

**DOI:** 10.26820/reciamuc/8.(2).abril.2024.344-354

**URL:** <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/1394>

**EDITORIAL:** Saberes del Conocimiento

**REVISTA:** RECIAMUC

**ISSN:** 2588-0748

**TIPO DE INVESTIGACIÓN:** Artículo de revisión

**CÓDIGO UNESCO:** 32 Ciencias Médicas

**PAGINAS:** 344-354



## Melanoma y tratamiento con inmunoterapia

Melanoma and treatment with immunotherapy

Melanoma e tratamento com imunoterapia

**Luigina Elizabeth Benalcázar Vásquez<sup>1</sup>; Mauricio Andrés Coral Proaño<sup>2</sup>; Mateo Sebastián Moya Artieda<sup>3</sup>; Rocío del Carmen Rengifo Vásquez<sup>4</sup>**

**RECIBIDO:** 20/05/2024 **ACEPTADO:** 06/07/2024 **PUBLICADO:** 01/08/2024

1. Médica; Médica Rural; Centro de Salud Pimampiro; Pimampiro, Ecuador; luiginab27@gmail.com;  <https://orcid.org/0009-0007-0204-5332>
2. Magíster en Salud y Seguridad Ocupacional Mención en Prevención de Riesgos Laborales; Médico; Médico Ocupacional en Contraloría General del Estado; Quito, Ecuador; mauriciocpo8@gmail.com;  <https://orcid.org/0009-0007-0204-5332>
3. Médico Cirujano; Médico Residente en el Hospital Metropolitano; Quito, Ecuador; mateo.moya98@gmail.com;  <https://orcid.org/0000-0001-6157-4858>
4. Médico General en Funciones Hospitalarias; Hospital IESS del Sur de Quito; Quito, Ecuador; ocarmenr27.09@gmail.com;  <https://orcid.org/0009-0007-7602-7700>

### CORRESPONDENCIA

Luigina Elizabeth Benalcázar Vásquez

luiginab27@gmail.com

**Pimampiro, Ecuador**

## RESUMEN

Uno de los tipos de cáncer más frecuentes en todo el mundo es el cáncer de piel. Entre ellos, el melanoma, a pesar de no ser el más frecuente es el más agresivo, crece más rápido y tiene mayor probabilidad de propagarse sin un diagnóstico o tratamiento temprano. En la actualidad, se encuentran disponible varias opciones de tratamiento, dependiendo del tipo de melanoma, la etapa y localización, así como otros factores importantes. El tratamiento principal es la intervención quirúrgica, no obstante, existe un gran interés por el potencial de otras alternativas, entre ellas las inmunoterapias. En consecuencia, el propósito de la presente investigación es plasmar aspectos generales acerca del tratamiento del melanoma con inmunoterapia. El enfoque metodológico de la investigación es una revisión bibliográfico – documental. De la revisión se desprende que el tratamiento del melanoma con inmunoterapia se basa en inhibidores de puntos de control inmunitarios (inhibidores de la PD-1, inhibidor de la PD-L1, inhibidor CTLA-4 e inhibidor de LAG-3), terapia de transferencia de células T (linfocitos infiltrantes tumorales (LIT) y terapia de células T con CAR), terapias intralesionales (terapia de virus oncolíticos, interleucina-2 (IL-2) y vacuna bacilo de Calmette-Guérin), y tratamiento con la crema imiquimod. La inmunoterapia es un tratamiento revolucionario del melanoma, con el cual se han conseguido resultados de supervivencia muy favorables en comparación con otras opciones de tratamiento, no obstante, requiere de nuevos estudios que permitan conocer los mecanismos por los cuales actúan estos fármacos.

**Palabras clave:** Melanoma, Cáncer, Piel, Tratamiento, Inmunoterapia.

## ABSTRACT

One of the most common types of cancer worldwide is skin cancer. Among them, melanoma, although not the most common, is the most aggressive, grows faster and is more likely to spread without early diagnosis or treatment. Currently, several treatment options are available, depending on the type of melanoma, stage and location, as well as other important factors. The main treatment is surgical intervention, however, there is great interest in the potential of other alternatives, including immunotherapies. Consequently, the purpose of the present investigation is to capture general aspects about the treatment of melanoma with immunotherapy. The methodological approach of the research is a bibliographical - documentary review. From the review it is clear that the treatment of melanoma with immunotherapy is based on immune checkpoint inhibitors (PD-1 inhibitors, PD-L1 inhibitor, CTLA-4 inhibitor and LAG-3 inhibitor), T-cell transfer (tumor-infiltrating lymphocytes (TIL) and CAR T-cell therapy), intralesional therapies (oncolytic virus therapy, interleukin-2 (IL-2), and bacille Calmette-Guérin vaccine), and treatment with the cream imiquimod. Immunotherapy is a revolutionary treatment for melanoma, with which very favorable survival results have been achieved compared to other treatment options; however, it requires new studies that allow us to understand the mechanisms by which these drugs act.

**Keywords:** Melanoma, Cancer, Skin, Treatment, Immunotherapy.

## RESUMO

Um dos tipos de cancro mais comuns em todo o mundo é o cancro da pele. Entre eles, o melanoma, embora não seja o mais comum, é o mais agressivo, cresce mais rapidamente e tem maior probabilidade de se espalhar se não for diagnosticado ou tratado precocemente. Atualmente, estão disponíveis várias opções de tratamento, dependendo do tipo de melanoma, do estágio e da localização, bem como de outros factores importantes. O principal tratamento é a intervenção cirúrgica, no entanto, existe um grande interesse no potencial de outras alternativas, incluindo imunoterapias. Consequentemente, o objetivo da presente investigação é captar aspectos gerais sobre o tratamento do melanoma com imunoterapia. A abordagem metodológica da pesquisa é uma revisão bibliográfica - documental. A partir da revisão, fica claro que o tratamento do melanoma com imunoterapia se baseia em inibidores do ponto de controlo imunológico (inibidores PD-1, inibidor PD-L1, inibidor CTLA-4 e inibidor LAG-3), transferência de células T (linfócitos infiltrantes de tumor (TIL) e terapia com células CAR T), terapias intralesionais (terapia com vírus oncolítico, interleucina-2 (IL-2) e vacina de bacille Calmette-Guérin) e tratamento com o creme imiquimod. A imunoterapia é um tratamento revolucionário para o melanoma, com o qual se alcançaram resultados de sobrevivência muito favoráveis em comparação com outras opções de tratamento; no entanto, requer novos estudos que nos permitam compreender os mecanismos pelos quais estes fármacos actuam.

**Palavras-chave:** Melanoma, Cancro, Pele, Tratamento, Imunoterapia.

## Introducción

El cáncer de piel es uno de los más frecuentes a nivel mundial y su incidencia va en aumento en los últimos años. Los cánceres cutáneos se dividen en dos grupos principales, porque se originan en diferentes tipos de células de la piel: carcinomas y melanomas. Los melanomas siendo mucho más infrecuentes, tienen mayor agresividad y pueden amenazar la vida de la persona (1).

Se estima que en 2020 se diagnosticaron 325.000 nuevos casos de melanoma en todo el mundo y que unas 57.000 personas murieron a causa de esta enfermedad. Los científicos de la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) prevén que entre 2020 y 2040 el número de nuevos casos de melanoma cutáneo aumentará en más del 50%, hasta más de 500.000 al año, y el número de muertes causadas por melanoma aumentará en más de dos tercios, hasta casi 100.000 al año. Aunque muchos casos son evitables, el melanoma cutáneo es el tipo de cáncer de piel más grave y representa aproximadamente 1 de cada 5 cánceres de piel. Los cánceres de piel son los grupos de cánceres más comunes diagnosticados en todo el mundo, con más de 1,5 millones de casos nuevos estimados en 2020. En la mayoría de las regiones del mundo, el melanoma se presenta con mayor frecuencia en hombres que en mujeres. En 2020, las tasas de incidencia más altas se observaron en Australia y Nueva Zelanda, seguidas de Europa occidental, América del Norte y Europa del Norte. El melanoma sigue siendo poco frecuente en la mayoría de los países de África y Asia. Aunque las personas con tipos de piel más claros tienen un mayor riesgo, el cáncer de piel afecta a personas con todos los tipos de piel (2).

Existen diferentes opciones de tratamiento del melanoma entre los que se encuentran: cirugía, quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia y terapia dirigida (3).

Los avances en el tratamiento del melanoma se han producido en los diferentes métodos, entre ellos la inmunoterapia, permitiendo que la supervivencia de los pacientes con melanoma a cinco años desde el diagnóstico haya mejorado de forma muy significativa en las últimas décadas, superando el 90% de los pacientes diagnosticados en estadios tempranos de la enfermedad. También el pronóstico en fases avanzadas de diseminación ha cambiado por completo. A partir de 2016 se ha producido un cambio en el paradigma de tratamiento de estos pacientes, tras objetivarse beneficios tanto de la supervivencia libre de enfermedad como de la supervivencia global de los pacientes con la inmunoterapia (4).

En consecuencia, el propósito de la presente investigación es plasmar aspectos generales acerca del tratamiento del melanoma con inmunoterapia.

## Materiales y Métodos

Se realizó una búsqueda de información utilizando diferentes bases de datos, entre las que figuran: PubMed, Biblioteca Virtual de la Salud (BVS), SciELO, Medigraphic, Dialnet, ELSEVIER, Cochrane, entre otras. Donde se usaron descriptores tales como: “*melanoma + tratamiento*”, “*melanoma + tratamiento + inmunoterapia*” y “*melanoma + tratamiento + inmunoterapia + métodos*”. Para la selección de los resultados se tuvo en cuenta el idioma, el cual se consideró el español y el inglés, la relevancia, así como la correlación temática. Por último, la fecha de publicación, la cual estuvo entre 2019 y 2024, con excepción de unos pocos registros de data anterior, cuyo contenido se consideró vigente y relevante para el presente estudio.

El material bibliográfico recolectado consistió en artículos científicos, en general, guías clínicas, e-books, ensayos clínicos, consensos, protocolos, tesis de posgrado y doctorado, noticias científicas, boletines y/o folletos de instituciones oficiales o privadas de reconocida trayectoria en el ámbito cien-

tíficoacadémico y demás documentos e informaciones, considerados de interés y con valor de la evidencia científica a criterio del equipo investigador.

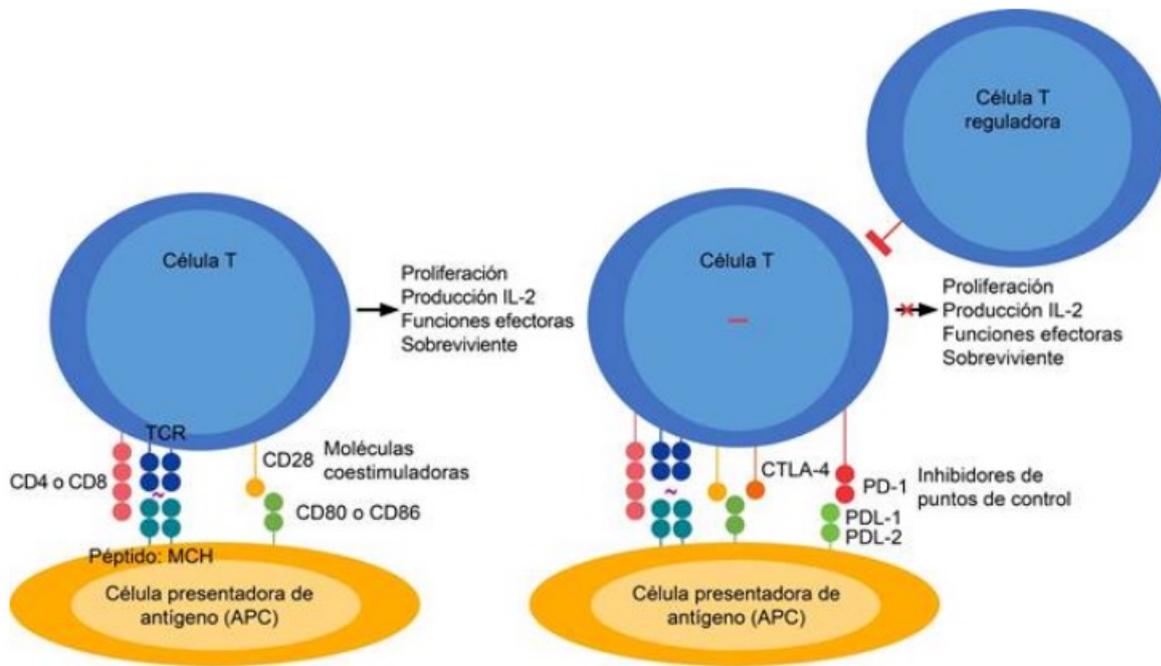
### Resultados

El tratamiento del melanoma, por lo general, implica una cirugía para extirpar el cáncer. Otros tratamientos pueden incluir la radioterapia y el tratamiento con medicamentos y su elección depende de distintos factores, tales como: la etapa del cáncer, el estado general de salud y las preferencias del paciente. La inmunoterapia para el cáncer es un tratamiento con medicamentos que ayuda al sistema inmunitario a destruir las células cancerosas. Para combatir las enfermedades, el sistema inmunitario ataca los gérmenes y otras células que no deberían estar en el cuerpo. Las células cancerosas sobreviven porque se esconden del sistema inmunitario. La inmunoterapia ayuda a las células del sistema inmunitario a encontrar y atacar las células cancerosas. En el caso de los melanomas, se puede recurrir a la inmunoterapia después de la cirugía para el cáncer que se ha diseminado a los ganglios linfáticos o a otras partes del cuerpo (5).

### Inhibidores de puntos de control inmunitarios

Según los fundamentos de Rausch & Taraszka, (2017) para que la progresión del tumor sea eficaz, las células melanocíticas son capaces de interactuar con el microambiente que las rodea, en particular con la respuesta inmune del individuo a través de distintos mecanismos. La respuesta de las células T ante células cancerígenas no difiere mucho a la respuesta normal a ciertos microorganismos. La activación de las células T es un proceso complejo, que inicia con la unión de receptores específicos en las células T (TCR) con el complejo péptido-MHC que se encuentra en la superficie de las células presentadoras de antígenos (APC). La activación absoluta de las células T requiere de señales coestimuladoras en conjunto con señales coinhibidoras dadas

por receptores de puntos de control inmunitario. La molécula CD28 es el mayor receptor coestimulador en las células T, por medio de la interacción con los ligandos CD80 y CD86 en las APC, CD28 promueve la proliferación, producción de IL-2, y la supervivencia de las células T. Los puntos de control median la interacción de las células T “apagándolas” y previniendo la destrucción de células normales. Los receptores de puntos de control más estudiados son el antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4) y receptor de muerte programada 1 (PD-1) presentes en la superficie de las células T y de las células T reguladoras. En la actualidad, estos receptores son parte de los objetivos en la inmunoterapia contra el melanoma avanzado (ver Figura 1) (6).



**Figura 1.** Activación y control de respuestas de células T . Interacción del receptor de células T (TCR) y la molécula accesoria (CD4 o CD8) en la célula T con péptido-MHC en el APC, junto con la molécula coestimuladora CD28 en la célula T con CD80 o CD86 en el APC, que da como resultado la activación de la célula T. Los puntos de control inmunes CTLA-4 (naranja) y PD-1 (rojo) se expresan en las células T después de la activación y sirven para amortiguar las respuestas de las células T. Las células reguladoras también suprimen las funciones de las células T. CTLA-4 y PD-1 son objetivos de inmunoterapéuticos en melanoma. El bloqueo de estos puntos de control inmunes aumenta las respuestas antitumorales de las células T. M.

**Fuente:** Tomado de Rausch et al., (2017) modificado por Tamariz et al., (2022) en “Inhibidores de puntos de control inmunitario en estadios avanzados de melanoma”. Acta Médica Grupo Ángeles (7).

### *Inhibidores de la PD-1*

Después de la introducción del ipilimumab, en el 2014 la FDA aprobó el uso de dos nuevos inhibidores de los puntos de control (pembrolizumab y nivolumab) como tratamiento de primera línea para el melanoma avanzado. Ambos fármacos bloquean la actividad de PD-1/PD-L1 restaurando así la actividad de las células T y potenciando su respuesta. El nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano del isotipo IgG4, el cual se une al receptor de muerte progra-

mada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con sus ligandos (PD-L1 y PD-L2). En un ensayo controlado aleatorizado fase III en pacientes con melanoma en estadio IIIB-C y IV, en donde el ipilimumab e inhibidores de BRAF habían fallado, nivolumab demostró una respuesta de 31% en comparación con el uso de quimioterapia en donde la respuesta fue del 10%. El segundo ensayo en fase III se llevó a cabo en personas sin mutación BRAF en donde se comparó el uso de nivolumab vs dacarbazina, con una respuesta del 40% para nivolumab y 14% para dacar-

bazina, y una tasa de supervivencia al año de 73 y 43% respectivamente. Un tercer ensayo fase III se llevó a cabo en 905 pacientes con melanoma avanzado previamente resecado (estadio IIIB, C o IV), en donde se comparó la eficacia del nivolumab vs ipilimumab con un seguimiento mínimo por 18 meses, la tasa libre de recurrencia a un año fue de 70 y 60% respectivamente (6).

### *Inhibidor de la PD-L1*

El atezolizumab (Tecentriq) es un medicamento que ataca a la PD-L1, una proteína relacionada con la PD-1 que se encuentra en algunas células tumorales y células inmunitarias. El bloqueo de esta proteína puede ayudar a estimular la respuesta inmunitaria contra las células del melanoma. Este medicamento se puede usar junto con los medicamentos dirigidos cobimetinib y vemurafenib en personas con melanoma que presenten una mutación en el gen BRAF, cuando el cáncer no se puede extirpar mediante cirugía o se ha diseminado a otras partes del cuerpo. Este medicamento se administra por infusión intravenosa, por lo general una vez cada 2 o 4 semanas (8).

### *Inhibidor CTLA-4*

El ipilimumab es un anticuerpo monoclonal humano del isotipo IgG1 que se une al punto de control CTLA-4, bloqueando la unión de sus ligandos, activando así a las células T y potenciando la respuesta inmunitaria. Dos ensayos controlados aleatorizados en fase III con ipilimumab fueron realizados en personas con melanoma irreseccable (estadio III-IV). En el primer ensayo se comparó el uso de ipilimumab con la vacuna péptido gp100, en donde se demostró una tasa de supervivencia de 10 meses con el uso de ipilimumab en comparación con seis meses con el uso de la vacuna péptido gp100. El segundo ensayo comparó el uso de ipilimumab con dacarbazina y dacarbazina con placebo en personas con melanoma metastásico sin tratamiento previo, en el cual se observó una tasa de supervivencia de 12 y

9 meses respectivamente, con una mejoría en la supervivencia promedio. Con base en estos resultados, en el 2011 la FDA aprobó el uso de ipilimumab como tratamiento para el melanoma irreseccable (estadios III, IV); posteriormente se aprobó como terapia adyuvante en estadio III (7).

### *Inhibidor de LAG-3*

El relatlimab se dirige a LAG-3, otra proteína de punto de control en ciertas células inmunes que normalmente ayuda a mantener el sistema inmunológico bajo control. Este medicamento se administra junto con el inhibidor de PD-1 nivolumab (en una combinación conocida como Opdualag). Se pueden usar para tratar melanomas que no se pueden extirpar mediante cirugía o que se han propagado a otras partes del cuerpo. Este medicamento se administra por infusión intravenosa, por lo general una vez cada 4 semanas (8).

### *Terapia de transferencia de células T*

La terapia de transferencia de células T es un tipo de inmunoterapia que ayuda al sistema inmunitario a combatir mejor el cáncer. Hay dos tipos principales de terapia de transferencia de células T: terapia con linfocitos infiltrantes tumorales (o LIT) y terapia de células T con CAR. En los dos tipos de terapia se obtiene una muestra de células inmunitarias, se cultivan grandes cantidades de estas células en el laboratorio y luego se devuelven estas células al paciente por medio de una infusión (9).

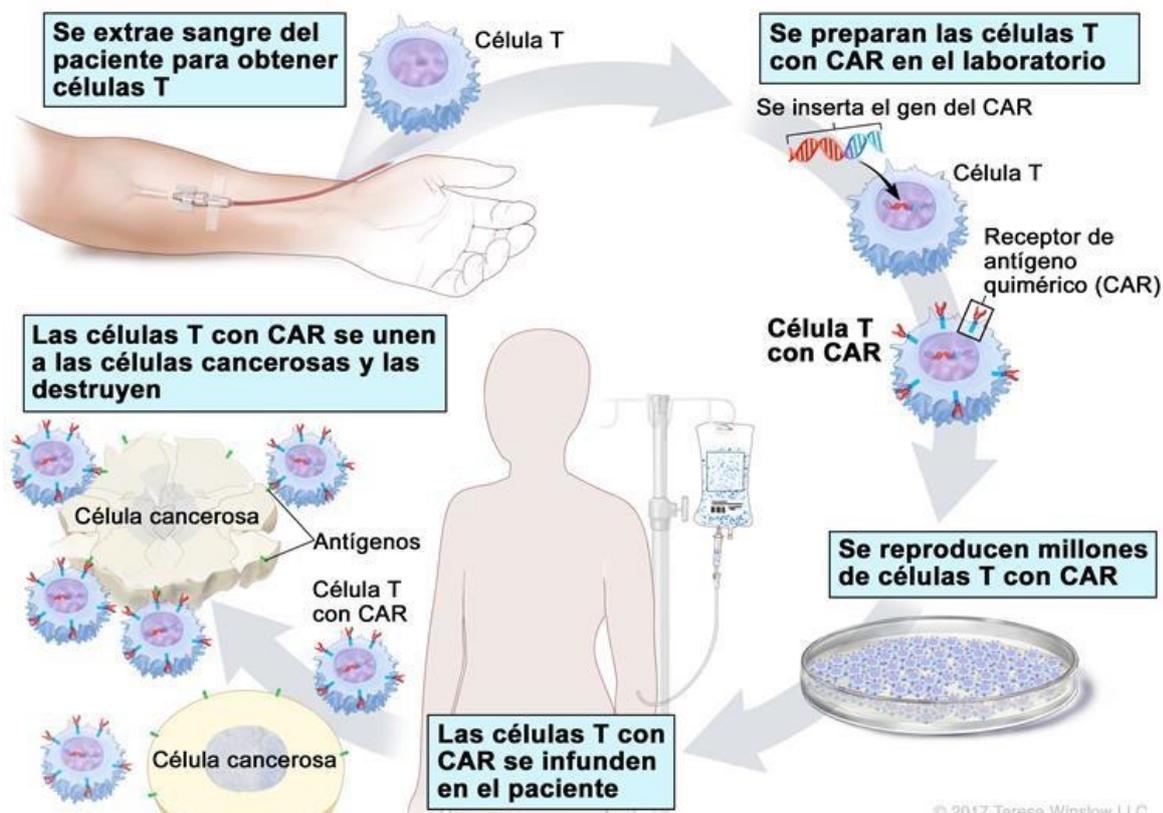
### *Linfocitos infiltrantes tumorales (LIT)*

En abril de este año la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprobó el lifileucel (Amtagvi), el primer tratamiento del cáncer para el que se usan células inmunitarias que se llaman linfocitos infiltrantes tumorales (LIT). La terapia de linfocitos T con receptor quimérico para el antígeno (CAR), el lifileucel se elabora con los linfocitos T del paciente. Para ambas terapias, las células se extraen en el hospital donde el pacien-

te recibe tratamiento, pero se envían a otro sitio para producir el tratamiento definitivo. Sin embargo, hay una diferencia clave entre las terapias LIT y las terapias CAR-T. Para las terapias CAR-T aprobadas, los linfocitos T se extraen de la sangre circulante del paciente. Por el contrario, para la terapia LIT, los linfocitos T se extraen del tumor del paciente (10).

### Terapia de células T con CAR

Esta terapia es similar a la LIT, pero antes de cultivar las células T y administrarlas de vuelta al cuerpo, primero se modifican en el laboratorio para que produzcan un tipo de proteína conocida como CAR (receptor de antígeno quimérico). Estos receptores CAR están diseñados para permitir que las células T se unan a proteínas específicas en la superficie de las células cancerosas, mejorando así su capacidad para atacarlas (ver Figura 2) (9).



**Figura 2.** Terapia de células T con CAR

**Fuente:** Tomado de “Terapia de transferencia de células T” por Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos, (2022) (9).

### Las terapias intralesionales

Las terapias intralesionales incluyen virus oncolíticos, citocinas proinflamatorias, agonistas inmunes innatos y vacunas. En resumen, estas terapias funcionan a través de efectos antitumorales locales con el objetivo

de reclutar infiltrados inmunes en el tumor y propagar la respuesta inmune antitumoral sistémica. Estos agentes pueden matar directamente las células cancerosas o alterar el microambiente tumoral de modo que los inhibidores de puntos de control inmunitario modernos puedan ser más efectivos (11).

### *Terapia de virus oncolíticos*

El uso de virus oncolíticos también ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del melanoma. El virus oncolítico talimogene laherparepvec (T-VEC) fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) en 2015 para este contexto y varios otros se encuentran en desarrollo preclínico o bajo investigación activa en ensayos clínicos. En la actualidad, talimogene laherparepvec (T-VEC) sigue siendo el único virus oncolítico aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA). Inicialmente llamado OncoVEXGM-CSF en su desarrollo temprano, T-VEC está diseñado para replicarse dentro de las células tumorales causando la lisis de estas células mientras establece inmunidad antitumoral. En resumen, este virus es una cepa HSV-1 modificada en la que se han eliminado el gen de neurovirulencia, ICP34.5, y el inhibidor de la presentación de antígenos, ICP47. La eliminación de ICP34.5 previene la infección de neuronas al tiempo que aumenta la selectividad de las células cancerosas (12).

A pesar de los prometedores resultados destacados en los estudios disponibles en la actualidad, es importante señalar que no se ha demostrado que el T-VEC mejore la supervivencia general cuando se usa solo. Por lo tanto, el uso de T-VEC en combinación con terapia sistémica, específicamente ICI, es de gran interés. Un ensayo de fase II aleatorizado realizado por Chesney et al., evaluó la combinación de T-VEC e ipilimumab versus ipilimumab solo. La terapia combinada resultó en tasas de respuesta general más altas (OR 2,9; IC del 95%: 1,5 a 5,5;  $p = 0,002$ ) en comparación con la monoterapia con ipilimumab. También hubo evidencia de respuesta antitumoral sistémica, ya que los investigadores encontraron que clínicamente, estas respuestas se dirigían tanto a los tumores inyectados como a los no inyectados. Además, hubo altas tasas de reducción completa en la carga tu-

moral visceral a pesar de que estos tumores no fueron inyectados (13).

### *Interleucina-2 (IL-2)*

La interleucina-2 (IL-2) ayuda a que las células del sistema inmunitario crezcan y se dividan con mayor rapidez. El uso de IL-2 sintética ha sido aprobado para tratar el cáncer de riñón avanzado y el melanoma metastásico. Se puede utilizar como un tratamiento de un solo medicamento para estos tipos de cáncer, o se puede combinar con quimioterapia o con otras citocinas como el interferón alfa. Sus efectos secundarios pueden incluir síntomas similares a los de la influenza (gripe), como escalofríos, fiebre, cansancio y confusión. Algunas personas presentan náuseas, vómitos o diarrea. Muchas personas desarrollan presión arterial baja que puede tratarse con otros medicamentos. Los efectos secundarios infrecuentes, pero potencialmente graves incluyen un latido cardíaco anormal, dolor en el pecho, y otros problemas cardíacos. Debido a estos posibles efectos secundarios, si la IL-2 se administra en dosis altas, debe hacerse en un hospital (14).

La interleucina-2 (IL-2) en dosis altas es un fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento del melanoma y está asociado con respuestas duraderas en un subconjunto de pacientes. Aunque la IL-2 tiene una tasa de respuesta baja y puede causar numerosos eventos adversos, la evaluación cuidadosa de los pacientes y el tratamiento en centros con experiencia hacen que la IL-2 sea una opción para los pacientes que no responden a otras estrategias terapéuticas. Hay algoritmos establecidos disponibles que previenen o tratan casi todos los efectos secundarios relacionados con la administración de IL-2. Se están realizando investigaciones clínicas sobre nuevas moléculas de IL-2 y formulaciones pegiladas para definir la actividad terapéutica y el perfil de seguridad. También se están investigando nuevas combinaciones de IL-2 y otros agentes contra el melanoma, así como regímenes de secuenciación alter-

nativos, que pueden optimizar el beneficio terapéutico asociado con el tratamiento con IL-2. Los biomarcadores predictivos son una alta prioridad para seleccionar mejor a los pacientes que probablemente respondan al tratamiento con IL-2 (15).

#### *Vacuna bacilo de Calmette-Guérin*

El bacilo de Calmette-Guérin (BCG) es una cepa debilitada de *Mycobacterium bovis*, que puede utilizarse para prevenir la tuberculosis. Actúa contra el cáncer como modificador de la respuesta biológica. Los modificadores de la respuesta biológica son sustancias que no tienen un efecto antitumoral directo, pero que son capaces de activar el sistema inmunitario para atacar los tumores (16).

Según los fundamentos de Gupta et al., (2024) el uso de BCG como inmunoterapia para el melanoma se intentó por primera vez a mediados del siglo XX. En 1970, Morton et al. demostraron una respuesta inmune específica en pacientes con melanoma que se aumentó con la terapia con BCG. Además, la terapia con BCG resultó en la regresión del tumor en 6 de 8 pacientes. En 1972, se demostró que el BCG intralesional inducía una regresión completa en el 15% al 20% de los pacientes con melanoma. En un estudio más grande que involucró a 36 pacientes, se observó que el 90% de las lesiones de melanoma experimentaron regresión con la inyección directa de BCG, en comparación con el 17% de las lesiones no inyectadas. En 1993, los datos agrupados de 15 estudios mostraron que la BCG intralesional produjo respuestas completas en el 19% y prolongó la supervivencia en el 13% de los pacientes con melanoma en estadio III. En vista de estos hallazgos, la terapia con BCG intralesional figura en las directrices de la Red Nacional Integral del Cáncer de los Estados Unidos como una opción para el melanoma en estadio III inoperable (17).

#### Tratamiento con la crema imiquimod

El imiquimod tópico puede ser una opción terapéutica para el tratamiento del melano-ma in situ y del melanoma lentigo maligno debido a su eficacia, tolerabilidad y no invasividad. Según las bases de Vamenti et al., (2023) el imiquimod es un fármaco sintético perteneciente a la familia de las imidazoquinolonas y desarrollado inicialmente como antiviral, aunque su acción antiviral nunca ha sido demostrada. Por el contrario, la actividad antitumoral del imiquimod fue descubierta en modelos preclínicos. Además, sus propiedades químicas, como la hidrofobicidad y el pequeño tamaño ( $M_r = 240,3$ ) permiten al imiquimod penetrar la barrera epidérmica, lo que lo convierte en una molécula perfecta para uso tópico. El imiquimod estimula el sistema inmune innato, actuando principalmente sobre las células dendríticas cutáneas (CD) que son capaces de responder a bajas concentraciones de fármacos. Esta activación de la activación de DC parece estar mediada por la interacción entre imiquimod y los receptores tipo Toll (TLR) 7 y 8, lo que resulta en la activación del factor nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) y la consiguiente producción de citocinas proinflamatorias, como el interferón alfa (IFN $\alpha$ ), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) y otras citocinas importantes con una fuerte respuesta celular ponderada por Th1. El resultado es una activación e inmigración de células T citotóxicas. Imiquimod también induce la 2'5'-oligoadenilato sintasa con la posterior estimulación de las células NK y la inducción de perforina en las células T citotóxicas. Ambos mecanismos pueden aumentar las actividades antitumorales de imiquimod. Imiquimod también puede unirse al receptor de adenosina (AR). Cuando se activa, el AR puede suprimir la traducción de citocinas proinflamatorias, regulando negativamente la respuesta inmunitaria. El imiquimod, al bloquear el AR, impide un mecanismo de retroalimentación negativa que limita la inflamación, mejorando la res-

puesta inmunitaria al cáncer. Finalmente, el uso tópico de imiquimod aumenta la expresión del receptor de muerte celular CD95 (Fas) 57 y disminuye la expresión de la proteína antiapoptótica con un aumento de la apoptosis de las células tumorales. Esta actividad proapoptótica puede ser directa o indirecta, dependiendo el primer efecto de la concentración del fármaco y el segundo pareciendo estar mediado por la activación de TLR (18).

No existen pruebas de alta calidad que respalden el papel del imiquimod como terapia primaria, pero varios análisis y ensayos retrospectivos han demostrado cómo este fármaco puede ser una buena alternativa a la cirugía. Esta opción podría considerarse en casos seleccionados que no son elegibles para cirugía o radioterapia, o para tumores extirpados de forma incompleta. Otro uso podría ser como terapia neoadyuvante, adyuvante o complementaria (19).

### Conclusión

El tratamiento del melanoma con inmunoterapia se basa en inhibidores de puntos de control inmunitarios (inhibidores de la PD-1, inhibidor de la PD-L1, inhibidor CTLA-4 e inhibidor de LAG-3), terapia de transferencia de células T (linfocitos infiltrantes tumorales (LIT) y terapia de células T con CAR), terapias intralesionales (terapia de virus oncolíticos, interleucina-2 (IL-2) y vacuna bacilo de Calmette-Guérin), y tratamiento con la crema imiquimod.

La inmunoterapia es un tratamiento revolucionario del melanoma, con el cual se han conseguido resultados de supervivencia muy favorables en comparación con otras opciones de tratamiento. No obstante, el enfoque no debe ser sólo el descubrimiento de nuevas formas de tratar el melanoma dentro del abanico disponible, sino también existe una gran necesidad de centrar esfuerzos en nuevos estudios para conocer a fondo los diferentes mecanismos por los cuales accionan estos medicamentos y sus

efectos, así como en la selección de los pacientes y en la combinación con otras terapias para mejorar el pronóstico.

En fin, no se puede negar la importancia del estímulo de la respuesta inmune, el cual es primordial en este tratamiento, y cuyos resultados actuales apuntan a que forme parte de todas las nuevas opciones de tratamiento para el melanoma.

### Bibliografía

- Asociación Española contra el Cáncer. Asociación Española contra el Cáncer. [Online].; 2021 [cited 2024 junio 05]. Available from: <https://www.contraelcancer.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-piel>.
- Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer - IARC. Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer - IARC. [Online].; 2022 [cited 2024 junio 06]. Available from: <https://www.iarc.who.int/news-events/melanoma-awareness-month-2022/>.
- Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos. Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos. [Online].; 2023 [cited 2024 junio 05]. Available from: [https://www.cancer.gov/espanol/tipos/piel/paciente/tratamiento-melanoma-pdq#\\_135](https://www.cancer.gov/espanol/tipos/piel/paciente/tratamiento-melanoma-pdq#_135).
- Sociedad Española de Oncología Médica - SEOM. Sociedad Española de Oncología Médica - SEOM. [Online].; 2024 [cited 2024 junio 28]. Available from: <https://seom.org/avances-melanoma>.
- Clínica Mayo. Clínica Mayo. [Online].; 2024 [cited 2024 junio 29]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/melanoma/diagnosis-treatment/drc-20374888#:~:text=La%20inmunoterapia%20ayuda%20a%20las,o%20a%20otras%20partes%20del%20cuerpo>.
- Rausch M, Taraszka T. Inhibidores de puntos de control inmunitario en el tratamiento del melanoma: de la ciencia básica a la aplicación clínica. In Ward WH, Farma JM. Melanoma cutáneo: etiología y tratamiento.: Codon Publications; 2017.
- Tamariz A, Descamps A, Mellado R, Díaz E, Rodríguez F. Inhibidores de puntos de control inmunitario en estadios avanzados de melanoma. Acta médica Grupo Ángeles. 2022; 19(1).
- Sociedad Americana contra el Cáncer. Sociedad Americana contra el Cáncer. [Online].; 2024 [cited 2024 junio 20]. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-piel-tipo-melanoma/tratamiento/inmunoterapia.html>.

Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos. Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos. [Online].; 2022 [cited 2024 junio 11. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/inmunoterapia/terapia-transferencia-de-celulas-t#como-funciona-la-terapia-de-transferencia-de-celulas-t-contr-el-cancer>.

Phillips C. Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos. [Online].; 2024 [cited 2024 junio 10. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/noticias/temas-y-relatos-blog/2024/fda-amtag-vi-terapia-til-melanoma>.

Robinson C, Xu M, Smita N, Beasley G, Rhodin K. Virus oncolíticos en el melanoma. *Front Biosci*. 2022; 27(2): p. 1-17.

Kaufman HL, Kohlhapp FJ, Zloza A. Virus oncolíticos: una nueva clase de fármacos inmunoterapéuticos. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2015;(14): p. 642-662.

Chesney J, Puzanov I, Collichio F, Singh P, Milhem M, J G. Estudio de fase II aleatorizado y abierto que evalúa la eficacia y seguridad de talimogén laherparepvec en combinación con ipilimumab frente a ipilimumab solo en pacientes con melanoma avanzado irresecable. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;(36): p. 1658-1667.

Sociedad Americana contra el Cáncer. Sociedad Americana contra el Cáncer. [Online].; 2019 [cited 2024 junio 27. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/como-sobrellevar-el-cancer/tipos-de-tratamiento/inmunoterapia/citocinas.html>.

Marabondo E, Kaufman HL. Interleucina-2 (IL-2) en dosis altas para el tratamiento del melanoma: consideraciones de seguridad y direcciones futuras. Opinión de expertos sobre la seguridad de los medicamentos. 2017; 16(12).

Bach C. Onkolink. [Online].; 2023 [cited 2024 junio 29. Available from: <https://es.oncolink.org/tratamiento-del-cancer/oncolink-rx/bacillus-calmette-guerin-bcg-tice-r-theracys-r>.

Gupta S, Yadav S, Kumar P. Eficacia del bacilo de Calmette-Guérin en la prevención del cáncer y sus mecanismos putativos. *J Cancer Prev*. 2024; 29(1): p. 6-15.

Vaienti S, Calzari P, Nazzaro G. Tratamiento tópico del melanoma in situ, lentigo maligno y melanoma lentigo maligno con crema de imiquimod: una revisión sistemática de la literatura. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023; 13(10): p. 2187-2215.

Garbe C, Amaral T, Peris K. Directriz interdisciplinaria basada en el consenso europeo para el melanoma. Parte 2: tratamiento: actualización 2022. *Eur J Cancer*. 2022;(170): p. 256-84.

### CITAR ESTE ARTICULO:

Benalcázar Vásquez, L. E., Coral Proaño, M. A., Moya Artieda, M. S., & Rengifo Vásconez, R. del C. (2024). Melanoma y tratamiento con inmunoterapia. *RECIAMUC*, 8(2), 344-354. [https://doi.org/10.26820/reciamuc/8.\(2\).abril.2024.344-354](https://doi.org/10.26820/reciamuc/8.(2).abril.2024.344-354)



CREATIVE COMMONS RECONOCIMIENTO-NOCOMERCIAL-COMPARTIRIGUAL 4.0.