero no están aprobados por la FDA para esta indicación.

^c La EMA retiró a finales del 2015 la autorización de comercialización de nivolumab en la Unión Europea a petición del fabricante (Bristol-Myers Squibb Pharma), debido a razones comerciales.

Fuente: Luu et al.¹, Kaufman et al.²

JAVELIN-Merkel-200 que incluyó a 88 pacientes, la mayoría de ellos con tumor primario cutáneo. En este estudio se evidenció una respuesta global en el 31,8% (n=28) (IC 95,9%: 21,9-43,1), con 8 respuestas completas. En el momento del análisis de los datos, la duración media de la respuesta era superior a 10,4 meses. El 6% (5/88) presentó efectos adversos graves².

Las opciones terapéuticas en el carcinoma basocelular irreseccable son limitadas, no existiendo actualmente una alternativa en caso de falta de respuesta a los inhibidores de la vía hedgehog (vismodegib, sonidegib, saridegib). Algunos estudios han demostrado la expresión de PDL1 en células neoplásicas y linfocitos intratumorales del carcinoma basocelular³. Además, se ha descrito una respuesta clínica completa con pembrolizumab en un paciente con carcinoma basocelular metastásico y progresión pese al tratamiento con saridegib³.

No existe actualmente consenso para el manejo del carcinoma epidermoide cutáneo (CEC) irreseccable o metastásico. Recientemente se ha demostrado el aumento de expresión de PD1 y sus ligandos en 38 biopsias procedentes de 24 pacientes con CEC, siendo mayor en los de alto riesgo, especialmente en los tumores con invasión perineural⁴. En este sentido, se ha publicado el caso de un paciente con CEC localmente avanzado que presentó una remisión completa con pembrolizumab⁴. En la reunión de este año de la Asociación Americana de Oncología Clínica (ASCO) se presentaron los resultados preliminares de un ensayo fase I con el anti-PD1 REGN2810 en pacientes con CEC avanzado, que mostraban una respuesta global en el 52% (12/23) de los

individuos. Dos de ellos consiguieron una respuesta completa y el tratamiento fue bien tolerado⁵.

La inmunoterapia en el cáncer cutáneo tendrá un desarrollo exponencial en los próximos años. Es fundamental que el dermatólogo esté familiarizado con estos nuevos fármacos y sus toxicidades, para manejar adecuadamente a los pacientes con cáncer cutáneo avanzado.

Bibliografía

1. Luu C, Khushalani NI, Zager JS. Intralesional and systemic immunotherapy for metastatic melanoma. *Expert Opin Biol Ther.* 2016;16:1491–9.
2. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: A multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:1374–85.
3. Lipson EJ, Lilo MT, Ogurtsova A, Esandrio J, Xu H, Brothers P, et al. Basal cell carcinoma: PD-L1/PD-1 checkpoint expression and tumor regression after PD-1 blockade. *J Immunother Cancer.* 2017;5:23.
4. Stevenson ML, Wang CQF, Abikhair M, Roudiani N, Felsen D, Krueger JG, et al. Expression of programmed cell death ligand in cutaneous squamous cell carcinoma and treatment of locally advanced disease with pembrolizumab. *JAMA Dermatol.* 2017;153:299–303.
5. Meeting Library | REGN2810: A fully human anti-PD-1 monoclonal antibody, for patients with unresectable locally advanced or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC)— Initial safety and efficacy from expansion cohorts (ECs) of phase I study. [Internet] [consultado 7 Sep 2017]. Disponible en: <http://meetinglibrary.asco.org/record/147288/Abstract>