

- 40 Wiley CD, Campisi J. From Ancient Pathways to Aging Cells-Connecting Metabolism and Cellular Senescence. *Cell Metab.* 2016; 23(6):1013-1021.
- 41 Longo VD, Cortellino S. Fasting, dietary restriction, and immunosenescence. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 ; 146(5):1002-1004.
- 42 Zhu M, Meng P, Ling X, et al. Avances en medicamentos terapéuticos dirigidos a la senescencia. *Ther Adv Chronic Dis.* 2020 13;11

Trabajo Inscrito en la categoría de trabajos orales del SEMINARIO SELECTO “DR. JUAN DI PRISCO”

INHIBIDORES DE PUNTOS DE CONTROL INMUNITARIO EN MELANOMA Y CÁNCER DE PIEL NO MELANOMA

Catherine Fortique¹, María Panniello-Ciampa², Diana Ortiz³, Félix J Tapia⁴, Isabel Hagel⁵

1. Residente del Postgrado de Dermatología y Sifilografía, Instituto de Biomedicina “Dr. Jacinto Convit”. Hospital Vargas de Caracas. Universidad Central de Venezuela.
2. Dermatólogo y Pediatra Puericultor. Adjunto de la consulta de Dermatología pediátrica del Instituto de Biomedicina “Dr. Jacinto Convit”. Universidad Central de Venezuela.
3. Biólogo, Docente e Investigador. Jefe del Laboratorio de Microbiología Molecular. Instituto de Biomedicina “Dr. Jacinto Convit”. Universidad Central de Venezuela.
4. Biólogo, Inmunólogo y Docente. Jefe del Laboratorio de Biología Molecular, Instituto de Biomedicina “Dr. Jacinto Convit”. Universidad Central de Venezuela.
5. Biólogo, Docente e Investigador. Jefe del Laboratorio de Inmunoquímica. Instituto de Biomedicina “Dr. Jacinto Convit”. Universidad Central de Venezuela.

Resumen:

Los linfocitos T junto con las células presentadoras de antígenos, expresan diferentes receptores y ligandos que van a coestimular la activación de los linfocitos T, mientras otros, regulan esta actividad, con el fin de evitar la sobre activación (daño tisular o autoinmunidad). Uno de los puntos de control inmunitarios más importantes es la proteína de muerte celular programada-1 (PD-1), que se expresa principalmente en los linfocitos T activados. También el antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4), regula la activación de los linfocitos T. Se ha demostrado que, ante un microambiente tumoral, hay sobreexpresión de PD- 1 y CTLA-4, esto se traduce en inhibición de los linfocitos T, por ende disminución de la respuesta antitumoral. Con el desarrollo de la inmunoterapia, existen nuevas estrategias terapéuticas aprobadas por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) para el manejo del melanoma avanzado, que están dirigidas al bloqueo de los puntos de control inmunitario; como son los inhibidores anti-PD-1 o dirigido a su ligando anti-PD-L1, anti-CTLA-4 y recientemente el anticuerpo dirigido al gen 3 de activación de linfocitos (anti-LAG-3), observándose aumento de la supervivencia global y supervivencia sin progresión tumoral en los pacientes. Además, se ha extendido el uso de los

inhibidores de puntos de control inmunitario como terapia adyuvante o neoadyuvante en otros tumores de piel no melanoma como el carcinoma basocelular (CBC), el carcinoma cutáneo de células escamosas (CEC) y el carcinoma de células de Merkel (CCM), localmente avanzados, metastásicos, o refractarios. Resultando ser terapias efectivas y prometedoras.

Palabras clave: Inmunoterapia; inhibidores de puntos de control inmunitario; anti- CTLA-4; anti-PD-1; anti-PD-L1; anti-LAG-3, melanoma; carcinoma basocelular (CBC); carcinoma cutáneo de células escamosas (CEC); carcinoma de células de Merkel (CCM).

Immune checkpoint inhibitors in melanoma and non-melanoma skin cancer

Summary

T cells, together with antigen-presenting cells, express different receptors and ligands that co-stimulate the activation of T cells, while others regulate this activity, in order to avoid over-activation (tissue damage or autoimmunity). One of the most important immune checkpoints is programmed cell death protein-1 (PD-1), which is expressed primarily on activated T cells. Also hardening 4 associated with cytotoxic T lymphocytes (CTLA-4), regulates the activation of T cells. It has been shown that, in a tumor microenvironment, there is overexpression of PD-1 and CTLA-4, this translates into inhibition of T cells, thus decreasing the antitumor response. With the development of immunotherapy, there are new therapeutic strategies approved by the United States Food and Drug Administration (FDA) for the management of advanced melanoma, which are aimed at blocking immune checkpoints; such as anti-PD-1 inhibitors or directed at its ligand anti-PD-L1, anti- CTLA-4 and recently the effects directed at gene 3 activation of lymphocytes (anti- LAG-3), observing increased survival overall and tumor progression-free survival in patients. In addition, the use of immune checkpoint inhibitors has been extended as adjuvant or neoadjuvant therapy in other non-melanoma skin tumors such as basal cell carcinoma (BCC), cutaneous squamous cell carcinoma (SCC) Merkel cell carcinoma (MCC), locally advanced, metastatic, or refractory. Turning out to be effective and promising therapies.

Key words: Immunotherapy; immune checkpoint inhibitors (ICI); melanoma; anti- CTLA-4; anti-PD-1; anti-PD-L1; anti-LAG-3; basal cell carcinoma (BCC); cutaneous squamous cell carcinoma (SCC); merkel cell carcinoma (MCC).

Introducción

El sistema inmunitario está conformado por células, tejidos y órganos capaces de defender al organismo contra agresiones patógenas. Dentro de ese grupo de células inmunitarias se encuentran los linfocitos T, que están programadas para atacar virus y bacterias, a través de la secreción de citocinas y factores. También los linfocitos T son capaces de reconocer células cancerígenas, identificándolas como invasoras¹.

Las células tumorales liberan antígenos altamente inmunogénicos. Estos antígenos activan células presentadoras de antígenos (CPA) como macrófagos, linfocitos B y células dendríticas haciendo que migren al ganglio linfático, donde se encuentran los linfocitos T, para presentarles los antígenos tumorales a través del complejo mayor de histocompatibilidad clase II (CMH II). Una vez que los linfocitos T

se activan se dirigen al tumor donde liberan citocinas proinflamatorias y lo destruyen^{2,3}.

En el proceso de activación del linfocito T, ocurre el reconocimiento del antígeno por parte del receptor del linfocito T, presentado por la célula presentadora de antígeno a través del CMH II. Además hay una coestimulación por ligandos expresados por las células presentadoras de antígenos que interaccionan con receptores de los linfocitos T (TCR), un ejemplo sería la interacción CD28 un TCR con el ligando CD80 (B7-1) (Figura 1a). También hay la liberación de citocinas, como la IL-2, necesarias para la activación y proliferación del linfocito T. Este mecanismo, se encuentra autorregulado por la expresión de ligandos-receptores con señales inhibitorias, como el antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) que interactúa con el ligando CD86 (B7-2).^{1,4} (Figura 1b)

La inmunoterapia inicia en 1891, con los experimentos de William Coley, quien descubre que en varios pacientes oncológicos que desarrollaban erisipela causada por *Streptococcus pyogenes* presentaban remisión espontánea o disminución del tamaño del tumor. Es cuando decide administrar en los tumores de los pacientes toxinas derivadas de bacterias *Streptococcus pyogenes* y *Serratia marcescens* vivas e inactivadas^{7,8}. Posteriormente, en 1929, Pearl fue el primero en sugerir el uso del bacilo de Calmette-Guérin (BCG) como una terapia para el cáncer al observar que los pacientes con tuberculosis tenían menor frecuencia de desarrollar enfermedades neoplásicas. Luego en 1976, se realiza el primer estudio del uso de BCG en 9 pacientes con cáncer de vejiga, demostrando una disminución de la recurrencia en los pacientes tratados. Siendo aprobada esta terapia por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) en 1990(7,8). En 1978 se desarrollaron los anticuerpos monoclonales y no fue sino hasta 1997 que la FDA gracias a la investigación continua aprobó un anticuerpo monoclonal como el rituximab, para el tratamiento del linfoma no Hodgkin. Otra tipo de inmunoterapia desarrollada fue la transferencia adoptiva de linfocitos T realizándose el primer estudio en 1985. Seguido por el Interferón alfa, aprobado como tratamiento contra varios tipos de tumores, entre ellos el melanoma avanzado^{9,10}.

En 1987 Brunet descubre la primera molécula de punto de control, CTLA-4. En 1990 describen el papel fundamental de los puntos de control inmunitario en el cáncer. 10 años después, se realiza el primer estudio clínico con ipilimumab un inhibidor anti- CTLA-4 en pacientes con cáncer, siendo aprobado por la FDA en el 2011. Seguido de esto, en 2014, se aprueban nivolumab y pembrolizumab, anticuerpos dirigido a la proteína muerte celular programada-1 (PD-1) otro punto de control inmunitario. Posteriormente en el 2016, se aprueba atezolizumab un anticuerpo dirigido al ligando de PD-1. No es hasta el 2018, cuando le otorgan el premio Nobel de medicina a James Allison y a Tasuku Honjo por el descubrimiento de la terapia contra el cáncer mediante la inhibición de la regulación inmune negativa. A partir de ese año, han aumentado las investigaciones de los puntos de control inmunitario, desarrollándose nuevos inhibidores como el relatlimab un anticuerpo dirigido al gen 3 de activación de linfocitos (LAG-3) siendo aprobado por la FDA para su uso en melanoma combinado con nivolumab (anti-PD-1)⁹⁻¹¹.

La inmunoterapia ha revolucionado el tratamiento del cáncer, entre esas terapias se encuentran los inhibidores de puntos de

control inmunitarios (ICI), es por ello que se propone estudiar el uso de inhibidores de puntos de control inmunitario en melanoma y cáncer de piel no melanoma.

Desarrollo

1. Identificar los diferentes puntos de control inmunitario y establecer su importancia en el cáncer

Los puntos de control inmunitario son vías (proteínas) ligando-receptor reguladoras que expresan las CPA y linfocitos T para minimizar la respuesta autoinmunitaria no deseada¹. En el microambiente tumoral los linfocitos T pueden sobre expresar receptores inhibidores de superficie como: CTLA-4, PD-1, LAG-3, Inmunoglobulina de Linfocitos T y dominio ITIM (TIGIT) Inmunoglobulina de linfocitos T y dominio de mucina 3 (TIM-3). La interferencia de estas interacciones receptor-ligando entre los linfocitos T y las células tumorales o células presentadoras de antígenos a través de anticuerpos bloqueadores puede desbloquear los efectos antitumorales de los linfocitos T. Se ha demostrado que los anticuerpos de bloqueo o inhibidores de puntos de control son altamente efectivos en una variedad de tumores, entre ellos melanoma metastásico, lo que destaca el gran potencial de dicha estrategia de tratamiento^{1,12}.

CD28 y CTLA-4 son receptores de linfocitos T que se unen a sus ligandos B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86) y proporcionan retroalimentación positiva y negativa respectivamente en las primeras etapas de una respuesta inmunitaria. En un microambiente tumoral, CTLA-4 de los linfocitos T supera al receptor estimulador CD28 para unirse a sus ligandos CD80 y CD86. Esto permite que las células presentadoras de antígeno, se emboten y no puedan activar más a los linfocitos T. El bloqueo de CTLA-4 regula la respuesta inmunitaria contra el cáncer en etapas relativamente tempranas de la maduración de los linfocitos T^{1,2,10}. (Figura 3)

PD-1 se expresa en linfocitos T, linfocitos T reguladores (T-regs), linfocitos B, monocitos, células NK, células dendríticas y otros linfocitos infiltrantes de tumores. La interacción de PD-1 con su ligando (PD-L1) cumple un papel fundamental en la supresión de la función de los linfocitos T en el nicho tumoral. El bloqueo de PD-1 restaura la función inmunitaria de los linfocitos T en tejidos periféricos^{2,13,14}.

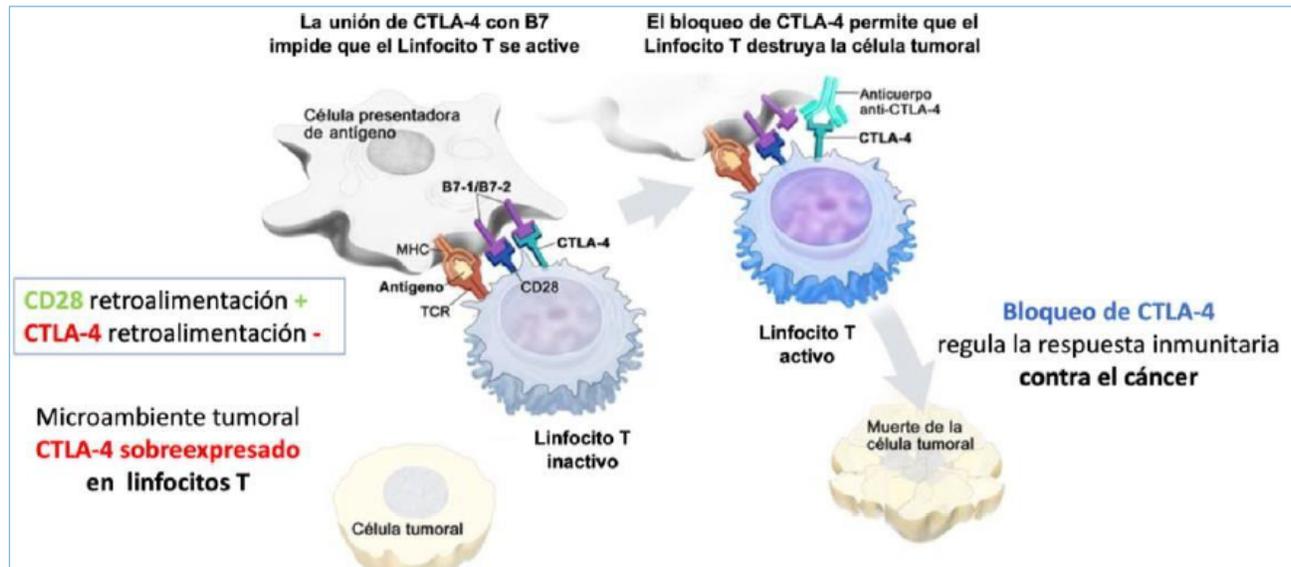


Figura 3. Bloqueo de CTLA-4. Las células tumorales expresan B7-1/B7-2 que interactúan con CTLA-4 de los linfocitos T, lo que evita que los linfocitos T destruyan las células tumorales (izquierda). Al bloquear la unión de B7-1/B7-2 con CTLA-4, con un inhibidor de CTLA-4, los linfocitos T pueden destruir las células tumorales (derecha).

Fuente: adaptado de: Eno J. J *Adv Pract Oncol.* 2017;8:747-753.

Además, se ha descrito que la expresión de PD-L1 tumoral es el factor más relacionado con la respuesta al bloqueo anti-PD-1. Es decir que a mayor expresión de PD-L1, mayor respuesta a los anticuerpos PD-1. Por otra parte, la inhibición específica de PD-L1, a diferencia de la inhibición de PD-1, bloquea las interacciones PD-1:PD-L1 mientras preserva las interacciones PD-1:PD-L2, siendo esta última una señal coestimuladora para la activación del linfocito T^{4,15,16}. (Figura 4)

LAG-3 se expresa en linfocitos T CD4+ y T CD8+, T-regs y células NK, así como linfocitos B y células dendríticas. LAG-3 se une a su ligando principal al CMH-II, galectina-3, LSECtin, α -sinucleína y proteína similar al fibrinógeno 1 (FGL1), lo que induce el agotamiento de células inmunitarias y disminución de secreción de citocinas. El bloqueo de LAG-3 restaura el agotamiento de los linfocitos T. Se ha demostrado que el bloqueo de LAG-3 en diferentes tumores sinergiza el bloqueo de PD-L1, mejorando la respuesta antitumoral por parte de los linfocitos T CD4+ y T CD8+. La combinación del bloqueo de LAG-3/PD-1 resultó en una reducción del volumen del tumor en modelos murinos con tumores como melanoma, cáncer de ovario y linfoma^{12,17,18}.

Otros puntos de control que recientemente se están estudiando son Inmunoglobulina de linfocitos T y dominio ITIM (TIGIT) Inmunoglobulina de linfocitos T y dominio de mucina 3 (TIM-3). TIGIT es una molécula de adhesión expresada en linfocitos T y las células NK, su ligando CD155 se encuentra sobreexpresado en células tumorales, por ende inhibe la respuesta antitumoral de los linfocitos T. El bloqueo de TIGIT en diferentes tumores murinos se sinergiza con el bloqueo de PD- L1. TIM-3 se expresa en linfocitos T CD4+, T CD8+, Tregs, TIL y en otras células. Su ligando principal es la galectina-9. La sobreexpresión de TIM-3 se asocia con peor supervivencia global (SG) y puede ser potencialmente un marcador de pronóstico. El bloqueo TIM-3, genera respuesta antitumoral. El Bloqueo TIM-3 en conjunto con PD-1, aumenta la inmunidad antitumoral y SG. Por lo cual pudiera ser una opción terapéutica prometedora¹⁸⁻²⁰.

Los siguientes son inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) aprobados por la FDA: ipilimumab (anti-CTLA-4), nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab (anti-PD-1) atezolizumab, avelumab, durvalumab (anti-PD-L1), relatlimab (anti-LAG-3) para diferentes tipos de tumores incluido el melanoma^{9,11}.

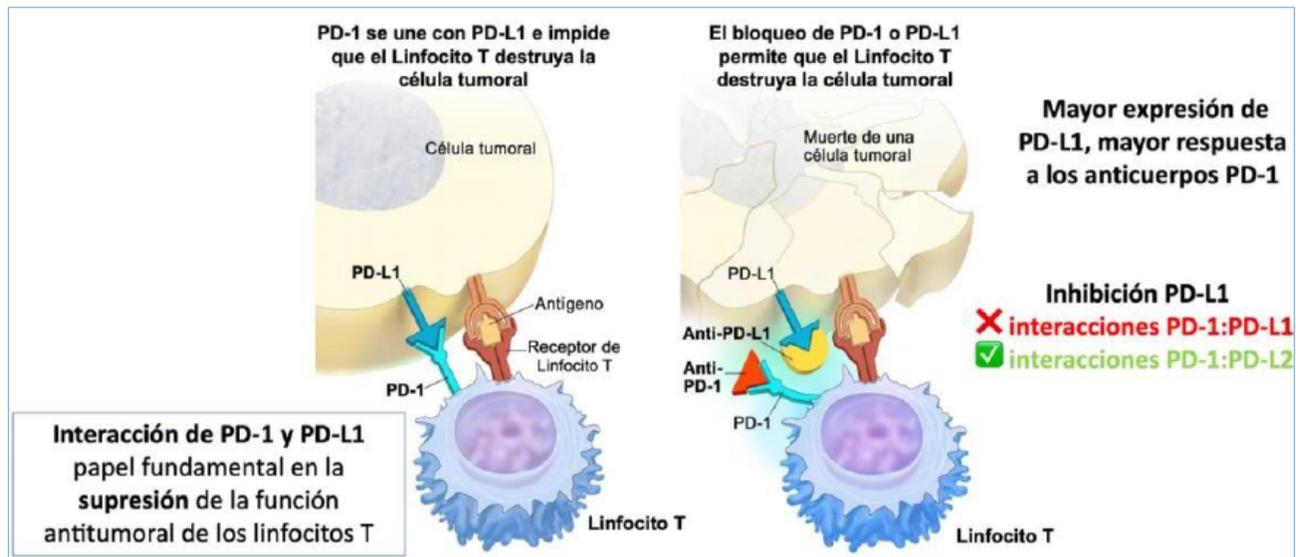


Figura 4. Bloqueo de PD-1 y PD-L1. Las células tumorales expresan PD-L1 para unirse con PD-1 en los linfocitos T, lo que evita que los linfocitos T las destruyan (izquierda). Bloqueando PD-L1 o PD-1 con un anticuerpo anti-PD-1 o anti-Pd-L1 se evita esta unión ligando-receptor, y así los linfocitos T pueden destruir las células tumorales (derecha).

Fuente: Adaptado de: Eno J. J Adv Pract Oncol. 2017;8:747-753.analysis.html?countryRedirected=1

2. Estudiar el uso de inhibidores de puntos de control inmunitario en melanoma

El melanoma es el cáncer de piel más agresivo. La Sociedad Americana contra el Cáncer, estimó que en el año 2022 en Estados Unidos (EE.UU.), se diagnosticaron 99,780 nuevos casos de melanoma. La incidencia de melanoma está aumentando sobretodo en fototipos claros. En Europa ≤ 25 nuevos casos por 100.000 habitantes, en EE.UU. 30 por 100.000 habitantes y Australia 60 casos por 100.000 habitantes. Según la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en Venezuela en el año 2020 se registraron 482 nuevos casos de melanoma, ocupando esta neoplasia en la posición número 22 con respecto a otros tipos de cáncer²¹⁻²⁴.

Antes del 2011, se contaba con pocos tratamientos contra el melanoma, como la quimioterapia, con una supervivencia aproximada de 6 a 9 meses en aquellos pacientes con melanoma avanzado, solo el 25 % vivía hasta el año y <10 % vivía 5 años. Actualmente con la incorporación de nuevas opciones terapéuticas como los inhibidores de punto de control inmunitario, aumentando así la supervivencia global (SG) de los pacientes²⁵.

Ipilimumab, es un anticuerpo monoclonal que bloquea CTLA-4, para aumentar las respuestas inmunitarias antitumorales, fue aprobado por la FDA y la Agencia Europea de Medicamentos en 2011 a una dosis de 3 mg por kilogramo de peso corporal para el tratamiento del melanoma avanzado.

En un estudio con pacientes con melanoma con ganglios linfáticos regionales positivos (estadio III) resecaados con alto riesgo de recurrencia, compararon ipilimumab a una dosis de 10 mg por kilogramos con placebo. 475 pacientes recibieron el anti-CTLA-4 y 476 recibieron placebo, cada 3 semanas por cuatro dosis, luego cada 3 meses hasta por 3 años o hasta que se presentara recurrencia de la enfermedad o un nivel inaceptable de efectos adversos. Evaluaron la supervivencia libre de recurrencia, la supervivencia global y la supervivencia libre de metástasis a distancia. Los pacientes se siguieron durante 5,3 años, la tasa de supervivencia libre de recurrencia a 5 años fue del 40,8 % en el grupo de ipilimumab, en comparación con el 30,3 % en el grupo de placebo. La tasa de supervivencia global a los 5 años fue del 65,4 % en el grupo de ipilimumab, en comparación con el 54,4 % en el grupo de placebo y la tasa de supervivencia sin metástasis a distancia a los 5 años fue del 48,3 % en el grupo de ipilimumab, en comparación con el 38,9 % en el grupo de placebo. Demostrando que el ipilimumab como

terapia adyuvante para el melanoma en etapa III de alto riesgo, resultó tener tasas significativamente más altas de supervivencia libre de recurrencia, supervivencia global y supervivencia libre de metástasis a distancia que el placebo²⁶.

En otro estudio compararon nivolumab (anti-PD-1) con ipilimumab (anti-CTLA-4) como terapia adyuvante en pacientes con melanoma avanzado (estadio IIIB, IIIC o IV) totalmente reseado. Fue un ensayo aleatorizado, doble ciego. 453 pacientes recibieron nivolumab 3mg/kg endovenoso cada 2 semanas y 453 pacientes ipilimumab 10mg/kg cada 3 semanas por cuatro dosis y luego cada 12 semanas. Los pacientes fueron tratados durante un período de hasta 1 año o hasta la recurrencia de la enfermedad, o hasta que presentaran efectos adversos inaceptables. Se evaluó la supervivencia libre de recurrencia. Se siguieron los pacientes con un mínimo de 18 meses, observándose que la tasa de supervivencia libre de recurrencia a los 12 meses fue del 70,5 % en el grupo de nivolumab y del 60,8 % en el grupo de ipilimumab. Se informaron eventos adversos de grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento en el 14,4 % de los pacientes del grupo de nivolumab y en el 45,9 % de los del grupo de ipilimumab; se suspendió el tratamiento por algún evento adverso en el 9,7% y el 42,6% de los pacientes, respectivamente. Se informaron dos muertes relacionadas con efectos adversos en el grupo de ipilimumab más de 100 días después del tratamiento. Concluyendo que la terapia adyuvante con nivolumab resultó en una supervivencia sin recurrencia significativamente más prolongada y una tasa más baja de eventos adversos que la terapia adyuvante con ipilimumab²⁷.

Como se mencionó anteriormente, se ha planteado que la combinación de relatlimab (anti-LAG-3) con nivolumab (anti-PD-1), puede ser prometedora en pacientes con melanoma avanzado. En un ensayo aleatorizado, doble ciego, global de fase 2-3, se comparó esta combinación con nivolumab solo, administrando ambas terapias por vía endovenosa cada 4 semanas a pacientes con melanoma metastásico o no reseable no tratados previamente. Evaluando la supervivencia libre de progresión tumoral. Observaron que la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 10,1 meses con relatlimab-nivolumab en comparación con 4,6 meses con nivolumab. La supervivencia libre de progresión a los 12 meses fue del 47,7 % con relatlimab-nivolumab en comparación con el 36,0 % con nivolumab. Se presentaron efectos adversos grado 3 o 4 en el 18,9 % de los pacientes del grupo de relatlimab-nivolumab y en el 9,7 % de los pacientes del grupo de nivolumab. Concluyendo que la

inhibición de dos puntos de control inmunitarios, LAG-3 y PD-1, proporcionó un mayor beneficio con respecto a la supervivencia libre de progresión que la inhibición de PD-1 sola en pacientes con melanoma metastásico o irreseable no tratado previamente. Sin embargo la combinación presentó mayor efectos adversos que anti-PD-1 solo²⁸.

En el melanoma cutáneo, las metástasis cerebrales son de mal pronóstico. En un ensayo de fase 2, se incluyeron pacientes con metástasis cerebrales no tratadas. Se demostró que ipilimumab (Anti-CTLA-4) más nivolumab (Anti-PD-1) tienen una eficacia de 56% clínicamente significativa. En la Figura 5 se muestra un caso ejemplar que muestra una remisión casi completa después del tratamiento de ambos inhibidores de puntos de control inmunitario²⁹.

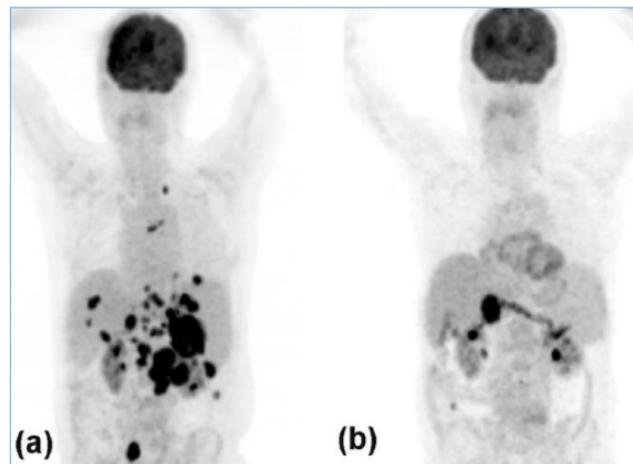


Figura 5. TC-PET de masculino de 80 años que muestra metástasis masivas de melanoma en todo el abdomen (a), que se resolvieron casi por completo después de dos ciclos de terapia combinada anti-PD-1 más anti-CTLA-4 (b)

Fuente: Tomado de: Kasakovski D, Skrygan M, Gambichler T, et al. Cancers (Basel). 2021;13:1-19.

No obstante, hay pacientes desarrollan fenómenos autoinmunes o autoinflamatorios por el uso inhibidores de puntos de control inmunitario, los cuales se denominan efectos adversos inmunorrelacionados (EAir), que pueden afectar a varios órganos (Figura 6); como consecuencia de que estos fármacos activan al sistema inmunitario, específicamente los linfocitos T, para destruir a las células tumorales³⁰⁻³².

Entre los EAir cutáneos más frecuentemente reportados son la erupción maculopapular, el prurito, las erupciones psoriasiformes y

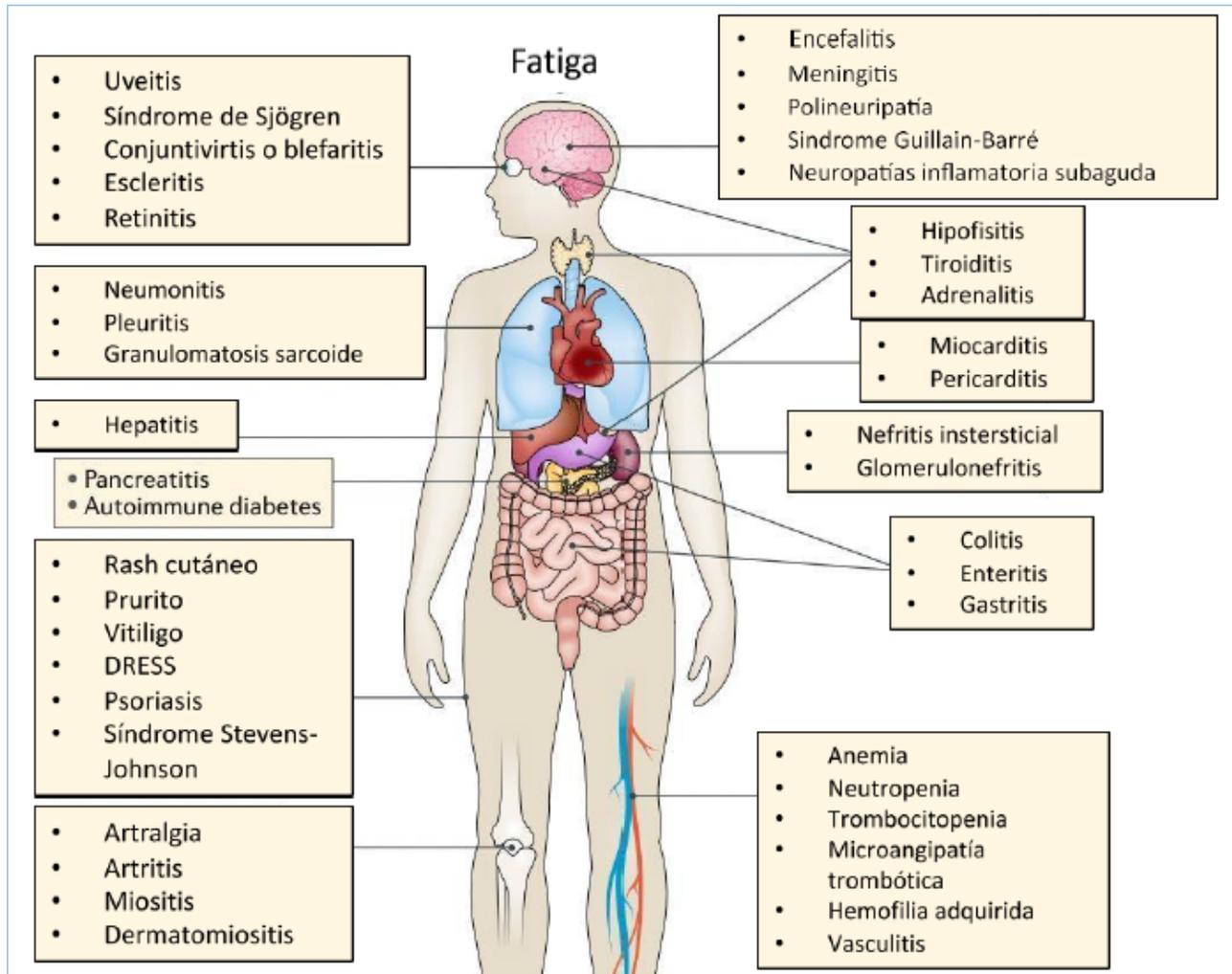


Figura 6. Efectos adversos de los inhibidores de puntos de control inmunitario por órganos afectados.
Fuente: Tomado y traducido de: Martins F, Sofiya L, Sykiotis GP, et al. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019;16:563-580.

liquenoides, vitiligo y la alopecia. Las erupciones ampollosas de penfigoide, la hipopigmentación o despigmentación de la piel similar al vitiligo y la erupción psoriasiforme se atribuyen más a menudo a los inhibidores PD-1/PD-L1. El síndrome de Stevens Johnson y la reacción de sensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) son otros eventos adversos cutáneos graves (grado 3-4) aunque son raros, ameritan atención hospitalaria y evaluación dermatológica urgente^{30,33}.

Los EAir suelen ser temporales, excepto algunos como los efectos adversos endocrinológicos. Se pueden manejar con corticoides, anti TNF, micofenolato u otros inmunomoduladores. La

mayoría de EAir son leves a moderados (grado 1-2), se ha observado que los EAir son menos frecuentes y menos graves con terapias antiPD1/PD-L1 que con anti CTLA-4; se han reportado casos graves (grado 3-4) 25% corresponden a los inhibidores anti CTLA-4 y 20% antiPD1/PD-L1 que en ocasiones amerita la suspensión temporal del fármaco. La combinación de agentes anti-PD-1 y anti-CTLA-4 se asocia con efectos adversos mayores en comparación con los regímenes de monoterapia. Y menos del 2% presentan efectos adversos fatales. (30-34)

La despigmentación de nevus y la hipopigmentación tipo vitiligo en pacientes con melanoma, es un efecto adverso frecuente que se

ha relacionado tanto con inhibidores anti-CTLA-4 como anti-PD-1, aunque mayormente en este último. Se debe por la estimulación de linfocitos T citotóxicos CD8+. Aparece en pacientes sin antecedentes familiares o personales de vitiligo, tiroiditis o enfermedades autoinmunes, con una incidencia 1-12%. Tanto la aparición de una lesión tipo vitiligo como su extensión y expansión se han relacionado con una respuesta oncológica favorable al tratamiento. Pudiendo establecerse como marcador de buena respuesta anti-tumoral, ya que incrementa 2-4 veces la supervivencia libre de progresión tumoral (SFP) y SG. En cuanto al manejo, no se suele resolver una vez se suspende la inmunoterapia, por lo que se indica fotoprotección y camuflaje^{29,30,33,34}.

En los últimos 10 años, los ICI han sido aprobados para muchas neoplasias malignas avanzadas, de hecho las directrices de National Comprehensive Cancer Network (NCCN), de donde varias sociedades médicas tanto oncológicas como dermatológicas se rigen, han incluido los anticuerpos dirigidos a los puntos de control en el manejo del melanoma avanzado no resecable o metastásico y como Terapia adyuvante. Sugiriendo entre opciones terapéutica 1) Nivolumab (anti-PD-1) indicado para melanoma con afectación de ganglio o enfermedad metastásica que fue sometido a extirpación completa a una dosis 240mg endovenoso cada 2 semanas o 480mg cada 4 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. 2) Pembrolizumab (anti-PD-1) con indicación en pacientes con melanoma con afectación de ganglio posterior a una extirpación completa, a una dosis de 200mg endovenoso cada 3 semanas o 400mg cada 6 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. 3) Ipilimumab (anti-CTLA-4) en melanoma cutáneo con afectación de los ganglios linfáticos regionales de más 1mm que fue sometido a una extirpación completa incluida la linfadenectomía total, dosis: 3mg/kg endovenoso cada 3 semanas (4 dosis). 4) La terapia combinada (anti-PD-1 + anti-CTLA-4) nivolumab 1mg/kg + ipilimumab 3mg/kg (mismo día), cada 3 semanas por 4 dosis; luego nivolumab 240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Demostrando aumento en la supervivencia global, supervivencia libre de recurrencia tumoral y supervivencia libre de metástasis a distancia de los pacientes oncológicos, resultando ser terapias prometedoras y efectivas, a pesar de que un porcentaje bajo desarrolla EAir³⁵.

3. Establecer el uso de inhibidores de puntos de control inmunitario en cáncer de piel no melanoma.

Los cánceres de piel no melanoma (CPNM) son las neoplasias malignas humanas más frecuentes de todos los tumores. Dentro de este grupo, los principales tipos son el carcinoma de células basales o basocelular (CBC) y el carcinoma cutáneo de células escamosas o espinocelular (CEC); sin embargo, se han descrito otros tipos con menor frecuencia como el carcinoma de células de Merkel (CCM), linfoma cutáneo, angiosarcoma, sarcoma de Kaposi, tumores anexiales de la piel, carcinoma sebáceo y porocarcinoma^{36,37}.

Estas neoplasias cutáneas se han convertido en un importante problema de salud en todo el mundo, con una incidencia que se estima entre 18 y 20 veces mayor que la del melanoma. El CBC es el tumor más frecuente, representando el 50% de todos los cánceres en los Estados Unidos, y el 80% al 85% de los casos de CPNM, mientras que el CEC representa del 15% al 20%, con una mayor tendencia a metastatizar que el CBC. Aunque el riesgo de muerte como consecuencia de este cáncer no es destacable, el CBC puede asociarse con una morbilidad significativa, especialmente si la malignidad no se trata durante un período prolongado o en caso de recurrencias continuas^{36,38}.

La inmunoterapia en oncología dermatológica se ha centrado en gran medida en el melanoma cutáneo. No obstante, el enfoque reciente se ha desplazado hacia el uso de la inmunoterapia para tratar los cánceres de piel no melanoma, como el carcinoma de células basales (BCC), el carcinoma cutáneo de células escamosas (cSCC) y el carcinoma de células de Merkel (MCC). Los pacientes con CPNM no resecable, localmente avanzado o metastásico, ahora se pueden beneficiar de la inmunoterapia, ya que la FDA ha aprobado los inhibidores de puntos de control con anti-CTLA-4 y anti-PD-1 para estas situaciones como terapias adyuvante o neoadyuvante o en aquellos casos refractarios a otras terapias sistémicas³⁹⁻⁴².

Con respecto al carcinoma basocelular, la FDA aprobó el uso de cemiplimab (anti-PD-1) en febrero del 2021, para aquellos pacientes con CBC localmente avanzado o metastásico; en los que la cirugía no está indicada por el tamaño de la lesión o no es suficiente o en pacientes que hayan fallado al tratamiento con inhibidores de la vía Hedgehog como el vismodegib o sonidegib.⁴²⁻⁴⁴

En un estudio un paciente masculino de 78 años con CBC localmente avanzado en la oreja izquierda y en todo el cuero cabelludo, y se había sometido a múltiples cirugías durante los últimos años. Había recibido terapia dirigida con vismodegib durante 33 meses; presentando respuesta parcial y efectos adversos, por lo que se suspende terapia. El paciente se inscribió en un estudio experimental de fase II de cemiplimab intravenoso cada 3 semanas desde octubre de 2018 hasta julio de 2020. (Figura 7a). Durante la terapia, se observó una mejora progresiva en la lesión con la ausencia de cualquier EA significativo. Hubo mejoría clínica y reducción del exudado, y la reepitelización se produjo progresivamente hasta la administración del ciclo final 9 según lo dicta el protocolo del estudio (Figura 7b). En la segunda visita de control, unas 8 semanas después de suspender cemiplimab, se encontró que el paciente tenía leve empeoramiento temporal de la morfología de la lesión, con un aumento de alrededor del 30% en eritema y lesiones costrosas (Figura 7c). Sin embargo, a medida que pasaban las semanas, se produjo una mejoría espontánea, manteniendo curación clínica de la lesión hasta la evaluación más reciente, aproximadamente 32 semanas después de la interrupción del tratamiento con cemiplimab (Figura 7d) ⁴⁵.

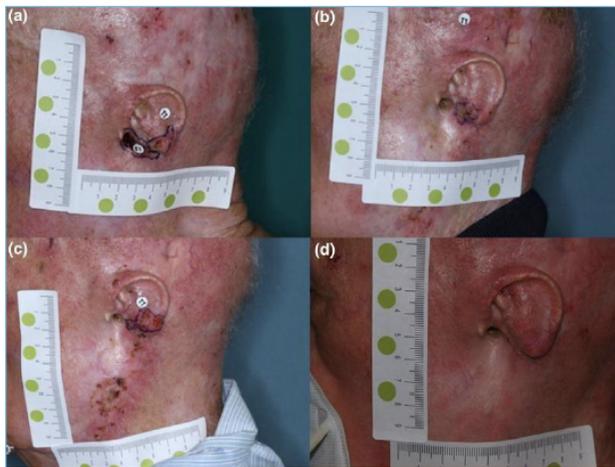


Figura 7. Maculino 78 años con CBC localmente avanzado cada 3 semanas desde octubre 2018 – julio 2020.
Fuente: tomado y traducido de: De Giorgi V, Trane L, Savarese I, et al. *Clin Exp Dermatol.* 2021;46:1612- 1614

En cuanto al carcinoma de células escamosas, la FDA aprueba cemiplimab en septiembre 2018 y pembrolizumab en junio 2020, ambas terapias anti-PD-1 para pacientes con CEC localmente avanzado o metastásico o recurrente. En los que la cirugía o Radioterapia no es factible^{41,42,46}.

En un ensayo en fase II, no aleatorizado, se incluyeron 159 pacientes con CEC localmente avanzado, refractarios o metastásicos, quienes recibieron 200 mg de pembrolizumab por vía intravenosa cada 3 semanas durante un máximo de 35 ciclos, entre el 29 de noviembre de 2017 y el 25 de septiembre de 2019, evidenciando un respuesta antitumoral efectiva de pembrolizumab en estos pacientes⁴⁷. (Figura 8)

A pesar de lo poco frecuente, el carcinoma de células de Merkel (CCM), es un tumor raro y agresivo. Hasta hace poco tiempo, la quimioterapia citotóxica era la única opción de tratamiento sistémico para el CCM avanzado; aunque los pacientes responden a la quimioterapia, el beneficio era limitado, con una mediana de supervivencia libre de progresión (PFS) de aproximadamente 90 días y la tasa de supervivencia global de 5 años en 14-27 % de los pacientes con enfermedad avanzada o irreseccable. En el 2017, la FDA aprobó avelumab (anti-PD-L1) y pembrolizumab (anti PD-1) en el 2018 para el tratamiento de CCM metastásico o refractarios a la quimioterapia tanto en pacientes adultos como en pediátricos, con respuestas parciales, completas y duradera ^{41,48,49}.

Actualmente las guías del manejo del CCM de la NCCN, incluyen al avelumab (anti PD-L1) para CCM diseminado, pembrolizumab (anti PD-1) para aquellos casos recurrentes, localmente avanzado, donde la cirugía curativa y la radioterapia curativa no son factible y nivolumab (anti-PD-1) como terapia neoadyuvante en CCM con metástasis en ganglio regional^{48,50}. (Figura 9)

Los inhibidores de puntos de control han ofrecido un gran beneficio a algunos pacientes con CPNM avanzados que anteriormente tenían muy pocas opciones de tratamiento, y los ICI han suplantado a los agentes citotóxicos como terapia de primera línea en CCM y CEC localmente avanzados o metastásicos. Utilizándolos como inmunoterapia adyuvante o neoadyuvante, reduciendo el riesgo de recurrencia y aumentando la supervivencia libre de progresión como es el caso de los pacientes CCM.

Conclusiones

En la actualidad, la inmunoterapia ha revolucionado el tratamiento del cáncer. Se cuenta con varias tipos de inmunoterapia, incluida la transferencia celular adoptiva (ACT), vacunas contra el cáncer y los inhibidores de puntos de control inmunitarios (ICI), con el fin de mejorar el sistema inmunológico y hacerlo más fuerte, e inhibir el



Figura 8. A) Masculino 76a, CEC localmente avanzado con cirugía previa sin opción para radioterapia, recibió pembrolizumab (anti PD-1) B) Masculino 55a, CEC recurrente y metastásico con cirugía, radioterapia y tratamiento sistémico, sin mejoría, por lo que recibió pembrolizumab (anti PD-1).

Fuente: tomado de: Hughes BGM, Munoz-Couselo E, Mortier L, et al. Ann Oncol. 2021;32:1276-1285.

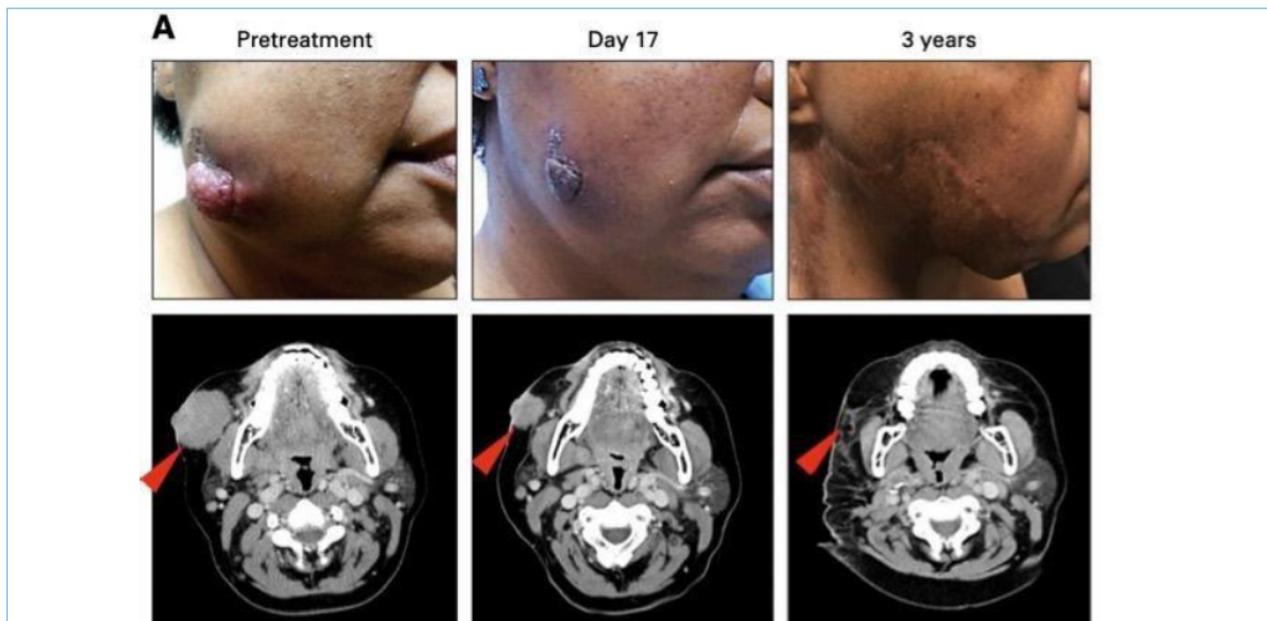


Figura 9. Paciente femenino, 53 años con CCM primario facial avanzado, recibió 2 dosis de nivolumab (anti-PD-1) como terapia neoadyuvante. El día 20, se realiza cirugía: resección radical de la mejilla, más parotidectomía. Cirugía cervical con disección de ganglios linfáticos. Se administró radioterapia adyuvante 50 Gy en el sitio del tumor primario.

entorno supresor de los tumores. Las terapias dirigidas a los puntos de control inmunitario como los Anti CTLA-4, Anti PD-1, Anti PD-L1 y más recientemente anticuerpos dirigidos al LAG-3, y la combinación de estas, han proporcionado a los pacientes con cáncer en estadios avanzados como melanoma metastásico aumento de la supervivencia global.

Actualmente los anticuerpos dirigidos a los puntos de control inmunitario, han sido incorporados en el manejo de los pacientes con diferentes tipos de cáncer avanzado, incluyendo el cáncer de piel no melanoma como terapia adyuvante y neoadyuvante. Se ha reportado un porcentaje bajo de pacientes que presentan efectos adversos a los inhibidores de puntos de control, que en ocasiones amerita la suspensión de la inmunoterapia. Es importante mantener las líneas de investigación para desarrollar nuevas terapias dirigidas a los puntos de control, disminuir los efectos adversos y optimizar su potencial terapéutico.

Referencias

- 1 Li B, Chan HL, Chen P. Immune Checkpoint Inhibitors: Basics and Challenges. *Curr Med Chem*. 2019;26:3009-3025.
- 2 Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *Am J Clin Oncol*. 2016;39:98-106.
- 3 Nirschl CJ, Drake CG. Molecular pathways: coexpression of immune checkpoint molecules: signaling pathways and implications for cancer immunotherapy. *Clin Cancer Res*. 2013;19:4917-4924.
- 4 Chamoto K, Al-Habsi M, Honjo T. Role of PD-1 in Immunity and Diseases. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2017;410:75-97.
- 5 Boumahdi S, de Sauvage FJ. The great escape: tumour cell plasticity in resistance to targeted therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19:39-56.
- 6 Binnewies M, Roberts EW, Kersten K, et al. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy. *Nat Med*. 2018;24:541-550.
- 7 Abbott M, Ustoyev Y. Cancer and the Immune System: The History and Background of Immunotherapy. *Semin Oncol Nurs*. 2019;35:1-5.
- 8 Zhang Y, Zhang Z. The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications. *Cell Mol Immunol*. 2020;17:807-821.
- 9 Dobosz P, Dzieciatkowski T. The Intriguing History of Cancer Immunotherapy. *Front Immunol*. 2019;10:1-10.
- 10 Eno J. Immunotherapy Through the Years. *J Adv Pract Oncol*. 2017;8:747-753.
- 11 Kaplon H, Chenoweth A, Crescioli S, et al. Antibodies to watch in 2022. *MAbs*. 2022;14:1-46.
- 12 Lee JB, Ha SJ, Kim HR. Clinical Insights Into Novel Immune Checkpoint Inhibitors. *Front Pharmacol*. 2021;12:1-19.
- 13 Lee HT, Lee SH, Heo YS. Molecular Interactions of Antibody Drugs Targeting PD-1, PD-L1, and CTLA-4 in Immuno-Oncology. *Molecules*. 2019;24:1-16.
- 14 Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, et al. Involvement of PD-1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002; 99: 12293-12297.
- 15 Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. *Int Immunol*. 2007;19:813-824.
- 16 Iwai Y, Hamanishi J, Chamoto K, et al. Cancer immunotherapies targeting the PD-1 signaling pathway. *J Biomed Sci*. 2017;24:1-11.
- 17 Qin S, Xu L, Yi M, et al. Novel immune checkpoint targets: moving beyond PD-1 and CTLA-4. *Mol Cancer*. 2019;18:1-14.
- 18 Anderson AC, Joller N, Kuchroo VK. Lag-3, Tim-3, and TIGIT: Co-inhibitory Receptors with Specialized Functions in Immune Regulation. *Immunity*. 2016;44:989-1004.
- 19 Ju F, Luo Y, Lin C, et al. Oncolytic virus expressing PD-1 inhibitors activates a collaborative intratumoral immune response to control tumor and synergizes with CTLA-4 or TIM-3 blockade. *J Immunother Cancer*. 2022;10:1-15.
- 20 De Giglio A, Di Federico A, Nuvola G, et al. The Landscape of Immunotherapy in Advanced NSCLC: Driving Beyond PD-1/PD-L1 Inhibitors (CTLA-4, LAG3, IDO, OX40, TIGIT, Vaccines). *Curr Oncol Rep*. 2021;23:1-15.
- 21 Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, et al. Epidemiology of Melanoma. *Med Sci (Basel)*. 2021;9:1-9.
- 22 Lopes J, Rodrigues CMP, Gaspar MM, et al. Melanoma Management: From Epidemiology to Treatment and Latest Advances. *Cancers (Basel)*. 2022;14:1-24.
- 23 Munhoz RR, Postow MA. Combinatorial Approaches to the Treatment of Advanced Melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2021;35:145-158.
- 24 Global Cancer Observatory (GCO). Venezuela. Reporte [Internet] 2020.
- 25 Trojaniello C, Luke JJ, Ascierto PA. Therapeutic Advancements Across Clinical Stages in Melanoma, With a Focus on Targeted Immunotherapy. *Front Oncol*. 2021;11:1-17.
- 26 Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therap. *N Engl J Med*. 2018;379:1845-1855.
- 27 Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377:1824-1835.

- 28 Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, *et al.* Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2022;386:24-34.
- 29 Kasakovski D, Skrygan M, Gambichler T, *et al.* Advances in Targeting Cutaneous Melanoma. *Cancers (Basel).* 2021;13:1-19.
- 30 Juan-Carpena G, Palazón-Cabanes JC, Blanes-Martínez M. Revisión sistemática de los efectos adversos cutáneos causados por fármacos inhibidores de los puntos de control inmunitario: características, manejo y pronóstico. *Actas Dermosifiliogr.* 2022;113:376-387.
- 31 Khan S, Gerber DE. Autoimmunity, checkpoint inhibitor therapy and immune-related adverse events: A review. *Semin Cancer Biol.* 2020;64:93-101.
- 32 Martins F, Sofiya L, Sykietis GP, *et al.* Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019;16:563-580.
- 33 Geisler AN, Phillips GS, Barrios DM, *et al.* Immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83:1255-1268.
- 34 Edmondson LA, Smith LV, Mallik A. Nivolumab-induced vitiligo in a metastatic melanoma patient: A case report. *J Oncol Pharm Pract.* 2017;23:629-634.
- 35 Swetter SM, Thompson JA, Albertini MR, *et al.* NCCN Guidelines® Insights: Melanoma: Cutaneous, Version 2.2022. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20:1- 222
- 36 Zambrano-Román M, Padilla-Gutiérrez JR, Valle Y, *et al.* Non-Melanoma Skin Cancer: A Genetic Update and Future Perspectives. *Cancers (Basel).* 2022;14:1-20
- 37 Shalhout SZ, Emerick KS, Kaufman HL, *et al.* Immunotherapy for Non-melanoma Skin Cancer. *Curr Oncol Rep.* 2021;23:1-10.
- 38 Fania L, Samela T, Moretta G, *et al.* Attitudes among dermatologists regarding non-melanoma skin cancer treatment options. *Discov Oncol.* 2021;12:1-7.
- 39 Zelin E, Maronese CA, Dri A, *et al.* Identifying Candidates for Immunotherapy among Patients with Non-Melanoma Skin Cancer: A Review of the Potential Predictors of Response. *J Clin Med.* 2022;11:1-36.
- 40 Silk AW, Barker CA, Bhatia S, *et al.* Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of nonmelanoma skin cancer. *J Immunother Cancer.* 2022;10:1-27.
- 41 Zelin E, Zalaudek I, Agozzino M, *et al.* Neoadjuvant Therapy for Non-melanoma Skin Cancer: Updated Therapeutic Approaches for Basal, Squamous, and Merkel Cell Carcinoma. *Curr Treat Options Oncol.* 2021;22:1- 24.
- 42 Stonesifer CJ, Djavid AR, Grimes JM, *et al.* Immune Checkpoint Inhibition in Non-Melanoma Skin Cancer: A Review of Current Evidence. *Front Oncol.* 2021;11:1-14
- 44 Barrios DM, Do MH, Phillips GS, *et al.* Immune checkpoint inhibitors to treat cutaneous malignancies. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83:1239-1253.
- 45 Schmults C, Blitzblau R, Aasi S, *et al.* NCCN Guidelines® Insights: Basal Cell Skin Cancer, Version 2.2022. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20:1-50
- 46 De Giorgi V, Trane L, Savarese I, *et al.* Lasting response after discontinuation of cemiplimab in a patient with locally advanced basal cell carcinoma. *Clin Exp Dermatol.* 2021;46:1612-1614.
- 47 Mai Nguyen N, McCullough B, Blitzblau R, *et al.* NCCN Guidelines® Insights Squamous Cell Skin Cancer, Version 2.2022. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20:1-87
- 48 Hughes BGM, Munoz-Couselo E, Mortier L, *et al.* Pembrolizumab for locally advanced and recurrent/metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (KEYNOTE-629 study): an open-label, nonrandomized, multicenter, phase II trial [published correction appears in *Ann Oncol.* 2022 Aug;33(8):853]. *Ann Oncol.* 2021;32:1276-1285.
- 49 Topalian SL, Bhatia S, Amin A, *et al.* Neoadjuvant Nivolumab for Patients With Resectable Merkel Cell Carcinoma in the CheckMate 358 Trial. *J Clin Oncol.* 2020;38:2476-2487.
- 50 Nghiem P, Bhatia S, Lipson EJ, *et al.* Durable Tumor Regression and Overall Survival in Patients With Advanced Merkel Cell Carcinoma Receiving Pembrolizumab as First-Line Therapy. *J Clin Oncol.* 2019;37:693-702.
- 51 Blitzblau R, Chair V, Aasi SZ, *et al.* NCCN Guidelines Version 2.2022 Merkel Cell Carcinoma Continue. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20:1-57.
-