

La inmunoterapia en el melanoma maligno: revisión

Immunotherapy in malignant melanoma: A review

Valeria Llyzete Díaz Molina¹, Amelia Peniche Castellanos², Leonel Fierro Arias³, Rosa María Ponce Olivera⁴

¹ Dermatóloga. Residente del Curso de Posgrado de Alta Especialidad en Medicina: Dermato-oncología y Cirugía Dermatológica del Hospital General de México.

² Jefa de la Unidad de Dermato-oncología y Cirugía Dermatológica, Hospital General de México.

³ Médico adscrito al Servicio de Dermatología, Hospital General de México.

⁴ Jefa del Servicio de Dermatología, Hospital General de México.

RESUMEN

La cirugía temprana y oportuna es el único método con efectividad clínica demostrada en el tratamiento del melanoma maligno. No obstante, cuando llega a estadios avanzados, es altamente resistente al tratamiento convencional, presenta bajas tasas de respuesta, y un mínimo impacto en la supervivencia. Pese al desarrollo de modernas técnicas de cirugía, quimioterapia y radioterapia, frecuentemente sobreviven algunas células malignas y se diseminan, haciendo necesario el desarrollo de nuevos tratamientos complementarios. Uno de éstos es la manipulación del sistema inmune para combatir tumores, denominado inmunoterapia. En los últimos años se han desarrollado diversos tratamientos de inmunoterapia para tratar el melanoma maligno y los resultados obtenidos son variables. En el presente artículo se describen, caracterizando cada una de las técnicas, así como sus ventajas y desventajas.

PALABRAS CLAVE: melanoma maligno, inmunoterapia, sistema inmune, vacunas.

Introducción

La cirugía temprana es el único método con efectividad clínica demostrada en el tratamiento del melanoma maligno.¹ La única manera de curarlo es por medio de su detección precoz y un tratamiento quirúrgico oportuno, ya que una vez que llega a estadios avanzados, es altamente resistente al tratamiento convencional de radio y quimioterapia,² con bajas tasas de respuesta y un mínimo impacto en la supervivencia.³

Pese al desarrollo de las técnicas modernas de cirugía, quimioterapia y radioterapia, frecuentemente sobreviven

ABSTRACT

The early and timely surgical treatment is the only method with proven clinical effectiveness in the treatment of malignant melanoma. However, once the malignant melanoma reaches advanced stages, it is highly resistant to conventional therapy and has low response rates and minimal impact on survival. Despite the development of modern techniques of surgery, chemotherapy and radiotherapy, malignant cells often survive and spread, requiring the development of new adjuvant therapies. One of these methods is the manipulation of the immune system to combat tumors, which is called immunotherapy. In recent years several treatments of immunotherapy have been developed in order to treat malignant melanoma and their results are variable. In this article we describe each one of them, characterizing each of the techniques, their advantages and disadvantages.

KEYWORDS: Malignant melanoma, immunotherapy, immune system, vaccines.

algunas células malignas a estas terapias y se diseminan en el organismo, haciendo necesario el desarrollo de nuevos tratamientos complementarios a los actuales.^{2,4} Uno de estos métodos es la manipulación del sistema inmune para combatir tumores, lo que se denomina inmunoterapia del cáncer.²

Los objetivos fundamentales que persigue la inmunoterapia como tratamiento ante el cáncer son: superar los mecanismos de escape tumoral, eliminando la inmunosupresión producida por los factores derivados del tumor;^{1,5} restaurar la función de estas células y los linfocitos T;¹

CORRESPONDENCIA

Valeria Llyzete Díaz Molina ■ valeria_diaz@msn.com

Servicio de Dermatología, Hospital General de México, Dr. Balmis 148, Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc, CP 06720, México DF. Tel/Fax 2789-2000 ext. 1055.

estimular la inmunidad específica que deberá destruir las células tumorales; y aumentar la inmunogenicidad de los antígenos tumor asocados.⁵

En los últimos años, se han desarrollado diferentes clasificaciones de inmunoterapia en el tratamiento del cáncer,¹ dividiéndola de manera tradicional en inmunoterapia pasiva y en inmunoterapia activa (cuadro 1).

La inmunoterapia contra el cáncer se basa en el principio de que el sistema inmune del paciente es capaz de generar una respuesta inmune contra las células tumorales. Los primeros antecedentes de reportes de inmunoterapia en cáncer datan de la década de 1890, cuando William Coley administró por primera vez una vacuna (inyección de bacterias vivas) para el tratamiento de pacientes con cáncer. Luego, con la llegada de la radioterapia y la quimioterapia, el enfoque del tratamiento del cáncer se alejó de las terapias inmunológicas. Sin embargo, esto cambió en la década de 1960, cuando el interés en la vacunación contra los tumores tuvo un renacimiento gracias a los avances en la biología molecular y en la inmunología celular.⁶

Particularmente al respecto, los intentos iniciales de la inmunoterapia para tratar el melanoma se basaron en vacunas de células tumorales y en la administración sistémica de citocinas inmunoestimulantes.⁷ A partir de la década de 1980-89, cuando se lograron aislar los linfocitos T citotóxicos (CTL, por sus siglas en inglés) con actividad antitumoral en sangre periférica, ganglios linfáticos y tejido tumoral de pacientes con melanoma, se ha producido un creciente interés por utilizar el sistema inmune como herramienta para tratar el cáncer,² con un notable incremento en el número de estudios sobre inmunoterapia en melanoma.¹

Cuadro 1. Clasificación de la inmunoterapia para el tratamiento del cáncer

Inmunoterapia pasiva

Inespecífica:

Transferencia de células mononucleares activadas con citocinas (células LAK)

Específica:

Anticuerpos monoclonales
Transferencia de linfocitos infiltrantes de tumor (TIL)

Inmunoterapia activa

Inespecífica:

Inducción de respuesta inmune de manera inespecífica (BCG, INF, IL-2)

Específica:

Inducción de respuesta inmune contra uno o más antígenos tumor específicos (vacunas)

El cáncer y sistema inmune

La teoría de la inmunovigilancia plantea que constantemente se están generando células tumorales en cierto número, pero que la mayoría son eliminadas gracias al reconocimiento específico del sistema inmune.⁸ Dicha teoría postula que el sistema inmune es capaz de detectar células neoplásicas, reconociendo sus características particulares, y eliminarlas, previniendo así la progresión del cáncer. Sin embargo, este proceso no siempre es absolutamente eficaz. Se han identificado tres etapas propuestas para explicar la aparición de los tumores y su relación con el sistema inmune,⁸ mismas que se describen a continuación (figura 1).

- *Fase de eliminación:* el sistema inmune es capaz de destruir las células neoplásicas, básicamente mediante efectores de la inmunidad innata.
- *Fase de equilibrio:* se inducen efectores específicos que reconocen y destruyen el tumor, pero también se genera una selección de las células tumorales, generando variantes neoplásicas mutadas. Esta fase es la más larga y puede prolongarse incluso a lo largo de años.
- *Fase de escape:* las variantes del tumor que sobreviven se vuelven resistentes al reconocimiento y/o a la eliminación por los efectores inmunes, y el tumor progresá.

Así, el sistema inmune humano puede, teóricamente, identificar las células malignas, mediante el reconocimiento de los antígenos peptídicos presentes sobre la superficie celular, por moléculas de clase I del HLA. De hecho, muchos pacientes con cáncer generan linfocitos citotóxicos en respuesta a los antígenos específicos del tumor. Con todo, la mayoría de los pacientes no logra la destrucción tumoral, ya que la respuesta de las células T tiende a ser débil,⁹ y las células neoplásicas emplean me-

Eliminación:

El sistema inmune es capaz de destruir células neoplásicas básicamente mediante efectores de inmunidad innata.

Equilibrio:

Se inducen efectores específicos que reconocen y destruyen el tumor pero también se genera una selección sobre las células tumorales generando variantes neoplásicas mutadas. Esta fase es la más larga y puede prolongarse incluso por años.

Escape:

Las variantes del tumor que sobreviven se vuelven resistentes al reconocimiento y/o a la eliminación por los efectos inmunes y el tumor progresá.

Figura 1. Etapas propuestas de progresión tumoral e inmunidad.

canismos de escape para evitar la destrucción por las células T.^{2,8,9} Estas estrategias de escape van, desde la inhibición de la presentación antigenica, hasta la producción de sustancias inmunosupresoras como el TGF-β y la IL-10.²

La falta de eficacia del sistema inmune para eliminar los tumores *in vivo* sugiere que existe una inmunodeficiencia generalizada en los pacientes con cáncer, o bien que el tumor ejerce alguna modulación sobre los efectores inmunes en el microambiente tumoral.⁸

El melanoma y el sistema inmune

A lo largo del tiempo se han observado diversas relaciones entre el melanoma y el sistema inmune (cuadro 2). De éstas, podemos destacar: la elevada incidencia de melanoma en pacientes con inmunidad celular deficiente; la presencia del fenómeno de regresión en las lesiones primarias; la presencia de un infiltrado de células T en las lesiones primarias, el cual es menor en las lesiones metastásicas; y la existencia de linfocitos T citotóxicos melanoma-específico circulantes.^{1,7}

Antígenos asociados al melanoma

A partir de la década de 1990, se identificaron diversos antígenos asociados al melanoma, reconocidos por los linfocitos T citotóxicos (CTL); y sus epítopos peptídicos han sido caracterizados mediante métodos genéticos y bioquímicos (cuadro 3).

El grupo de antígenos que se detecta con mayor frecuencia en los pacientes que padecen de melanoma está formado por los antígenos de diferenciación, también denominados antígenos asociados al tipo de tejido. A esta categoría pertenecen los antígenos melanosomales MART-1/Melan A, gp100, y las tirosinasas. Los genes que codifican estos antígenos no solamente se expresan en los melanomas, sino también en los melanocitos normales y en el epitelio pigmentario de la retina. Por lo tanto, se los puede considerar como auto-antígenos. Los linfocitos T citotóxicos específicos contra este tipo de antígenos se pueden aislar de los ganglios linfáticos, de los linfocitos infiltrantes de tumor (TIL, por sus siglas en inglés), y de los linfocitos de sangre periférica (PBL, por sus siglas en inglés) de pacientes con melanoma.²

La gp100 es una proteína expresada en la membrana del melanosoma, cuya expresión se correlaciona con el contenido celular de la melanina y suele ser reconocida por los linfocitos T citotóxicos.⁸ La Melan A/MART-1 es una proteína transmembrana que se encuentra en altas concentraciones en los melanosomas tempranos. Se expresa en la piel, en la retina y en la mayoría de los melanocitos y melanomas en cultivo, pero está ausente en

Cuadro 2. Relación entre el melanoma y el sistema inmune

1. Elevada incidencia de melanoma en pacientes con inmunidad celular deficiente.
2. Presencia del fenómeno de regresión en las lesiones primarias.
3. Presencia de infiltrado de células T en las lesiones primarias, el cual es menor en las lesiones metastásicas.
4. Existencia de linfocitos T citotóxicos melanoma-específico circulantes.
5. Reproducción de fenómenos de regresión después del tratamiento con citocinas como IL-2.
6. El paciente con melanoma puede desarrollar respuesta inmune para múltiples antígenos asociados a melanoma.

otros tejidos y tumores. Se ha demostrado que la Melan A/MART-1 es indispensable para la función de la gp100, jugando así un papel esencial en la regulación de la pigmentación.⁸

Entre los antígenos de diferenciación melanocítica también se encontraron las proteínas tirosinasas, DOPAcromo tautomerasa y Trp 1 y 2, involucradas principalmente en la formación de la melanina a partir de la tirosina.⁸

Otro grupo lo constituyen los llamados antígenos onco-fetales, cuya expresión suele estar restringida a células tumorales o bien a células de la línea germinal.⁸ Estos antígenos derivan de productos génicos activamente trans-

Cuadro 3. Antígenos asociados a melanoma

ANTÍGENO	DESCRIPCIÓN
MART-1/Melan A	Proteína transmembrana. Se encuentra en altas concentraciones en melanosomas tempranos. Es indispensable para la función de gp100.
gp100	Proteína expresada en la membrana del melanosoma.
Tirosinasas	Involucradas principalmente en la formación de melanina a partir de la tirosina.
MC1R	Ligando natural de la hormona melanoestimulante α (MSH-α).
MAGE	Familia de antígenos onco-fetales.
BAGE	Familia de antígenos onco-fetales.
GAGE	Familia de antígenos onco-fetales.
NY-ESO-1	Uno de los antígenos onco-fetales más inmunogénicos; está expresado en 20-40% de los melanomas.
Proteínas codificadas por genes mutados	Múltiples

critos en varios tipos de tumores, pero no así en células normales, y están relacionados con las etapas primarias del desarrollo embrionario.² Dentro de los antígenos onco-fetales están las proteínas llamadas MAGE, BAGE, y GAGE.⁸ Dentro de este grupo destaca la familia de genes MAGE, constituida por antígenos tumor-específicos.² El antígeno NY-ESO-1 se aisló a partir de una biopsia de un carcinoma de células escamosas de esófago, y resultó ser uno de los antígenos onco-fetales más inmunogénicos; está expresado en 20-40% de los melanomas.⁸

Otro grupo de antígenos está constituido por proteínas codificadas por genes mutados, como el derivado de la mutación de la ciclina 4, dependiente de la cinasa.²

También otro antígeno asociado al melanoma es el receptor de melanocortina 1 (MC1R), expresado en melanomas y melanocitos. El MC1R es el ligando natural de la hormona peptídica melanocito-estimulante- α , involucrada en la proliferación, diferenciación, pigmentación, y potencial metastásico de los melanomas.² A partir de la clonación de esta molécula, hemos identificado tres péptidos nonaméricos derivados de MC1R que pueden generar CTL-péptido específicos a partir de sangre periférica de donantes normales HLA-A2+.² Al respecto, cabe señalar que los principales antígenos asociados al melanoma, expresados en la superficie celular asociados a HLA, están involucrados con la regulación de la proliferación celular, diferenciación, control de la pigmentación, y la calidad de la melanina.⁸

Existen evidencias de que un paciente con melanoma puede desarrollar respuesta inmune para múltiples antígenos asociados al melanoma. Esta variedad de antígenos asociados al melanoma ha sido intensamente explotada para la elaboración de distintas estrategias immunoterapéuticas, con el fin de lograr una inmunización eficaz del paciente, en el período libre de enfermedad, induciendo una respuesta humoral y celular específica, de magnitud suficiente para neutralizar el crecimiento y la diseminación del melanoma.⁸

Estrategias de escape inmunológico del melanoma

Como se ha podido observar, los melanomas son las neoplasias más inmunogénicas conocidas y, por lo tanto, constituyen un buen modelo para las terapias de base inmunológica.⁶ Sin embargo, la respuesta inmune suele fallar en la prevención del desarrollo del melanoma.¹ El melanoma es un tumor que evade el sistema inmune de manera eficaz, diseminándose principalmente por la vía linfática, con una gran capacidad de metástasis.⁸

La progresión del melanoma se ve influenciada por dos factores fundamentales: las características propias del

melanoma (clínicas, histológicas, y de topografía), y la respuesta inmune que el huésped desarrolle ante su presencia.¹ A este respecto, podemos enunciar que las células tumorales pueden producir diferentes factores solubles capaces de inhibir la respuesta inmune.^{8,10} Las células del melanoma expresan altos niveles de FasL (Fas-ligando), mismas que podrían inducir apoptosis en las células T infiltrantes o circulantes. A su vez, las células tumorales pueden perder la expresión de Fas, desarrollando resistencia a la apoptosis inducida por el FasL expresado en las células efectoras del sistema inmune.^{8,10} Se ha demostrado que el melanoma inhibe la maduración de las células presentadoras de antígeno, la completa activación de las células T, y regula negativamente la respuesta inmune antitumoral.¹¹ La capacidad de activar los CTL específicos contra melanoma, *in vitro* o *in vivo*, requiere de una presentación antigenica mediante las células presentadoras de antígenos. Entre éstas se incluyen los macrófagos, los linfocitos B, y las células dendríticas.² Particularmente, las células dendríticas juegan un papel fundamental en la generación de una respuesta antitumoral mediada por los linfocitos T.^{2,12} Esto se debe a que poseen la capacidad de capturar antígenos tumorales y presentarlos asociados a las moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC, por sus siglas en inglés). Además, expresan gran cantidad de moléculas coestimuladoras, mismas que proveen señales cruciales que garantizan la efectividad de la respuesta mediada por los linfocitos T.² En los pacientes con melanoma, la densidad y la distribución de las células dendríticas, así como el estado de activación de los linfocitos T en el tejido tumoral, están relacionados con el grosor del tumor, las metástasis y la supervivencia del paciente. Por lo tanto, adquieren valor para el pronóstico.¹⁰ Las células del melanoma también son capaces de evadir la respuesta antitumoral específica, disminuyendo la expresión de moléculas del MHC de clase I y II; favoreciendo la apoptosis de los linfocitos T de infiltración mediante la expresión de moléculas apoptóticas, como B7-H1 y Fas-L, y de moléculas inhibitorias, como B7-H3 y B7-H4; y, finalmente, aumentando la secreción de citocinas inhibitorias, como el factor transformador de crecimiento beta (TGF- β), lo cual limita la activación de las células T.¹⁰

Igualmente, se ha propuesto que una de las causas del escape tumoral podría ser que las células tumorales crecen con mayor rapidez que el tiempo que requiere el sistema inmune para activar sus mecanismos.⁸

Aunado a lo que hasta aquí se ha expuesto, el melanoma metastásico también secreta grandes cantidades de IL-10. Esta citocina polariza las células T hacia los Th2; regula la expresión de las moléculas CD10α sobre las cé-

lulas dendríticas, interfiriendo con su capacidad de presentación de antígenos; e induce la secreción dominante de IL-4 e IL-13, que favorecen el crecimiento de las células tumorales.¹⁰

Las galectinas son una familia de proteínas extremadamente conservadas a lo largo de la evolución. Tienen afinidad por los azúcares β -galactósidos, que se unen a los glico-conjugados en la superficie celular y en la matriz extracelular. Estas proteínas son capaces de disparar señales de muerte, proliferación y diferenciación. Se ha demostrado que las Gal-1 y Gal-3 serían moléculas expresadas por las células tumorales para contrarrestar la función efectora antitumoral del sistema inmune. Además, la Gal-1, producida por las células del melanoma, es capaz de disparar señales en las células dendríticas. Esto resulta en una función tolerogénica de las mismas, mediada por IL-27 e IL-10, impidiendo el desarrollo de una respuesta inmune protectora en el modelo del melanoma murino.⁸

Dado que el reconocimiento de los antígenos se basa fundamentalmente en la presentación antigénica, la pérdida de HLA I en la superficie de las células tumorales produce una presentación antigénica deficiente que resulta en el escape de la destrucción por CTL.⁸

Varios factores expresados directamente en la membrana de las células tumorales pueden inhibir la función de las células T. La expresión de la proteína PD-L1/B7-H1 se limita al linaje del macrófago y se cree que es uno de los mecanismos implicados en el mantenimiento de la tolerancia a los auto-antígenos. Las células del melanoma pueden expresar PD-L1/B7-H1. Por consiguiente, pueden inducir la apoptosis de las células T específicas contra los antígenos tumorales.⁸

Aunado a lo anterior, existen fuertes evidencias de que el melanoma genera un perfil de citocinas que ejercen una potente acción inmuno-inhibitoria en el nivel local. Así, la generación de un microambiente localmente inmunosupresor representa un paso crítico en la progresión del melanoma. Entre las citocinas inmunosupresoras secretadas por el melanoma están las siguientes: TGF- β , IL-6, IL-8, IL-10, y la enzima inmunosupresora indolamina dioxygenasa (IDO).⁸ La presencia de enzimas metabólicas, como la indolamina dioxygenasa y la óxido nítrico inducible sintetasa, contribuyen a la evasión inmunitaria por sus efectos sobre la función de las células T.¹⁰

Así, resulta claro que el melanoma no sólo evita el reconocimiento por el sistema inmune, sino que altera activamente las funciones del sistema inmune en el nivel local. Esta inmunosupresión incluye la modulación de las células dendríticas del microambiente tumoral, influyendo en su maduración y otorgándoles un perfil tolerogénico.

co.⁸ Las células dendríticas inmaduras están distribuidas dentro de los nidos celulares del melanoma y en el estroma circundante. En cambio, las células dendríticas que expresan marcadores de maduración están confinadas a las áreas ubicadas alrededor del tumor.¹⁰

Los vasos sanguíneos relacionados con el tumor no expresan receptores de tipo E-selectina (CD62E), P-selectina (CD62P), ni la molécula de adhesión intercelular-1 (Inter-Cellular Adhesion Molecule 1 o ICAM-1). Esto compromete el reclutamiento de células T efectoras en el sitio del tumor.¹⁰ Se ha reportado que el microambiente inmunosupresor también lo genera el tumor primario en los ganglios linfáticos regionales, tanto positivos como negativos a metástasis. Esta hipótesis sugiere que las células dendríticas tolerizadas en el tumor primario migran a los ganglios, donde secretan IDO y TGF- β 1, creando un microambiente inmunoprivilegiado que pre-condiciona a los ganglios para la subsecuente diseminación del melanoma.^{8,13}

La inmunoterapia en el melanoma

La inmunoterapia en el melanoma ha sido desarrollada para pacientes en el estadio IV con metástasis a distancia, y en los estadios II a III como adyuvante en el tratamiento de la micrometástasis.¹² En el cuadro 4 se presenta un resumen de las principales técnicas de inmunoterapia, así como sus variantes en el tratamiento del melanoma maligno.

La inmunoterapia tiene una larga historia de éxitos sorprendentes, pero limitados en los pacientes con melanoma. Hasta 2008, la interleucina-2 y el interferón-alfa2b eran los únicos agentes de inmunoterapia para el melanoma autorizados por la Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos.¹¹ En marzo de 2011, sin embargo, se aprobó el ipilimumab como una estrategia inmunoterapéutica más contra el melanoma en el estadio clínico IV.

Para el melanoma se han estudiado prácticamente todos los agentes inmunoterapéuticos conocidos. En la actualidad, existen áreas de investigación activa en los siguientes campos: la transferencia de células pre-estimuladas *in vitro* con antígenos tumorales y citocinas; los anticuerpos monoclonales; las citocinas recombinantes (solas o en combinación con otros agentes); las hormonas tímicas; la terapia génica; y las vacunas.¹

El imiquimod

El imiquimod es una imidazoquinolona que muestra actividad inmunomoduladora.⁴ Cabe señalar que la FDA no lo aprobó para el tratamiento tópico del melanoma. Sin embargo, existen diversos reportes de estudios clínicos sobre tratamiento tópico con imiquimod en pacientes con

Cuadro 4. Principales técnicas de inmunoterapia y sus variantes en el tratamiento del melanoma maligno

TIPO DE INMUNOTERAPIA	VARIANTES
Inmunoterapia tópica	Imiquimod
Hormonas tímicas	Timosina I
Inmunoterapia adoptiva	Transferencia de células T pre-estimuladas <i>in vitro</i> con antígenos tumorales y citocinas <ul style="list-style-type: none"> • Linfocitos infiltrantes de tumor (TIL)
Terapia génica	Manipulación de genes efectores de la inmunidad celular <ul style="list-style-type: none"> • Terapia génica intratumoral
Transducción de TCR	Linfocitos T antitumorales con TCR modificados genéticamente
Vacunas	Vacunas antitumorales específicas <ul style="list-style-type: none"> • Vacunas de lisados celulares autólogas o heterólogas • Vacunas de células tumorales enteras • Vacunas peptídicas • Vacunas de ADN y ARN recombinantes • Vacunas de células dendríticas • Vacunas MAGE-3
Citocinas	Interferón α (INF- α) Interleucina 2 (IL-2) Otras: Interleucina 15 (IL-15) e Interleucina 21 (IL-21)
Anticuerpos monoclonales	Anticuerpos agonistas OX44 Anti-CD137 (4-1BB) Anticuerpos monoclonales Anti-integrina- α y Anti-integrina- α 5 β 1 Anticuerpos monoclonales Anti-gangliósido Anticuerpos monoclonales Anti-CTLA4 <ul style="list-style-type: none"> • Tremelimumab • Ipilimumab
Técnicas combinadas	Bioquimioinmunoterapia Inmunoconjungados Cirugía + inmunoterapia

melanoma cutáneo primario (melanoma *in situ* y melanoma-lentigo maligno) y melanoma metastásico,⁴ cuyos resultados son variables.

El mecanismo de acción del imiquimod como inmunomodulador tópico no se conoce por completo. Sin embargo, se infiere que es capaz de estimular la respuesta inmune innata, a través de receptores tipo toll-7 (TLR-7),⁴ induciendo la liberación de múltiples citocinas, incluidas la INF- α , la TNF- α , y la IL-12.¹⁴ Los regímenes de tratamiento son variables en los estudios publicados.⁴ Existen incluso reportes de respuesta completa en 67% de los

casos de pacientes con melanoma lentigo maligno.⁴ Sigüenza y colaboradores,¹⁵ por ejemplo, apoyan la utilidad de este tratamiento en casos seleccionados de metástasis cutáneas de melanoma, por lo menos con fines paliativos. Esto se debe, por un lado, a que el tratamiento de las metástasis cutáneas del melanoma suele plantear un desafío terapéutico, ya que las posibilidades de obtener una remisión completa y duradera del melanoma diseminado son todavía escasas. Por otro lado, a veces se descarta el tratamiento sistémico por la edad avanzada del paciente, o por las comorbilidades que conllevarán a una toxicidad superior al beneficio esperado,¹⁵ o bien porque el paciente rechace otras opciones de tratamiento.

El imiquimod también se ha contemplado en casos de recidiva de lentigo maligno posterior a la extirpación quirúrgica, cuando hay márgenes histológicos positivos.¹⁶

Nosotros consideramos, sin embargo, que este tipo de tratamiento se debe tomar con mucha reserva, debido a tres razones de fondo: el tratamiento no ha sido aprobado para su uso tópico, como se especifica más arriba; únicamente se dispone de reportes de casos que apoyan su utilidad; y, finalmente, en la literatura revisada no se hallaron grandes series que respalden su uso.

Las hormonas tímicas

Los ensayos clínicos con hormonas y factores tímicos en cáncer, inmunodeficiencias y enfermedades autoinmunes han revelado su efecto inmunomodulador. Estos factores no solo potencian la acción de las citocinas y quimioterapéuticos, sino que reducen la toxicidad hematológica asociada a estos tratamientos. La Timosina I es una de las hormonas tímicas que más se han empleado en los ensayos clínicos en pacientes con melanoma. Esta hormona, combinada con INF, aún se encuentra en ensayos clínicos fase III en los Estados Unidos, y en la fase I en Europa.¹

La transferencia de células pre-estimuladas *in vitro* con antígenos tumorales y citocinas (inmunoterapia adoptiva)

La inmunoterapia adoptiva de células transferidas se basa en la activación *ex vivo* y en la expansión de linfocitos reactivos al tumor, tomados del propio tumor, y su reinfusion al paciente.^{7,12} Existen diferentes tipos de células inmunes que pueden ser consideradas para su uso en este tipo de inmunoterapia, pero los linfocitos infiltrantes de tumor (TIL) han sido el foco de la mayoría de las investigaciones clínicas.¹ Los TIL son células T que tienen actividad antitumoral específica.¹² Su eficacia en el melanoma todavía se está investigando. Algunos estudios clínicos

recientes muestran una inducción exitosa de lisis del tumor en pacientes con estadio IV de melanoma, pero no se ha demostrado un aumento en la sobrevida de los pacientes.¹ La depleción de linfocitos endógenos mediante técnicas de irradiación o de quimioterapia, previas a la administración de la reinfusión de células transferidas, es una técnica combinada mediante la cual se ha llegado a incrementar los beneficios de la inmunoterapia adoptiva sola, lo cual permite que los linfocitos reinfundidos reponen el sistema inmune del huésped. Con este método se han logrado tasas de respuesta de 50-70% en pacientes seleccionados.⁷

La terapia génica

La respuesta antitumoral del sistema inmune del huésped puede ser mejorada mediante la introducción de genes en los efectores de la inmunidad celular o en las células tumorales. Existen diversos ensayos clínicos en pacientes con melanoma metastásico, los cuales, en su mayoría, usan genes de citocinas. Sin embargo, estos estudios son muy heterogéneos en cuanto a su metodología, y se ha observado una respuesta de remisión completa solo en 8% de los pacientes.¹

Además, la modalidad que combina estrategias de vacunación con transferencia genética intratumoral se ha explorado durante más de 15 años, y su eficacia está aún por establecerse.¹² En un estudio en fase II con inyección intratumoral de OncoVEXGM-CSF (herpes simple oncolítico-GM-CSF) en pacientes en estadio IIIC y IV, se observó que los tumores inyectados habitualmente respondieron, a menudo con respuesta local completa a dos meses de tratamiento. La fase III de este estudio está en planeación.¹² Allovectin-7 es otra estrategia de vacunación con entrega de genes intratumorales. Se trata de un complejo plásmido/lípidos que contiene secuencias de ADN que codifican HLA-B7 y β 2-microglobulina que, en conjunto, forman una MHC clase I.¹²

La terapia génica intratumoral puede ser una prometedora para pacientes con melanoma metastásico.¹²

La transducción de TCR

La conversión de los linfocitos de sangre periférica normal en linfocitos antitumorales, mediante la transducción de los genes de codificación de receptores de las células T (TCR) contra las células tumorales, es otra alternativa de inmunoterapia que todavía se halla en fase experimental.¹²

Esta técnica constituye una modalidad de inmunoterapia adoptiva de transferencia celular, empleando linfocitos modificados genéticamente.

Las vacunas antitumorales

A diferencia de las vacunas contra enfermedades infecciosas, que se administran profilácticamente, las vacunas antitumorales son generalmente administradas después de la aparición de la enfermedad. Por consiguiente, se consideran vacunas terapéuticas y son administradas como terapia adyuvante de los métodos convencionales. Ambos tipos de vacunas utilizan células completas atenuadas, paredes celulares o antígenos específicos para estimular al sistema inmune del paciente a luchar contra la enfermedad.¹⁵

Uno de los principales problemas a los que se enfrenta la terapia con vacunas en el tratamiento del cáncer es que las células tumorales ya han sido expuestas al sistema inmunológico y han provocado un cierto grado de tolerancia en el huésped. Por consiguiente, a dichas células tumorales se las considera como "inmunógenos pobres".⁶ El objetivo de la terapia con vacunas ha sido aumentar el reconocimiento inmune de las células tumorales, haciendo que las células tumorales sean más "extrañas" para el sistema inmunológico del paciente, o mejorando la respuesta del huésped contra las células tumorales mediante una mayor activación linfocitaria. Los antígenos pueden ser expuestos a células presentadoras de antígenos mediante métodos diversos, tales como la entrega exógena de antígenos (vacunas de células enteras y proteínas), la transducción directa (vacunas recombinantes virales y bacterianas), y la carga directa de fragmentos de péptidos en células presentadoras de antígenos.⁶

Las vacunas antitumorales pueden clasificarse en: vacunas celulares de lisados de células (autólogas o heterólogas), o de células completas y atenuadas (autólogas o heterólogas); vacunas de células dendríticas cargadas con antígenos tumorales; vacunas de antígenos purificados, o parcialmente purificados asociados a tumor; vacunas de anticuerpos antiidiotípicos; y vacunas que usan proteínas de choque térmico.⁵

Cabe hacer mención de que, aunado a las vacunas antitumorales específicas, también se encuentran las vacunas que funcionan como inmunoestimulantes no específicos para el melanoma. Éstas han sido probadas en numerosos estudios internacionales, con resultados variables en cuanto a su papel en la inmunoterapia contra el melanoma maligno. Tal es el caso de los numerosos estudios que se han desarrollado empleando la vacuna de Bacilo de Calmette-Guérin (BCG), tanto de manera sistémica como intralesional.¹⁷ La vacuna de BCG ha sido considerada un inmunoestimulante no específico poderoso.¹⁸ Algunos estudios clínicos, pioneros en la aplicación de la vacuna de BCG en la inmunoterapia contra el melanoma maligno, tuvieron gran auge a partir de la década de 1960,^{17,18}

y muchos de ellos fueron la base para el desarrollo de nuevas técnicas de vacunas antitumorales específicas en el caso del melanoma maligno. Sin embargo, actualmente, la mayoría de las veces la vacuna de BCG se utiliza en la inmunoterapia contra el melanoma como adyuvante para incrementar el poder inmunogénico, ya sea de otras vacunas antitumorales específicas, o en combinación con otras terapéuticas.⁶

Entre las vacunas antitumorales específicas –que cuentan con evaluación en diversos ensayos clínicos con resultados variables– se encuentran las siguientes: Canvaxin, Melaccine, GMK, MVax, y la vacuna polivalente de antígenos parcialmente purificados de Bystryn.¹⁵ Desafortunadamente, los datos comparativos sobre la relativa efectividad de las diferentes vacunas de melanoma no están disponibles. Por lo tanto, es difícil determinar de modo objetivo cuál es la más efectiva.⁵

En noviembre de 2000, la primera vacuna terapéutica contra el melanoma, Melaccine, fue liberada para su uso comercial. Esta vacuna consiste en dos líneas celulares lisadas de melanoma, en combinación con un adyuvante (lípido A) y la pared celular de micobacterias.⁶ Los ensayos realizados con la vacuna Melaccine no mostraron ningún beneficio para la población total del estudio, pero se observó actividad exitosa en pacientes con determinados tipos de HLA (HLA-A2, HLA-A28, HLA-B44, HLA-B45 y HLA-C3; colectivamente llamados M5),^{12,19} con particular actividad en los pacientes que expresan HLA-A2 y HLA-C3.¹⁹ Desafortunadamente, un estudio prospectivo de esta vacuna en pacientes con los correspondientes tipos de HLA nunca se ha realizado.¹²

La vacuna alogénica Canvaxin, desarrollada a partir de tres líneas celulares, ha sido evaluada en grandes ensayos clínicos de fase III. En dichos estudios, resultó que hubo una desventaja de supervivencia en pacientes que recibieron Canvaxin. La supervivencia a cinco años fue de 59% para los que recibieron la vacuna, y 68% para pacientes tratados con placebo. En el estudio de fase IV, la supervivencia media fue de 32 meses para los pacientes tratados con Canvaxin, y de 39 meses para los pacientes que recibieron placebo, con las respectivas tasas de supervivencia a cinco años de 40% y 45%.¹²

Las vacunas de células tumorales enteras

Las vacunas de células tumorales enteras se utilizan como fuente de antígenos. Las células tumorales autólogas se derivan de los tumores, resecados de manera quirúrgica, de los pacientes. Posteriormente, estos pacientes son vacunados con sus propias células tumorales, irradiadas o atenuadas para prevenir la proliferación *in vivo*, y se

reinyectan al paciente, con o sin inmunomoduladores adyuvantes, como el BCG y el *C. parvum*.⁶ Una limitación, sin embargo, es que se tiene que obtener una muestra del tumor de cada paciente. Para evitar este problema, las vacunas alogénicas de células tumorales se pueden generar de líneas estables de células cultivadas derivadas de los tumores. De esta manera, resultan fácilmente aplicables a un mayor número de pacientes. Otra desventaja importante es que las células tumorales, como tales, no suelen ser inmunogénicas, o bien son pobemente inmunogénicas, dado que ya que demostraron su potencial tumorigénico y metastásico escapando del sistema inmune del huésped.⁶

Berd y sus colaboradores demostraron que los pacientes tratados con vacuna irradiada de tumor autólogo, mezclada con BCG y dosis bajas de quimioterapia, tenían tasas de respuesta de 11% a 13% de la enfermedad en estadio IV, y supervivencia libre de enfermedad de 60% a los 30 meses en estadio III.⁶

Las vacunas peptídicas

Los epítopos antigenicos, responsables de inducir una respuesta antitumoral, consisten en pequeños fragmentos peptídicos.^{6,12} Estos péptidos se procesan endógenamente y se presentan a la célula T en asociación con el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Los péptidos antigenicos se pueden producir sintéticamente a partir de aminoácidos purificados, evitando así la necesidad de obtener tejidos de los pacientes, como en el caso de las vacunas de células tumorales enteras. La desventaja es que, debido a que la vacuna se compone de un antígeno específico o de un fragmento peptídico, es posible que los tumores que sufren mutaciones escapen del sistema inmune, o bien que más de un antígeno tumoral en particular pueda ser requerido para generar una respuesta antitumoral clínicamente eficaz. La vacuna a base de péptidos tiene otra desventaja: la necesidad de selección de los pacientes según el tipo de HLA, ya que los péptidos pueden unirse únicamente a cierta clase del MHC.⁶ Es mucho más probable que las vacunas polivalentes, que utilizan una mezcla de antígenos de melanoma, estimulen una respuesta antitumoral clínicamente efectiva, pues al menos uno de los antígenos debe ser expresado por el tumor del paciente y ser capaz de estimular una respuesta inmune. Al emplear más de un antígeno se eliminan los obstáculos de la heterogeneidad antigenica y del polimorfismo de HLA que pudieran impedir una respuesta antitumoral exitosa.⁵

Este tipo de vacunas ha sido probada en numerosos estudios a lo largo de más de 15 años y los rangos de res-

puesta que se han obtenido son muy bajos.⁷ Además, los hallazgos iniciales en pequeños estudios no han podido ser confirmados en estudios más grandes.¹²

Las vacunas ADN y ARN

La inyección de ácidos nucleicos ha demostrado inducción en la activación de las células presentadoras de antígenos.⁵ Se presume que, entre las ventajas que tiene el uso de ADN plásmido desnudo como vacuna, se encuentran la simplicidad y el relativamente bajo costo de su producción. Una ventaja adicional es la capacidad de las vacunas de ADN para inducir la activación de las células CD4+, células CD8+ y células B para inducir tanto la inmunidad celular como la humoral.⁴

Otras vacunas de ADN utilizan vectores virales como transportadores del ADNc, que codifica el gen de interés. La ventaja del uso de los virus recombinantes portadores del gen de codificación de un antígeno es que los virus pueden infectar a las células de manera eficiente. Sin embargo, se sabe que varios de los vectores virales usados pueden inducir respuesta antiviral por medio de anticuerpos una vez que éstos son reconocidos después de la aplicación de las primeras vacunas. Esto limita severamente la eficacia de este enfoque,⁴ debido a la baja inmunogenicidad que producen.⁷ Varios estudios se han realizado usando adenovirus para la codificación de diversos antígenos del melanoma, como gp100, MART-1, tirosinasas, o el gen del antígeno del melanoma, con respuesta inmunológica o clínica ocasionalmente observadas.⁴

Las vacunas de células dendríticas

Las células dendríticas cargadas adecuadamente con antígenos asociados a tumor han inducido una respuesta inmune protectora y eficaz en la eliminación de tumores en modelos animales. Muchos estudios piloto de vacunación con células dendríticas se han realizado en melanoma, debido a que esta neoplasia posee antígenos inmunológicamente bien definidos.² La primera publicación de ensayos clínicos sobre el uso de vacunas de células dendríticas apareció en 1995.⁴ El objetivo de vacunar con células dendríticas es inducir una respuesta inmunitaria Th1 y activar los linfocitos T citotóxicos para facilitar la eliminación del tumor. Las células dendríticas se generan a partir de monocitos autólogos extraídos del huésped; su maduración *in vitro* se induce utilizando factores como GM-CSF, IL-4, TNF- α , IL-6, y prostaglandina E2 e IL-1. Posteriormente, estas células dendríticas son pulsadas con proteínas, lisados de tumor, péptidos, cuerpos celulares apoptóticos o necróticos, ARN mensajero, epítopos específicos (MART-1, MAGE-1, 2 o 3, gp100), HLA-epítopos sintéticos, o secuen-

cias de ADN o ARN en vectores virales, componentes microbianos como hemocianina, toxoide tetánico, antígeno de superficie para hepatitis B o amastigotes de leishmania y, finalmente, se administran al huésped por diferentes vías: intradérmica, intravenosa, subcutánea, intralinfática, e intraganglionar.¹⁰

Sobre el melanoma se han desarrollado aproximadamente 40 ensayos clínicos controlados de vacunas de células dendríticas en pacientes con melanoma metastásico. Sin embargo, la mayor dificultad que surge al analizar estos estudios es que no son comparables. Esto se debe a que los antígenos utilizados y la técnica de cultivo de las células no son los mismos en todos los estudios.^{10,12}

Aun cuando se logre la activación de las células T con células dendríticas maduras y antígenos tumorales específicos, la respuesta suele ser transitoria, y rara vez produce regresión de las metástasis tumorales, o estabilización del tumor.^{10,20}

Las vacunas MAGE-3

Una serie de ensayos clínicos con antígenos codificados por los genes de la familia MAGE, especialmente la MAGE-3, han reportado regresiones tumorales mediadas por Linfocitos T citotóxicos en pacientes con melanoma. Una proteína recombinante de fusión MAGE-A3, combinada con diferentes adyuvantes (ASO2B, o AS15), se ha evaluado en el ensayo EORTC 16032-18031 como tratamiento de primera línea para 68 pacientes con melanoma irresecable estadio III o melanoma en estadio IV (Mia). Como resultado se observó que la combinación con AS15 ha dado mayores títulos de anticuerpos anti-MAGE-3, una inducción de células T más fuerte, y algunas respuestas clínicas de larga duración.¹²

Las citocinas

Las citocinas son proteínas solubles, importantes en la función reguladora de las células del sistema inmune. El número de citocinas identificadas se sigue expandiendo, pero las citocinas que se han usado clínicamente para el tratamiento de pacientes con cáncer incluyen IL-2, interferones (INF- α , INF- β , INF- γ), GM-CSF, y TNF.⁶

Las únicas citocinas que han demostrado eficacia terapéutica en el tratamiento del melanoma han sido el interferón alfa (INF- α) y la interleucina 2 (IL-2).¹ El interferón-alfa2b (INF- α 2b) y la IL-2 han sido aprobados en los Estados Unidos para el tratamiento adyuvante y tratamiento del melanoma metastásico, respectivamente, dado que producen un bajo pero reproducible beneficio clínico.⁷ El éxito de la terapia con citocinas, aunado a una serie de nuevos enfoques, está generando un nuevo

impulso en el terreno de la inmunoterapia del melanoma.¹¹ Sin embargo, las citocinas se deben administrar sistémicamente en grandes cantidades para que puedan alcanzar las concentraciones adecuadas que le permitan llevar a cabo su acción efectora. Estas dosis tan elevadas producen efectos tóxicos y marcan los límites de su utilización terapéutica.^{1,7} Los principales efectos secundarios de la terapia con INF e IL-2 son: mielosupresión (64% de neutropenia febril y 48% de bacteriemia), náuseas, vómitos, anorexia, retención de líquidos, e hipotensión.¹

En cuanto a la limitante del uso de grandes cantidades, se ha podido solucionar mediante el uso de la ingeniería genética, gracias a la cual se dispone de la mayoría de las citocinas de forma recombinante. Esto ha facilitado en gran medida su utilización terapéutica por dos motivos principales: su disponibilidad en forma pura, y la posibilidad de fabricarla en cantidades ilimitadas.¹ La combinación de INF- α e IL-2 no ha mostrado mejoría en los rangos de respuesta, ni en los de supervivencia.¹²

La interleucina 2

La IL-2 es una glicoproteína de 15 kDa, sintetizada y secretada principalmente por linfocitos T cooperadores (Th), como efecto de la activación mediada por mitógenos, o bien por la interacción del complejo TCR/CD3 con el complejo MHC, en la superficie de las células presentadoras de antígeno. La respuesta de los linfocitos T a la activación es la inducción de la producción de IL-2 y la expresión en la membrana de su receptor, teniendo como consecuencia la expansión clonal de los linfocitos T específicos para el antígeno. La IL-2 puede actuar como un factor autocrino o paracrino, estimulando la activación de otras células del sistema inmunológico, como los linfocitos T CD8+, las células NK, y los llamados linfocitos activados por citocinas (LAK, por sus siglas en inglés). Otros subtipos celulares influenciados por la IL-2 son los neutrófilos, los linfocitos T gamma-delta, y los monocitos. Todos ellos han mostrado efectos como la activación o el aumento de su supervivencia cuando fueron expuestos a la IL-2.²

La IL-2 es la única citocina aprobada para el tratamiento del melanoma estadio IV. Su potencial curativo la convierte en un componente esencial de las estrategias inmunológicas en el tratamiento del melanoma maligno metastásico.¹² La inmunoterapia con IL-2 se introdujo en una serie de ensayos clínicos realizados en 1984, y la FDA aprobó altas dosis de IL-2 en 1998 para el tratamiento del melanoma metastásico, debido a que produce respuestas completas y sostenidas en una pequeña proporción de los pacientes.³ La terapia con IL-2 a altas dosis ha logrado entre 15-20% de respuesta en melanoma metastásico,

y es capaz de producir una remisión completa y de larga duración en 6% de los pacientes tratados, con una duración media de respuesta de nueve meses.¹ Sin embargo, el uso de altas dosis de IL-2 ha quedado confinado a un subgrupo de pacientes, debido a su alta toxicidad y a la necesidad de tratamiento en una unidad de control que cuente con médicos especialmente entrenados.^{3,12}

El análogo recombinante humano de la IL-2 (rhIL-2), conocido como aldesleukin (Proleukin®), ha demostrado efectos promisarios como droga antineoplásica por su capacidad de inducir la activación y la proliferación de las poblaciones celulares LAK y TIL. Aunque la utilización de rhIL-2 ha resultado ser una de las estrategias más efectivas en el tratamiento del melanoma avanzado, la terapia basada en la aplicación intravenosa de dosis altas no resulta apropiada para todos los pacientes. Su utilización está restringida a pacientes mayores de edad con un buen estado general.² En la mayoría de los pacientes, los efectos colaterales aparecen solamente durante el tratamiento, y se controlan en tres días luego de finalizado el mismo. Por consiguiente, es recomendable que la aplicación se realice en un centro que cuente con la supervisión médica adecuada. Los efectos adversos de la rhIL-2 están relacionados principalmente con el uso de altas dosis y con la vía de administración intravenosa. La mayoría de los protocolos de administración manejan dosis altas de IL-2 (entre 600 000 y 720 000 UI/kg o 18×10^6 UI/m²) y de administración intravenosa.^{2,4} Se cuenta también con la experiencia basada en estudios clínicos internacionales, los cuales indican que las dosis bajas (2.4×10^6 UI/m²) y la aplicación subcutánea surten los mismos efectos benéficos en los pacientes, eliminando, casi en su totalidad, los efectos adversos.²

El interferón α

El INF- α ha sido aprobado únicamente para el tratamiento adyuvante del melanoma en estadio III.⁶ Esto se debe a que, en los ensayos aleatorizados en los que se añadió INF- α a la quimioterapia convencional, no se pudo demostrar su superioridad sobre la quimioterapia sola. De este modo, el INF- α no ha sido aprobado para su aplicación en el melanoma en etapa IV.¹²

El papel del INF- $\alpha 2b$, como terapia adyuvante de pacientes con melanoma localizado y alto riesgo de recaída, ha sido bien establecido en ensayos clínicos aleatorizados.^{6,12} Muchos artículos de revisión, meta-análisis y revisiones sistemáticas muestran que –con la excepción de dosis ultra-bajas de INF- α de 1 millón de UI–, el INF- α administrado a dosis fijas entre 3-10 millones de UI y a dosis altas (20 millones de UI/m² de inducción y 10 millones

de IU/m² de mantenimiento), tiene un impacto positivo en la supervivencia sin recaída, pero solo como un efecto marginal sobre la supervivencia global. Por lo tanto, las altas dosis de INF fueron aprobadas en Estados Unidos y en Europa para los estadios IIB y III; mientras que la dosis bajas (3 millones de UI tres veces por semana vía subcutánea) solo fueron aprobadas en Europa, y parecen ser más activas en la etapa II que en la etapa III.¹²

Ahora bien, en 2008, se informó que la terapia adyuvante a largo plazo (cinco años) con INF- α 2b pegilado tiene un efecto significativo y sostenido en la sobrevida libre de recaída en la etapa III.¹²

En los ensayos clínicos en fase I y II, el tratamiento del melanoma metastásico con dosis altas de INF- α 2b ha producido 6% de respuestas completas y 10% de respuestas parciales. La duración de las respuestas parciales fue de cuatro meses aproximadamente; mientras que algunas respuestas completas se han mantenido durante cinco años.¹

La identificación de los pacientes sensibles al INF- α es claramente la prioridad para lograr un uso más selectivo y mejorar el resultado. Por desgracia, en ausencia de factores de predicción, el uso selectivo del INF- α todavía se tiene que desarrollar. Al respecto, actualmente solo se sabe que en los ensayos EORTC 18952 y 18991 resultó que la sensibilidad al INF- α fue mayor entre los pacientes con melanoma que presentaban úlceras primarias.¹²

Las nuevas citocinas

Las IL-15 e IL-21 son las dos citocinas recientemente introducidas a los estudios clínicos de tratamiento para melanoma en estadios avanzados. Esto se debe a que tienen una homología de secuencia con la IL-2.¹²

La IL-15 estimula la proliferación de IL-2, dependiente de líneas de las células T en presencia de anticuerpos neutralizantes anti-IL-2. También interviene en actividades similares a la IL-2, pero las diferencias en subunidades alfa dan lugar a discrepancias en la inmunidad *in vivo*.¹²

La IL-21 se produce por la activación de las células T CD4 y las células NK. La activación del receptor de la IL-21 lleva a múltiples efectos en las células T, incluidas la proliferación, diferenciación y activación de la producción de citocinas y quimiocinas. La IL-21 tiene efectos tanto en las células T CD8 como en las CD4, y sinergiza con la IL-15 en la inducción óptima y sostenida en la respuesta de las células T CD8 antígeno específicas. En contraste con la IL-2, la IL-21 no mejora la proliferación de las células T. La IL-21, por lo tanto, puede promover la autoinmunidad y la inmunidad antitumoral en pacientes con cáncer. La IL-21 está siendo investigada en la fase clínica I y II como monofármaco en pacientes con melanoma metastásico.¹²

La bioquimioterapia o quimioinmunoterapia

Se define como tal a la combinación de quimioterapia con agentes biológicos. Numerosos estudios al respecto se han desarrollado en la última década.³ Los esquemas comunes de la bioquimioterapia combinan esquemas tradicionales de quimioterapia con dosis altas de IL-2 intravenosa, o bien dosis más bajas de IL-2 combinada con INF subcutáneo.¹

Aunque su utilidad todavía es controvertida, muchos centros en Estados Unidos, dedicados a tratar grandes volúmenes de pacientes con melanoma, basan el uso de la bioquimioterapia en su experiencia y reportan altas tasas de respuesta y un importante número de pacientes libres de enfermedad a largo plazo, incluso en pacientes con metástasis cerebrales.³ Recientemente, el grupo del MD Anderson Cancer Center revisó su experiencia con 264 pacientes que recibieron bioquimioterapia. El centro reportó una tasa de respuesta de 52%, y una tasa de supervivencia a 10 años de 15%.³ En cuanto al estudio realizado por Minor y colaboradores,³ en 2009, se demostró que los niveles séricos normales de la enzima Deshidrogenasa láctica (DHL), y la presencia de metástasis en piel o ganglios linfáticos, son los dos factores favorables de mayor importancia en el pronóstico de pacientes con melanoma metastásico tratados con bioquimioterapia e inmunoterapia de mantenimiento.

Las desventajas del uso de la bioquimioterapia pueden hacerla impráctica en varios centros por diversos motivos. Por una parte, requiere la hospitalización del paciente durante largos períodos en unidades de cuidados intensivos, su toxicidad es elevada, y su costo también.¹ Por otra parte, aunque la bioquimioterapia produce, ligeramente, una mayor tasa de respuesta y rangos medios de supervivencia libre de progresión de la enfermedad, en comparación con la quimioterapia sola, esto no se asocia con una mejor supervivencia global, ni con respuestas duraderas.^{12,22,23} Teniendo en cuenta la toxicidad y la complejidad adicionales, este régimen no se puede recomendar como una primera línea de tratamiento para pacientes con melanoma maligno metastásico,^{22,23} y es un método que, en gran medida, ha sido abandonado.^{12,22,23}

Los anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos juegan un papel importante en la restauración de la inmunocompetencia, debido a lo cual los títulos han sido correlacionados con el curso clínico de los pacientes con melanoma. Los anticuerpos con potencial antitumoral pueden unirse directamente a las células tumorales, o bien a los antígenos circulantes derivados de ellas. Tienen dos formas fundamentales de aplicación:

intralesional y sistémica. Actualmente, se combinan los anticuerpos monoclonales, en dosis bajas, con quimioterapia o radioterapia, resultando potenciadores de estos tratamientos.¹

El anti-PD-1

Es un anticuerpo monoclonal que se ha desarrollado contra el receptor PD-1R (programmed death-1), cuyo ligando (PD-1L) se puede expresar directamente en las células del melanoma. El PD-1R es parte de la familia de las moléculas B7: CD28, una familia de moléculas co-estimuladoras que regulan la activación de las células T y la tolerancia inmunológica. Por lo tanto, el anti-PD-1R puede jugar un papel importante al romper la tolerancia ante las células neoplásicas.¹²

Los anticuerpos agonistas OX44 y anti-CD137 (4-1BB)

Los anticuerpos anti-OX44 y anti-CD137 (4-1BB) ejercen una acción agonista sobre la activación de las células T y el anticuerpo anti-CD25 que señala a las células T reguladoras que sobre-expresan constitucionalmente el CD25. Se ha demostrado que las combinaciones de estos anticuerpos pueden optimizar significativamente la respuesta de las células T. Además, el CD-137 (4-1BB) entrega una señal de coestimulación para mejorar la activación de las células T y su proliferación.¹² Estudios preclínicos en modelos murinos, que han utilizado anti-CD137 (4-1BB) en combinación con inmunoterapia celular y anti-CD4, se han observado efectos antineoplásicos que fueron tomados en cuenta en investigaciones que se desarrollan actualmente en pacientes.^{7,12}

Los anticuerpos monoclonales anti-integrina

El anticuerpo monoclonal humano dirigido contra la integrina- α (CNTO 95) y el anticuerpo monoclonal químérico Volociximab (M200), que reconocen a la integrina $\alpha 5\beta 1$ (con efectos antiangiogénicos) están siendo actualmente evaluados.¹²

Los anticuerpos monoclonales anti-gangliósido (anti-GD)

Entre los anticuerpos anti-idiotípicos, que han demostrado potencialidad terapéutica y han sido llevados a ensayo clínico, se encuentran los anticuerpos contra los gangliósidos.¹⁵ Éstos constituyen una modalidad de inmunoterapia activa.¹ La inyección intralesional de anticuerpos monoclonales anti-gangliósidos en pacientes con melanoma cutáneo produjo regresión de los tumores que presentaban alta expresión de los antígenos sin que se observaran efectos secundarios.

Entre los principales anticuerpos monoclonales anti-gangliósidos destacan el BEC2 y el TriGem.¹ El BEC2 es capaz de inducir la producción de anticuerpos anti-GD3 en algunos pacientes, así como un aumento de la sobrevida y del tiempo libre de recaída.¹⁵ El TriGem es un anticuerpo monoclonal anti-idiotípico que asemeja a la molécula GD2. Los resultados obtenidos en un ensayo clínico fase II sugieren que este anticuerpo tiene actividad clínica y puede generar una respuesta antitumoral importante.¹

El KM871 es un anticuerpo monoclonal químérico que reconoce al gangliósido GD3 que está altamente expresado en las células de los melanomas. Este anticuerpo se encuentra actualmente en un ensayo clínico fase I con resultados alentadores y poca toxicidad.¹

El anti-CTLA4

CTLA4 fue descubierto en la década de 1980. El CTLA4 es miembro de una superfamilia de inmunoglobulinas que actúa como regulador negativo del sistema inmune y juega un papel clave en la inhibición de la inmunidad antitumoral.²⁵ La expresión del CTLA4 en las células T, posterior a su activación, conlleva a que el CTLA4 compita por la unión a B7. Esto resulta en las inhibiciones de la señalización del TCR, de los genes de transcripción del IL-2, y de la proliferación de las células T, respectivamente.¹² El bloqueo del CTLA4 evita las señales inhibitorias que regulan a la baja la activación de las células T. Los anticuerpos monoclonales que se unen al CTLA4 pueden bloquear la interacción entre éste y el B7. Dicho bloqueo puede romper la tolerancia periférica e inducir una respuesta antitumoral,¹² ello mediante la estimulación de las vías de activación intracelular encaminadas a iniciar la activación y proliferación de células T, así como promoviendo la liberación de IL-2.²⁴ Dos anticuerpos IgG monoclonales totalmente humanos anti-CTLA4 –ipilimumab (MDX-010) y tremelimumab (CP-675 206)–^{7,12} han sido probados solos y en combinación en ensayos clínicos fase II y III,¹² desde 2001 y 2002, respectivamente.⁷ El patrón y la duración de la respuesta inmune asociada a estas nuevas modalidades difieren de los relacionados con citocinas y agentes citotóxicos.¹¹

El tremelimumab

Es un anticuerpo monoclonal IgG2 anti-CTLA4 enteramente humano. Los estudios en fase clínica iniciales de tremelimumab demostraron toxicidad aceptable y eficacia similar al ipilimumab, con regímenes de 10 mg/kg mensuales y 15 mg/kg dosis trimestrales del anticuerpo con una supervivencia media de 10.3 y 11 meses, respectivamente.¹² Sin embargo, los estudios en la fase III de-

mostraron falla en el beneficio de su uso frente a la quimioterapia convencional. Debido a lo anterior, el uso del fármaco se ha abandonado.²⁵

El ipilimumab

El ipilimumab (MDX-010, Medarex, Bristol-Myers-Squibb) es un anticuerpo monoclonal IgG1 completamente humano anti CTLA4 con actividad anti-melanoma.²⁵ Se ha observado que el ipilimumab es capaz de inducir respuestas de larga duración.¹² La actividad del ipilimumab en pacientes con melanoma metastásico ha sido evaluada sola, en combinación con quimioterapia, o con vacunas, y en regímenes de dosis diferentes. Un régimen de inducción —que consiste en 10 mg/kg cada 3 semanas, durante 4 meses— junto con un tratamiento de mantenimiento de 10 mg/kg de ipilimumab cada 12 semanas a partir de la semana 24, se ha convertido en el programa más eficaz, y ha sido utilizado en la mayoría de los ensayos clínicos en las fases II y III.¹² Este programa mostró tanto respuesta objetiva o enfermedad estable en 27% de los pacientes con melanoma metastásico que desarrollaron enfermedad progresiva. La mediana de sobrevida global fue de 10.2 meses.^{12,23} Los efectos adversos son dosis-dependiente²⁵ y, entre los más comunes, se encuentran la colitis, la diarrea y la dermatosis, mismas que respondieron a los esteroides sistémicos en la mayoría de los casos.¹²

El ipilimumab ofrece un rango de respuesta objetiva baja (5-15%),^{7,25} en contraste con las dos terapias aprobadas por la FDA para el tratamiento del melanoma metastásico (altas dosis de IL-2 y dacarbazina), las cuales no se ha demostrado que tengan impacto en la sobrevida global de los pacientes. Aun así, el ipilimumab es actualmente el primer agente terapéutico que muestra prolongación en la supervivencia global^{7,25,26} (media de 10.1 meses) de pacientes con melanoma metastásico.²⁵ Ipilimumab ha demostrado utilidad en prolongar la supervivencia de pacientes con melanoma maligno metastásico tanto previamente tratados como en aquellos sin tratar.²⁴ Por esta razón, fue aprobado por la FDA, en marzo de 2011, como agente inmunoterapéutico en pacientes con melanoma maligno en etapa IV.^{7,24} Este es un avance importante, ya que demuestra de manera objetiva la capacidad de la inmunoterapia para modificar el curso natural del melanoma maligno en las etapas avanzadas.⁷

Los inmunoconjungados

Se definen como los compuestos que resultan de la combinación de toxinas de origen animal o vegetal, fármacos antineoplásicos o isótopos radioactivos asociados a anticuerpos monoclonales, ya sea de manera directa, o en

forma de liposomas. Dichos compuestos tienen la particularidad de poder concentrar el agente citotóxico selectivamente sobre las células tumorales.¹

La cirugía como estrategia adyuvante a la inmunoterapia

La eliminación de los tumores macroscópicos que solo dejan los tumores microscópicos permite un “reajuste” inmunitario, y proporciona un volumen mucho menor del tumor a tratar por el huésped previamente tolerizado. Algunos estudios han reportado la supervivencia libre de enfermedad, a largo plazo, de pacientes con melanoma en etapa IV que fueron tratados con inmunoterapia, previa o posteriormente, de la metastasectomía.⁴

Conclusiones

Hasta el momento no existe ninguna terapia adyuvante capaz de evitar las recidivas, sobre todo en los pacientes que presentan factores de mal pronóstico. Tampoco existe un tratamiento eficaz cuando el melanoma se encuentra en etapas avanzadas.¹

El hecho de que el melanoma se desarrolle en individuos inmunocompetentes, y que coexisten el tumor en progresión con los efectores inmunes específicos, constituye una paradoja de la inmunología tumoral.⁸ Por ello, el éxito de la inmunoterapia en pacientes con melanoma metastásico sigue siendo un reto.²⁷

Las limitaciones de la inmunoterapia para el melanoma se basan en mecanismos de evasión inmune de las células tumorales que hacen que el huésped sea tolerante a los antígenos tumorales,¹¹ a la heterogeneidad existente entre células tumorales y a la inmunogenicidad de los antígenos tumorales.⁸ Aun cuando muchos agentes inmunoterapéuticos han mostrado su eficacia, todavía existen muchos aspectos por definir para lograr una estrategia terapéutica verdaderamente efectiva e inocua.¹

La inmunoterapia para el melanoma es un campo creciente y dinámico, de tremenda complejidad. Los avances en el entendimiento básico del sistema inmune y la interacción huésped-neoplasia podrán ayudar al desarrollo de las inmunoterapias más efectivas y con menores efectos adversos.

Actualmente, se están llevando a cabo ensayos clínicos adicionales para evaluar la eficacia clínica y la toxicidad asociada de estas nuevas estrategias de tratamiento. Es necesario el desarrollo de inmunoterapias nuevas que apunten hacia elementos críticos de la regulación del sistema inmune que puedan superar la tolerancia y promover una respuesta antitumoral más eficaz. La terapia con anticuerpos monoclonales anti CTLA4 constituye una

alternativa prometedora en el tratamiento del melanoma en estadio IV.

REFERENCIAS

1. Torrella A, Noris-García E. "Immunoterapia en melanoma". *Oncología* 2004; 27(3): 102-107.
2. López M, Escobar A, Alfaro J, Fodor M, Larrondo M, et al. "Avances en inmunoterapia celular contra el melanoma maligno". *Rev Med Chile* 2004; 132: 1115-1126.
3. Minor DR, Moore AD, Kim AC, Kashani-Sabet AM, Venna BS, et al. "Prognostic factors in metastatic melanoma patients treated with biochemotherapy and maintenance immunotherapy". *The Oncologist* 2009; 14: 995-1002.
4. Riker AI, Radfar S, Liu SH, Wang Y, Khong HT. "Immunotherapy of melanoma: a critical review of current concepts and future strategies". *Expert Opin Biol Ther* 2007; 7(3): 345-358.
5. Noris-García E, Torrella A. "Vacunas en melanoma". *Oncología* 2004; 27(3): 108-113.
6. Kim CJ, Dessureault S, Gabrilovich D, Reintgen DS, Slingluff CL. "Immunotherapy for Melanoma". *Cancer Control* 2002; 9(1): 22-30.
7. Ribas A. *Advances in Immunotherapy for the Treatment of Metastatic Melanoma*. EU, ASCO's 2011 Educational Book: 363-366.
8. Barrio MM. "Melanoma e inmunidad". *Acta Bioquím Clin Latinoam* 2009; 43(3): 351-355.
9. Jakobsen B, Ashfield R, Bossi G, Adams K, Harper J, et al. "Bi-specific TCR anti-CD3 fusion for the immunotherapy of malignant melanoma". *J Immunol* 2011; 186: 156-16. (Meeting Abstract Supplement)
10. Cárdenas ML, García L. "Células dendríticas y melanoma". *Rev Asoc Colomb Dermatol* 2010; 18: 218-224.
11. Kirkwood JM, Tarhini AA, Panelli MC, Moschos SJ, Zarour HM, et al. "Next generation of immunotherapy for melanoma". *J Clin Oncol* 2008; 26(20): 3445-3455.
12. Eggermont AM, Schadendorf D. "Melanoma and immunotherapy". *Hematol Oncol Clin N Am* 2009; 23: 547-564.
13. Polak ME, Borthwick NJ, Gabriel FG, Johnson P, Higgins B, et al. "Mechanisms of local immunosuppression in cutaneous melanoma". *Br J Cancer* 2007; 96: 1879-1887.
14. Wolf IH, Smolle J, Binder B, Cerroni L, Richtig E, et al. "Topical imiquimod in the treatment of metastatic melanoma to skin". *Arch Dermatol* 2003; 139: 273-276.
15. Sigüenza M, Pizarro A, Mayor M, Vidaurrezaga C, Mirelles L, et al. "Tratamiento tópico de las metástasis cutáneas de melanoma con imiquimod". *Actas Dermosifiliogr* 2005; 96(2): 111-115.
16. Spenny ML, Walford J, Werchniak AE, Beltrani V, Brennick JB, et al. "Lentigo maligna (melanoma in situ) treated with imiquimod cream 5%: 12 case reports". *Cutis* 2007; 79(2): 149-152.
17. Paterson A, Willans DJ, Jerry LM, Hanson J, McPherson TA. "Adjuvant BCG immunotherapy for malignant melanoma". *Can Med Assoc J* 1984; 131: 744-748.
18. Morton DL, Eilber FR, Holmes EC, Hunt JS, Ketcham AS, Silverstein MJ, et al. "BCG Immunotherapy of malignant melanoma: Summary of a seven-year experience". *Ann Surg* 1974; 180(4): 635-641.
19. Sosman JA, Unger JM, Liu PY, Flaherty LE, Park MS, et al. "Adjuvant immunotherapy of resected, intermediate-thickness, node-negative melanoma with an allogeneic tumor vaccine: impact of HLA class I antigen expression on outcome". *J Clin Oncol* 2002; 20: 2067-2075.
20. Mocellin S. "Peptides in melanoma therapy". *Curr Pharm Des* 2012; 18(6): 820-831.
21. Engell-Noerregaard L, Hansen TH, Andersen MH, Thor Straten P, Svane IM. "Review of clinical studies on dendritic cell-based vaccination of patients with malignant melanoma: assessment of correlation between clinical response and vaccine parameters". *Cancer Immunol Immunother* 2009; 58: 1-14.
22. Bajetta E, Del Vecchio M, Nova P, Fusi A, Daponte A, et al. "Multicenter phase III randomized trial of polychemotherapy (CVD regimen) versus the same chemotherapy (CT) plus subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha2b in metastatic melanoma". *Ann Oncol* 2006; 17: 571-577.
23. Atkins MB, Hsu J, Lee S, et al. "Phase III Trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, and interferon alfa-2b with cisplatin, vinblastine, and dacarbazine alone in patients with metastatic malignant melanoma (E3695): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group". *J Clin Oncol* 2008; 26(35): 5748-5754.
24. Mansh M. "Ipilimumab and Cancer Immunotherapy: A new Hope for Advanced Stage Melanoma". *Yale J Biol Med* 2011; 84(4): 381-389.
25. Pierard GE, Aubin F, Humbert P. "Ipilimumab, a promising immunotherapy with increased overall survival in metastatic melanoma?" *Dermatol Res Pract* 2012; 2012: 182157.
26. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, et al. "Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma". *N Engl J Med* 2010; 363(19): 711-723.
27. Riker AI, Jove R, Daud AI. "Immunotherapy as part of a multidisciplinary approach to melanoma treatment". *Front Biosc* 2006; 11: 1-14.

La inmunoterapia en el melanoma maligno: revisión

Evaluación

1. Método y/o estrategia con efectividad clínica demostrada para la curación del melanoma maligno
 - a) Radioterapia y terapia génica.
 - b) Inmunoterapia y quimioterapia.
 - c) Cirugía.
 - d) Quimioterapia.
 - e) Detección precoz y tratamiento quirúrgico oportuno.
2. El concepto de inmunoterapia del cáncer se refiere, en sentido estricto, a la:
 - a) Manipulación del sistema inmune para combatir tumores.
 - b) Evaluación de los antígenos tumorales.
 - c) Manipulación de genes tumorales.
 - d) Aplicación intravenosa de anticuerpos que detectan tumores.
 - e) Manipulación de hormonas que favorecen el crecimiento tumoral.
3. Los objetivos fundamentales que persigue la inmunoterapia del cáncer son los siguientes, excepto:
 - a) Superar los mecanismos de escape tumoral.
 - b) Aumentar la inmunsupresión producida por factores derivados del tumor.
 - c) Restaurar la función de los linfocitos T contra el tumor.
 - d) Estimular la inmunidad específica que deberá destruir las células tumorales.
 - e) Aumentar la inmunogenicidad de los antígenos tumorales.
4. La teoría de la immunovigilancia contra el cáncer postula que:
 - a) El sistema inmune es capaz de detectar células neoplásicas pero no de eliminarlas.
 - b) El sistema inmune es capaz de detectar células neoplásicas y eliminarlas, previniendo la progresión del cáncer.
 - c) El sistema inmune es capaz de reconocer las células neoplásicas y favorece su diseminación.
 - d) A y C son correctas.
 - e) Ninguna aseveración es correcta.
5. Es ejemplo de la relación existente entre el melanoma y el sistema inmune:
 - a) La elevada incidencia de melanoma en pacientes con inmunidad celular deficiente.
 - b) La presencia del fenómeno de regresión en las lesiones primarias.
 - c) La presencia de un infiltrado de células T en las lesiones primarias.
 - d) La existencia de linfocitos T citotóxicos melanoma-específico circulantes.
 - e) Todas las anteriores.
6. Son antígenos asociados a melanoma, excepto:
 - a) MART1
 - b) gp100
 - c) CD-9
 - d) DOPAcromo tautomerasa
 - e) NY-ESO-1
7. Entre las citocinas inmunosupresoras secretadas por el melanoma están:
 - a) L-6
 - b) IL-8
 - c) IL-10
 - d) A, B y C.
 - e) A y C.
8. Fármacos aprobados por la FDA como parte de la inmunoterapia en melanoma maligno:
 - a) IL-2
 - b) Ipilimumab
 - c) IL-15
 - d) A y B.
 - e) A y C.
9. Las vacunas antitumorales en el melanoma maligno son administradas como:
 - a) Terapia adyuvante de los métodos convencionales.
 - b) Tratamiento absoluto.
 - c) Tratamiento combinado solo con radioterapia.
 - d) Tratamiento curativo.
 - e) Ninguna de las anteriores.

10. La inmunoterapia adoptiva de células transferidas se basa en:
- La administración de células tumorales enteras al paciente.
 - La inmunoterapia adoptiva de células transferidas se basa en la activación *in vivo* y la expansión de linfocitos reactivos al tumor tomados del propio tumor.
 - La activación *ex vivo* y la expansión de linfocitos reactivos al tumor tomados del propio tumor y su reinfusión de nuevo al paciente.
 - La administración de lisados tumorales radiados previamente y su reinfusión al paciente.
 - La administración subcutánea de anticuerpos monoclonales como el rituximab.
11. El objetivo, o los objetivos de la inmunoterapia con vacunas antitumorales ha sido:
- Aumentar el reconocimiento inmune de las células tumorales.
 - Mejorar la respuesta del huésped contra las células tumorales mediante una mayor activación linfocitaria.
 - Activar inmediatamente los linfocitos B a que produzcan anticuerpos.
 - A y C.
 - A y B.
12. Las únicas citocinas que han demostrado eficacia terapéutica en el tratamiento del melanoma han sido:
- INF- α e IL-2
 - INF- γ e IL-21
 - TNF e IL-2
 - IL-2 e IL-15
 - INF- β e IL-2
13. Los anticuerpos monoclonales con potencial antitumoral pueden unirse directamente a:
- Las células tumorales.
 - Los macrófagos que han fagocitado células neoplásicas.
 - Los antígenos tumorales circulantes.
 - A y C.
 - B y C.
14. Actualmente, es el primer y único agente inmunoterapéutico que muestra prolongación en la supervivencia global de pacientes con melanoma metastásico:
- IL-2
 - INF- α
 - Ipilimumab
 - Tremelimumab
 - Rituximab
15. El uso de inmunoconjungados es una variedad de inmunoterapia que emplea anticuerpos monoclonales asociados a:
- Toxinas de origen animal.
 - Toxinas de origen vegetal.
 - Fármacos antineoplásicos.
 - Isótopos radioactivos.
 - Todos los anteriores.