



TRABAJO FIN DE GRADO

**NUEVAS TERAPIAS DE TRATAMIENTO
FARMACOLÓGICO EN MELANOMA.**

GRADO EN FARMACIA

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ – CAMPUS SANT JOAN D’
ALACANT**

ÁREA: INMUNOLOGÍA.

Autora: María Quijada Juan

Tutor/a: Esther Caparrós Cayuela/ Rubén Francés Guarinos.

ÍNDICE

1. ABREVIATURAS	3
2. RESUMEN	4
3. INTRODUCCIÓN	6
3.1. HISTORIA DEL SISTEMA INMUNE.....	6
3.2. COMPONENTES DEL SISTEMA INMUNE.....	7
3.3. SISTEMA INMUNITARIO Y CÁNCER: RESPUESTA ANTITUMORAL.....	13
3.4. MELANOMA	17
4. OBJETIVOS	22
5. METODOLOGÍA	23
6. RESULTADOS Y DISCUSIONES	25
6.1. MUTACIONES EN CÉLULAS MELANOCÍTICAS	25
6.2. INMUNOTERAPIA.....	27
6.3. QUIMIOTERAPIA CONVENCIONAL	28
6.4. COMPARACIÓN DE AMBAS TERAPIA	29
7. CONCLUSIONES	33
8. BIBLIOGRAFÍA	34

1. ABREVIATURAS

- NK: Células Natural Killer.
- L-T: Linfocito T
- TNF: Factor de necrosis tumoral.
- IFN- α : Interferón alfa
- IFN- β : Interferón beta
- IFN- γ : Interferón gamma
- IL: Interleucina
- IL-1: Interleucina 1
- IL-2: Interleucina 2
- IL-3: Interleucina 3
- IL-5: Interleucina 5
- IL-6: Interleucina 6
- IL-9: Interleucina 9
- IL-13: Interleucina 13
- IL-17: Interleucina 17
- IL-22: Interleucina 22
- PAMP: Pathogen Associated Molecular Patterns.
- DAMP: Damage Associated Molecular Patterns.
- CTL: Linfocito T citotóxico efector.
- ILC1: Células linfoides innatas 1
- ILC2: Células linfoides innatas 2
- ILC3: Células linfoides innatas 3
- KIR: Killer Inhibitory Receptor, Receptor Inhibidor de citotoxicidad.
- MHC: Complejo mayor de histocompatibilidad.
- DC: Células dendríticas.
- BRAF: Oncogén viral del sarcoma murino B.
- MAPK: Vía de la proteína Quinasa activada por mitógeno.
- PD-1: Programmed Death-ligand.

2. RESUMEN

Nuestro organismo está preparado para generar una respuesta ante cualquier agresión externa o interna. Para ello contamos con el Sistema Inmune que se diferencia entre dos tipos de respuestas, la innata y la adaptativa. El sistema inmune adaptativo parece ser fundamental para batallar contra las agresiones internas que se producen en nuestro cuerpo por nuestras propias células. Estas agresiones vienen dadas por células que por mutaciones se dividen de manera incontrolada, generando daño en el tejido, estas células adquieren el nombre de células tumorales. El sistema inmune adaptativo presenta una serie de receptores específicos que al contacto con las células tumorales son capaces de generar una respuesta que desencadena la activación de células como L-T, macrófagos y NK, por eso en la actualidad se buscan terapias orientadas a generar una respuesta inmunomoduladora.

El cáncer cutáneo, en concreto el melanoma, viene influenciado por factores genéticos y ambientales. Las mutaciones más comunes son las de tipo BRAF, siendo las más frecuente BRAF^{V600}. Las “terapias objetivo” van destinadas a este tipo de mutaciones y en la última década se han aprobado fármacos cuyo objetivo es competir con las mutaciones (Vemurafenib) o estimular una respuesta de activación de células inmunes (Ipilimumab).

Por eso genera controversia saber si en la actualidad las terapias que se han utilizado comúnmente como es la quimioterapia generan una mejor respuesta en la población comparándolas con los novedosos fármacos. En diferentes estudios recientes realizados por McArthur⁸, Robert, C¹⁰, Ribas A¹¹ puede verse como la utilización de estas nuevas terapias presentan una mayor supervivencia global y supervivencia libre de progresión, por ello se ha pensado en seguir estudiando nuevas combinaciones entre ellos para ver si en un futuro remite de una manera más pronunciada la enfermedad.

ABSTRACT

Our body is prepared to generate a response to any external or internal aggressions. For this, we have the Immune System which is differentiated by two types of responses, innate and adaptive. The adaptive immune system seems to be essential to fight against the internal aggressions which occur in our body by our own cells. These aggressions are caused by cells that, though mutations are divided uncontrollably, causing tissue damage; these cells acquire the tumor cells name. The adaptive immune system has a number of specific receptors that, when they get in contact with tumor cells, are able to generate a response that triggers the activation of cells such as L-T, macrophages and NK., that is why nowadays therapies oriented to produce immunomodulatory response are being sought.

Skin cancer, specifically melanoma is influenced by genetic and environmental factors. The most common mutations are those of the BRAF type, being the most frequent BRAF^{V600}. The “target therapies” are designed for this type of mutations and, in the last decade, drugs have been approved in order to compete with the mutations (Vemurafenib) or stimulate an immune cell activation response (Ipilimumab).

That is why it is controversial to know if at present the therapies that have been commonly used such as chemotherapy generate a better response in the population compared to the novel drugs. In different recent studies carried out by McArthur⁸, Robert, C.¹⁰ y Ribas, A.¹¹ It can be seen how the use of these new therapies has a greater overall survival and progression-free survival, for this reason it has been thought to continue studying new combinations between them to see if in a future the disease remits in a more pronounced way.

3. INTRODUCCIÓN

3.1. Historia del Sistema Inmune.

El término inmunidad proviene de “*immunis*” que viene del latín, integrado por “*im*” que denota negación y la terminación “*munus*” que significa servicio. Antiguamente era utilizado por los romanos, se refería a la protección frente a procesos legales de la cual disfrutaban los senadores romanos mientras ejercían su cargo, pero posteriormente ha ido adaptándose a otros conceptos como protección frente a enfermedades infecciosas y respuesta específica de un organismo a la acción de los antígenos.

Desde los años sesenta se ha avanzado mucho con respecto al conocimiento del sistema inmunitario, el progreso en campos como la inmunoquímica, el método del ADN recombinante y creación de animales con modificaciones genéticas entre otras han ayudado a que hoy en día se puedan explicar fenómenos inmunitarios que antes eran incomprensibles para el ojo humano. En los noventa se experimentó un auge de tratamientos dirigidos a virus y patógenos llamados “componentes” que se basan en la ciencia básica que ayudaron a la disminución de enfermedades incluso a la erradicación de muchas de ellas.

ENFERMEDAD	NÚMERO MÁX DE CASOS/AÑO	NÚMERO DE CASOS EN 2014	CAMBIO PORCENTUAL
Difteria	206.939 (1921)	0	-99,99
Sarampión	894.134 (1941)	669	-99,93
Parotiditis	152.209 (1968)	737	-99,51
Tos ferina	265.269 (1934)	10.631	-95,99
Poliomielitis (paralítica)	21.269 (1952)	0	-100
Rubéola	57.686 (1969)	2	-99,99
Tétanos	1.560 (1923)	8	-99,48
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo B	~20.000	34	-99,83
Hepatitis B	26.611 (1985)	1.098	-95,87

Tabla 1: Comparación incidencia de enfermedades entre siglo XX y XXI. Fuente: Libro: *Inmunología celular y molecular*; novena edición, Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, Shiv Pillai¹⁹

3.2. Componentes del Sistema Inmune

El sistema inmune está compuesto por un conjunto de células y moléculas las cuales son responsables de generar una respuesta frente a cualquier agresión externa o interna. La respuesta inmune está mediada por respuestas que produce nuestro organismo de una manera ordenada y en cadena, estas respuestas poseen el nombre de sistema inmune innato y sistema inmune adaptativo:

- **Sistema inmune innato:** También llamado inmunidad natural o primera defensa, se piensa que es la parte más antigua del sistema inmunitario y que evolucionó junto a los microorganismos para proteger a todos los organismos multicelulares de las infecciones. Se ha descubierto que existen similitudes entre organismos que presentan ciertos vegetales con los componentes de este tipo de inmunidad (ej.: defensinas), lo que ha llevado a pensar que apareció antes que nuestros ancestros.

Es inespecífico y tiene tanto componentes celulares como bioquímicos. Posee una respuesta antígeno-independiente, es decir, no importa el tipo de antígeno ya que el proceso es el mismo y su respuesta es esencial para los microorganismos en las primeras horas de contacto. La respuesta es de tipo inmediata y no produce memoria.

Presenta diferentes componentes que ayudan a la protección del sistema como:

- Las barreras específicas y químicas cuyos elementos son la piel y las mucosas: forman un muro entre el entorno interior y el exterior generando sustancias que dificultan el acceso al interior. La protección de la piel es prácticamente física, las células epiteliales se unen entre sí para formar una barrera por lo que bloquean el paso de los patógenos, y el moco, es una secreción viscosa que dificulta el paso de los microorganismos por las glicoproteínas que contiene, llamadas mucinas, que mediante su acción ciliar facilitan la eliminación de éstos. Existen dos tipos de familias: las defensinas producidas por las células epiteliales de las mucosas y leucocitos como neutrófilos, linfocitos citolíticos

naturales y los linfocitos T citotóxicos (CTL), y las catelicidina producidas por neutrófilos y células epiteliales de la barrera en la piel.

- Como barrera también participan las células fagocíticas (neutrófilos y macrófagos), con un papel esencial en la respuesta del sistema inmune; de hecho, muchas veces los pacientes enfermos de cáncer presentan un bajo número de neutrófilos sanguíneos y es originado por cánceres de la médula ósea, la quimioterapia o radioterapia.
- Las células dendríticas contribuyen también a la barrera protectora del sistema inmune, almacenan numerosos receptores de reconocimiento del patrón para los PAMP y los DAMP, también ayudan a la activación de los Linfocitos T.
- Los Mastocitos son considerados células centinelas que se encuentran en tejidos epiteliales, en el mucoso y en el conjuntivo, que secretan de manera rápida citocinas proinflamatorias y mediadores de la inflamación cuando son activados.
- Los linfocitos naturales (Natural Killer) pueden considerarse también como la primera ILC. Su principal función es matar a las células enfermas sin diferenciar, secretan IFN- γ para activar a los macrófagos y se encuentran en la sangre y en el bazo constituyendo de un 5-15% del total de las células mononucleares. Las NK utilizan receptores originados por el ADN en línea germinal para poder hacer un cribado de las células que están enfermas y las que no. Cuando las NK se activan se libera mediante el proceso de exocitosis unas proteínas llamada perforina que facilita la entrada de otras proteínas (granzimas) a la célula diana. Las granzimas inician una serie de respuestas en cadena que finalmente acaba con la muerte celular.
- También contribuyen proteínas sanguíneas y las citocinas; son células procedentes de la médula ósea, se denominan células linfoides porque no expresan receptores para el antígeno como los linfocitos. Existen varios subgrupos que afloran del mismo precedente linfocítico que originan los llamados Linfocitos T y Linfocitos B y aunque no se conoce como se desarrollan se sabe que existen tres ramas de formación que originan las diferentes citocinas, entre las precursoras se encuentran las ILC1 ILC2 e ILC3. La ILC1 elabora IFN- γ , importante para la defensa de microorganismos

intracelulares, la ILC2 produce IL-5, IL-9 e IL-13 y actúan frente a parásitos helmintos y ayudan a la defensa de reacciones alérgicas. Las ILC3 producen IL-22 y/o IL-17 al encontrarse en las mucosas son eficaces contra hongos y bacterias extracelulares.

Muchas de las células nombradas anteriormente están presentes en la totalidad de los tejidos y así pueden estar en alerta ante cualquier peligro y dar la voz de alarma. Las reacciones principales de este tipo de inmunidad son la inflamación y el bloqueo. La inflamación es el proceso por el cual los fagocitos y leucocitos llegan al lugar de la lesión y son activados para eliminar todo aquello que ocasione daño al organismo, también se puede ocasionar por la reacción a las células muertas o dañadas y la acumulación de los desechos que estas proporcionan. El bloqueo consiste en impedir la replicación celular de aquellas células que estén infectadas por virus y la eliminación de las mismas.

El reconocimiento celular ha ido evolucionando, como he mencionado anteriormente, con el paso de los años de este modo hace casi imposible que éste se quede obsoleto y tengamos una mayor pantalla protectora. Mayoritariamente los microorganismos que activan este tipo de inmunidad comparten los mismos *“patrones moleculares asociados a microorganismos patógenos (PAMP)”*, este tipo de estructuras están compuestas de ácidos nucleicos característico de este tipo de microorganismos. También son capaces de reconocer moléculas endógenas que secretan células dañadas o que están en proceso de muerte celular, para ello utiliza una serie de sustancias llamadas *“patrones moleculares asociados a la lesión (DAMP)”*. Este tipo de patrones suele expresarse en la superficie de las vesículas fagocíticas o en el citosol de otras células y en lugares donde generalmente la exposición a microorganismos es mayor. Cuando estos receptores reconocen al receptor del antígeno comienzan a tener una serie de respuestas que activan señales en cadena que promueven la función proinflamatoria y antimicrobiana. La mayoría de estos receptores se expresan en las células dendríticas y los macrófagos, de ahí su importancia y relevancia en el papel que ejercen en este tipo de inmunidad.

- **Sistema inmune adaptativo:** Es la parte más específica y al igual que el innato presenta componentes humorales y celulares. Su respuesta está mediada por linfocitos y sus productos. Muestra varias características únicas y fundamentales que refleja la gran diferencia entre la inmunidad innata y la adaptativa:
 - Especificidad y diversidad: Existe una gran diversidad de antígenos compuestos por epítomos o determinantes, la parte que se expone al linfocito. Los linfocitos son capaces de reconocer estas partes y responder de manera efectiva. El antígeno se une a la célula de clon preexistente y la activa, de esta manera se produce la proliferación de células específicas contra ese antígeno, este fenómeno se denomina expansión clonal.
 - Memoria: Tiene la capacidad de generar una respuesta a la segunda exposición más rápida, de mayor dimensión y más amplia que la primera vez ya que la primera vez que un antígeno entra en contacto con el linfocito, este crea memoria por lo que pasaría directamente a la fase dos y no a la de contacto.
 - Falta de reactividad frente a lo propio: Es decir, tiene una tolerancia hacia nuestros componentes que se conserva mediante ciertos mecanismos. En algunas ocasiones existen ciertas anomalías en el mantenimiento de la tolerancia frente a nuestras células lo que da lugar a trastornos denominados enfermedades autoinmunes.

Sucede en diferentes fases para así lograr la especificidad que se requiere ya que en este caso la respuesta debe ser mayor y más determinante por el tipo de antígeno, la magnitud y/o capacidades de este. La primera fase consiste en la interacción célula-antígeno donde se produce el reconocimiento de éste, el linfocito guarda la información del antígeno y crea un recuerdo. La segunda fase reside en la activación linfocitaria donde la célula al reconocer el antígeno produce una diferenciación celular, expansión clonal.

Existen varios tipos de inmunidad adaptativa:

- Inmunidad adaptativa humoral: la conforman principalmente los anticuerpos producidos por las células plasmáticas que derivan de linfocitos B, estos anticuerpos reconocen antígenos microbianos, neutralizan a los microorganismos, estimulan la respuesta efectora según el tipo de anticuerpo. Es la principal defensa frente a microorganismos extracelulares y sus toxinas.
- Inmunidad adaptativa celular: Aquí participan los linfocitos T que actúan de una manera útil contra los patógenos intracelulares que sobreviven e infectan a las células de nuestro organismo.

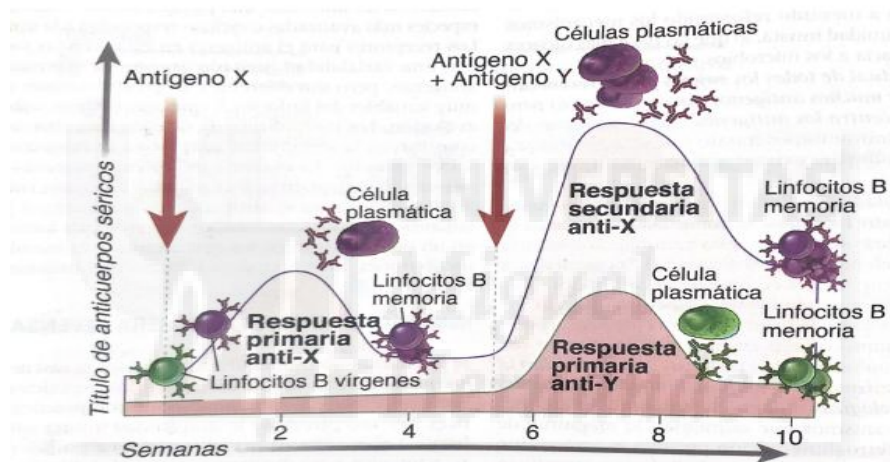


Imagen 1: Especificidad, memoria y contención de las respuestas inmunitaria adaptativa. Libro: *Inmunología celular y molecular*; novena edición, Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, Shiv Pillai.¹⁹

COMPONENTES	INNATA	ADAPTATIVA
Barreras celulares y químicas	Piel, epitelio de la mucosa; moléculas antimicrobianas	Linfocitos en epitelio; anticuerpos secretados en superficies epiteliales.
Proteínas Sanguíneas	Complemento, varias lectinas y aglutininas.	Anticuerpos
Células	Fagocitos (macrófagos, neutrófilos), células dendríticas, linfocitos citotóxicos naturales, mastocitos, células linfocíticas innatas.	Linfocitos
CARACTERISTICAS	Resistencia no mejorada por la reinfección.	Resistencia mejorada por la reinfección.

Tabla 2: Principales diferencias entre las distintas inmunidades. Libro: *Inmunología celular y molecular*; novena edición, Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, Shiv Pillai.¹⁹

Existe una relación entre ambas inmunidades, la innata establece la primera señal de alarma frente a un peligro que a su vez estimula la respuesta adaptativa. Al mismo tiempo, la adaptativa actúa como refuerzo en muchas ocasiones sobre la inmunidad innata aumentando así la eficacia.

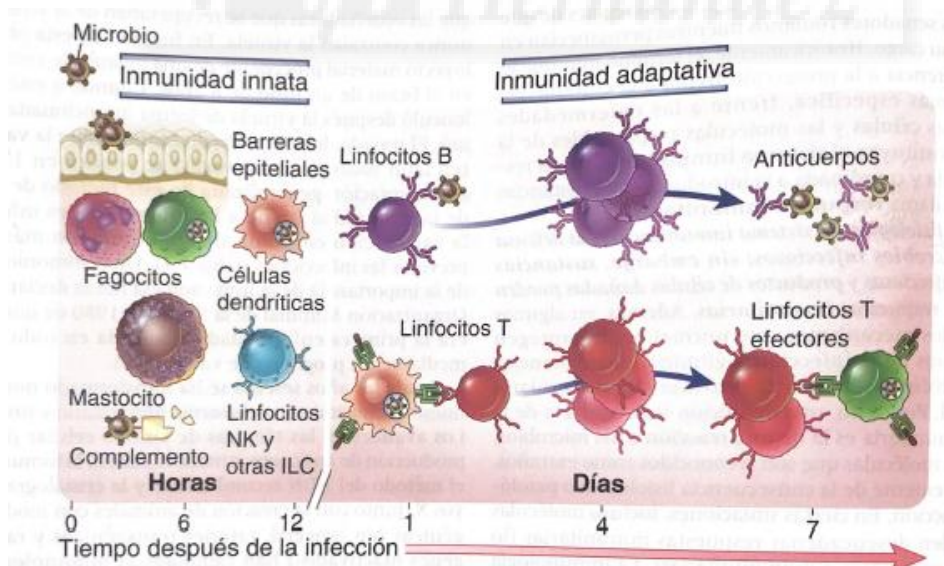


Imagen 2: Diferencias entre los dos tipos de inmunidades. Libro: *Inmunología celular y molecular*; novena edición, Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, Shiv Pillai.¹⁹

Nuestro sistema inmune está preparado para sortear patógenos extraños procedentes del exterior pero no suele reaccionar contra los antígenos y tejidos propios, esta falta de reconocimiento de lo propio se debe a tres mecanismos principales: 1) Las células propias no fabrican ligandos para los receptores de inmunidad innata, 2) Los receptores se encuentran en compartimentos donde no pueden encontrarse con moléculas del hospedador y 3) Las proteínas reguladoras de las células normales impiden la activación del sistema inmune innato.

En múltiples ocasiones las células del sistema inmunitario se enfrentan a cambios patológicos en el propio organismo. Es decir, células propias que crecen de manera irregular y que afectan al buen funcionamiento del sistema, como es el caso de las células tumorales.

3.3. Sistema inmunitario y cáncer: respuesta antitumoral.

Las células cancerosas son la manera más representativa de estas mutaciones celulares. Estas células se dividen de manera repetida y de forma regular con el fin de sustituir a las células muertas o que ya no están en condiciones de seguir manteniendo la integridad y el buen funcionamiento.

El cáncer se ha convertido en un problema difícil de solucionar, la complejidad de generación de una respuesta dirigida hacia células propias, por parte del sistema inmunitario, y la complejidad de dar un tratamiento sin debilitar al sistema inmune. La mortalidad de los tumores malignos ha ido aumentando tanto en niños como en adultos con el paso de los años por diversos factores como el aumento de la esperanza de vida, hábitos alimentarios y el cambio climático entre otros. Se produce por una elevada tasa de diferenciación celular sin control de los tejidos normales, lo que produce un daño funcional muchas veces irreparable. Las células cancerosas evaden a la muerte apoptósica, y a su vez, tienen una alta facilidad para ocupar otros tejidos alejados del origen de la lesión.

Para que las células puedan dividirse de manera ordenada existen una serie de rigurosos pasos de mecanismos de control que indican a la célula cuando debe iniciar la replicación y cuando debe concluir. Cuando alguno de estos pasos falla, la célula anómala sufre apoptosis, de no ser así comenzaría a formarse grupos de células que formarían nódulos y posteriormente tumores. Existen respuestas inmunitarias estimuladas por los tumores que ayudan al control y a la no proliferación de estas células. Macfarlane Burnet¹⁹ propuso la teoría de la vigilancia inmunitaria o inmunovigilancia, que defiende que el sistema inmune es capaz de detectar a las células cancerosas y prevenir su reproducción. Las pruebas clínicas indican que las células como los linfocitos T, especialmente los linfocitos T citotóxicos CD8⁺, macrófagos y NK son los encargados del control en la transformación tumoral. A mediados del siglo XX los cirujanos se dieron cuenta de la aparición de células linfoides en la extirpación de tumores mamarios, lo que indicaba la presencia del sistema inmune en estos procesos, aunque no son una barrera total ya que investigadores coinciden en que las alteraciones del sistema inmune tienen que ver con la fase en la que se encuentre la enfermedad. El sistema inmune tiene dos opciones, bien inhibir el desarrollo celular tumoral no controlado, o bien aceptar a las células como si fueran del organismo y pasar por alto su mutación. Muchas células tumorales escapan de ser atacadas por exhibir una gran variedad antigénica que no favorece la respuesta inmune.

Ambas inmunidades están implicadas en la protección frente a tumores, la inmunidad innata utiliza receptores de la línea germinal que no están reorganizados por lo que no tiene una defensa específica contra estas células tumorales. Esta respuesta depende de la interacción con los receptores; y dentro de esta inmunidad las células encargadas de contactar con las células mutadas son las NK. Estas células elaboran IL-2, IFN- γ , TNF, IL-12, GM-CSF y quimioquinas como IL-8. Los KIR reconocen MHC-I por lo que las células NK son capaces de reconocer que faltan moléculas MHC-I que se pierden de la superficie de las células cancerosas. En cuanto a la inmunidad adaptativa, las DCs son muy eficientes en la activación de las células T, y capaces de activar una respuesta T específica de un antígeno tumoral.

El cáncer es la segunda causa de muerte después de las enfermedades circulatorias. Según REDECAN, en 2016 tres de cada diez muertes y dos de cada diez mujeres fueron causadas por el cáncer. Aunque cada tipo de cáncer muestra un comportamiento diferente ya que algunos muestran una estabilidad, otros han aumentado o disminuido. Para poder establecer una magnitud se necesitan conocer las tasas de los enfermos afectados y el riesgo de padecerlo, y esta incidencia se puede saber gracias a los registros poblacionales. A través de los datos recogidos sobre la población de todas las provincias se ha establecido una estimación para el año 2019 de 277.234 de enfermos de los cuales 161.064 son hombres y 116.170 mujeres. El tumor más frecuente en la población es el de colon y recto con un total de 44.937 nuevos casos (30.606 de colon y 14.331 de recto), le sigue el cáncer de próstata con 34.394 nuevos casos y el de mama con 32.536 casos. Si hacemos diferenciación por sexos en los hombres el más usual es el próstata, colon y recto (34.394 y 26.746); en las mujeres el más habitual es el de mama con 32.536 casos. Los hombres en España superan la tasa europea en 43 puntos, la mujeres presentan una menor tasa, es decir un 11% menos que las mujeres europeas.

TIPO TUMORAL	N	IC 95% (N)	TB	IC 95% (TB)	TAm	IC 95% (TAm)	TAe	IC 95% (TAe)	TAne	IC 95% (TAne)
Cavidad Oral y Faringe	6.049	(4.688 - 7.632)	26,3	(20,4 - 33,2)	13,5	(10,3 - 17,1)	19,3	(14,9 - 24,5)	27,0	(20,9 - 34,1)
Esófago	1.936	(1.721 - 2.176)	8,4	(7,5 - 9,5)	4,2	(3,7 - 4,7)	6,1	(5,4 - 6,8)	8,7	(7,8 - 9,8)
Estómago	4.863	(4.399 - 5.360)	21,1	(19,1 - 23,3)	9,5	(8,6 - 10,5)	14,2	(12,9 - 15,7)	22,4	(20,2 - 24,7)
Colon	18.037	(15.560 - 20.875)	78,4	(67,6 - 90,7)	34,6	(29,8 - 40,1)	52,4	(45,2 - 60,7)	84,1	(72,4 - 97,4)
Recto	8.709	(7.608 - 9.902)	37,8	(33,1 - 43,0)	18,0	(15,6 - 20,5)	26,5	(23,1 - 30,1)	39,8	(34,7 - 45,3)
Colorrectal	26.746	(24.036 - 29.824)	116,2	(104,5 - 129,6)	52,6	(47,2 - 58,6)	78,9	(70,9 - 87,9)	123,9	(111,2 - 138,3)
Hígado	4.869	(4.191 - 5.615)	21,2	(18,2 - 24,4)	10,5	(9,0 - 12,2)	15,2	(13,1 - 17,6)	22,1	(19,0 - 25,5)
Vesícula y vías biliares	1.472	(1.158 - 1.826)	6,4	(5,0 - 7,9)	2,7	(2,1 - 3,3)	4,1	(3,3 - 5,1)	6,9	(5,4 - 8,6)
Páncreas	4.276	(3.802 - 4.794)	18,6	(16,5 - 20,8)	8,4	(7,5 - 9,5)	12,7	(11,2 - 14,2)	19,8	(17,5 - 22,2)
Laringe	2.931	(2.513 - 3.391)	12,7	(10,9 - 14,7)	6,7	(5,7 - 7,9)	9,6	(8,2 - 11,1)	13,0	(11,1 - 15,0)
Pulmón	22.083	(20.230 - 24.051)	96,0	(87,9 - 104,5)	45,4	(41,5 - 49,6)	67,2	(61,5 - 73,2)	101,6	(92,9 - 110,8)
Melanoma de piel	2.514	(2.045 - 3.050)	10,9	(8,9 - 13,3)	5,7	(4,7 - 7,0)	8,0	(6,5 - 9,7)	11,2	(9,1 - 13,6)
Próstata	34.394	(27.828 - 41.584)	149,5	(121,0 - 180,8)	67,7	(53,9 - 82,8)	101,5	(81,5 - 123,3)	163,3	(131,7 - 197,8)
Testículo	1.302	(1.185 - 1.427)	5,7	(5,2 - 6,2)	5,9	(5,4 - 6,5)	6,1	(5,5 - 6,7)	5,7	(5,2 - 6,3)
Riñón (sin pelvis)	5.045	(4.409 - 5.742)	21,9	(19,2 - 25,0)	11,2	(9,8 - 12,9)	16,1	(14,0 - 18,3)	22,5	(19,7 - 25,7)
Vejiga urinaria	19.467	(17.346 - 21.745)	84,6	(75,4 - 94,5)	37,7	(33,6 - 42,3)	57,0	(50,8 - 63,7)	90,3	(80,3 - 101,0)
Encéfalo y sistema nervioso	2.258	(1.993 - 2.551)	9,8	(8,7 - 11,1)	5,8	(5,2 - 6,6)	7,6	(6,7 - 8,6)	10,1	(8,9 - 11,4)
Tiroides	1.097	(985 - 1.220)	4,8	(4,3 - 5,3)	3,2	(2,9 - 3,6)	4,0	(3,6 - 4,4)	4,7	(4,2 - 5,2)
Linfoma de Hodgkin	845	(745 - 955)	3,7	(3,3 - 4,2)	3,2	(2,8 - 3,6)	3,5	(3,1 - 4,0)	3,7	(3,3 - 4,2)
Linfomas no hodgkinianos	4.836	(4.193 - 5.544)	21,0	(18,2 - 24,1)	11,6	(10,1 - 13,3)	15,7	(13,6 - 18,0)	21,6	(18,7 - 24,8)
Mieloma	1.842	(1.537 - 2.186)	8,0	(6,7 - 9,5)	3,5	(2,9 - 4,2)	5,3	(4,5 - 6,3)	8,5	(7,1 - 10,1)
Leucemias	3.668	(3.101 - 4.314)	15,9	(13,5 - 18,7)	8,7	(7,4 - 10,1)	11,5	(9,8 - 13,4)	16,9	(14,3 - 20,0)
Otros	8.571	(7.679 - 9.529)	37,2	(33,4 - 41,4)	18,3	(16,5 - 20,2)	25,9	(23,3 - 28,8)	39,1	(35,0 - 43,6)
Todos excepto piel no mel.	161.064	(153.076 - 169.843)	700,1	(665,4 - 738,3)	336,3	(319,6 - 354,6)	489,5	(465,2 - 516,1)	743,0	(705,0 - 784,8)

TB: Tasa bruta. TAm: Tasa ajustada a la población estándar mundial. TAe: Tasa ajustada a la población estándar europea. TAne: Tasa ajustada a la nueva población estándar europea.

Imagen 3: Número de casos de cáncer en hombre en 2019. Fuente: Red Española de Registros de Cáncer.⁵

TIPO TUMORAL	N	IC 95% (N)	TB	IC 95% (TB)	TAm	IC 95% (TAm)	TAe	IC 95% (TAe)	TAne	IC 95% (TAne)
Cavidad Oral y Faringe	2.437	(2.123 - 2.770)	10,2	(8,9 - 11,6)	4,5	(3,9 - 5,1)	6,4	(5,6 - 7,3)	9,1	(7,9 - 10,3)
Esófago	417	(349 - 493)	1,7	(1,5 - 2,1)	0,7	(0,6 - 0,9)	1,0	(0,9 - 1,2)	1,5	(1,3 - 1,8)
Estómago	3.002	(2.739 - 3.280)	12,5	(11,4 - 13,7)	4,7	(4,3 - 5,1)	6,9	(6,3 - 7,6)	10,8	(9,8 - 11,7)
Colon	12.569	(10.547 - 14.907)	52,5	(44,0 - 62,2)	20,2	(17,0 - 24,0)	30,0	(25,2 - 35,5)	45,9	(38,6 - 54,4)
Recto	5.622	(4.814 - 6.510)	23,5	(20,1 - 27,2)	10,0	(8,6 - 11,7)	14,5	(12,4 - 16,8)	20,9	(17,9 - 24,2)
Colorectal	18.191	(16.014 - 20.692)	75,9	(66,8 - 86,4)	30,3	(26,7 - 34,4)	44,5	(39,3 - 50,5)	66,8	(58,9 - 75,9)
Hígado	1.630	(1.400 - 1.888)	6,8	(5,8 - 7,9)	2,4	(2,0 - 2,8)	3,6	(3,1 - 4,2)	5,9	(5,0 - 6,8)
Vesícula y vías biliares	1.401	(1.201 - 1.619)	5,8	(5,0 - 6,8)	1,8	(1,5 - 2,0)	2,8	(2,4 - 3,2)	4,8	(4,2 - 5,6)
Páncreas	3.893	(3.496 - 4.320)	16,2	(14,6 - 18,0)	5,6	(5,1 - 6,3)	8,6	(7,8 - 9,5)	14,0	(12,6 - 15,5)
Laringe	374	(311 - 445)	1,6	(1,3 - 1,9)	0,9	(0,7 - 1,1)	1,2	(1,0 - 1,4)	1,5	(1,2 - 1,8)
Pulmón	7.420	(6.826 - 8.072)	31,0	(28,5 - 33,7)	15,0	(13,7 - 16,4)	21,2	(19,4 - 23,1)	28,6	(26,3 - 31,1)
Melanoma de piel	3.691	(3031 - 4426)	15,4	(12,6 - 18,5)	8,7	(7,1 - 10,5)	11,5	(9,4 - 13,8)	14,1	(11,6 - 16,9)
Mama	32.536	(27.540 - 38.059)	135,8	(114,9 - 158,9)	72,9	(61,0 - 86,0)	98,9	(82,9 - 116,5)	123,5	(104,5 - 144,5)
Cérvix Uterino	1.987	(1.628 - 2.394)	8,3	(6,8 - 10,0)	5,3	(4,3 - 6,4)	6,8	(5,5 - 8,2)	7,7	(6,3 - 9,2)
Cuerpo Uterino	6.682	(5.618 - 7.866)	27,9	(23,5 - 32,8)	13,6	(11,3 - 16,2)	19,2	(16,0 - 22,8)	25,9	(21,7 - 30,6)
Ovario	3.548	(3.122 - 4.014)	14,8	(13,0 - 16,8)	7,6	(6,6 - 8,6)	10,4	(9,1 - 11,9)	13,5	(11,9 - 15,3)
Riñón (sin pelvis)	2.286	(1.927 - 2.685)	9,5	(8,0 - 11,2)	4,6	(3,9 - 5,5)	6,4	(5,4 - 7,5)	8,7	(7,3 - 10,2)
Vejiga urinaria	4.352	(3.328 - 5.664)	18,2	(13,9 - 23,6)	7,4	(5,6 - 9,6)	10,8	(8,2 - 14,0)	16,0	(12,3 - 20,8)
Encéfalo y sistema nervioso	2.143	(1.877 - 2.433)	8,9	(7,8 - 10,2)	4,9	(4,3 - 5,6)	6,3	(5,6 - 7,2)	8,3	(7,3 - 9,4)
Tiroides	4.081	(3.851 - 4.322)	17,0	(16,0 - 18,0)	12,0	(11,3 - 12,7)	14,7	(13,9 - 15,6)	16,3	(15,4 - 17,3)
Linfoma de Hodgkin	641	(560 - 731)	2,7	(2,4 - 3,1)	2,7	(2,3 - 3,1)	2,8	(2,4 - 3,2)	2,7	(2,4 - 3,1)
Linfomas no hodgkinianos	4.246	(3.816 - 4.711)	17,7	(15,9 - 19,7)	8,5	(7,6 - 9,4)	11,7	(10,5 - 12,9)	16,1	(14,4 - 17,8)
Mieloma	1.329	(1.090 - 1.598)	5,5	(4,5 - 6,7)	2,0	(1,7 - 2,4)	3,1	(2,5 - 3,7)	4,9	(4,0 - 5,9)
Leucemias	2.737	(2.254 - 3.290)	11,4	(9,4 - 13,7)	5,8	(4,9 - 6,9)	7,4	(6,2 - 8,8)	10,2	(8,4 - 12,2)
Otros	7.146	(6.413 - 7.926)	29,8	(26,8 - 33,1)	12,0	(10,9 - 13,2)	16,9	(15,3 - 18,6)	25,3	(22,8 - 27,9)
Todos excepto piel no mel.	116.170	(110.281 - 122.745)	484,9	(460,3 - 512,3)	233,9	(220,7 - 248,6)	323,1	(305,2 - 342,9)	436,1	(413,9 - 460,9)

TB: Tasa bruta. TAm: Tasa ajustada a la población estándar mundial. TAE: Tasa ajustada a la población estándar europea. TAne: Tasa ajustada a la nueva población estándar europea.

Imagen 4: Número de casos de cánceres en mujeres en 2019. Fuente: Red Española de Registros de Cáncer.⁵

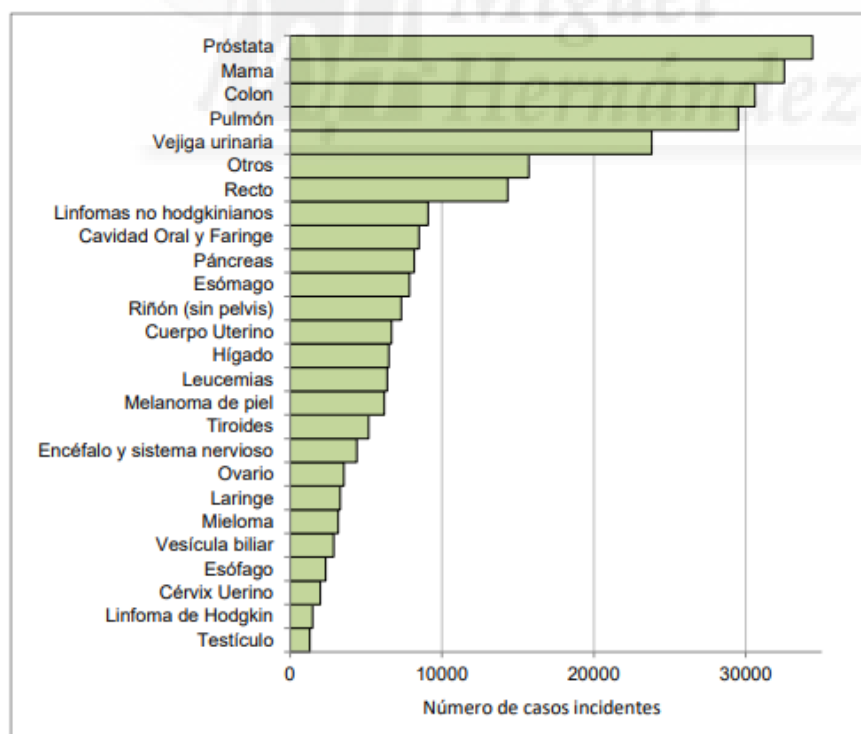


Imagen 5: Número estimado de casos de cáncer en España de ambos sexos. Fuente: Red Española de Registros de Cáncer.⁵

3.4. Melanoma

Uno de los cánceres que más se está expandiendo en estos últimos años es el cáncer de piel, más concretamente el melanoma. En el presente se según la AECC se diagnostican más de 132.000 casos de melanoma al año. Los factores de riesgo que pueden causar cáncer de piel suelen ser la exposición de forma continuada a las radiaciones ultravioletas y la herencia genética. El cambio climático también está afectando al aumento desproporcionado de este cáncer. El principal factor de riesgo es la elevada exposición a la radiación ultravioleta teniendo más riesgo las personas con rasgos caucásicos, es decir, personas con piel clara y cabellos y ojos claros. El daño que produce la radiación tanto solar como ultravioleta se va acumulando durante el paso de los años por eso existe una mayor probabilidad de sufrir este tipo de cánceres con una edad más tardía. Actualmente las cabinas bronceadoras también están suponiendo un gran problema ya que emiten radiaciones directas en poco espacio de tiempo al cuerpo humano. Tanto la edad como el género constituyen una herramienta importante para que se desarrolle este tipo de cáncer. La edad comprendida entre los 30 y los 60 años es la edad donde existe una mayor asiduidad de padecer cáncer de piel. En mujeres jóvenes destacan zonas como miembros inferiores y en hombres de más avanzada edad en el tronco, cara, cuello y hombros.

Los antecedentes familiares también juegan un papel fundamental, la herencia puede determinar si presentas un mayor riesgo o no de padecer la enfermedad, aproximadamente el 10% de las personas que sufren melanoma tienen antecedentes familiares. El padecer otras enfermedades también puede afectar a la aparición del cáncer de piel como enfermedades inmunosupresoras y enfermedades inflamatorias.

Disponemos de la capacidad de adaptación a las radiaciones UV, esta capacidad se llama fototipo. El fototipo es la cualidad que posee un tipo de piel determinado y el grado de bronceado al que puede llegar teniendo 20 veces más posibilidades las personas de raza blanca. Existen 6 fototipos:

	Acción del sol sobre la piel	Características pigmentarias
FOTOTIPO I	Presenta intensas quemaduras solares, casi no se pigmenta nunca y se descama de forma ostensible.	Personas de piel muy clara, ojos azules, pelirrojos y con pecas en la piel. No suelen estar expuestos al sol y son de color blanco-lechoso
FOTOTIPO II	Se quema fácil e intensamente, pigmenta ligeramente y descama de forma notoria.	Personas de piel clara, pelo rubio, ojos azules y pecas, cuya piel no está expuesta habitualmente al sol, es blanca.
FOTOTIPO III	Se quema moderadamente y se pigmenta correctamente.	Razas caucásicas (europeas) de piel blanca que no está expuesta habitualmente al sol.
FOTOTIPO IV	Se quema moderada o mínimamente y pigmenta con bastante facilidad y de forma inmediata al exponerse al sol.	Personas de piel morena o ligeramente amarronada, con pelo y ojos oscuros (mediterráneos, mongólicos, orientales)
FOTOTIPO V	Raramente se quema, pigmenta con facilidad e intensidad (siempre presenta reacción de pigmentación inmediata)	Personas de piel amarronada (amerindios, indostánicos, árabes e hispanos)
FOTOTIPO VI	No se quema nunca y pigmenta intensamente (siempre presentan reacción de pigmentación inmediata)	Razas negras

Imagen 6: Tipos de fototipos. Fuente: Asociación Española Contra el Cáncer.⁴

Este tipo de cáncer es más común en las mujeres que en hombre, localizándose en las extremidades (brazos y piernas) y en el tronco. Aunque la tasa de mortalidad es alta existen riesgos que determinan la gravedad de esta enfermedad. La mayoría de las mujeres (90%) y de hombres (74%) sobreviven más de 5 años, una media superior a la europea. Con los años la supervivencia ha ido mejorando, pero también el aumento de número de casos de este tipo de cáncer.

Cada año en diagnostican en todo el mundo 3 millones de casos de cáncer de piel no melanoma y 132.000 casos de cáncer de piel melanocítico. Únicamente en España en 2018 se diagnosticaron unos 21.363 casos nuevos de cáncer de piel no melanocítico.

Existen varios tipos de cáncer de piel siendo el melanoma el grado más agresivo. El carcinoma de células basales es la forma más habitual de cáncer de piel, aumentando cada año un 10%. Normalmente suele aparecer en zonas donde hay una mayor exposición al sol, cara, orejas, extremidades y tronco. Se produce por un aumento del crecimiento de las células basales, situadas en la capa más profunda de la dermis y aunque no suele dar casos de metástasis puede ser invasivo por su crecimiento lento, localizado pero progresivo. Su

aspecto suele presentarse en forma de manchas blancas, amarillas o claras con crecimiento rosas con bordes elevados, también aparecen como una protuberancia brillante que se puede confundir con un lunar normal.



Imagen 7 y 8: Diferentes expresiones del cáncer de células basales. Fuente: Skin Cancer Foundation.¹

El segundo más frecuente es el Carcinoma de Células escamosas o Espino Celular, constituye el 20-25% de los tumores malignos cutáneos aumentando en estos últimos años debido a la exposición solar. Se crean por la división excesiva de las células escamosas, queratinocitos, las células encargadas de formar la capa externa de la piel. Su aspecto varía, pueden llegar a ser desde heridas hasta lunares con bordes elevados con un fácil sangrado. Pueden estar presentes en la mayor parte del organismo, aunque predominen en las partes mayor expuestas al sol o a la luz ultravioleta. Este tipo de tumores pueden llegar a causar una metástasis a nivel ganglionar en casos más avanzados.



Imagen 9, 10 y 11: Diferentes expresiones del cáncer de células escamosas. Fuente: Skin Cancer Foundation.¹

Por último, el melanoma es el tumor con menos probabilidad de aparecer, pero con más belicosidad por lo que hay mayor probabilidad de que invada un tejido sano. Los factores de riesgo que conllevan a la aparición de este subtipo

de cáncer de piel coinciden con los subtipos anteriores, pero en este caso el factor de la herencia juega un papel importante ya que existe un tipo de melanoma llamado “melanoma familiar” que depende de la presencia de un tipo de gen. Suele transmitirse en la descendencia. Asimismo, la apariencia es similar a los anteriores, se puede expresar en forma de lunares, manchas marrones y crecimiento anómalo de la piel y para poder descifrar correctamente si se trata de una lesión grave existe una fórmula llamada “El alfabeto del melanoma” que trata de identificar las cinco primeras letras del abecedario con una pequeña descripción:

- A para ASIMETRIA: Se traza una línea en el centro del lunar/mancha y ambos lados deben ser equivalentes.
- B para BORDES: Si los bordes presentan los bordes irregulares es síntoma de alerta.
- C para COLOR: La mayoría de lunares y manchas presentan un único color, pero hay veces que cuando empiezan a dañarse, este daño viene representado por un cambio en el color o presentar diferentes tonalidades.
- D para DIAMETRO: La mácula no debe medir más de 6 mm de diámetro.
- E para EVOLUCIONADO: Esta última definición hace referencia al cambio de la lesión con el paso del tiempo.



Imagen 12: Diferencias entre máculas normales y máculas melanocíticas. Fuente: Skin CancerFoundation.¹

Hoy en día coexisten muchas formas de tratar el melanoma como la cirugía, la quimioterapia, radioterapia e inmunología. Actualmente las terapias adyuvantes están cobrando importancia ya que han demostrado un mayor índice de supervivencia libre de evolución comparándolas con pacientes que únicamente han experimentado cirugía. Este tipo de terapias constan de fármacos inmunomoduladores con mecanismos molecularmente dirigidos a la célula cancerígena. Un ejemplo sería la bioquimioterapia, la unión de quimioterapia e inmunoterapia, donde la mayoría de las veces es utilizada el IFN- α o IL-2 como parte de la inmunoterapia y la dacarbazina como la de la quimioterapia.

Alrededor de la mitad de los melanomas en estadios avanzados presentan mutación del gen BRAF siendo V600E la más común. Las terapias dirigidas a este tipo de mutación se asocian a un mayor incremento del tiempo de vida en estos pacientes.

4. OBJETIVOS

El **objetivo principal** de este trabajo se basa en averiguar si el empleo de las nuevas terapias que se están utilizando en la actualidad (inmunoterapia) son más eficaces que las que se utilizan convencionalmente (agentes quimioterapéuticos).

Los **objetivos secundarios** a conocer son:

- Evaluar el papel del sistema inmune en el desarrollo del melanoma y su capacidad para reconocer células tumorales y su vía de actuación.
- Estudiar la influencia sobre el melanoma y si el melanoma está determinado por alteraciones como mutaciones genéticas y/o por factores ambientales y/o familiares.



5. METODOLOGÍA

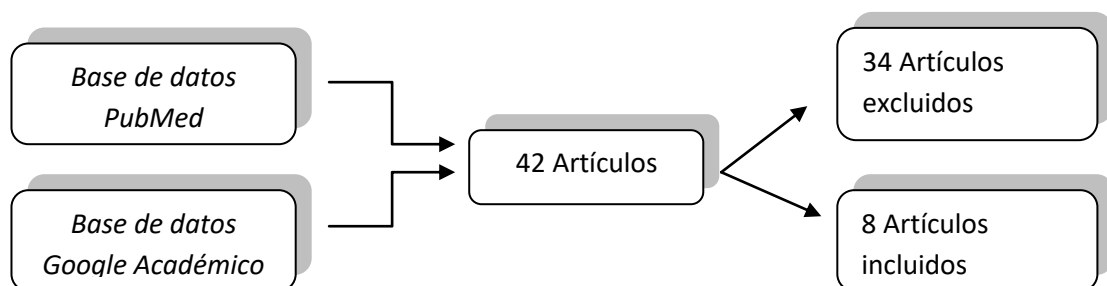
Para la realización del siguiente trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica basada en la búsqueda de las nuevas terapias orientadas al melanoma, cáncer de piel.

Para emprender este trabajo se ha realizado una búsqueda en bases de datos como Medline, Pubmed y Google académico-Google Scholar. Como suplemento se han consultado páginas como la de Asociación Española contra el Cáncer, y en la web de la *American Cancer Society*. Adicionalmente se ha obtenido información del libro de texto "*Inmunología celular y molecular*" 9ª ed. 2018 de Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman y Shiv Pillai.¹⁹

Al iniciar el trabajo se recogieron multitud de artículos, pero fue necesario reducir el número de éstos por el exceso de información. Para ello se han utilizado los siguientes criterios:

- Artículos publicados en los últimos 5 años.
- Estudios realizados en humanos.
- Se aceptan artículos de ensayos clínicos y revisiones bibliográficas.
- Estudios basados en los fármacos que más se utilizan en el melanoma en la actualidad.

El siguiente esquema muestra los artículos que se recogieron y los que se excluyeron tras aplicar los criterios anteriormente.



Se recogieron 42 artículos, 11 de la Base de datos Google Académico-Google Scholar y 31 de la base de datos PubMed. Tras emplear los criterios anteriormente nombrados únicamente se escogieron 8.

En Google Académico-Google Scholar se utilizaron palabras clave como:

- *"Melanoma BRAF"*
- *"adjuvant melanoma therapy"*

Para la búsqueda de información en PubMed se utilizaron los siguientes descriptores:

- *("Melanoma"[Mesh]) AND "Therapeutics"[Mesh])*
- *("Melanoma/history"[Mesh] OR "Melanoma/pathology"[Mesh])*
- *("Melanoma"[Mesh] AND "Immune System"[Mesh])*



6. RESULTADOS Y DISCUSION

El sistema inmune se expone diariamente a nuevos y conocidos antígenos, alguno de ellos deriva de irregularidades genéticas. De este modo en ocasiones el sistema inmune es capaz de reconocer tumores en la edad temprana del desarrollo.

El sistema inmune adaptativo parece ser fundamental en este ámbito, presenta una alta gama de receptores específicos en células T y B capaces de reconocer al antígeno y promover respuestas de activación proliferación. Los linfocitos T CD4⁺ se unen a antígenos que presentan los MHC-II, los T CD8⁺ se unen a los complejos que se forman entre antígenos y moléculas MHC-I. Después de la unión los TCD4⁺ se diferencian en diferentes tipos de células efectoras lo que ayuda a una activación de los TCD8⁺,NK y Linfocitos citotóxicos. Después de su activación estas ejercen un efecto citotóxico sobre las células dañinas.

6.1. Mutaciones en células melanocíticas

Biológicamente, el melanoma cutáneo viene influenciado por factores genéticos y ambientales. Existen una serie de mutaciones que originan una activación en los oncogenes y a la activación de genes supresores de tumores siendo la mutación más común BRAF, que desempeña un papel crucial en la regulación de la vía MAPK. La mutación más habitual es la del subtipo BRAF^{V600} representando un 80% de las mutaciones BRAF. Otro protooncogén implicado en estas mutaciones es el KIT, que codifica una tirosina quinasa homónima encargada de activar diferentes rutas de señalización incluidas las MAPK y PI3K, sugiriendo una relación con la aparición temprana del cáncer de piel.

TIPO DE MELANOMA	MUTACIONES GENÉTICAS COMUNES
Cutáneo	BRAF 50% (80% V600, 16% V600K, 3% V600G/R) NRAS 20%
Acral/mucoso	c-KIT 10%, BRAF/NRAS <10%

TABLA 3: Mutaciones comunes en melanoma.⁷

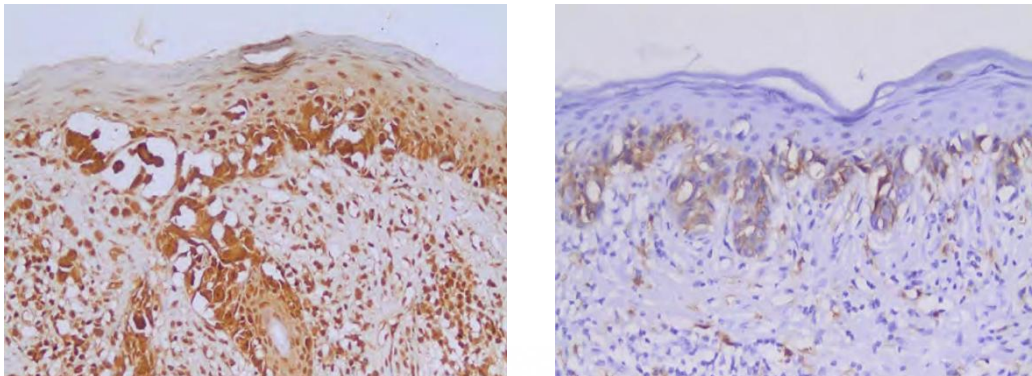
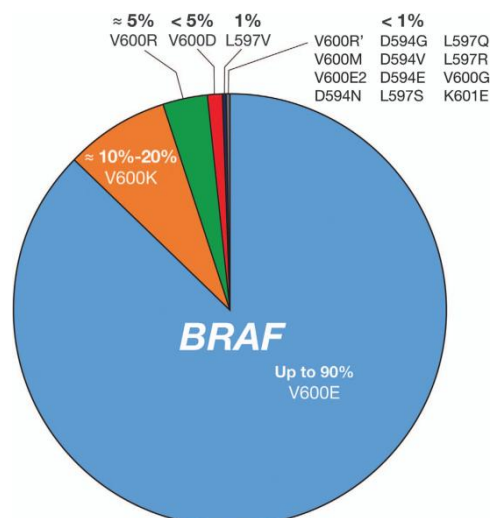


Imagen 13 y 14: Melanoma in situ positivo en BRAF (izquierda); Melanoma in situ positivo en KIT (derecha).⁷

Las mutaciones de los oncogenes BRAF y KIT ocurren en la fase temprana del melanoma por lo que detener el problema desde la base es fundamental para parar la progresión de las células tumorales. En los últimos tiempos las “terapias objetivo” son las que cobran una mayor relevancia para seccionar el problema de raíz. Son fármacos o sustancias que impiden el crecimiento y propagación del cáncer. Estos cambios en el enfoque terapéutico se deben a varios hallazgos en los últimos tiempos donde se ha visto que fármacos dirigidos a las mutaciones y/o anticuerpos monoclonales ha llevado a un mejor manejo de los pacientes con melanoma.

Imagen 15: Gráfico tipos de mutación BRAF en melanoma.²⁰



6.2. Inmunoterapia

En los últimos años se ha aprobado siete nuevos medicamentos orientados al melanoma metastásico: Vemurafenib, Dabrafenib, Trametinib, Ipilimumab, Pembrolizumab, Nivolumab y Peginterferón α -2b.

Este tipo de fármacos se encuentran dentro de las “*terapias objetivo*” que se ha mencionado anteriormente, ya que van dirigidas a mutaciones y puntos de control concretos. Principalmente este tipo de terapias se distinguen de la quimioterapia en tres aspectos importantes:

- Su acción recae en moléculas específicas ligadas al cáncer, entretanto una gran proporción de quimioterapéuticos actúan sobre todo tipo de células que se reproducen rápidamente.
- Se diseñan premeditadamente para interactuar con las células objetivo, mientras que la mayoría de fármacos quimioterapéuticos matan a cualquiera tipo de célula, tumoral o sana.
- En muchas ocasiones los fármacos incluidos en la inmunoterapia son citostáticos, es decir, ejercen un bloqueo en la proliferación celular y la quimioterapia es citotóxica, destruyen las células tumorales.

Como se ha citado anteriormente, en la actualidad se utilizan una serie de fármacos, en combinación o no, para tratar el melanoma metastásico. Se exponen a continuación:

- Vemurafenib: Fármaco oral, altamente selectivo y competitivo con la mutación BRAF^{V600}. Suele utilizarse como primera línea en el tratamiento de pacientes con melanoma con mutación BRAF.
- Dabrafenib: Inhibidor selectivo y reversible de BRAF^{V600}.
- Trametinib: Inhibidor selectivo de la MEK-1 y MEK-2.
- Ipilimumab: Llamado también Anti-CTLA-4. Anticuerpo monoclonal, primer receptor de células T. Su papel es regular la amplitud de activación de linfocitos T.

- Pembrolizumab y Nivolumab: El primer inhibidor de PD-1 fue el Pembrolizumab, posteriormente se aprobó el Nivolumab.
- Peginterferón α -2b: El Interferón como agente único no mostró mucha actividad antitumoral, pero al agregar una cadena de polietilenglicol de 12 kDa alargó su vida media y aumento su actividad.

Aunque han supuesto una mejoría a la hora de tratar el melanoma sus efectos adversos suponen un obstáculo importante, sobre todo la resistencia clínica primaria y secundaria que originan. Muchos de los efectos adversos suelen ser comunes como erupción cutánea, fatiga, alopecia, fotosensibilidad, dolor de cabeza, pirexia, artralgia, pero aparecen otros con fármacos como el Ipilimumab que son de mayor gravedad como trastornos autoinmunes (colitis, hepatitis neumonitis...). Por ello en muchas ocasiones es necesario reducir la dosis.

6.3. Quimioterapia convencional

La quimioterapia está orientada a destruir el tejido canceroso, pero no es selectiva, es decir, los fármacos que engloban esta familia destruyen células tanto tumorales como sanas.

En la actualidad para tratar el melanoma avanzado el agente quimioterapéutico que más se utiliza es la Dacarbazina y su análogo Temozolomida. Se trata de agentes alquilantes que perjudican el ADN al introducir grupos alquilo en bases de guanina, esto provocará una mala reestructuración del ADN y llevará a la muerte celular. Existen otras combinaciones de agentes terapéuticos, pero no guardan relación con una mejoría, por lo que ha día de hoy la Dacarbazina es el fármaco de primera opción, sin embargo no se ha demostrado una mayor supervivencia con el uso de Dacarbazina.

Sus efectos secundarios también son preocupantes ya que puede producir leucopenia, anemia y trombocitopenia entre otros, lo que puede conllevar un deterioro importante del sistema inmune.

6.4. Comparación terapias.

Debido a que no se ha demostrado que la Dacarbazina muestra una mejora en el aumento de esperanza de vida se ha recurrido a las “*terapias objetivo*” para intentar intimidar a las células tumorales y de ese modo aumentar la esperanza de vida o la supervivencia libre de progresión de la enfermedad.

En un estudio de fase III realizado por McArthur⁸ y compañeros se demostró que pacientes que presentan melanoma con mutación BRAF^{V600} tiene una mayor respuesta a Vemurafenib como fármaco de primera línea que utilizando Dacarbazina. Empleó pacientes mayores de 18 años cuya esperanza de vida fuese mayor a 3 meses. Debían de padecer melanoma metastásico con mutación BRAF^{V600}. Se estudió la supervivencia general y la supervivencia libre de progresión, incluyendo 675 pacientes, de esos 337 fueron al azar para tratarse con Vemurafenib (960 mg 2 veces al día por vía oral) y 338 para recibir Dacarbazina (1000 mg/m² cada 3 semanas por vía intravenosa). El índice de supervivencia global resultó ser mayor para el Vemurafenib que para la Dacarbazina siendo 13,6 y 9,7 respectivamente. También se reflejó este aumento en la supervivencia libre de progresión, 6,9 meses del Vemurafenib frente al 1,6 de la Dacarbazina. De los 337 pacientes tratados con Vemurafenib 19 consiguieron una curación completa, por parte de los pacientes del fármaco oponente únicamente lo consiguieron 4 concluyendo de este modo que el Vemurafenib es más eficaz en el melanoma que la Dacarbazina.

El Nivolumab también se vincula a una mayor respuesta efectiva en pacientes con melanoma. Se trata de un anticuerpo monoclonal de tipo inmunoglobulina que se une al PD-1 y bloquea su acción. Por ello Robert, C¹⁰ y su equipo estudiaron la comparación entre el fármaco de primera línea de quimioterapia para este tipo de tumores con el Nivolumab. En el estudio de fase III participaron 418 pacientes con melanoma metastásico resistente a Ipilimumab los cuales por azar se dividieron en 210 para el grupo de Nivolumab y 208 para el de la Dacarbazina. Como era de esperar la tasa de supervivencia del

Nivolumab fue mayor a la de la Dacarbazina siendo 72,9% y 42,1% respectivamente. La mediana de supervivencia libre de progresión también favorecía al Nivolumab ya que el resultado fue de 5,1 meses versus 2,2 meses de la Dacarbazina, de este modo se puede concluir que una vez más, la inmunoterapia resulta ser más efectiva.

El Nivolumab también puede utilizarse en combinación con el Ipilimumab aunque se ha visto que comparándolos el Nivolumab es superior al Ipilimumab.

Existen a su vez otros fármacos quimioterapéuticos que son utilizados para tratar el cáncer de piel como el Paclitaxel, Carboplatino o Temozolomida. El Paclitaxel ayuda a impedir la formación de huso mitótico por lo que impide la división celular, el Carboplatino produce enlaces entre las cadenas de ADN y la Temozolamida es un triazeno, desarrolla lesiones citotóxicas que producen aberraciones en la célula. En muchas ocasiones estos fármacos junto con la Dacarbazina son elegidos para manejar el melanoma. Ribas A¹¹, junto con su grupo realizó un estudio en fase III o V con pacientes que hubieran recibido Ipilimumab, inhibidores de BRAF/MEK y padecieran la mutación BRAF. El número de pacientes en total fue 540, donde se asignaron en diferentes grupos: 180 pacientes recibieron Pembrolizumab 2mg/Kg, 181 Pembrolizumab 10 mg/kg y 179 combinación de agentes quimioterapéuticos. En este estudio se comprobó que la respuesta total para los grupos tratados con Pembrolizumab era notablemente mayor que para los que fueron tratados con la combinación de agentes quimioterapéuticos siendo 21% (para dosis de 2mg/kg) y 25% (10 mg/kg) frente al 4% de los quimioterapéuticos. La supervivencia libre de progresión también varió, teniendo ambos grupos de Pembrolizumab una media de 5,4 y 5,8 respectivamente versus los 3,6 meses del otro grupo.

En la tabla 4 se comparan los resultados obtenidos en los estudios recientemente nombrados. Como se puede observar existen diferencias

significativas entre la utilización de Inmunoterapia y la de quimioterapia convencional, siendo la inmunoterapia la mejor parada.

ESTUDIO	PACIENTES	TRATAMIENTOS	SG	SLP
Vemurafenib Vs Dacarbazina	337 Vemurafenib	960 mg/día V.O	13,6	6,9
	338 Dacarbazina	1000 mg/m ² cada 3 semanas V.I	9,7	1,6
Nivolumab Vs Dacarbazina	210 Nivolumab	3mg/Kg cada 2 semanas	72,9	5,1
	208 Dacarbazina	1000 mg/m ² cada 3 semanas	42,1	2,2
Pembrolizumab Vs Agentes quimioterapéuticos	180 Pembrolizumab	2 mg/Kg	-	5,4
	181 Pembrolizumab	10 mg/Kg	-	5,8
	179 Combinación	Combinación	-	3,6

Tabla 4: **SG**: Supervivencia Global; **SLP**: Supervivencia Libre de Progresión.

Estos avances crearon gran aceptación por lo que se pensó en crear terapias combinadas utilizando los fármacos inmunoterapéuticos para ver su efectividad. Long et al.⁶ fueron los encargados de realizar un ensayo clínico en de fase III en pacientes con melanoma BRAF mutado. Decidieron combinar Dabrafenib (300 mg/día), inhibidor de quinasas RAF y Trametinib (2mg/día), inhibidor de las quinasas MEK-1 y MEK-2 durante 12 meses comparándolas con placebo. Para ello utilizaron un doble ciego donde los pacientes de placebo eran 432 y los de la terapia combinada 438. Hubo un seguimiento de 2,8 años, en ese momento se observó que la terapia combinada obtuvo una reducción del 53% del riesgo de recaídas, siendo la supervivencia libre de recaídas en 3 años del 58% en el grupo de terapias frente al 39% en placebo. La supervivencia global estimada fue del 86% y 77%.

Estos resultados ratifican que el uso de inmunoterapia y de terapias dirigidas frente a la utilización de quimioterapia son mucho más efectivas, ya sean anticuerpos anti PD-1 y anti-CTLA-4 o inhibidores BRAF/MEK por si solas o en combinación. Esta efectividad se debe a la especificidad de las terapias

dirigidas atacando únicamente a las células tumorales, no como los agentes quimioterapéuticos que son, por el contrario, asesinos de todo tipo de células sin distinguir entre sanas o enfermas. No obstante, estas nuevas terapias presentan mecanismos de resistencia que complican el tratamiento con ellas, a su vez, en muchas ocasiones se debe reducir la dosis y controlar de manera cercana la toxicidad que generan. Aún es necesario que se siga investigando los tipos de ligandos que presentan las diferentes células tumorales para afinar más en estos tratamientos y así mismo conocer mejor las posibles combinaciones entre las distintas familias de fármacos.



7. CONCLUSIONES

- El sistema inmune juega un papel fundamental a la hora de detectar células tumorales sobre todo en las primeras horas de desarrollo, desencadenando cascadas de respuestas y activando células como Linfocitos T, NK y macrófagos encargadas de eliminar las primeras alteraciones tumorales.
- Se ha observado que el 50% de los melanomas presentan mutaciones y en su mayoría de tipo BRAF^{V600}, de ahí que muchas de las terapias vayan dirigidas a esta diana terapéutica.
- Las nuevas “terapias objetivo” y terapias basadas en fármacos inmunoterapéuticos han demostrado ser más efectivas que la quimioterapia tradicional mostrando un mayor porcentaje en las tasas de supervivencia global y supervivencia libre de progresión de la enfermedad.



8. BIBLIOGRAFÍA:

1. Skin Cancer Foundation. <https://cancerdepiel.org/cancer-de-piel/melanoma>
2. American Cancer Society®. <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-piel-tipo-melanoma/tratamiento/terapia-dirigida.html>
3. Barrio, María Marcela, *Melanoma e inmunidad*. ActaBioquímica Clínica Latinoamericana[Internet]. 2009; 43(3):351-355.
4. Datos estadísticos cáncer, AECC. <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-piel>
5. Datos estadísticos, REDECAN. <http://redecn.org/es/page.cfm?id=21&title=estadisticas>
6. Morgado-Carrasco D, Terc F, Ertekin S, Ferrandiz L. FR-Novedades en la terapia adyuvante del melanoma cutáneo avanzado. Actas Dermo-Sifiliográficas. 2019;110(3):238-240.
7. Germano A, Cardili L, Carapeto F, Landman G. *BRAFV600E and KIT immunoexpression in early-stage melanoma*. Anais Brasileiros de Dermatologia. 2019; 94(4):458-460.
8. McArthur G, Chapman P, Robert C, Larkin J, Haanen J, Dummer R et al. Safety and efficacy of vemurafenib in *BRAFV600E* and *BRAFV600K* mutation-positive melanoma (*BRIM-3*): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. The Lancet Oncology. 2014;15(3):323-332.
9. Giavina-Bianchi M, Giavina-Bianchi Junior P, Festa Neto C. "Melanoma: tumor microenvironment and new treatments". Anais Brasileiros de Dermatologia. 2017;92(2):156-166.
10. Robert C, Long G, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L et al. "Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation". New England Journal of Medicine. 2015; 372(4):320-330.
11. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C et al. *Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial*. The Lancet Oncology. 2015;16(8):908-918.

12. . Vademecum. Farmacología Dacarbazina. Disponible en:
<https://www.vademecum.es/principios-activos-dacarbazina-L01AX04>
13. Vademecum. Farmacología Carboplatino. Disponible en:
<https://www.vademecum.es/principios-activos-carboplatino-L01XA02>
14. Vademecum. Farmacología Nivolumab. Disponible en:
<https://www.vademecum.es/principios-activos-nivolumab-L01XC17>
15. Vademecum. Farmacología Paclitaxel. Disponible en:
<https://www.vademecum.es/principios-activos-paclitaxel-L01CD01>
16. Agencia Europea de Medicamentos. Ficha técnica Dabrafenib.
Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tafinlar-epar-product-information_es.pdf
17. Agencia Europea de Medicamentos. Ficha técnica Temozolomida.
Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/temodal-epar-product-information_es.pdf
18. Agencia Europea de Medicamentos. Ficha técnica Trametinib.
Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mekinist-epar-product-information_es.pdf
19. Libro de texto: Abbas A, Lichtman A, Pillai S. “*Inmunología celular y molecular + StudentConsult*”, 9ª ed.2018.
20. Cheng L, Lopez-Beltran A, Massari F, MacLennan G, Montironi R.
Molecular testing for BRAF mutations to inform melanoma treatment decisions: a move toward precision medicine. Modern Pathology.
2017;31(1):24-38.