

Melanoma al día.

La investigación de la Inmunoterapia para el tratamiento del Melanoma avanzado está aumentando rápidamente, ya son varios los fármacos aprobados para su uso y otros tantos que continúan en fases de estudios, con resultados prometedores.

Hoy les queremos hablar del **Pembrolizumab** un fármaco que bloquea a la PD-1 o DP I-1.

Las células del melanoma pueden utilizar otras vías naturales en el cuerpo para evitar ser detectadas y destruidas por el sistema inmunológico. Por ejemplo, ellas a menudo tienen una proteína llamada PD-L1 en sus superficies que les ayuda a evadir el sistema inmunológico.

Los nuevos medicamentos que bloquean la proteína PD-L1, o la proteína PD-1 correspondiente en las células T, pueden ayudar al sistema inmunológico a reconocer las células del melanoma y atacarlas.

En estudios preliminares, medicamentos que bloquean a estas proteínas, tal como **nivolumab** y **lambrolizumab**, han reducido el tamaño de tumores en alrededor de un tercio de las personas con melanomas, lo que es mejor que la mayoría de los resultados vistos con **ipilimumab**. Tal parece que estos medicamentos también causan menos efectos secundarios graves, y hasta el momento muchas de las respuestas tumorales han sido de larga duración.

Pembrolizumab funciona en melanoma después de ipilimumab

La investigación del inhibidor del receptor PD -1 (muerte programada) pembrolizumab (MK-3475, Merck & Co), ha producido resultados en el tratamiento del melanoma avanzado que se han descrito como "Impresionantes", también se ha demostrado que funciona en pacientes con enfermedad avanzada que han dejado de responder a ipilimumab (Yervoy). El uso de pembrolizumab en esta población de pacientes que actualmente tienen pocas opciones terapéuticas, podría ser la primera indicación aprobada para este producto.

Se ha hecho una solicitud de aprobación **pembrolizumab** a la FDA (Food and Drug Administration) para su uso en pacientes con melanoma avanzado, previamente tratados con ipilimumab .

Los resultados que muestran eficacia de este tratamiento en esta población de pacientes con Melanoma Maligno refractaria ipilimumab. Fueron publicados en la edición del mes julio 2014 The Lancet. (Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial)

Estos resultados "son otro avance importante en el panorama de la rápida evolución de la inmunoterapia del cáncer, y se suman a la creciente literatura sobre el potencial del bloqueo del receptor-1 PD para mejorar la respuesta en pacientes con melanoma. (**nivolumab** y **lambrolizumab**)

Pembrolizumab es uno de los pocos inhibidores del recepto-1 DP, en investigación que ha mostrado resultados muy prometedores en melanoma metastásico y también están siendo investigados otros tipos de cáncer particularmente en Cáncer de pulmón.

Otros productos que incluyen **nivolumab**, (recientemente aprobado en Japón) para el uso en el melanoma, y también **MPDL-3280^a**, y **MED14736**

Resultados en pacientes reractarios.

Los resultados del **pembrolizumab** en melanoma refractario provienen de una cohorte de expansión del estudio de fase 1 CONFERENCIA-001, **que fue financiado por el fabricante (Merck & Co)**. Este estudio reclutó inicialmente 135 pacientes con melanoma refractario y 48 pacientes que habían sido tratados con ipilimumab. Los alentadores resultados se publicaron el año pasado (N Engl J Med 2013;. 369:134-144), Lo que llevó a investigadores a ampliar el estudio.

La expansión de la cohorte está siendo reportada por un grupo internacional de investigadores dirigidos por Caroline Robert, MD, del Instituto Gustave-Roussy de París, Esta Coherte estuvo constituida por pacientes con melanoma avanzado que progresaron con ipilimumab (178 pacientes incluidos, 173 tratados). Esta cohorte incluyó a 31 pacientes (18%) que dieron positivo para las mutaciones de BRAF, y que también había sido también sido tratados con un inhibidor de BRAF **dabrafenib**; y **vemurafenib** o un inhibidor de MEK **trametinib**; o ambos. Pacientes que actualmente no tienen ningun tratamiento eficaz.

Estos pacientes recibieron tratamiento con **pembrolizumab**, ya sea en una dosis de 2 mg / kg o 10 mg / kg, administrado cada 3 semanas por infusión intravenosa durante 30 minutos. El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad intolerable, o la retirada de consentimiento.

Las 2 dosis de la droga tenían una "actividad anticancerosa sustancialmente similar. Según los autores.

La tasa de respuesta global (ORR) fue del 26% para ambas dosis, y las respuestas fueron de larga duración, con un 88% de respuestas en curso en el momento del análisis, con una mediana de seguimiento de 8 meses.

Esta respuesta de larga duración es similar a lo que se ha reportado con otras inmunoterapias.

Estas inmunoterapias pueden tener también una respuesta tardía, y los estudios anteriores con **pembrolizumab** han demostrado casos en que se observó que la respuesta inicial fue después de 11 meses, y respuestas completas que ocurren a los 16 meses.

Este retraso en la respuesta puede explicar por qué en este estudio sólo había una tasa de respuesta completa de 1% en el análisis de 8 meses.

Con un seguimiento adicional, es posiblemente habrá más respuestas completas ", comentan los autores.

El método de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión de enfermedad a las 24 semanas fue del 45% para el grupo de 2 mg / kg y el 37% en el grupo mg kg / 10, y las estimaciones de supervivencia global a 1 año fueron 58% en el 2 mg grupo / kg y 63% en el grupo de 10 mg / kg.

En general, las respuestas a **pembrolizumab** en esta población de pacientes con melanoma refractario son menores que los reportados previamente con **pembrolizumab** en pacientes con melanoma sin tratamiento previo o no habían recibido previamente **ipilimumab**.

Se concluye que pembrolizumab "podría ser una opción de tratamiento eficaz para los pacientes con **melanoma avanzado-ipilimumab refractario**, una población para los cuales hay pocas opciones de tratamiento eficaces."

Se añade que los últimos resultados confirman que la inhibición de DP-1 es un enfoque terapéutico distinto al del bloqueo de CTLA-4 (el mecanismo de acción de ipilimumab), "La falta de efecto duradero con ipilimumab no parece impedir que se benefician de la posterior uso de bloqueo PD-1, lo que demuestra el potencial de no resistencia cruzada de estas terapias inmunológicas para mejorar los resultados en pacientes con melanoma metastásico.

Pequeño subgrupo de BRAF-mutante

Los investigadores señalan que para el pequeño subgrupo (18%) de los pacientes sin respuesta al ipilimumab y que también tenía melanoma

BRAF-mutante y previamente habían sido tratados con BRAF y / o inhibidores de MEK, la tasa de respuesta parecía ser menor que la observada en el resto de la cohorte.

La ORR fue del 19% en el subgrupo-BRAF mutante en comparación con 28% en el resto de los pacientes. Sin embargo, señalan que los intervalos de confianza del 95% para estos subgrupos se superponían, estos resultados deben ser interpretados con cautela.

Pembrolizumab fue "generalmente bien tolerado", y los perfiles de seguridad fueron similares para las 2 dosis, reporta la Dra.. Robert y colaboradores..

Los eventos adversos de cualquier grado *más comunes* relacionados con el fármaco fueron fatiga, prurito y sarpullido. Efectos adversos grado 3 o 4 que se consideran relacionados con el medicamento ocurrieron en 3 pacientes, y se incluyen: la hepatitis autoinmune, erupción maculopapular, y pancreatitis.

Además, efectos adversos grado 3 y 4 que se considero de "interés especial" q pueden estar relacionadas con la droga incluyen: diarrea, hipofisitis, neumonitis y erupción cutánea. En total, 4 pacientes abandonaron el tratamiento debido a estos efectos adversos.

Continúan las investigaciones y con ellos las esperanzas de una mejor terapia para los pacientes con Melanoma avanzado.

*Dra. Hilda Ramos Zerpa.
Dr. Wilmer E Ramos Zerpa.*