

Inmunoterapia en melanoma con metástasis cerebrales

Laura Labajo Montero

Turajlic S., Larkin J. New England Journal of Medicine 2018;379(8):789
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=30134137>

Históricamente, el pronóstico medio para los pacientes con metástasis del sistema nervioso central (SNC) por melanoma ha sido infausto, reflejando la historia natural de una enfermedad en la que el tratamiento sistémico ha tenido un efecto insignificante. Algunas terapias locales, como la cirugía y radioterapia, pueden paliar los síntomas en pacientes seleccionados, pero los resultados, en particular en pacientes con metástasis múltiples tratadas con radioterapia de todo el cerebro, a menudo son pobres. Además, el compromiso del sistema nervioso central causa frecuentemente discapacidad funcional, y el uso de altas dosis de glucocorticoides para aliviar el edema añade más iatrogenia.

Los pacientes con patología del SNC por lo general han sido excluidos de los ensayos clínicos de nuevos medicamentos. Las mejoras en la comprensión de la biología del melanoma han producido múltiples efectos terapéuticos en la última década, con un aumento del número de medicamentos que se ha demostrado que prolongan la supervivencia en pacientes con melanoma avanzado. En general, estos medicamentos se dividen en dos grupos: primero, los inhibidores de pequeñas moléculas que dirigen la vía del MAP quinasa en el 40% de los casos de melanomas con mutaciones activadoras del BRAF; y segundo, los inhibidores del punto de control inmunológico que desencadenan la respuesta de inmunidad antitumoral previamente suprimida. Desafortunadamente, sin embargo, en los últimos 10 años ha sido escaso el número de ensayos clínicos que han incluido pacientes con patología del SNC.

En este contexto, Tawbi y sus colaboradores presentan en el artículo analizado un estudio de la combinación de ipilimumab y nivolumab en 94 pacientes con metástasis cerebrales asintomáticas por melanoma. Se excluyeron del estudio a los pacientes con enfermedad leptomeníngea, aquellos con metástasis de más de 3 cm de diámetro y los que recibían tratamiento con glucocorticoides. La tasa de beneficio clínico intracraneal fue concordante con la tasa de beneficio extracraneal (57% y 56%, respectivamente), con el 90% de las respuestas en curso en una duración mediana relativamente corta del seguimiento de 14 meses. La duración del seguimiento es importante para estudios de inhibidores de puntos de control, ya que la meseta de la curva de supervivencia empieza en aproximadamente 3 años.

A pesar de que se trata de un proyecto relativamente pequeño y no aleatorizado, los datos presentados parecen relevantes para la práctica clínica, dado el alto nivel de tasa de respuesta, tiempo de respuesta rápido y perfil manejable de efectos secundarios. Por lo tanto, se sugiere que este régimen sea considerado como terapia de primera línea para todos los pacientes con metástasis cerebrales que cumplen los criterios de inclusión para este estudio. Y aunque es necesario mantener la cautela hasta que se tengan datos de todos los grupos, hay criterios para apoyar que los resultados podrían ser extrapolables también a las poblaciones de alto riesgo

que fueron excluidas del estudio. Otra cuestión importante tiene que ver con el papel de la radioterapia, especialmente la radiocirugía estereotáctica, que deberá ser abordada por un ensayo aleatorio de inmunoterapia con o sin radiocirugía en pacientes apropiados.

La mayor relevancia de estos datos es que los inmunomoduladores pueden ser tan eficaces para las metástasis del SNC como para las metástasis extracraneales del melanoma. Se recomendaría, por tanto, promover ensayos clínicos más potentes que incluyeran pacientes con metástasis cerebrales, no sólo de melanoma sino de otros tumores, como de riñón, pulmón y otros en los cuales estén activos los inhibidores de los puntos de control celular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, et al. Combined nivolumab and ipilimumab in melanoma metastatic to the brain. *N Engl J Med* 2018; 379: 722-30.
2. Sampson JH, Carter JH Jr, Friedman AH, Seigler HF. Demographics, prognosis, and therapy in 702 patients with brain metastases from malignant melanoma. *J Neurosurg* 1998; 88: 11-20.
3. Gray-Schopfer V, Wellbrock C, Marais R. Melanoma biology and new targeted therapy. *Nature* 2007; 445: 851-7.
4. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 252-64.
5. Ugurel S, Röhm J, Ascierto PA, et al. Survival of patients with advanced metastatic melanoma: the impact of novel therapies — update 2017. *Eur J Cancer* 2017; 83: 247-57.
6. Davies MA, Saiag P, Robert C, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 863-73.