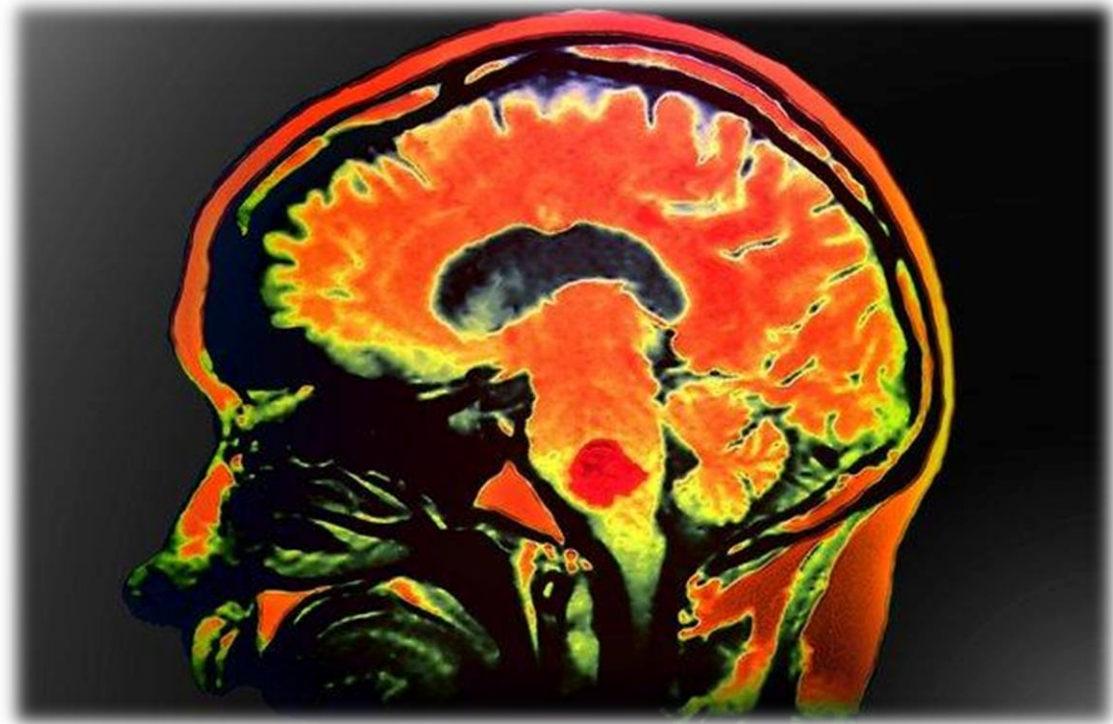


INMUNOTERAPIA CONTRA EL MELANOMA METASTÁSICO CEREBRAL



El [melanoma](#) es uno de los cánceres más cerebro-*metastásicos*, una grave complicación que deja muy escasas opciones terapéuticas.

Un estudio en el que han tomado parte 94 pacientes de 28 centros médicos norteamericanos, todos ellos afectados de melanoma con metástasis cerebrales, ha mostrado que la asociación de dos [anticuerpos monoclonales](#) «[inhibidores de checkpoint](#)», [Ipilimumab](#) (Yervoy®) y [Nivolumab](#) (Opdivo®), han logrado un *significativo* aumento de la esperanza de vida.

Cuando un melanoma se ha expandido al cerebro, menos del 20% de los pacientes sobrevive más allá de un año. Tras el tratamiento combinado de *Ipilimumab* y *Nivolumab*, el 82% de los 94 participantes continúa vivo al cabo de un año del diagnóstico confirmatorio de metástasis cerebrales de origen *melanómico*.

Los resultados del estudio no solo son importantes para estos pacientes, sin apenas opciones terapéuticas, sino para otros con melanoma en estadios menos avanzados.

En Estados Unidos se diagnostican cada año más de 90.000 nuevos melanomas; y 9.320 personas fallecieron en 2017 por esta causa.

En España se diagnostican alrededor de 3.600 nuevos casos cada año, la mayoría entre la 4ª y 7ª década de vida, produciéndose un repunte muy notable de la incidencia a partir de los 90 años.

Los «inhibidores de checkpoint» (técnicamente «[inhibidores de PD-1](#)») se encuadran en la [inmunoterapia anticancerosa](#). El tratamiento de inmunoterapia no siempre tiene éxito, pero las relativamente imprevisibles mejorías son espectaculares, lográndose en algunos casos la resolución del proceso neoplásico.

Los resultados publicados usando estos medicamentos (*Ipilimumab* y *Nivolumab*) debieran cambiar el paradigma del tratamiento del melanoma, pasando a considerarse como primera opción terapéutica.

No solo esto: estas terapias de combinación se han de valorar para otros tipos de cáncer cuando dan lugar a metástasis cerebrales. Sin embargo, no se muestran útiles, al menos en las actuales condiciones de estudio, en aquellos cánceres en los que el tumor primario aparece en el cerebro. Tal es el caso de los [glioblastomas](#). Se estima que en Estados Unidos, alrededor de 200.000 pacientes tienen metástasis cerebrales derivadas de cánceres originados en otros órganos.

Estos hallazgos se publicaron en un [trabajo](#) (<http://clinicaltrials.gov/show/NCT02320058>) y una [editorial](#) en la revista *The New England Journal of Medicine*.

Los dos medicamentos, *Ipilimumab* y *Nivolumab*, fabricados por [Bristol Myers Squibb](#), son costosos (más de cien mil dólares anuales).

El laboratorio no solo suministró los fármacos para el estudio, sino que asumió los costes de diseño, recopilación y análisis estadístico de los resultados. Tanto los autores del trabajo como los editorialistas recibieron financiación adicional, lo que podría ser susceptible de conflicto de intereses.

Una fuente de financiación externa, e independiente, fue el [*National Cancer Institute*](#) de Estados Unidos.

Antes de su publicación, los resultados del estudio clínico se habían dado a conocer en un simposio internacional sobre el cáncer.

Aun cuando el estudio se centra en el melanoma con metástasis cerebrales, cabe prever que la asociación de *Ipilimumab* y *Nivolumab* también puede ser eficaz en el tratamiento de otros tipos de cánceres *metastásicos*.

Hasta muy recientemente, los pacientes cancerosos con metástasis cerebrales no se incluían en los ensayos clínicos de nuevos medicamentos, dado que se consideraban irrecuperables, con una expectativa vital en el rango de semanas o meses. En estas situaciones, se optaba por la radiación como terapia paliativa y, en casos extremos, cirugía. Sin embargo, ni la radioterapia ni la cirugía frenaba la progresión del tumor. En las fases finales de la enfermedad surgen problemas de movimiento y cognoscitivos.

Uno de los pacientes más célebres diagnosticados de melanoma con afectación cerebral y hepática ha sido el expresidente norteamericano [*Jimmy Carter*](#). Fue uno de los primeros pacientes tratados con [*Pembrolizumab*](#) (*Keytruda*®), otro fármaco perteneciente al grupo de los «inhibidores de checkpoint».

Los fármacos, *Ipilimumab* y *Nivolumab*, tienen graves efectos adversos «de grupo» («[inhibidores de checkpoint](#)»), algunos potencialmente mortales. La *yatrogenia* de los tratamientos motivó el abandono del

20% de los pacientes. Muchos sufrieron cefaleas importantes; dos desarrollaron encefalitis (inflamación del cerebro); y uno falleció por inflamación cardíaca (miocarditis).

Cuando los melanomas se diagnostican en sus estadios iniciales, se pueden curar quirúrgicamente. Sin embargo, entre un 10 y un 15% de los diagnósticos «de novo» el cáncer ya se ha extendido a otros órganos (cerebro, pulmón, hígado). Uno de cada tres melanomas avanzados han evolucionado dando lugar a metástasis cerebrales. Alrededor del 75% de los pacientes que fallecen por melanoma han desarrollado metástasis cerebrales.

Hasta hace poco tiempo, los cánceres con metástasis cerebrales no se trataban, con el argumento de que la mayoría de los [quimioterápicos](#) no atraviesan la barrera hemática cerebral, de tal suerte que las concentraciones del medicamento en el cerebro eran insuficientes para lograr beneficio terapéutico discernible.

La [inmunoterapia](#) «delega» la actividad anticancerosa en las propias [células T](#) del paciente que sí penetran en el tejido cerebral.

El estudio se desarrolló entre febrero de 2015 y junio de 2017. En un principio solo se incluyeron pacientes con metástasis cerebrales que no hubieran manifestado todavía síntomas neurológicos.

Muchos pacientes tenían 1 o 2 metástasis cerebrales; 22 tenían tres o más. Algunos pacientes habían sido tratados con otros medicamentos antineoplásicos y/o radiación.

A mitad del estudio se admitieron pacientes con sintomatología neurológica. Los resultados de este grupo todavía no se han hecho públicos (agosto 2018).

En este estudio fase 2 los pacientes recibieron cuatro dosis trisemanales *Nivolumab* (1mg/Kg de peso corporal) e *Ipilimumab*

(3mg/Kg). A partir del 4º ciclo de tratamiento conjunto, los pacientes continuaron en régimen de monoterapia con *Nivolumab* a dosis de 3mg/Kg, bisemanalmente hasta un máximo de 24 meses, toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad.

El «punto final» del estudio fue el «beneficio intracraneal», definido según varios criterios: (1) porcentaje de pacientes que se mantuvieron estables durante al menos 1 semestre, o lograron una remisión, parcial o total, de su melanoma *metastásico*.

El seguimiento promedio de los 94 pacientes fue de 14 meses. El beneficio clínico (criterio: estabilización o remisión, parcial o total, del proceso *melanómico*) fue del 57% (95% de intervalo de confianza). La remisión fue total en el 26%; y parcial en el 30% de los pacientes.

En un 56% de los enfermos el tratamiento también fue efectivo frente al desarrollo de metástasis en otros lugares del organismo. La supervivencia al cabo de 1 año fue del 81,5%.

Los oncólogos intentan ahora mejorar los índices de respuesta asociando la terapia combinada (*Ipilimumab* y *Nivolumab*) con radioterapia.

Zaragoza, a 28 de agosto de 2018

Dr. José Manuel López Tricas

Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria

Farmacia Las Fuentes

Zaragoza