

La nueva cara de la dermatología oncológica

La dermatología oncológica ha venido cambiando en forma vertiginosa en los últimos años y estos cambios representan tan solo la 'punta del iceberg', el preludio de lo que afortunadamente vamos a tener la oportunidad de ver y aplicar.

Durante muchos años, la dacarbazina, con muy bajo porcentaje de remisión, 7 %, era la reina del tratamiento en el melanoma metastásico. Ahora, el tratamiento dirigido (*Targeted therapy*) ha tocado a la puerta y el melanoma se la ha abierto. Después de veinte años de investigación en la penumbra, aparece el vemurafenib, medicamento que inhibe en forma específica el gen *B-RAF*; la V-600E es la mutación más frecuente. Un paciente con metástasis diseminadas, con puntaje de Karnofski bajo, comienza a tomar este medicamento en forma oral –que la mayoría de las veces es relativamente bien tolerado– y en un par de semanas su puntaje mejora en forma significativa, y en la tomografía axial o en la tomografía por emisión de positrones se puede demostrar que sus metástasis han disminuido e, incluso, que muchas de ellas han desaparecido.

Para los que nos toca ver sufrir y morir a los pacientes con melanoma diseminado, el pasar de la dacarbazina a este prometedor medicamento es un salto cualitativo que percibimos como cercano 'a un milagro'. Los pesimistas consideran que 'más es la bulla' porque, igual, la espectacular remisión dura solo unos pocos meses, al cabo de los cuales el paciente sufre una recaída y muere. Los optimistas, que somos los que vemos hacia el futuro, consideramos que lograr que un paciente con enfermedad generalizada pueda tener unos meses de vida de buena calidad es un logro muy importante.

Hasta la fecha, las opciones de tratamiento eran muy limitadas,

con escasa mejoría clínica y no cambiaban la supervivencia. El vemurafenib tiene efectos favorables en la evolución clínica, en el periodo libre de recaídas y en la supervivencia global, con un perfil seguro, es decir, pocos pacientes abandonan el tratamiento. Este nuevo medicamento, que se comenzó a investigar en el 2008, fue aprobado en tiempo récord por la *Food and Drug Administration* (FDA) en agosto de 2011, gracias a su espectacular efecto. La tercera versión de este año 2012 de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), la recomienda. Pero la visión optimista va más allá: este medicamento es solo el primero de una larga lista que,

"La clasificación clínica, patológica y molecular de los melanomas, permitirá retomar tratamientos que 'no sirven' para administrarlos en pacientes muy seleccionados."

¿CUÁNTOS TIPOS DE MELANOMA REALMENTE EXISTEN? EL FUTURO LO DEFINIRÁ.

Editorial

en la actualidad, están en plena investigación.

La inmunoterapia también ha cambiado el panorama del melanoma. El ipilimumab es un anticuerpo monoclonal humano que bloquea el receptor CTLA-4 (*Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Antigen-4*) de la célula T. El CTLA-4 es una molécula inhibidora que juega un papel mayor al regular la autoinmunidad; actúa como un punto de control, limitando la activación y expansión de la célula T. El ipilimumab aumenta la respuesta inmunitaria antitumoral, activando una subpoblación de linfocitos T citotóxicos contra antígenos del tumor. En otras palabras, no es una acción antitumoral directa: este medicamento permite a las células T reconocer y atacar el melanoma. La activación del sistema inmunitario también trae como consecuencia efectos secundarios que, a diferencia de los del vemurafenib, pueden llegar a ser graves. El efecto en un número importante de pacientes ha permitido estudiar el sistema inmunitario en forma sistemática y hacia el futuro permitirá diseñar estudios con tratamiento inmunológico. El ipilimumab demostró aumento en la supervivencia de los pacientes con melanoma metastásico. En forma global la remisión se presenta en 33% de los casos y puede ser tardía, a las 12 semanas; incluso, puede ocurrir después de la progresión radiológica. Los pacientes que mejoran tienen remisiones más duraderas, de meses a años.

Además, solo estamos hablando de monoterapia, pero también se está investigando en forma activa el tratamiento combinando más de

un medicamento. Por ejemplo, ya se están llevando a cabo ensayos clínicos combinando el vemurafenib, que actúa en forma inmediata pero que tiene una duración corta, con el ipilimumab, que actúa en forma tardía y con remisiones prolongadas.

Mientras escribo estas líneas, se están llevando a cabo infinidad de ensayos clínicos de fase II-III con medicamentos muy sofisticados y prometedores para pacientes con melanoma metastásico. Se están utilizando proteínas de fusión, como L19-IL2, que es un *fully human vascular targeting immunocytokine*. El OncoVEX™ es apasionante: se modifica al virus, de suerte que 'se le enseña a comportarse en forma adecuada' y, al ser introducido dentro de las células cancerosas, puede crecer dentro de ellas y luego matarlas. Además, hace que el cuerpo produzca más GM-CSF (*Granulocyte and Macrophage Colony Stimulating Factor*) que es un factor de crecimiento que estimula al sistema inmunitario a reconocer y atacar las células cancerosas.

El Allovectin-7™ (terapia génica) también incrementa la habilidad del sistema en el mismo sentido. El PD-1 (*Blockade of Programmed Death 1*) es un receptor inhibidor que es expresado por las células T activadas y que puede mediar en la inmunosupresión. La inhibición de la interacción entre PD-1 y PD-L1 puede aumentar la respuesta de las células T *in vitro* y mediar la actividad antitumoral preclínica. Los inhibidores de los PD-1 son motivo de activa investigación.

La ACT (*Adoptive T Cell Therapy*) consiste en aislar a los linfocitos tumorales reactivos de un paciente de-

terminado, llevarlos al laboratorio para hacerlos crecer y activarlos para infundirlos de nuevo en el paciente mencionado. El trametinib tiene un buen potencial de actividad antineoplásica por ser un inhibidor de la vía de señalización MEK MAPK/ERK *kinase*, que regula el crecimiento celular.

La inhibición de la angiogénesis también se está estudiando en forma activa, por ejemplo, el E7080, inhibidor del VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*). Los inhibidores del C-KIT podrían tener su utilidad, especialmente, en el tratamiento del melanoma acral lentiginoso, que es el más frecuente en los estratos socioeconómicos I a III en Colombia.

En un futuro no muy lejano, los melanomas se podrán marcar para poderlos caracterizar, con los objetivos de:

1. Establecer su pronóstico.
2. Definir si son aptos para el tratamiento dirigido (*Targeted therapy*), por ejemplo, si tienen la mutación en el *B-RAF*.
3. Definir si son sensibles a la inmunoterapia.
4. Combinación de tratamientos.

La clasificación clínica, patológica y molecular de los melanomas, permitirá retomar tratamientos que 'no sirven' para administrarlos en pacientes muy seleccionados.

¿Cuántos tipos de melanoma realmente existen? El futuro lo definirá.

Todo esto que estamos comentando, apreciados colegas, no es ciencia ficción, no es algo lejano que solo se lleva a cabo en los países desarrollados del norte. En Colombia ya se cerró la inclusión de pacientes en un estudio de fase III sobre vemurafenib y estamos esperando la introducción comercial de esta molécula al final de este año o a principios del 2013. En Cartagena se llevó a cabo el lanzamiento del ipilimumab. Colombia ha sido uno de los países elegidos para un estudio de vismodegib (inhibidor de la vía hedgehog), de suerte que los pacientes con carcinoma basocelular avanzado que no pueden ser operados ni irradiados, o con carcinoma basocelular metastásico, se beneficiarán con este medicamento.

El punto delicado para los países en desarrollo, como el nuestro, son los altos costos de estos medicamentos. Pero, independientemente del impacto económico en el sistema de salud, estos medicamentos ya están llegando y seguirán llegando más. A los dermatólogos nos corresponde el reto de capacitarnos y de estar el día con los avances científicos en la dermatología oncológica, para poder ofrecer a nuestros pacientes con cáncer de la piel, el mejor enfoque diagnóstico y terapéutico.

ÁLVARO ENRIQUE ACOSTA MADIEDO DE HART