

MELANOMA

HOT TOPICS



MELANOMA

HOT TOPICS

UNA PUBLICACIÓN REALIZADA POR



SPOM Sociedad Peruana de
Oncología Médica

COMITÉ EDITOR:

Dr. Hugo Fuentes
Dra. Zaida Morante
Dr. Guillermo Valencia
Dra. Patricia Rioja

LIMA - PERÚ 2022



Este documento está bajo la Licencia de Creative Commons:
Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0).
Para mayor información sobre los usos de este documento visite:
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>



ABREVIATURAS

AACR	American Association for Cancer Research
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AJCC	American Joint Commission of Cancer
BGC	Biopsia de ganglio centinela
BHE	Barrera hematoencefálica
CDKi	Inhibidores quinasa dependientes de ciclinas
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4
DMFS	Sobrevida libre de metástasis a distancia
EC	Estadío clínico
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EsSalud	Seguridad Social de Salud
ESMO	European Society of Medical Oncology
FDA	Food and Drug Administration
FDG-PET	Tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa
fx	Fracción
GC	Ganglio centinela
GITR	Receptor TNF inducido por glucocorticoides
GM-CSF	Factor estimulante de colonias granulocito monocito
GPC	Guía de práctica clínica
Gy	Gray (unidad de medida)
HDI	Interferon a altas dosis
HR	Hazard ratio
IC	Intervalo de confianza
ICI	Inhibidores de punto de control
IL-2	Interleukina 2
ITT	Intención a tratar



ABREVIATURAS

IFNα	Interferón alfa
KPS	Karnofsky performance status
LAG-3	Lymphocyte-activation gene 3 (gen de activación de linfocitos 3)
LDH	Lactato deshidrogenasa
LMM	Melanoma lentigo maligno
INEN	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
MINSA	Ministerio de Salud del Perú
mSG	Mediana de sobrevida global
mSLP	Mediana de sobrevida libre de progresión
MSS	Sobrevida específica del melanoma
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NED	Sin evidencia de enfermedad (siglas en inglés)
NR	No alcanzada (not reached)
OMS	Organización Mundial de la Salud
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PS	Performance status
RLA	Resección local amplia
RMN	Resonancia magnética
RS	Radiocirugía estereotáctica
SBRT	Radioterapia estereotáctica fraccionada
SLE	Sobrevida libre de enfermedad
SLP	Sobrevida libre de progresión
SLR	Sobrevida libre de recurrencia
SG	Sobrevida global
SIB	Refuerzo integrado
SNG	Sistema nervioso central



ABREVIATURAS

SPOM	Sociedad Peruana de Oncología Médica
RT	Radioterapia
TIGIT	Inmunoglobulina de células T y dominio ITIM
TILs	Linfocitos intratumorales
TMB	Tumor mutational burden (siglas en inglés)
TNF	Factor de necrosis tumoral
TNM	Tumor, node, metastases
Tregs	Linfocitos T reguladores
TRO	Tasa de respuesta objetiva
T-VEC	Talimogene laherparevec
UV	Ultravioleta
VEGF	Factor de crecimiento de endotelio vascular
WBRT	Radioterapia holocraneal
WT	Wild type (no mutado)



CONTENIDO

01	PRÓLOGO	07
02	PATOLOGÍA Tipos Histológicos del Melanoma	10
03	CIRUGÍA Tratamiento Quirúrgico del Melanoma Rol de la Cirugía en Enfermedad Metastásica	17 19
04	RADIOTERAPIA Indicaciones de Radioterapia Adyuvante en Melanoma Radioterapia en Metástasis del SNC de Melanoma	22 24
05	ONCOLOGÍA MÉDICA Tratamiento Médico Adyuvante del Melanoma: Selección de la Mejor Terapia Adyuvante La Inmunoterapia en el Tratamiento Adyuvante del Melanoma Terapias Dirigidas en Melanoma Adyuvante Tratamiento Médico para Enfermedad Metastásica Inmunoterapia en el Tratamiento de Melanoma Avanzado Terapias Dirigidas en Enfermedad Metastásica Estrategias de Secuenciamiento de Tratamiento para Enfermedad Metastásica Tratamiento Médico del Subtipo Acral Nuevas Terapias en Melanoma	28 31 34 36 41 44 47 49 52

PRÓLOGO

Or

PRÓLOGO

En los últimos años el cáncer de piel de tipo melanoma ha incrementado a nivel mundial, es por esto que en nuestra práctica asistencial diaria tenemos la oportunidad de diagnosticar y tratar este tipo de pacientes con enfermedad local o avanzada.

Como toda neoplasia, el abordaje terapéutico debe de ser multidisciplinario es por ello que este manual “Melanoma - HOT TOPICS” involucra a todas las áreas fundamentales que participan en el manejo de esta neoplasia maligna. En la sección de patología se revisarán los subtipos histológicos de melanoma y las mutaciones/biomarcadores que forman parte del plan de trabajo y para la decisión terapéutica. En la sección de cirugía se abordará el manejo inicial del tumor primario, ganglio centinela, el rol actual de la disección ganglionar y el rol de la cirugía en la enfermedad metastásica.

Acerca de la radioterapia en melanoma, esta era considerada tradicionalmente solo para casos específicos; sin embargo, actualmente a raíz de sus nuevos avances juega un rol importante en el manejo multidisciplinario de los pacientes, por lo que se revisan sus indicaciones en enfermedad local, así como en el manejo de metástasis del sistema nervioso central.

Además, se revisa el manejo y tratamiento médico oncológico del melanoma local y metastásico. Los pacientes con enfermedad avanzada expuestos a quimioterapia históricamente tenían una sobrevida de 6 meses; y con el advenimiento de la terapia target (inhibidores del BRAF y MEK) e inmunoterapia (inhibidores de PD-1, CTLA-4 y actualmente Anti-LAG-3) se ha mejorado de forma significativa las respuestas objetivas, sobrevida libre de progresión, sobrevida global, con un perfil de toxicidad aceptable. Cada caso para la selección de pacientes candidatos a estas terapias innovadoras. Estas nuevas terapias han cambiado el standard de tratamiento en melanoma, estos tópicos serán revisados de forma detallada y resumida en este manual.

Por último, se hace una introducción sobre melanoma acral, el cual es el tipo histológico más frecuente en nuestro país, y una revisión de los nuevos avances de esta neoplasia que ha pasado de tener un pronóstico pobre a una “curación” como lo han demostrado los ensayos clínicos que utilizan terapias innovadoras.

Cada capítulo ha sido redactado por un grupo de expertos, que dentro de su práctica diaria se dedican no solo al tratamiento del paciente con esta neoplasia, sino también a la investigación de esta patología; generando este manual “Hot Topics en Melanoma” con información vital de consulta rápida y resumida.

Queremos agradecer a cada uno de los médicos especialistas en Oncología (Cirugía Oncológica, Radioterapia, Oncología Médica) encargados en la redacción de cada capítulo, por la capacidad de síntesis y de transmisión de la información para ustedes y deseamos pueda serles útil en su práctica diaria. De igual manera, agradecemos a la Sociedad Peruana de Oncología Médica (SPOM) a la presidenta – Dra. Silvia Neciosup Delgado por el constante apoyo, y a la Dra. Zaida Morante quien fue una de las impulsoras de este proyecto.

Un cordial saludo,

Hugo A. Fuentes
Oncólogo Médico
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
Lima

PATOLOGÍA

02

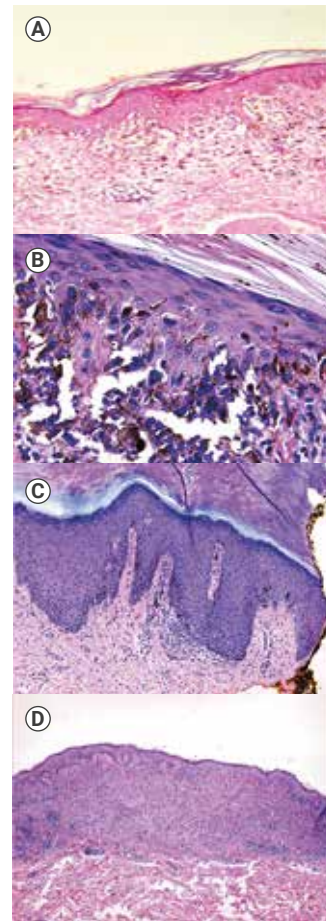
TIPOS HISTOLÓGICOS DEL MELANOMA

Sandro Casavilca Zambrano
Patólogo Oncólogo

El melanoma es un tumor maligno originado a partir de los melanocitos, que son células que, durante el desarrollo embrionario, migraron desde la cresta neural hasta los diversos tejidos de origen ectodérmico en donde se produce la melanina, principalmente la piel. Por este motivo, aunque este tumor suele desarrollarse en la piel, en ocasiones puede hacerlo en otras localizaciones como los epitelios de las mucosas, en la retina o las leptomeninges (1–6). La última clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de tumores de piel, publicada en el libro azul de tumores de piel, 4ta edición (2018), los divide en los siguientes subgrupos: melanomas que surgen en la piel expuesta al sol, melanomas que surgen en lugares no expuestos al sol o sin asociaciones etiológicas conocidas con la exposición a la radiación ultravioleta (UV) y los melanomas pediátricos; discute el desarrollo de los 9 tipos distintos de melanoma y los distingue en su epidemiología, clínica, histología y características genómicas. Cada subtipo de melanoma se sitúa al final de una vía evolutiva que tiene sus raíces en su respectivo precursor, siempre que sea apropiado y factible, basándose en los datos actualmente conocidos. Cada precursor tiene un riesgo variable de progresión que culmina en su evolución completa, el melanoma invasivo. Los tipos histológicos enunciados son: melanoma de extensión superficial, melanoma lentigo maligno (LMM), melanoma desmoplásico, melanoma Spitzoide, melanoma acral, melanoma de las mucosas, melanoma originado en nevus congénito, melanoma originado en nevus azul y melanoma uveal (Figura 1). El melanoma nodular, es una fase de crecimiento vertical que puede presentarse en cualquiera de los tipos enunciados y tiene un potencial metastásico alto. A pesar de los recientes avances en patología molecular y las

contribuciones de la inmunohistoquímica, el diagnóstico de melanoma continúa siendo histopatológico, asociado a las características clínicas (Tabla 1) (7).

Figura 1. Tipos histológicos de melanoma



- A. Melanoma in situ de extensión superficial. Proliferación de nidos de melanocitos atípicos intraepidérmicos (Tinción de Hematoxilina&Eosina 10x)
- B. Melanoma Lentigo Maligno in situ. Proliferación basal de melanocitos atípicos intraepidérmicos (Tinción de Hematoxilina&Eosina 40x)
- C. Melanoma Lentiginoso acral in situ. Piel acral con proliferación basal de melanocitos atípicos intraepidérmicos (Tinción de Hematoxilina&Eosina 10x)
- D. Melanoma nodular. Piel con melanoma invasivo en fase de crecimiento vertical que compromete la dermis reticular (Tinción de Hematoxilina&Eosina 5x)

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

El melanoma amelanótico y desdiferenciado puede imitar otras lesiones epitelioides y fusocelulares de la piel. Las variantes fusocelular y desmoplásica están asociadas a áreas de fibrosis (8–10). Los diagnósticos diferenciales incluyen:

- Carcinoma epidermoide/Carcinoma fusocelular
- Sarcoma epitelioides/Sarcoma fusocelular
- Fibroxantoma atípico
- Tumor maligno de la vaina de los nervios periféricos
- Nevus desmoplásico
- Tumor benigno de la vaina de los nervios
- Cicatriz, especialmente en piel dañada por el sol

Al menos se debe observar una focal pero convincente tinción nuclear y citoplasmática para los marcadores de inmunohistoquímica S100 o SOX-10, ya que el Melan A y HMB45 pueden ser negativos.

No se requiere un componente epitelial in situ para el diagnóstico.

MELANOMA SPITZOIDE (TUMOR DE SPITZ MALIGNO)

Es una variante poco frecuente de melanoma con características histomorfológicas y moleculares semejantes a las de nevus de Spitz. El espectro de las lesiones Spitzoides (Figura 2) abarca desde el nevus de Spitz hasta el melanoma Spitzoide y se caracteriza morfológicamente por grandes melanocitos fusiformes y/o epitelioides que genéticamente presentan diferentes mutaciones conductoras que incluyen HRAS y quinasas de fusión que implican a ALK, ROS1, NTRK1, NTRK3, MET, RET, BRAF y MAP3K8 (7,11–13).

Las lesiones con características intermedias entre nevus de Spitz y melanoma son denominados tumores de Spitz atípicos. Los nevus de Spitz se dan con mayor frecuencia en la infancia, mientras que los tumores de Spitz atípicos y los melanomas Spitzoides son probablemente más comunes en grupos de mayor edad (7).

Figura 2. Lesiones Spitzoides



Tabla 1. ¿Qué debe saber el clínico y que el patólogo?

EL CLÍNICO DEBE SABER
Cuáles son los signos de alarma en una lesión pigmentada.
La técnica quirúrgica por realizar para obtener la información que requiere de la biopsia.
Interpretar el informe patológico y complementarlo con la clínica para la correcta toma de decisiones.
EL PATÓLOGO DEBE SABER
La información clínica es indispensable.
Qué información requiere el clínico para tomar decisiones terapéuticas.
Qué decisiones podría tomar el clínico con la información provista.

El reporte de patología debe de incluir (1,14):

- Tipo Histológico, la presencia de ulceración de tipo tumoral, la profundidad de invasión o Breslow en una escala de 0.1 milímetros (mm) y nivel de Clark (I – Melanoma in situ, II – escasas células tumorales en la dermis papilar, III – expansión tumoral de la dermis papilar, IV – invasión de la dermis reticular y V – compromiso de tejido celular subcutáneo).

- Determinar si existe invasión vascular linfática y/o venosa, así como la presencia de invasión perineural.

- La distancia (en milímetros) del melanoma invasivo a los márgenes quirúrgicos lateral y profundo más cercanos e identificar la posición de ser esto posible.

- La distancia (en milímetros) de melanoma in situ a los márgenes quirúrgicos lateral y profundo más cercanos e identificar la posición de ser esto posible.

- La presencia de infiltrado linfocítico peritumoral en contacto con la lesión e intratumoral, como mayor de 90%, para ser considerado significativo.

- Determinar si existe invasión vascular linfática y/o venosa, así como la presencia de invasión perineural.

- ¿Cómo evaluamos el nivel de Clark en melanoma polipoide – nodular? La profundidad de invasión siempre debe de ser medida desde la capa granular de la epidermis o la úlcera, considerando el espesor tumoral.

- ¿Cómo consideramos la extensión a la adventicia perianexial del folículo? La extensión a la adventicia es parte del componente in situ.

Respecto al estadiaje, (AJCC “Cancer Staging Manual Eighth Edition”) (15):

1) El espesor de la infiltración y la ulceración categorizan el T, más no el nivel de invasión de Clark.

- T1a: Menos de 0.8 mm de espesor no ulcerado.

- T1b: 0.8 mm a 1.0 mm de espesor, o melanoma ulcerado.

2) El número de ganglios metastásicos y no su dimensión macroscópica, determinan el N

3) El sitio de metástasis y la presencia de LDH se usan en metástasis (M).

4) Los estadios I, II y III se estadían al estadio superior cuando el melanoma está ulcerado.

5) La metástasis satélite y en tránsito se estadían en relación al número de ganglios comprometidos.

6) Se introduce el concepto de ganglio centinela (GC) en el estadiaje.

FRECUENCIA DEL MELANOMA EN EL MUNDO Y EN EL PERÚ

El año 2020, GLOBOCAN (<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/16-Melanoma-of-skin-fact-sheet.pdf>), reporto 324'635 nuevos casos de melanoma a nivel mundial para ambos sexos y 57'043 decesos por esta causa. La “American Cancer Society”, estima el riesgo de padecer melanoma en el transcurso de la vida en aproximadamente 2.6% (1 en 38) para los blancos, 0.1% (1 en 1,000) para los negros y 0.6% (1 en 167) para los hispanos (<https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-piel-tipo-melanoma/acerca/estadisticas-clave.html>). En el Perú, el Registro de cáncer de Lima Metropolitana para el periodo 2013-2015, reporta 1003 casos de Melanoma (16) y el Ministerio de Salud (MINSA) en su análisis de la situación del cáncer en el Perú, reporta el año 2018, una tasa estandarizada de 2,7 casos por 100.000 habitantes y 944 casos nuevos (17). En una revisión de 824 pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Castañeda et al, (2017), reportan que el melanoma más frecuente en nuestro medio es el melanoma acral, que representa el 61,2% de los casos con una edad de presentación de 64 años y una discreta predominancia masculina de 50.4%. La localización más frecuente fue miembros inferiores (89,4%) y la localización subungueal representó el 17,7% (18).

¿CUÁLES SON LAS MUTACIONES ACCIONABLES DE SIGNIFICADO CLÍNICO?

Los melanomas y los nevus pueden ser distinguidos exitosamente utilizando un análisis basado en características de expresión de inmunohistoquímica y firmas moleculares aunados a la evaluación histológica convencional de las lesiones melanocíticas. Encontrar mutaciones relacionadas con la terapia ha sido un objetivo largamente anhelado que al parecer ha comenzado a ver la luz en la identificación de mutaciones específicas que han devenido en blancos terapéuticos y la asociación de la terapia inmunológica. Los marcadores moleculares son cada vez más utilizados con fines diagnósticos y terapéuticos, estos marcadores no sólo son útiles para el

diagnóstico del melanoma, sino también para distinguir ciertos subtipos que de otro modo podrían ser difíciles de identificar (19).

Las mutaciones en el gen CDKN2A son la alteración más común en el melanoma hereditario con presencia en el 40% de las familias con fuertes antecedentes familiares. Este gen codifica la proteína p16, que inhibe las quinasas dependientes de ciclinas (CDK) 4 y 6, y la proteína p14 ARF. Así, las mutaciones en CDKN2A provocan la hiperfosforilación de la proteína del retinoblastoma (RB1), liberando el factor de transcripción E2F1 para promover la progresión del ciclo celular de G1 a S. Además, la pérdida de la función de p14ARF promueve la ubiquitinación de p53, reduciendo posteriormente la detención del ciclo celular y la apoptosis (19).

BRAF es una de las quinasas de señalización de la vía MAPK. Las mutaciones en BRAF constituyen la alteración genética más común en el melanoma cutáneo, con una presencia que oscila entre el 40% y el 60% de los casos. La mutación de este oncogén conduce a la activación constitutiva de la vía MAPK. La mutación más común de BRAF es la V600E, que representa el 80% de las alteraciones del gen (19–22).

Los melanomas acrales tienen una carga relativamente baja de mutaciones y una alta incidencia de variación del número de copias con múltiples amplificaciones de genes como CCND1 (ciclina D1) y KIT. Recientemente se han descrito translocaciones somáticas de TERT, ganancias de copia y mutaciones de sentido erróneo y del promotor, o eventos de línea germinal, en el 41% de los pacientes. En un subconjunto de casos se observan mutaciones mutuamente excluyentes de BRAF, NRAS y KIT, y también se han identificado fusiones de quinasas (7).

Respecto a las lesiones Spitzoides: Se caracterizan por la activación de HRAS, Inactivación de BAP1 que frecuentemente se asocia a mutación de KRAS, y la fusión de Kinasas (23).

CONCLUSIONES

Los melanomas y los nevus pueden ser distinguidos exitosamente utilizando un

análisis basado en los hallazgos histopatológicos e inmunohistoquímica de las lesiones melanocíticas y en los casos que se requiera definir las diferencias de firmas moleculares aunados a la evaluación.

El informe patológico constituye una herramienta fundamental para la toma de decisiones terapéuticas, proveyendo información pronóstica más allá del estadiaje patológico y blancos terapéuticos, siendo la comunicación entre el clínico y el patólogo indispensable para el manejo de esta neoplasia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ayala Reina ZE, González Debén MR, Villafuerte Reinante J, Corrales Hernández Y, Ivis Pérez Rumbaut G, Nualla Bolufé D. Caracterización histopatológica del melanoma maligno cutáneo. Provincia de Cienfuegos *Histo-pathological Characterization of malignant cutaneous melanoma*. Cienfuegos. Medisur [Internet]. 2018;16(4):552–60. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medisur/msu-2018/msu184j.pdf>
2. Aung PP, Sarlomo-Rikala M, Lasota J, Lai JP, Wang ZF, Miettinen M. KBA62 and PNL2: 2 New Melanoma Markers—Immunohistochemical Analysis of 1563 Tumors Including Metastatic, Desmoplastic, and Mucosal Melanomas and Their Mimics. *Am J Surg Pathol*. 2012;36(2):265–72.
3. Kim DK, Kim DW, Kim SW, Kim DY, Lee CH, Rhee CS. Ki67 antigen as a predictive factor for prognosis of sinonasal mucosal melanoma. *Clin Exp Otorhinolaryngol* [Internet]. 2008;1(4):206–10. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2671769&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
4. Coupland SE, Lake SL, Zeschnick M, Damato BE. Molecular pathology of uveal melanoma. *Eye* [Internet]. 2013;27(2):230–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/eye.2012.255>

5. Shields JA, Shields CL, Mashayekhi A, Marr BP, Benavides R, Thangappan A, et al. Primary Acquired Melanosis of the Conjunctiva: Risks for Progression to Melanoma in 311 Eyes. *Ophthalmology*. 2007;115(3):511-519.e2.
6. Kenawy N, Lake SL, Coupland SE, Damato BE. Conjunctival melanoma and melanocytic intra-epithelial neoplasia. *Eye (Basingstoke)* [Internet]. 2013;27(2):142–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/eye.2012.254>
7. Elder DE, Bastian BC, Cree IA, Massi D, Scolyer RA. The 2018 World Health Organization classification of cutaneous, mucosal, and uveal melanoma detailed analysis of 9 distinct subtypes defined by their evolutionary pathway. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2020;144(4):500–22.
8. Busam KJ. Desmoplastic Melanoma. *Surgical Pathology Clinics* [Internet]. 2009;2(3):511–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.path.2009.08.009>
9. Weissinger SE, Keil P, Silvers DN, Klaus BM, Möller P, Horst B a, et al. A diagnostic algorithm to distinguish desmoplastic from spindle cell melanoma. *Mod Pathol* [Internet]. 2014;27(4):524–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24051699>
10. Jahn SW, Kashofer K, Halbwedl I, Winter G, El-Shabrawi-Caelen L, Mentzel T, et al. Mutational dichotomy in desmoplastic malignant melanoma corroborated by multigene panel analysis. *Mod Pathol* [Internet]. 2015;28(7):895–903. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25769001>
11. Zedek DC, McCalmont TH. Spitz Nevi, Atypical Spitzoid Neoplasms, and Spitzoid Melanoma. *Surgical Pathology* [Internet]. 2009;2(3):497–510. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.path.2009.08.010>
12. Requena C, Rubio L, Traves V, Sanmartín O, Nagore E, Llombart B, et al. Fluorescence in situ hybridization for the differential diagnosis between Spitz naevus and spitzoid melanoma. *Histopathology*. 2012;61(5):899–909.
13. Magro CM, Yaniv S, Mihm MC. The superficial atypical Spitz tumor and malignant melanoma of superficial spreading type arising in association with the superficial atypical Spitz tumor: A distinct form of dysplastic Spitzoid nevomelanocytic proliferation. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2009;60(5):814–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2008.10.040>
14. Scolyer RA, Judge MJ, Evans A, Frishberg DP, Prieto VG, Thompson JF, et al. Data Set for Pathology Reporting of Cutaneous Invasive Melanoma. *The American Journal of Surgical Pathology* [Internet]. 2013;37(12):1797–814. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00000478-201312000-00003>
15. Estadiaje AJCC2017.pdf.
16. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana. Incidencia y mortalidad 2013 - 2015. 2021.
17. Ramos Muñoz WC, Guerrero Ramírez NN. Análisis de la situación del cáncer en el Perú, 2018. Ministerio de Salud del Perú. 2020.
18. Castaneda CA, Torres-Cabala C, Castillo M, Villegas V, Casavilca S, Cano L, et al. Tumor infiltrating lymphocytes in acral lentiginous melanoma: a study of a large cohort of cases from Latin America. *Clinical and Translational Oncology*. 2017;19(12):1478–88.
19. Yang K, Oak ASW, Slominski RM, Brożyna AA, Slominski AT. Current molecular markers of melanoma and treatment targets. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(10).
20. Goel VK, Lazar AJF, Warneke CL, Redston MS, Haluska FG. Examination of mutations in BRAF, NRAS, and PTEN in primary cutaneous melanoma. *Journal of Investigative Dermatology* [Internet]. 2006;126(1):154–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.jid.5700026>

21. Mourah S, Denis MG, Narducci FE, Solassol J, Merlin JL, Sabourin JC, et al. Detection of BRAF V600 mutations in melanoma: Evaluation of concordance between the Cobas® 4800 BRAF V600 mutation test and the methods used in French National Cancer Institute (INCa) platforms in a real-life setting. *PLoS ONE*. 2015;10(3):1–12.

22. Qu K, Pan Q, Zhang X, Rodriguez L, Zhang K, Li H, et al. Detection of BRAF V600 mutations in metastatic melanoma: Comparison of the cobas 4800 and sanger sequencing assays. *Journal of Molecular Diagnostics* [Internet]. 2013;15(6):790–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmoldx.2013.07.003>

23. Harms KL, Lowe L, Fullen DR, Harms PW. Atypical spitz tumors a diagnostic challenge. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2015;139(10):1263–70.

CIRUGÍA

03

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL MELANOMA

Martín Falla Jiménez

Cirujano Oncólogo de Mamas, Piel y Tumores en Partes Blandas

El tratamiento quirúrgico es esencial en el manejo primario de melanoma, sus objetivos son: confirmación histológica y obtención del tamaño tumoral (T) real, estadiaje, compromiso linfonodal (N); obtener márgenes amplios para minimizar el riesgo de recaída y lograr escisión amplia de la lesión primaria sin limitar la función y con resultados cosméticos adecuados.

EVALUACIÓN PREOPERATORIA

Se debe evaluar características propias de la lesión, adenopatías regionales, lesiones satélites, metástasis en tránsito o a distancia, área comprometida y planear resección. En el planeamiento quirúrgico el grosor de la lesión es el factor clave que determina el estadio y sirve de guía para establecer la amplitud de márgenes. El examen físico regional es inespecífico, siendo que 20% de pacientes con ganglios clínicamente negativos pueden tener metástasis linfonodal. Por otro lado, 20% de pacientes con ganglios clínicamente positivos, resultan negativos en el estudio patológico, por lo que se recomienda incluir biopsia de ganglio centinela a partir de T1.

RESECCIÓN LOCAL AMPLIA (RLA)

En la RLA suelen emplearse incisiones elípticas o en S itálica, que incluyan los márgenes deseados. Este tipo de incisión facilita el cierre lineal reduciendo áreas de tensión y en lo posible evitando "orejas de perro", que son cosméticamente indeseables. Debido a la elasticidad de la piel, después de la resección los márgenes de la pieza operatoria pueden contraerse o reducirse, dando un menor margen en el resultado patológico final. En una RLA incluimos piel y tejido celular subcutáneo, muchas veces llegando hasta fascia, sin incluirla como parte de la resección,

debido a que no ha demostrado beneficio en mejorar el control.

Márgenes de resección: Se recomienda reseccionar la lesión completa con márgenes de tejido sano alrededor del melanoma, cuya medida se establece de acuerdo al Breslow, siendo según las guías NCCN:

MELANOMA (T)	MARGEN
In situ	0,5 - 1cm
T1	1cm
T2	1 - 2cm
T3/T4	2cm

BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA (BGC)

Establecer el compromiso linfonodal es importante para establecer el pronóstico y determinar la necesidad de terapia adyuvante o si el paciente es candidato para algún ensayo clínico.

El ganglio centinela se logra identificar en más de 90% de los casos. El hallazgo de un ganglio no centinela positivo (encontrado al completar la disección), en casos que tuvieron BGC negativo, solo se vio en 1 a 2% de los casos; por lo que se recomienda completar disección ganglionar solo cuando el centinela es positivo a metástasis. La tasa de falsos negativos encontrada en estudios es 12.5%.

- Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial I (MSLT-I): Estudio que determino el rol del ganglio centinela en el pronóstico, randomizó 2001 pacientes en dos brazos: BGC vs observación, reclutados entre 1994 y el 2002. Demostró que los pacientes con melanoma de

grosor intermedio (1.2 a 3.5 mm) tienen mejor tasa de supervivencia libre de recurrencia (SLR) cuando se les realiza BGC y linfadenectomía (si positivo), comparado con aquellos que solo tuvieron RLA y observación. Los resultados se publicaron el 2014, después de 10 años de seguimiento. Por otro lado, no hay diferencia significativa en supervivencia global (SG).

Las guías NCCN y la AJCC recomiendan BGC para pacientes con enfermedad ganglionar clínicamente negativos, con melanomas > 0.8 mm sin ulceración (T1b) o melanomas > 0.8 mm ulcerados.

LINFADENECTOMÍA

Considerado el procedimiento estándar para pacientes con BGC positiva.

- Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial II (MSLT-II): Incluyó 1934 pacientes con BGC positiva, que tuvieron melanoma con Breslow > 1.2 mm, o lesión ulcerada. Fueron randomizados en 2 grupos: linfadenectomía vs observación y controles con ecografía (ultrasonografía) (en este grupo se completó disección ganglionar cuando hubo evidencia de recurrencia linfonodal). No hubo diferencia en supervivencia específica por melanoma (MSS), pero sí mejoría del control regional. El estado del ganglio centinela (GC) fue un factor pronóstico independiente. La complicación más frecuente fue el linfedema (24% en el grupo de linfadenectomía vs 6.3% en el de observación, $P < 0.001$).

- DeCOG-SLT trial: 473 pacientes con BGC positivo con micrometástasis (< 1mm) fueron randomizados y asignados a linfadenectomía u observación y controles periódicos con ultrasonografía. En este estudio la mayoría de pacientes tuvo baja carga tumoral en GC (no excedieron 1 mm) y melanomas de grosor intermedio, lo que probablemente disminuyó la afectación ganglionar en este grupo. La SG y SLR no mostraron diferencia significativa entre ambos grupos. Completar la linfadenectomía no se recomienda en pacientes con micrometástasis de melanoma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Krag DN, Meijer SJ, Weaver DL, et al. Minimal-access surgery for staging of malignant melanoma. *Arch Surg* 1995; 130:654.
2. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127:392.
3. Wong SL, Balch CM, Hurley P, et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology joint clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2012; 30:2912.
4. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2014; 370:599.
5. van der Ploeg AP, Haydu LE, Spillane AJ, et al. Outcome following sentinel node biopsy plus wide local excision versus wide local excision only for primary cutaneous melanoma: analysis of 5840 patients treated at a single institution. *Ann Surg* 2014; 260:149.
6. Leiter U, Stadler R, Mauch C, et al. Final Analysis of DeCOG-SLT Trial: No Survival Benefit for Complete Lymph Node Dissection in Patients with Melanoma with Positive Sentinel Node. *J Clin Oncol* 2019; 37:3000.
7. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 376:2211.
8. Leiter U, Stadler R, Mauch C, et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:757.
9. Coit DG, Brennan MF. Extent of lymph node dissection in melanoma of the trunk or lower extremity. *Arch Surg* 1989; 124:162.
10. Badgwell B, Xing Y, Gershenwald JE, et al. Pelvic lymph node dissection is beneficial in subsets of patients with node-positive melanoma. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:2867.

ROL DE LA CIRUGÍA EN ENFERMEDAD METASTÁSICA

Romano López Palomino

Cirujano Oncólogo de Mama, Piel y Tumores en Partes Blandas

Antes de 2011, la eficacia de la terapia sistémica para el melanoma era deficiente, por lo que la resección quirúrgica (metastasectomía) era el pilar del tratamiento y la posibilidad más realista de lograr remisión de enfermedad en los pacientes con melanoma en estadio IV. En el ensayo observacional SWOG S9430 (2011), los pacientes que se sometieron a resección tuvieron una supervivencia a los 4 años del 31%. La dificultad era cómo seleccionar a los pacientes apropiados (1,2). El melanoma metastásico se presenta de diversas formas, desde una enfermedad "agresiva, explosiva y generalizada" a una enfermedad "oligometastásica"; definición que puede variar según la extensión de la enfermedad, la evaluación quirúrgica (2,4) o su posibilidad de lograr márgenes quirúrgicos negativos (R0) (2,3). Por ende, el rol de la cirugía en melanoma metastásico se describe en distintos escenarios. Esto depende del estado general del paciente, su morbilidad, así como la ubicación y el alcance de enfermedad. En general, los pacientes que presentan enfermedad metastásica limitada elegible para resección primero deben someterse idealmente a inmunoterapia según distintos consensos. Después de la reevaluación con imágenes, se podría considerar para resección. No hay consenso sobre el tamaño, márgenes; pero se debe buscar una cantidad adecuada de tejido saludable alrededor de la muestra.

En los últimos años se ha descrito algunos criterios para cirugía de primera línea en enfermedad metastásica ("oligometastásica") (4):

- En pacientes sin posibilidad de tratamiento sistémico con terapias innovadoras: los factores asociados con la selección para la

metastasectomía son el sexo femenino, ausencia de enfermedad previa en estadio III, compromiso de un solo órgano y mayor beneficio en enfermedad M1a vs. M1c (5).

- En pacientes con posibilidad de tratamiento sistémico con terapias innovadoras: la edad es el factor de selección más descrito, la cirugía seguida de terapia moderna se asoció con una mayor supervivencia específica del melanoma (MSS) a 5 años en comparación con la terapia moderna sola (58,8% vs. 38,9%, $P = 0,049$). Los predictores independientes son la afectación de un solo órgano ($HR = 0,43$; $P = 0,02$), la cirugía de primera línea ($HR = 0,47$; $P = 0,04$) y el uso de agentes modernos ($HR = 0,29$; $P < 0,02$). 001 (5-7).

En cuanto a la cirugía para la enfermedad progresiva aislada u "oligoprogresiva", en pacientes que fracasaron con la terapia sistémica para la enfermedad metastásica extra craneal; que respondieron a la inmunoterapia, no en casos de múltiples lesiones progresivas y donde se logra realizar una resección completa de la enfermedad progresiva/residual (convirtiendo así un respuesta parcial en una respuesta completa); se indica "cirugía de rescate/metastasectomía" y se describe algunos criterios en consideración (8,9):

- Al menos 4 semanas de inmunoterapia sistémica o terapia dirigida antes de determinar la progresión.

- Mayor beneficio en paciente sin evidencia de enfermedad (NED) (SG a 5 años 69%, SLP a 3 años 23%) y a aquellos a quienes se les resecó la enfermedad progresiva o que no respondía y quedaron solo con enfermedad residual no progresiva (SG a 5 años: 62%, SLP

a los 3 años: 24%) (10,11).

Finalmente, en ausencia de indicaciones precisas en el secuenciamiento y el momento más ventajoso para la terapia sistémica y la resección quirúrgica en el escenario del melanoma estadio IV, los oncólogos médicos y quirúrgicos deben diseñar conjuntamente planes de tratamiento individualizados que tengan en cuenta las ventajas y desventajas de cada tratamiento. Este enfoque multidisciplinario brinda al paciente la mejor oportunidad para una supervivencia prolongada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Howard JH, Thompson JF, Mozzillo N, et al: Metastasectomy for distant metastatic melanoma: Analysis of data from the first Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT-I). *Ann Surg Oncol* 19:2547-2555, 2012.
2. Sosman JA, Moon J, Tuthill RJ, et al: A phase II trial of complete resection for stage IV melanoma: Results of Southwest Oncology Group clinical trial S9430. *Cancer* 117:4740-4746, 2011.
3. Allen PJ, Coit DG. The role of surgery for patients with metastatic melanoma. *Curr Opin Oncol*. 2002;14(2):221
4. Lowe MC, Delman KA. A Call to arms: surgeons must play an important and early role in the management of patients with advanced melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(13):4180
5. Nelson, D.W., Fischer, T.D., Graff-Baker, A.N. et al. Impact of Effective Systemic Therapy on Metastasectomy in Stage IV Melanoma: A Matched-Pair Analysis. *Ann Surg Oncol* 26, 4610–4618 (2019). *Venereol*. 2019 Sep;33(9):1719-1725. *Oncol*. 2021.
6. Elias ML, Behbahani S, Maddukuri S, John AM, Schwartz RA, Lambert WC. Prolonged overall survival following metastasectomy in stage IV melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Sep;33(9):1719-1725.
7. Prabhakaran S, Fulp WJ, Gonzalez RJ, Sondak VK, Kudchadkar RR, Gibney GT, Weber JS, Zager JS. Resection of gastrointestinal metastases in stage IV melanoma: correlation with outcomes. *Am Surg*. 2016;82(11):1109–16
8. Song Y, Tieniber AD, Gimotty PA, Mitchell TC, Amaravadi RK, Schuchter LM, Fraker DL, Karakousis GC. Survival outcomes of patients with clinical stage III melanoma in the era of novel systemic therapies. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(13):4621–30.
9. Li AT, Vakharia K, Lo SN, et al Survival outcomes of salvage metastasectomy after failure of modern-era systemic therapy for melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2021.
10. Jansen YJL, Rozeman EA, Mason R, et al: Discontinuation of anti-PD-1 antibody therapy in the absence of disease progression or treatment limiting toxicity: Clinical outcomes in advanced melanoma. *Ann Oncol*. March 28, 2019 (early release online).
11. Bello DM, Panageas KS, Hollmann T, Shoushtari AN, Momtaz P, Chapman PB, Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD, Brady MS, Coit DG, Ariyan CE. Survival outcomes after metastasectomy in melanoma patients categorized by response to checkpoint blockade. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(4):1180–8.

RADIOTERAPIA

04

INDICACIONES DE RADIOTERAPIA ADYUVANTE EN MELANOMA

Alicia Ávalos Rosas
Radioterapia

En el melanoma el tratamiento primario de elección es la cirugía. La radioterapia (RT) es una herramienta terapéutica en el manejo de pacientes con melanoma y está indicada en escenarios como tratamiento primario cuando no es abordable quirúrgicamente, adyuvante a la cirugía o en tratamiento paliativo (1,2).

En la última década, el avance de la inmunoterapia, o terapia blanco (target), ha permitido que RT se utilice como terapia de consolidación para la enfermedad residual en pacientes que no logran una respuesta importante al tratamiento sistémico.

La indicación más frecuente de radioterapia como primer tratamiento es en Melanoma Lentigo Maligno (LMM), especialmente cuando la lesión es extensa y se localiza en la cara en pacientes seniles, constituyendo una buena alternativa a la cirugía, evitando la mutilación y conservando la función y cosmética. En este subtipo histológico, la incidencia de metastasis ganglionar es muy baja, por ello no se irradia electivamente.

Asimismo, el melanoma de mucosa (3) inoperable ha mostrado tener excelente respuesta de radioterapia, mostrando control local del 70%; sin embargo, cuando se localiza en cavidad oral la tasa de control disminuye.

La RT se ha utilizado como terapia adyuvante después de la escisión completa de un melanoma primario o después de una linfadenectomía terapéutica para reducir la tasa de recurrencia local o ganglionar. Se ha identificado que las características patológicas que tienen indicación de radioterapia es el número de ganglios mayor de uno y la extensión extracapsular. O'Brien y col en Australia, identificaron que la tasa de recurrencia en pacientes con melanoma de parótida sometidos a parotidectomía con

con disección ganglionar fue de 40% y en aquellos que tuvieron RT adyuvante posterior a cirugía fue de 18%. Los factores de riesgo histopatológicos que incrementan la probabilidad de recurrencia local o en el lecho quirúrgico primario son: márgenes positivos, lesiones satélite extensas (4) (12-14%), desmoplasia (11-48%) y si es melanoma de mucosas.

Henderson y col (5), permitió conocer el valor de RT después de linfadenectomía con una media de seguimiento de 27 meses, con un hazard ratio (HR) de 1.77 (IC 95%, 1.02 - 3.08, P = 0.041), pero no para la supervivencia (P = 0.14). Los factores que incrementan el riesgo de recurrencia al lecho ganglionar son: la presencia de enfermedad residual post quirúrgica, extensión tumoral extracapsular, diámetro ≥ 3 cm del ganglio metastásico (5,6). Así también, se ha mostrado que la ubicación de la lesión inicial incrementa el riesgo de recurrencia ganglionar, observándose según Stojan que, en pacientes con melanoma de cabeza y cuello, se triplica la probabilidad de recurrencia en aquellos que solo se someten a cirugía. El riesgo es menor cuando se localiza en axila u otros lugares (2).

En relación a la dosis de RT, se ha estudiado la Radiobiología de los melanomas, identificándose in vitro y en ensayos clínicos que su comportamiento es variable, para explicar este fenómeno, se ha propuesto teorías entre ellas que las células neoplásicas de melanoma tienen alta capacidad intrínseca para reparar el ADN por las subpoblaciones de clones con diferentes factores de radiosensibilidad, patrones biológicos ligados a la regulación de la urokinasa, sensibilidad a dosis mayores (> 2Gy por sesión), entre otras (7). Sin embargo, los estudios han identificado que el control de la enfermedad local y regional

en pacientes sometidos a cirugía y radioterapia es del 90% utilizando esquema convencional o hipofraccionamiento (2,7,8).

BIBLIOGRAFÍA

1. Khan F. Treatment Planning in Radiation Oncology. Thrid Edition. 2012. Chapter 29: Cancers of the Skin, including Mycosis Fungoides. Page 598

2. Strojan P. Role of radiotherapy in melanoma management. *Radiol Oncol*. 2010 Mar;44(1):1-12. doi: 10.2478/v10019-010-0008-x. Epub 2010 Mar 18. PMID: 22933884; PMCID: PMC3423668.

3. Krengli M, Masini L, Kaanders JHA, Maingon P, Oei SB, Zouhair A, et al. Radiotherapy in the treatment of mucosal melanoma of the upper aerodigestive tract: analysis of 74 cases. A Rare Cancer Network study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 751-9

4. Leon P, Daly JM, Synnestvedt M, Schultz DJ, Elder DE, Clark WH. The prognostic implications of microscopic satellites in patients with clinical stage I melanoma. *Arch Surg* 1991; 126: 1461-8.

5. Henderson MA, Burmeister B, Thompson JF, Di Iulio J, Fisher R, Hong A, et al. Adjuvant radiotherapy and regional lymph node field control in melanoma patients after lymphadenectomy: results of an intergroup randomized trial (ANZMTG 01.02/TROG 02.01). [Abstract]. *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl): LBA9084.

6. Creagan ET, Cupps RE, Ivins JC, Pritchard DJ, Sim FH, Soule EH, et al. Adjuvant radiation therapy for regional nodal metastases from malignant melanoma: a randomized, prospective study. *Cancer* 1978; 42: 2206-10.

7. Shen P, Wanek LA, Morton DL. Is adjuvant radiotherapy necessary after positive lymph node dissection in head and neck melanomas? *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 554-9

8. Ballo MT, Ross MI, Cormier JN, Myers JN, Lee JE, Gershenwald JE, et al. Combined-modality therapy for patients with regional nodal metastases from melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 106-13.

RADIOTERAPIA EN METÁSTASIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL DE MELANOMA

Tatiana Negreiros Chinchihua
Radioterapia

PRESENTACIÓN CLÍNICA DE ENFERMEDAD DEL SNC POR MELANOMA

- Enfermedad metastásica: Alrededor de un 20% de pacientes con cáncer desarrollarán en algún momento metástasis cerebrales (1). El melanoma representa el 6-11% del total de casos (2), y albergan un pronóstico sombrío con una mediana histórica de supervivencia general (SG) de 3 a 4 meses (3-5). La mayoría se diagnostican cuando se vuelven sintomáticas, de acuerdo a la región afectada del cerebro, el 10% no presentan síntomas (6). La localización es en los hemisferios cerebrales en casi el 80% de los casos, 15% en el cerebelo y 5% en el tronco cerebral. Los síntomas más frecuentes son: cefaleas 40-50%, crisis convulsivas 15-25%, déficit neurológico focal 40% y trastornos neurocognitivos 65%. También pueden ser asintomáticas y descubiertas durante el seguimiento del paciente (7). El número total de metástasis cerebrales varía en función del tipo e histología del tumor primario (6). El 72,2% de los tumores de cualquier histología dan metástasis únicas, y aproximadamente un 37% tienen al menos tres metástasis (8). Las metástasis múltiples se asocian más frecuentemente a cáncer de pulmón y melanoma, y este último presenta mayor riesgo de presentar metástasis al diagnóstico (9).

- Enfermedad primaria: el melanoma primario intracraneal es raro, constituye el 1% de todos los casos y el 0.07% de todos los tumores cerebrales. Predomina en el sexo masculino. Se presume que derivan de los melanocitos existentes en el parénquima cerebral y leptomeninges. Son muy agresivos y pueden diseminarse a otros órganos (10).

ROL DE LA RADIOTERAPIA

El tratamiento establecido para las metástasis cerebrales incluye la Radioterapia (RT) en sus diferentes modalidades: radiocirugía estereotáctica (SRS), la radioterapia estereotáctica fraccionada (SBRT), la radioterapia holocraneal (WBRT) y/o la resección quirúrgica (11)

- Radioterapia holocraneana (WBRT): históricamente ha sido considerada el tratamiento de elección cuando la carga tumoral es elevada, incluyendo la infiltración leptomenígea. También ha demostrado utilidad como adyuvante al tratamiento quirúrgico, disminuyendo de forma significativa la incidencia de recurrencias después de una resección; sin embargo, la elevada incidencia de trastornos cognitivos a largo plazo, asociado a pérdidas de memoria y leucoencefalopatía, son las más preocupantes para la mayoría de los pacientes (12). Actualmente está indicado en casos de metástasis múltiples, y los avances en las técnicas de irradiación, permiten mejores resultados y menor toxicidad neurocognitiva (12). Los efectos neurocognitivos están en relación a la irradiación en giro dentado hipocampal, de manera que hoy se busca la efectividad de radioterapia modulada con reducción de dosis en hipocampo en casos de irradiación a todo el encéfalo (13). Los esquemas de radiación varían desde las dosis clásicas de 30 Gy en 10 fracciones o, 20 Gy en 5 fracciones, con/sin protección de hipocampo, dependiendo de factores relacionados a la expectativa de vida. En el reciente ensayo fase II HIPPORAD (14) se ha propuesto, de acuerdo a ciertas condiciones, como: número de metástasis, ≥ 4 y ≤ 10 , ≥ 5

mm, < 3,5 cm, la administración de WBRT dosis de 30 Gy en 12 sesiones + protección de hipocampo (considerando la probable diseminación microscópica), con boost (refuerzo) integrado (SIB) de 51 Gy en 12 sesiones a las metástasis (42 Gy en 12 fracciones (fx) para metástasis del tronco cerebral y lecho quirúrgico) (14) para reducir la recaída intracraneal, alcanzar incremento del control tumoral con una dosis equivalente comparable con las dosis alcanzadas con radiocirugía (EQD2 $\alpha/\beta = 10$ of 60.6 Gy y un BED de 72.7 Gy), y disminuir la toxicidad cognitiva.

• Radiocirugía (SRS): es una modalidad de RT, en la que se administra en una sola sesión una dosis alta de radiación sobre un volumen bien definido (tumor) dentro del cráneo (15) bajo condiciones estereotáxicas, que fijan la cabeza para mayor precisión de tratamiento. Su eficacia fue evaluada en múltiples estudios retrospectivos y posteriormente un estudio prospectivo (RTOG 9508), que comparó radioterapia holocraneal + radiocirugía o radioterapia holocraneana por sí sola en pacientes con 1-3 lesiones y KPS > 70, mostrando mejor sobrevida y menor recurrencia en aquellos pacientes con 1 lesión y mejor control local, pero sin diferencia estadísticamente significativa en sobrevida en aquellos pacientes con 2 o 3 lesiones; así como con menor deterioro cognitivo que la irradiación holocraneal (16,17). Actualmente representa el tratamiento estándar, llega a alcanzar una tasa de control de las metástasis del 70% - 90% a los 12 meses, siendo muy eficaz y es muy bien tolerada (18), debido a que es un tratamiento ambulatorio, y no requiere anestesia general. No obstante, en el primer año después del tratamiento, aparecen nuevas lesiones hasta en el 64% de los casos (14), lo que refuerza la idea de que la radiocirugía conlleva el riesgo de fracaso en regiones del cerebro no tratadas (19). Recientemente se ha revisado la combinación de SRS (mediana de dosis 21 Gy para LINAC, 19 Gy cyber knife y 18 Gy gamma knife) con inmunoterapia (IT), en pacientes con metástasis por melanoma y cáncer de pulmón de células no pequeñas, en más de 3000 pacientes, con resultados controversiales. La terapia combinada (SRS-IT) se asoció positivamente al control local global en pacientes con melanoma, Sin embargo, las

tasas actuariales de control local a corto y largo plazo fueron similares y no mostraron diferencias entre los dos grupos de pacientes (20).

BIBLIOGRAFÍA

1. Achrol AS, Rennert RC, Anders C, Soffietti R, Ahluwalia MS, Nayak L, et al. Brain metastases. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Jan 17;5(1):1–26.

2. Marin A. et al. Cerebral metastasis: A biological and clinical look. *May 2017*. DOI: 10.1016/j.rmcl.2017.05.010

3. J.D. Johnson, B. Young. Demographics of brain metastasis. *Neurosurg Clin N Am*, 7 (1996), pp. 337-344 PMID: 8823767

4. J.H. Sampson, J.H. Carter Jr, A.H. Friedman, H.F. Seigler. Demographics, prognosis, and therapy in 702 patients with brain metastases from malignant melanoma *J Neurosurg*, 88 (1998), pp. 11-20

5. Amir A. et al. Radiotherapy and immunotherapy in melanoma brain metastases, *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*, 2021, ,ISSN 1658-3876, <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2021.11.001>.

6. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1658387621001102>)

7. Nayak L, Lee EQ, Wen PY. Epidemiology of brain metastases. *Curr Oncol Rep*. 2012 Feb;14(1):48–54.

8. Alejandra T. Rabadán et al., "Consenso para el tratamiento de las metástasis cerebrales," *Revista Argentina de Neurocirugía*, dic 2006.

9. Fabi A, Felici A, Metro G, Mirri A, Bria E, Telera S, et al. Brain metastases from solid tumors: Disease outcome according to type of treatment and therapeutic resources of the treating center. *J Exp Clin Cancer Res*. 2011 Jan 18;30(1):1–7.50-8 | Medline

10. Cagney DN, Martin AM, Catalano PJ, Redig AJ, Lin NU, Lee EQ, et al. Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: A population-based study. *Neuro Oncol*. 2017 Oct 19;19(11):1511–21.
11. Tang K, Kong X, Mao G, Qiu M, Zhu H, Zhou L, Nie Q, Xu Y, Du S. Primary cerebral malignant melanoma: A case report with literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jan;96(4):e5805. doi: 10.1097/MD.0000000000005805. PMID: 28121927; PMCID: PMC5287951.
12. le Rhun E, Dhermain F, Vogin G, Reyns N, Metellus P. Radionecrosis after stereotactic radiotherapy for brain metastases. *Expert Rev Neurother*. 2016 Aug;16(8):903–14.
13. T. Kazda, R. Jancalek, P. Pospisil, et al. Why and how to spare the hippocampus during brain radiotherapy: the developing role of hippocampal avoidance in cranial radiotherapy. *Radiat Oncol*, 9 (2014), pp. 139. <http://dx.doi.org/10.1186/1748-717X-9-139> | Medline
14. V. Gondi, S.L. Pugh, W.A. Tome, et al. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial. *J Clin Oncol*, 32 (2014), p 3810-3816. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2014.57.2909> | Medline
15. Grosu et al. *BMC Cancer* (2020) 20:532. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07011-z>
16. Sallabanda K. y col. Radiocirugía. Fundamentos, avances tecnológico, indicaciones y resultados. 2012.pg23-90
17. D.W. Andrews, C.B. Scott, P.W. Sperduto, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet*, 363 (2004), pp. 1665-1672 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16250-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16250-8) | Medline
18. P. Brown, A. Asher, K. Ballman, et al. NCCTG N0574 (Alliance): A phase III randomized trial of whole brain radiation therapy (WBRT) in addition to radiosurgery (SRS) in patients with 1 to 3 brain metastases. *J Clin Oncol*, 33 (2015),(suppl; abstr: LBA4)
19. Niranjana A, Dade Lunsford L, Ahluwalia MS. Targeted therapies for brain metastases. *Prog Neurol Surg*. 2019 May;34:125–37.
20. Nieder C, Grosu AL, Gaspar LE. Stereotactic radiosurgery (SRS) for brain metastases: a systematic review. *Radiat Oncol*. 2014;9:155.

**ONCOLOGÍA
MÉDICA**

05

TRATAMIENTO MÉDICO ADYUVANTE DEL MELANOMA: SELECCIÓN DE LA MEJOR TERAPIA ADYUVANTE

Guillermo Valencia Mesías
Oncólogo Médico

TRATAMIENTO HISTÓRICO DEL MELANOMA MALIGNO

Durante muchos años diversos ensayos clínicos evaluaron el impacto de la terapia adyuvante en pacientes con melanoma maligno de alto riesgo: estadio clínico IIB/IIC, o EC III (con metástasis ganglionar completamente resecado). Una de las opciones históricamente utilizadas fue el interferón alfa (IFN α) a altas dosis, que demostró un beneficio en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG); sin embargo, este beneficio es mínimo: un metaanálisis mostró una mejoría de SLE y SG a los 5 y 10 años del 4% (HR: 0.82 y HR: 0.89, respectivamente) a expensas de una mayor toxicidad (IFN α produce síntomas generales, fiebre, flu-like, diarreas, náuseas, hepatitis, etc.) (1).

El IFN α ha sido reemplazado por las nuevas terapias adyuvantes (terapia dirigida, inmunoterapia). Las guías ESMO recomiendan el uso de IFN α en casos seleccionados, por ejemplo: EC IIC ulcerado, lugares donde no hay disponibilidad de las nuevas terapias adyuvantes (2)

Posteriormente, se presentó el estudio EORTC 18071, que demostró la eficacia de ipilimumab (anti-CTLA-4) vs. placebo en pacientes con melanoma cutáneo EC III: una mayor supervivencia libre de recurrencia (SLR) (26.1 vs. 17.1 meses, HR: 0.75) y supervivencia libre de metástasis a distancia (DMFS) que se prolongó a más de 3 años. Sin embargo, los eventos adversos inmunorelacionados (irAEs)

grado 3/4 (principalmente gastrointestinal) fueron más frecuentes en aquellos que recibieron ipilimumab (16% vs. < 1% en el grupo placebo), incluso llevaron a la discontinuación del tratamiento (52% pacientes). En conclusión, ipilimumab cambió el estándar de tratamiento en melanoma adyuvante, pero con una mayor toxicidad (3). Debido a la aparición de nuevas terapias adyuvantes, ipilimumab no figura entre las recomendaciones de tratamiento actuales en las guías de práctica clínica internacionales (NCCN, ESMO) y locales (INEN) (4).

OPCIONES ACTUALES DE TERAPIA ADYUVANTE EN MELANOMA MALIGNO

Dentro de las opciones de tratamiento médico adyuvante para melanoma EC III resecado, se incluye: inmunoterapia (nivolumab, pembrolizumab), terapias dirigidas (dabrafenib + trametinib, si está presente la mutación BRAF) y observación (2,5). La decisión de elegir terapia adyuvante vs. observación debe tener en consideración: el riesgo de recurrencia (en pacientes con bajo riesgo de recurrencia, por ejemplo: EC IIIA con metástasis ganglionar < 1 mm) se puede considerar observación, a pesar que se cuenta con terapias aprobadas, la toxicidad del tratamiento y el acceso a terapias innovadoras. La inmunoterapia y terapia dirigida han alcanzado su objetivo primario en los ensayos pivotaes (mejoría de la supervivencia libre de recurrencia (SLR), pero su impacto en la SG aún no está definido (5).

Los estudios que han demostrado eficacia

en melanoma maligno adyuvancia son:

- Estudio CheckMate 238: Nivolumab (anti-PD1) ha demostrado una mejoría significativa de SLR comparado con ipilimumab a altas dosis (70.5% vs. 60.8%, HR: 0.65) en pacientes con melanoma EC IIIB/IIIC o IV resecados (NED), pero una SG similar a los 48 meses de seguimiento (6).

- Estudio KEYNOTE-054: Pembrolizumab (anti-PD1) ha mostrado una mejoría significativa de SLR comparado con placebo (75.4% vs. 61%, HR: HR: 0.57) en pacientes con melanoma EC III completamente resecados (IIIA, IIIB y IIIC sin metástasis en tránsito), pero la SG no ha sido aún reportada (7).

- Estudio COMBI-AD: Dabrafenib (inhibidor BRAF) + Trametinib (inhibidor MEK) mostró una mejoría significativa de SLR en pacientes con melanoma EC III resecado o recurrentes BRAF mutado, comparado con placebo (58% vs. 39%, HR: 0.47) (8).

CONSIDERACIONES PARA LA SELECCIÓN DE LA MEJOR TERAPIA ADYUVANTE

A continuación, se mencionan algunas recomendaciones a tener en cuenta para elegir la mejor terapia adyuvante (2,4,5):

- La inmunoterapia y terapia dirigida tienen eficacia similar.

- A la fecha, no se tienen estudios comparativos entre los agentes aprobados (nivolumab, pembrolizumab, dabrafenib + trametinib).

- Los eventos adversos de la inmunoterapia tienden a ser más prolongados (largo plazo) que aquellos con terapias dirigidas (inhibidores BRAF/MEK) e incluso persisten luego de suspender tratamiento.

- La toxicidad de los inhibidores BRAF (monoterapia y combinación con inhibidores MEK) incluye: dermatológica (especialmente con inhibidores BRAF monoterapia) (rash, fotosensibilidad, hiperqueratosis, desórdenes palmoplantares, segundos primarios de piel como carcinoma de células escamosas o queratoacantoma), pirexia ($T \geq 38.5^{\circ}\text{C}$), síntomas "flu-like", diarreas.

- La toxicidad de inhibidores MEK incluye: oftalmológica (problemas a la retina), trombosis venosa profunda, inmunosupresión.

- Criterios de inclusión en los ensayos pivotaes:

- o Los pacientes con melanoma EC IIIA han sido excluidos o sub representados en los estudios adyuvantes. Sólo el estudio KEYNOTE-054 incluyó pacientes con EC IIIA con metástasis ganglionar > 1 mm según AJCC 7ma edición)

- o Los pacientes con melanoma EC IV NED (sin evidencia de enfermedad) fueron incluidos en el estudio CheckMate 238

- o Los pacientes con melanoma EC III resecados o recurrentes que portan mutación BRAF fueron incluidos en el estudio COMBI-AD

- La inmunoterapia (nivolumab, pembrolizumab) también ha mostrado eficacia en la población BRAF mutado.

- Algunas instituciones oncológicas prefieren el uso de inmunoterapia debido a la presunción de que estas terapias pueden mantener su efecto a largo plazo; sin embargo, no se cuenta con evidencia suficiente que soporte esta decisión.

- Las terapias dirigidas se administran por vía oral, la inmunoterapia por vía parenteral (endovenoso).

- Se debe tener en cuenta los antecedentes del paciente, incluyendo la presencia de enfermedades autoinmunes u otras condiciones de inmunosupresión (corticoterapia prolongada, VIH, etc.) que puedan contraindicar el uso de inmunoterapia.

- En los pacientes BRAF mutado con alta carga de enfermedad y que requieren una rápida respuesta, se prefiere el uso de inhibidores BRAF/MEK.

- El estudio de mutación BRAF en los EC III se recomienda en aquellos pacientes para en los se puede considerar futuras terapias dirigidas (debido al riesgo de recurrencia y futura progresión de enfermedad) (4).

- Aún tenemos preguntas sin una respuesta clara: ¿cuál es beneficio neto de la adyuvancia en EC IIIA?, ¿cuál es elección de la mejor terapia en pacientes con mutación BRAF?

BIBLIOGRAFÍA

1. Ives NJ, Suciú S, Eggermont AMM, et al. Adjuvant interferon- α for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2017 Sep;82:171-183. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.06.006

2. Michielin O, Van Akkooi AC, Ascierto P, et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 30: 1884–1901, 2019. DOI: 10.1093/annonc/mdz411

3. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomized, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 May; 16(5): 522-30. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70122-1

4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. NCCN Guidelines. Cutaneous Melanoma. Version 3.2022 – April 11, 2022. National Comprehensive Cancer Network. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf

5. Documento técnico: “Tratamiento Multidisciplinario del Melanoma Maligno”. Resolución Jefatural N° 296-2020-J/INEN. 29 de septiembre del 2020. <https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2020/09/RJ-296-2020-J-ENEN.pdf>

6. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. CheckMate 238 trial. *N Engl J Med*. 2017 Nov 9; 377(19): 1824-1835. DOI: 10.1056/NEJMoa1709030

7. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. KEYNOTE-054 trial. *N Engl J Med*. 2018 May 10; 378(19): 1789-1801. DOI: 10.1056/NEJMoa1802357

8. Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. COMBI-AD trial. *N Engl J Med*. 2017 Nov 9; 377(19): 1813-1823. DOI: 10.1056/NEJMoa1708539

LA INMUNOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO ADYUVANTE DEL MELANOMA

Eduardo Paz Cornejo
Oncólogo Médico

La efectividad de la inmunoterapia en el tratamiento del melanoma metastásico ha sido demostrada ampliamente, actualmente múltiples ensayos clínicos demuestran también su efectividad en el tratamiento de la enfermedad micrometastásica, por lo que se han convertido en la opción de tratamiento estándar en pacientes con enfermedad local y alto riesgo de recurrencia.

IFN α COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE

Históricamente el IFN α , fue la única opción para tratamiento adyuvante hasta la aprobación de ipilimumab en el año 2015, sin embargo, después de múltiples ensayos clínicos con varios regímenes y dosis de administración, los datos confirmaban un beneficio marginal, clínicamente no significativo, en sobrevida global, sugiriendo la ulceración del primario como un factor predictivo, todo esto, a expensas de una toxicidad significativa (toxicidad hepática, mialgias, astenia y deterioro de la calidad de vida) (1).

IPILIMUMAB COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE

El ipilimumab fue el primero inhibidor de punto de control aprobado en el escenario adyuvante, el estudio EORTC 18071 comparó ipilimumab (dosis 10 mg/kg) contra placebo en pacientes con melanoma EC III completamente resecaado, demostrando en los últimos resultados publicados a 5 años, un beneficio en tasa de sobrevida libre de recurrencia (SLR) 40.8% (95% CI, 36.0 – 45.6) vs. 30.3% (95% CI, 26.0 – 34.6; P < .001), además, de un beneficio en la tasa de SG,

65.4% (95% CI, 60.8 – 69.6) versus 54.4% (95% CI, 49.7 – 58.9; P = .001), importante resaltar el perfil de toxicidad del ipilimumab, donde el 54.1% de los pacientes experimentaron eventos adversos grado 3 o 4, 52% descontinuaron tratamiento y un 1% (5 pacientes), fallecieron a causa de la toxicidad del medicamento (2). Recientemente, el estudio ECOG 1609, comparó ipilimumab a dosis de 3 mg/kg (ipi3) vs. ipilimumab a dosis de 10 mg/Kg (ipi10) vs. IFN α a altas dosis (HDI), en pacientes con melanoma EC III y IV completamente resecaado, demostrando un beneficio en sobrevida global a 5 años para el brazo de ipi3 en comparación a HDI, 71% vs. 67% (HR: 0.78; 95.6% CI, 0.61 - 0.99; P = .044), sin embargo, no hubo un beneficio estadísticamente significativo en SLR para esta dosis, en el estudio tampoco se reportó un beneficio estadísticamente significativo en SLR y SG para ipi10, en el análisis de eventos adversos, estos fueron menores en el brazo de ipi3, con una menor frecuencia de eventos adversos grado 3 o mayor (37% vs. 58% para ipi10 vs. 79% para HDI) y una menor tasa de discontinuación del tratamiento (35% vs. 54% vs. 20%) (3).

NIVOLUMAB COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE

El nivolumab fue el primer anti-PD1 aprobado en el tratamiento adyuvante, basado en los resultados del estudio Checkmate 238, un estudio fase III, que comparó nivolumab contra ipilimumab a dosis de 10 mg/kg, en pacientes con estadio IIIB, IIIC y IV (AJCCv7) completamente resecaado, encontrado a los 48 meses, un beneficio en SLR, con una mediana de 52.4 meses para nivolumab y de 24.1

meses para ipi10 (HR: 0.71; 95% CI, 0.60 - 0.86; P = 0.0003) y en sobrevida libre de metástasis a distancia (DMFS), con una mediana no alcanzada (NR) para nivolumab y de 52.9 meses para ipi10 (HR 0.79; 95% CI, 0.63 - 0.99; P = 0.045), el beneficio alcanzado por nivolumab, fue independiente de la mutación BRAF y de la expresión del PD-L1 (4), además, de un beneficio importante en SLR para los pacientes con metástasis en tránsito (HR: 0.63; 95% CI, 0.47 - 0.86), en el análisis de los eventos adversos, se observó una menor incidencia de eventos adversos grado 3 o 4 para nivolumab en comparación a ipi10 (25.4% vs. 55.2%), así como una menor discontinuación del tratamiento (3.5% vs. 30%) (5).

PEMBROLIZUMAB COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE

El estudio fase III KEYNOTE-054, evaluó pembrolizumab contra placebo en pacientes con melanoma estadio clínico IIIA (metástasis en ganglio centinela mayor de 1 mm), IIIB y IIIC (AJCCv7) completamente resecaado, no metástasis en tránsito, encontrando a los 36 meses, un beneficio en la tasa de SLR de 64 % para pembrolizumab y de 44% para placebo (HR: 0.56, 95% CI, 0.47 – 0.68; P < 0.001), el beneficio alcanzado por pembrolizumab fue independiente del estado de la mutación BRAF y de la expresión del PD-L1, con una incidencia de eventos adversos grado 3 o 4 de 31.6% para pembrolizumab y de 18.5% para placebo (6). El estudio fase III KEYNOTE-716, evaluó pembrolizumab contra placebo, en pacientes con melanoma EC IIB y IIC (AJCCv8) completamente resecaado, encontrando a los 20.9 meses, un beneficio en SLR a favor de pembrolizumab (HR: 0.61; 95%, CI 0.45–0.82), con un perfil de toxicidad aceptable (7).

INMUNOTERAPIA DE COMBINACIÓN COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE

Basados en la mayor actividad de la combinación de anti-CTLA4 + anti-PD-1 en la enfermedad metastásica, se ha explorado la utilidad de esta combinación en el escenario adyuvante, el estudio fase II INMUNED, evaluó ipi3 asociado a nivolumab (I3N1) o nivolumab contra placebo, en pacientes con melanoma estadio clínico IV completamente resecaado (IV NED), encontrando en la población con

intención a tratar (ITT), un SLR a los 2 años de 70% para I3N1 y de 42% para nivolumab y de 14% para placebo, en este estudio también se sugería un mayor beneficio en la población BRAF mutada, en el análisis de eventos adversos, se reportó una mayor incidencia de eventos adversos grado 3-4 para la combinación (71% vs. 27% de nivolumab) (8).

El estudio fase III CheckMate 915, evaluó nivolumab 240 mg cada 02 semanas combinado con ipilimumab a dosis de 1 mg/kg contra nivolumab, en pacientes con melanoma estadio clínico IIIB, IIIC, IIID y IV (AJCCv8) completamente resecaado, en los resultados publicados en American Association for Cancer Research (AACR) 2021, no se encontró un beneficio en SLR para la combinación (9).

CONCLUSIONES

- El beneficio de la inmunoterapia adyuvante es independientemente del estado mutacional de BRAF y de la expresión del PD-L1.
- En pacientes con EC II, pembrolizumab es una opción estándar de tratamiento adyuvante (según los resultados de KEYNOTE-716).
- En pacientes con EC III, nivolumab y pembrolizumab, son opciones de inmunoterapia adyuvante. La decisión de uno u otro, dependerá de algunas características adicionales (ejm: metástasis en tránsito).
- En pacientes con EC IV NED, nivolumab es la opción estándar de tratamiento adyuvante.
- Al momento no hay un rol para la inmunoterapia de combinación como tratamiento adyuvante.
- Al momento no contamos con un biomarcador predictivo de beneficio al tratamiento adyuvante con inmunoterapia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ives NJ, Suciú S, Eggermont AMM, et al. Adjuvant interferon-alpha for the treatment of high-risk melanoma: an individual patient data metaanalysis. Eur J Cancer 2017;82:171-183.

2. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of stage III melanoma: longterm follow-up results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 18071 double-blind phase 3 randomised trial. *Eur J Cancer* 2019;119:1-10.
3. Tarhini AA, Lee SJ, Hodi FS, et al. Phase III study of adjuvant ipilimumab (3 or 10 mg/kg) versus high-dose interferon alfa-2b for resected highrisk melanoma: North American intergroup E1609. *J Clin Oncol* 2020;38:567-575.
4. Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandala M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:14651477.
5. 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.
6. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Longer follow-up confirms recurrence-free survival benefit of adjuvant pembrolizumab in high-risk stage III melanoma: updated results from the EORTC 1325MG/KEYNOTE-054 trial. *J Clin Oncol* 2020;38:3925-3936.
7. Luke JJ, Ascierto PA, Carlino MS, Gershenwald JE, Grob JJ, Hauschild A, Kirkwood JM, Long GV, Mohr P, Robert C, Ross M, Scolyer RA, Yoon CH, Poklepovic A, Rutkowski P, Anderson JR, Ahsan S, Ibrahim N, M Eggermont AM. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022.
8. Zimmer L, Livingstone E, Hassel JC, et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab monotherapy versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2020;395:1558-1568.
9. Long GV, Schadendorf D, Del Vecchio M, et al: Adjuvant therapy with nivolumab combined with ipilimumab vs nivolumab alone in patients with resected stage IIIB-D/IV melanoma (CheckMate 915). AACR Annual Meeting 2021. Abstract CT004. Presented April 11, 2021.

TERAPIAS DIRIGIDAS EN MELANOMA ADYUVANTE

Zaida Morante Cruz
Oncólogo Médico

La eficacia de las terapias dirigidas se evaluó inicialmente con el estudio BRIM8, que utilizó vemurafenib (inhibidor BRAF) vs. placebo en pacientes con melanoma EC II y EC III (según AJCC 7ma edición) completamente resecaados. Sin embargo, este ensayo no alcanzó su objetivo primario (sobrevida libre de enfermedad, SLE) (1). Debido a este resultado, los inhibidores BRAF en monoterapia no se recomiendan como opción en terapia adyuvante.

La combinación de inhibidores BRAF + inhibidores MEK mostró eficacia en enfermedad metastásica, por ello se buscó observar este efecto en escenario adyuvante. A pesar de su gran respuesta inicial, la mitad de los pacientes tratados con inhibidores BRAF en monoterapia presentan recaída dentro de los 6 a 8 primeros meses de tratamiento, debido al desarrollo de resistencia ("resistencia adquirida"). Se observó que el uso de inhibidores MEK vence la resistencia de la vía BRAF y potenciando el efecto de los inhibidores BRAF, aumentando su tiempo de respuesta al doble (2).

ESTUDIO COMBI-AD

El estudio COMBI-AD, fase III randomizado, evaluó el uso de dabrafenib (inhibidor BRAF) (150 mg vía oral 2 veces/día) en combinación con trametinib (inhibidor MEK) (2 mg/día vía oral) en pacientes con melanoma EC III resecaado o recurrente (IIIA que tuvieran al menos 1 metástasis ganglionar > 1 mm, EC IIIB o EC IIIC según AJCC 7ma edición) y que portan la mutación BRAFV600 E/K (n = 870). El objetivo primario del estudio fue la SLR. Objetivos secundarios incluyeron: supervida global (SG), supervida libre de metástasis a distancia (DMFS), y seguridad (3).

Luego de una mediana de seguimiento de 3 años, la combinación de dabrafenib + trametinib fue asociado con una mejoría significativa de la SLR (58% vs. 39%, HR: 0.47, IC 95%, 0.39 - 0.58, P < 0.001) y DMFS, aunque los pacientes presentaron una mayor toxicidad comparado con placebo (14.7% vs. 3.4%. La tasa de SG a los 3 años fue numéricamente mayor con dabrafenib + trametinib vs. placebo (86% vs. 77%, HR: 0.57, IC 95%, 0.42 - 0.79, P = 0.0006), pero el valor P (P = 0.0006) no alcanzó el límite establecido previamente por el estudio (P = 0.000019). COMBI-AD proporciona un claro beneficio clínico en pacientes con metástasis ganglionar clínicamente detectada al diagnóstico inicial o a la recurrencia (después de una resección completa y disección ganglionar). Dentro del análisis de subgrupos del estudio COMBI-AD, se demostró que la SLR fue significativamente mayor con dabrafenib + trametinib en pacientes con mutación BRAF V600E, y parece que también mejora la SLR en pacientes con mutaciones menos frecuentes como BRAF V600K (3)

Basado en estos resultados, la FDA y EMA aprobaron la combinación de dabrafenib + trametinib como terapia adyuvante para pacientes con mutación BRAF V600E/K, incluyendo todos los pacientes con compromiso ganglionar completamente resecaados (4,5).

ACTUALIZACIÓN DEL ESTUDIO COMBI-AD

En el congreso ASCO 2020 se presentó una actualización del estudio COMBI-AD: a 5 años de seguimiento, la mediana de SLR con la combinación de dabrafenib + trametinib no fue alcanzada (NR) (IC 95%, 47.9 - NR) y con placebo fue 16.6 meses (IC 95%, 12.7 - 22.1), resultando en un 52% de pacientes vivos y sin

evidencia de recurrencia con dabrafenib + trametinib vs. 36% con placebo (HR: 0.51, IC 95%, 0.42 – 0.61). Las tasas de SLR a los 4 y 5 años fueron 55% y 52% con dabrafenib + trametinib vs. 38% y 36% con placebo, respectivamente. Este beneficio en SLR fue independiente del status BRAF y del estadio clínico (según AJCC 7ma edición). La sobrevida libre de metástasis a distancia (DMFS) fue de 65% con dabrafenib + trametinib vs. 54% con placebo (HR: 0.55, IC 95%, 0.44 - 0.70). La mediana de DMFS no ha sido alcanzada (NR) para ninguno de los grupos, pero favoreció a dabrafenib + trametinib. La sobrevida global (SG) no fue reportada en esta actualización (6).

En conclusión, el análisis a 5 años confirma el beneficio a largo plazo de dabrafenib + trametinib adyuvante en pacientes con melanoma EC III resecados con mutación BRAF V600 E/K (6).

Las guías de práctica clínica (GPC) internacionales (7,8) y locales (INEN) (9) recomiendan el uso de la combinación de inhibidores BRAF/MEK (dabrafenib + trametinib) como una opción estándar de terapia adyuvante en melanoma BRAF mutado en base a los resultados de COMBI-AD, con un alto nivel de evidencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maio M, Lewis K, Demidov L, et al. Adjuvant vemurafenib in resected, BRAFV600 mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Apr; 19(4): 510-520. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30106-2

2. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2015 Aug 1; 386(9992): 444-51. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60898-4

3. Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. COMBI-AD trial. *N Engl J Med.* 2017 Nov 9; 377(19): 1813-1823. DOI: 10.1056/NEJMoa1708539

4. FDA approves dabrafenib plus trametinib for adjuvant treatment of melanoma with BRAF V600E or V600K mutations. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-dabrafenib-plus-trametinib-adjuvant-treatment-melanoma-braf-v600e-or-v600k-mutations>

5. Talinlar (dabrafenib) + mekinist (trametinib). European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tafinlar>

6. Hauschild A, Dummer R, Santinami M, et al. Long-term benefit of adjuvant dabrafenib + trametinib (D+T) in patients (pts) with resected stage III BRAF V600-mutant melanoma: Five-year analysis of COMBI-AD. *Journal of Clinical Oncology* 38, no. 15_suppl (May 20, 2020) 10001-10001. Published online May 25, 2020. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.10001

7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. NCCN Guidelines. Cutaneous Melanoma. Version 3.2022 – April 11, 2022. National Comprehensive Cancer Network. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf

8. Michielin O, Van Akkooi AC, Ascierto P, et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 30: 1884–1901, 2019. DOI:10.1093/annonc/mdz411

9. Documento técnico: “Tratamiento Multidisciplinario del Melanoma Maligno”. Resolución Jefatural N° 296-2020-J/INEN. 29 de setiembre del 2020. <https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2020/09/RJ-296-2020-J-INEN.pdf>

TRATAMIENTO MÉDICO (INMUNOTERAPIA, TERAPIAS DIRIGIDAS) PARA ENFERMEDAD METASTÁSICA

Henry Gómez Moreno
Oncólogo Médico

El melanoma metastásico ha sido considerado históricamente como una enfermedad de pobre pronóstico. Sin embargo, a pesar que la incidencia de casos sigue aumentando (de acuerdo con GLOBOCAN 2020, se tuvo 324'635 casos a nivel mundial, representando 1.7% de todos los cánceres), la sobrevida ha mejorado significativamente con el desarrollo de nuevos agentes que demostraron una mayor eficacia que la quimioterapia tradicional. La primera generación de inmunoterapia (ipilimumab) y terapia dirigida en monoterapia (dabrafenib, vemurafenib) demostraron mejores resultados en comparación con las terapias convencionales. Posteriormente, estudios fase II y fase III han demostrado resultados notables con el uso de nuevos agentes (inmunoterapia, terapia dirigida contra mutaciones accionables, y terapia inyectable para lesiones cutáneas o palpables) (1,2).

¿CÓMO ELEGIR LA PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO?

En primera línea de tratamiento, se debe valorar el status mutacional BRAF y también el compromiso metastásico (1,2):

- BRAF wild type (WT): inmunoterapia estándar con la combinación de anti-PD-1 + anti-CTLA-4 (se ha observado mayor beneficio en pacientes con compromiso visceral, compromiso del SNC, LDH elevada). Se puede considerar anti-PD-1 monoterapia.

- BRAF mutado: inmunoterapia con la combinación de anti-PD-1 + anti-CTLA-4.

Considerar terapia dirigida en combinación (inhibidores BRAF/MEK) en pacientes con alta carga de enfermedad, sintomáticos, en los cuales se requiere una respuesta rápida.

- Enfermedad avanzada con compromiso localizado u oligometastásico: manejo multidisciplinario; considerar resección quirúrgica o radioterapia (como radiocirugía estereotáctica) combinada con tratamiento médico.

El status PD-L1 no influye en la decisión de tratamiento médico en melanoma maligno avanzado. Los pacientes con mutación BRAF también se benefician de inmunoterapia (sobre todo en combinación; la eficacia es independientemente del status de mutación BRAF). El status KIT puede ser predictor de uso de inhibidores de tirosinkinasa (como imatinib).

OPCIONES DE TRATAMIENTO MÉDICO EN ENFERMEDAD METASTÁSICA

Las opciones incluyen: terapia anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab), inmunoterapia en combinación (nivolumab/ipilimumab), terapias dirigidas (inhibidores BRAF/MEK, imatinib para tumores con mutación KIT, larotrectinib o entrectinib para tumores con mutación NTRK, binimetinib para tumores con mutación NRAS que han progresado a inmunoterapia), anti-CTLA-4 (ipilimumab), y quimioterapia sistémica (dacarbazina, carboplatino/paclitaxel, temozolamida, etc.) (1,2). La elección del tratamiento debe ser de acuerdo con las características del paciente y

las terapias recibidas previamente. Cabe señalar que los agentes de inmunoterapia y terapias dirigidas (inhibidores BRAF/MEK) fueron evaluados como primera línea de tratamiento.

INMUNOTERAPIAS APROBADAS

- Estudio CheckMate 066: Nivolumab (anti-PD-1) monoterapia. El objetivo primario fue SG. Se demostró que nivolumab mejoró la SG (72.9% vs. 42.1%), SLP (5.1 vs. 2.2 meses) y tasa de respuesta objetiva (TRO, 40% vs. 13.9%) comparado con dacarbazina. El beneficio de dacarbazina fue observado en todos los subgrupos, independientemente del status PD-L1 (3).

- Estudio CheckMate 067: Nivolumab (anti-PD-1) + ipilimumab (anti-CTLA-4). Este estudio evaluó 3 brazos: nivolumab + ipilimumab, nivolumab, ipilimumab. El estudio no fue diseñado para comparar el brazo de combinación vs. nivolumab monoterapia. La combinación mejoró la SLP, SG y TRO comparado con ipilimumab monoterapia (4). En la última actualización a 6.5 años de seguimiento, muestra que la mSG fue 72.1, 36.9 y 19.9 meses en el grupo de la combinación, nivolumab e ipilimumab, respectivamente. En pacientes con mutación BRAF, las tasas de SG a 6.5 años fueron 57%, 43% y 25%, respectivamente; mientras que en los pacientes BRAF wild type fue 46%, 42% y 22%, respectivamente (5).

- Estudio KEYNOTE-006: Pembrolizumab (anti-PD-1) monoterapia, fue evaluado cada 2 semanas y cada 3 semanas vs. ipilimumab. Los objetivos primarios fueron SLP y SG. Pembrolizumab mejoró la SLP (47% pembrolizumab cada 2 semanas, 46.4% pembrolizumab cada 3 semanas, 26.5% para ipilimumab, HR: 0.58) y SG (a 12 meses: 74.1%, 68.4% y 58.2% para cada 2 semanas, cada 3 semanas e ipilimumab, respectivamente). El seguimiento a largo plazo demostró que pembrolizumab otorga respuestas duraderas a largo plazo (se administró hasta por 24 meses en el ensayo clínico) (6).

TERAPIAS DIRIGIDAS APROBADAS

- Estudios COMBI-d y COMBI-v: Dabrafenib (inhibidor BRAF) + trametinib (inhibidor MEK).

Mejoría de SLP en COMBI-d (objetivo primario): mSLP 9.3 meses con la combinación vs. 8.8 meses con dabrafenib (HR: 0.75) (7). Mejoría de SG en COMBI-v (objetivo primario): tasa de SG a 12 meses de 72% con la combinación vs. 65% con vemurafenib (HR: 0.69). La mSG no fue alcanzada (NR) con la combinación vs. 17.2 meses con vemurafenib (8). Un análisis a largo plazo de ambos estudios mostró con el uso de dabrafenib + trametinib una tasa de SLP de 21% a 4 años y 19% a 5 años. La tasa de SG fue 37% a 4 años y 34% a 5 años (9).

- Estudio coBRIM: Vemurafenib (inhibidor BRAF) + cobimetinib (inhibidor MEK). Su objetivo primario fue SLP, con una mPFS de 9.9 meses con la combinación vs. 6.2 meses en el grupo control (HR: 0.51) (10). Una actualización a 5 años ha mostrado un beneficio a largo plazo en pacientes con melanoma BRAF mutado: tasa de SG de 34% a 4 años y 31% a 5 años, respectivamente (11).

- Estudio COLUMBUS: Encorafenib (inhibidor BRAF) + binimetinib (inhibidor MEK). Se alcanzó una mejoría de la SLP (objetivo primario): 14.9 meses con la combinación vs. 7.3 meses en el grupo vemurafenib (HR: 0.54) (12). Un análisis de SG mostró una mSG de 33.6 meses con la combinación vs. 19.6 meses con vemurafenib (HR: 0.61) (13).

MANEJO DE METÁSTASIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)

Los pacientes con melanoma y metástasis del SNC tienen un pobre pronóstico y generalmente fueron excluidos de los ensayos pivotaes. La terapia dirigida (inhibidores BRAF/MEK) ha mostrado un beneficio en SLP y SG en pacientes con metástasis SNC asintomática, pero esta respuesta no era similar comparado con la metástasis extracraneal, según los resultados del estudio COMBI-MB (14). La inmunoterapia tiene data más sólida sobre mejoría de SG en metástasis del SNC, principalmente con la combinación de nivolumab + ipilimumab (siendo mayor en pacientes con metástasis SNC asintomática y que no reciben corticoterapia) evaluada en el estudio fase II CheckMate 204 (15-17), con una TRO intracraneal de aprox. 42% - 50%, siendo esta respuesta similar a la que se obtiene a nivel extracraneal. Además, la combinación de radiocirugía estereotáctica tanto con

radiocirugía estereotáctica tanto con inmunoterapia dual (18) como con terapias dirigidas (19) ha demostrado eficacia en ensayos clínicos con una mayor SG.

TEST DE MUTACIÓN BRAF

Es esencial el estudio de la mutación BRAF en melanoma metastásico, presente en aprox. el 50% de casos, porque es accionable para uso de terapias dirigidas actuales como los inhibidores BRAF (vemurafenib, dabrafenib, encorafenib). Si bien se observa que la mutación BRAF V600E es la más frecuente (80%), se han identificado otros codones (F/G/K, etc.) donde las terapias dirigidas pueden tener actividad (20). Estos fármacos se combinan con los inhibidores MEK quienes han demostrado eficacia (mejoría de SLP con la combinación inhibidores BRAF/MEK comparado con inhibidores BRAF monoterapia) al vencer la resistencia secundaria que presenta la vía MAPK cuando se utiliza inhibidores BRAF en monoterapia (si bien se tiene al inicio una alta tasa de respuesta, dura aprox. 5-7 meses). La combinación de inhibidores BRAF/MEK reduce la frecuencia de toxicidad dérmica reportada con los inhibidores BRAF (21). Actualmente los inhibidores MEK aprobados son: trametinib (en combinación con dabrafenib), cobimetinib (en combinación con vemurafenib) y binimetinib (en combinación con encorafenib); todos ellos alcanzan una mediana de SLP (mSLP) de 18 meses, cada uno con perfiles únicos de toxicidad (21).

OTRAS MUTACIONES ACCIONABLES EN MELANOMA METASTÁSICO

La mutación del KIT se observa frecuentemente en melanoma de mucosas (40%), acral (36%) y aquellos con piel dañada crónicamente por exposición solar (28%). En general, las mutaciones KIT se observan en 5-10% de todos los subtipos de melanoma. Terapias dirigidas como imatinib han demostrado cierto beneficio en estos pacientes que presentan mutación KIT (pero no sobreexpresión) (22).

Otras mutaciones actualmente en estudio son las NRAS (13-25% de pacientes con melanoma), clínicamente asociada con edad avanzada, exposición crónica a rayos UV y de

pobre pronóstico (altas tasas de metástasis visceral y SNC) (23). Para pacientes con melanoma y mutación NRAS, la respuesta con inmunoterapia parece ser similar que aquellos con BRAF wild type (WT) o no mutado. Se encuentran en marcha algunos ensayos recientes que evalúan terapias dirigidas para mutación NRAS (24).

OTROS AGENTES INNOVADORES DE TRATAMIENTO MÉDICO PARA ENFERMEDAD METASTÁSICA

El nuevo agente relatlimab (anti-LAG-3) + nivolumab ha demostrado una mejoría de SLP (10.1 meses vs. 4.6 meses, HR: 0.75) comparado con nivolumab monoterapia en pacientes con melanoma avanzado según los resultados del estudio fase III RELATIVITY-047 (25). Otros agentes (citoquinas, virus oncolíticos como talimogene laherparepvec (T-VEC) el cual está aprobado por FDA para manejo locorregional en oligometástasis de melanoma EC IIIB-IV (M1a), factores estimulantes de colonias, terapias celulares (linfocitos T activados) y microbioma (del tracto gastrointestinal) se encuentran en investigación para manejo de enfermedad avanzada (1,2).

BIBLIOGRAFÍA

1. Switzer B, Puzanov I, Skitzki JJ, et al. Managing metastatic melanoma in 2022: A clinical review. *JCO Oncology Practice* 18, no. 5 (May 01, 2022) 335-351. DOI: 10.1200/OP.21.00686
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. NCCN Guidelines. Cutaneous Melanoma. Version 3.2022 – April 11, 2022. National Comprehensive Cancer Network. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf
3. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015 Jan 22; 372(4): 320-30. DOI: 10.1056/NEJMoa1412082
4. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. CheckMate 067 trial. *N Engl J Med*. 2015 Jul 2; 373(1): 23-34. DOI: 10.1056/NEJMoa1504030

5. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. *JCO*; Published online 24 November 2021. DOI: 10.1200/JCO.21.02229
6. Schachter J, Ribas A, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet*. 2017 Oct 21; 390(10105): 1853-1862. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31601-X
7. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med*. 2014 Nov 13;371(20):1877-88. DOI: 10.1056/NEJMoa1406037
8. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. 2015 Jan 1; 372(1): 30-9. DOI: 10.1056/NEJMoa1412690.
9. Robert C, Grob J, Stroyakovskiy D, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med* 2019; 381: 626-636. DOI: 10.1056/NEJMoa1904059
10. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2014 Nov 13; 371(20): 1867-76. DOI: 10.1056/NEJMoa1408868
11. Practice Update Editorial Team. SMR 2019: After 5 Years, Cobimetinib + Vemurafenib Continues to Provide Long-Term Clinical Benefit in BRAF V600-Mutated Metastatic Melanoma. Available from: <https://www.practiceupdate.com/content/smr-nbsp2019-after-5-years-cobimetinib-vemurafenib-continues-to-provide-long-term-clinical-benefit-in-braf-v600-mutated-metastatic-melanoma/93399>
12. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 May; 19(5): 603-615. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30142-6
13. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Oct; 19(10): 1315-1327. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30497-2
14. Davies MA, Saiag P, Robert C, et al: Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF(V600)-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): A multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 18:863-873, 2017
15. Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, et al: Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: An open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 13:459-465, 2012
16. Tawbi HA, Forsyth PA, Hodi FS, et al: Safety and efficacy of the combination of nivolumab plus ipilimumab in patients with melanoma and asymptomatic or symptomatic brain metastases (CheckMate 204). *Neuro Oncol* 23:1961-1973, 2021
17. Liermann J, Winkler JK, Syed M, et al: Stereotactic radiosurgery with concurrent immunotherapy in melanoma brain metastases is feasible and effective. *Front Oncol* 10:592796, 2020
18. Long GV, Atkinson V, Lo S, et al: Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: A multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 19:672-681, 2018
19. Makawita S, Tawbi HA: Nonsurgical management of melanoma brain metastasis: Current therapeutics, challenges, and strategies for progress. *Am Soc Clin Oncol Ed Book* 41:79-90, 2021

20. Menzies AM, Wilmott JS, Drummond M, et al. Clinicopathologic features associated with efficacy and long-term survival in metastatic melanoma patients treated with BRAF or combined BRAF and MEK inhibitors. *Cancer* 121:3826-3835, 2015

21. Trojaniello C, Luke JJ, Ascierto PA: Therapeutic advancements across clinical stages in melanoma, with a focus on targeted immunotherapy. *Front Oncol* 11: 670726, 2021

22. Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A, et al: Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol* 31:3182-3190, 2013

23. Garcia-Alvarez A, Ortiz C, Munoz-Couselo E: Current perspectives and novel strategies of NRAS-mutant melanoma. *Onco Targets Ther* 14:3709-3719, 2021

24. Rose AAN, Armstrong SM, Hogg D, et al: Biologic subtypes of melanoma predict survival benefit of combination anti-PD1 and anti-CTLA4 immune checkpoint inhibitors versus anti-PD-1 monotherapy. *J Immunother Cancer* 9:e001642, 2021

25. 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. DOI: 10.1056/NEJMoa2109970

INMUNOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DEL MELANOMA AVANZADO

*Hugo Fuentes Rivera
Oncólogo Médico*

El melanoma metastásico fue considerado una enfermedad huérfana de terapia en vista de los pobres resultados obtenidos con las terapias sistémicas (quimioterapia). En 1975 la FDA da aprobación para el uso de dacarbazina (agente alquilante) en melanoma avanzado, sin embargo, la mediana de supervivencia global (mSG) estaba en el rango de 5 a 11 meses con una supervivencia al año sólo de 27% (1).

El cambio en el paradigma del tratamiento se inició con el uso de interleukina-2 (IL-2), tuvo su aprobación en 1992 por la FDA, lo impresionante es que se lograron algunas respuestas completas (< 10% de los pacientes) y altas tasas de supervivencia a largo plazo (> 5 años) a expensas de niveles altos de toxicidad (2,3); sin embargo, dio una luz en los mecanismos inmunogénicos de esta enfermedad.

Con el desarrollo del conocimiento en el campo de los mecanismos estimuladores o inhibidores del ciclo inmune contra el cáncer (inhibidores de punto de control), se inicia la nueva era de la inmunoterapia en cáncer y sobre todo en melanoma. Como mecanismos de evasión del sistema inmune la célula tumoral expresa receptores, como el de muerte programada-1 (PD-1) o a nivel de linfocitos T (en el ganglio linfático), como el receptor linfocitos-T citotóxico- asociado a proteína 4 (CTLA-4) con el objetivo de inhibir la función de los linfocitos T y perpetuar la célula neoplásica. Con este principio se diseña el primer inhibidor de punto de control, un inhibidor del CTLA-4, llamado ipilimumab (el primer resultado se publica en el 2010), un estudio fase III a tres brazos, comparado con

una vacuna peptide gp100, en este estudio se obtuvo una mSG de 10.0 meses y se observó un grupo de pacientes que tenían una supervivencia prolongada (aprox. 20% de ellos). Este estudio le dio aprobación a ipilimumab para uso en primera línea de melanoma avanzado (4).

Por otra parte, tenemos a los inhibidores del PD-1, nivolumab y pembrolizumab, con sus estudios de registro CheckMate 066 (CA 209-006) y el KEYNOTE-006, respectivamente. El estudio 066 compara nivolumab con dacarbazine, los análisis a 5 años muestran mediana de supervivencia libre de progresión (mSLP) de 5.1 meses y mSG de 37.7 meses (5); el estudio 006 compara pembrolizumab (con dos regímenes de administración) e ipilimumab (la única opción que demostró mejoría en supervivencia), los resultados mostraron una mSLP de 5.6 meses y mSG 36.7 meses (en los no expuesto a terapia previa) (6).

Si bien había mejorado de forma sustancial la SG en este grupo de pacientes con monoterapia (agentes anti PD-1), había aun una proporción de pacientes que progresaban de forma temprana y tenían supervivencias cortas, es así que se plantea el estudio CheckMate 067 (CA209-067) que evalúa la combinación de un inhibidor CTLA-4 (ipilimumab) y un inhibidor PD-1 (nivolumab), este estudio fase III con 3 brazos que compara ipilimumab/nivolumab, nivolumab e ipilimumab, cabe señalar que este estudio no fue diseñado para realizar alguna comparación entre nivolumab/ipilimumab vs. nivolumab (7). La última actualización (a 6.5 años de seguimiento) del estudio CheckMate 067

(CA209-067) que evalúa la combinación de un inhibidor CTLA-4 (ipilimumab) y un inhibidor PD-1 (nivolumab), este estudio fase III con 3 brazos que compara ipilimumab/nivolumab, nivolumab e ipilimumab, cabe señalar que este estudio no fue diseñado para realizar alguna comparación entre nivolumab/ipilimumab vs. nivolumab (7). La última actualización (a 6.5 años de seguimiento) del estudio CheckMate 067 mostró una tasa de respuesta objetiva (TRO) de 58% para la combinación, 46% con nivolumab y 10% ipilimumab, mSLP 11.5 meses y una mSG 71.2 meses para la combinación: vemos los que a 72 meses el 50% de pacientes en el brazo de ipilimumab/nivolumab se encuentran vivos. En el análisis por subgrupos hubo algunas diferencias no significativas, pero que podrían orientar en ciertos casos a definir terapia de monoterapia vs. combinación: la combinación con ipilimumab/nivolumab tuvo más beneficio en los pacientes con PDL1 <1%, BRAF mutado y lactato deshidrogenasa (LDH) sobre rangos normales (8).

La última combinación en el tratamiento de melanoma avanzado, involucrada la manipulación de una vía previamente no estudiada, que es el anticuerpo contra el LAG-3 (Anti-LAG-3) relatlimab, el bloqueo de estos dos inhibidores de puntos de control inmune fue estudiado en el ensayo fase II/III RELATIVITY-047, estudio a dos brazos, relatlimab asociado a nivolumab versus nivolumab, y cuyo objetivo primario fue mSLP. Los resultados fueron los siguientes: mSLP de 10.1 meses en el brazo de la combinación vs. 4.6 meses el brazo de nivolumab (9). Este estudio le dio la aprobación por la FDA y forma parte de las nuevas opciones como primera línea de tratamiento en enfermedad metastásica (9).

A la fecha, tanto la mSLP y la mSG han mejorado de forma significativa con la aparición de la inmunoterapia, logrando sobrevidas prolongadas incluso sin tratamiento; no obstante, aún existen algunas preguntas pendientes por responder, como, por ejemplo: la mejor secuencia de tratamiento en los pacientes con BRAF mutado, el tiempo de suspensión de la terapia, mejor segunda línea luego de falla a inmunoterapia, marcadores predictores de respuesta. Los avances en inmunoterapia han cambiado el

paradigma de tratamiento en esta enfermedad que era considerada históricamente de pobre pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Serrone L, Zeuli M, Segal FM, et al. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res* 2000;19:21-34.
2. Smith FO, Downey SG, Klapper JA, et al. Treatment of metastatic melanoma using interleukin-2 alone or in conjunction with vaccines. *Clin Cancer Res* 2008;14:5610-5618.
3. Atkins MB, Kunkel L, Sznol M, Rosenberg SA. High-dose recombinant interleukin-2 therapy in patients with metastatic melanoma: long-term survival update. *Cancer J Sci Am* 2000;6 Suppl 1:S11-14.
4. Hodi FS, O'Day S, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363:711-723. DOI: 10.1056/NEJMoa1003466
5. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015 Jan 22; 372(4): 320-30. DOI: 10.1056/NEJMoa1412082
6. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015 Jun 25; 372(26): 2521-32. DOI: 10.1056/NEJMoa1503093
7. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015 Jul 2; 373(1): 23-34. DOI: 10.1056/NEJMoa1504030
8. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. *JCO*; Published online 24 November 2021. DOI: 10.1200/JCO.21.02229

9. 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. DOI: 10.1056/NEJMoa2109970

TERAPIAS DIRIGIDAS EN ENFERMEDAD METASTÁSICA

Joan Moreno Luján
Oncólogo Médico

En las últimas décadas, el abordaje terapéutico del melanoma ha tenido una evolución dramática, debido a una mejora sustancial del conocimiento de su patogénesis, lo cual ha permitido el desarrollo de terapias target que intervienen los genes driver mutantes y los puntos de control inmunológico (1). Específicamente, se ha determinado que las mutaciones en los componentes clave de la señal, incluidos BRAF, NRAS, NF1 y KIT, son responsables de la hiperactivación de la vía MAPK.

La combinación de los inhibidores de BRAF (BRAFi) y MEK (MEKi) ha proporcionado respuestas rápidas y profundas, siendo actualmente utilizadas en el ámbito clínico como la terapia estándar en pacientes con melanoma metastásico que albergan mutaciones de BRAF(2). Sin embargo, la reciente actualización de los estudios SECOMBIT(3). y DREAMseq(4), apoya el uso de la inmunoterapia combinada como la mejor opción de inicio de tratamiento para este grupo de pacientes. No obstante, en los pacientes BRAF mutado que cursan con una progresión rápida y sintomática de la enfermedad y que pueden beneficiarse de una respuesta inicial rápida, diversos autores recomiendan el uso primario de inhibidores BRAF/MEK (5).

Existen 3 tipos de combinación aprobadas de BRAFi y MEKi: dabrafenib + trametinib (COMBI-v y COMBI-d) (6,7), vemurafenib + cobimetinib (coBRIM) (8) y la combinación de encorafenib + binimetinib (COLUMBUS) (9,10). Hasta ahora, no existen estudios "head-to-head" que comparen los tratamientos combinados, en los análisis comparativos se han observado tendencias de SG numéricamente más largas con la combinación de encorafenib + binimetinib; aunque ninguna de estas combinaciones ha

demostrado su superioridad clínica sobre las demás (11). Al respecto, Trojaniello et al (12) desarrollaron una revisión narrativa de las 3 combinaciones, en la que observaron tasas de supervivencia global (SG) a 5 años del 26 al 32% y tasas de toxicidad grado 3-4 del 54 al 68%. En tal sentido, se sugiere que las decisiones terapéuticas para elegir la mejor combinación, debería basarse en la valoración individual de cada caso, de las comorbilidades existentes, de la facilidad de uso y del perfil de toxicidad (2).

Las mutaciones del oncogen NRAS se describen con una frecuencia de alrededor del 20% de todos los melanomas (13). Afectan principalmente a pacientes de edad avanzada, expuestos crónicamente a la radiación UV y tienen un comportamiento más agresivo, que se asocia al mayor compromiso metastásico visceral y del sistema nervioso central (14). Dado que los inhibidores MEK han mostrado eficacia limitada para el manejo de éstas mutaciones, la guía de ESMO (15) recomienda el uso de inmunoterapia (anti-CTLA4 y/o inhibidores anti-PD1) para su manejo. Sin embargo, algunos autores critican que la data tomada como sustento de ésta recomendación proviene principalmente de estudios retrospectivos (14). Por tanto, su tratamiento sigue siendo controversial, pues no existen terapias target que demuestren fehacientemente un beneficio clínico. Se piensa que en el futuro se incluirán las combinaciones de inhibidores MEK con inhibidores de las principales vías intracelulares u otros fármacos que modulen los cambios epigenéticos (14).

Por otro lado, las mutaciones de KIT, se observan con frecuencia en los melanomas que surgen de la piel mucosa (39%), acral (36%) y con daño solar crónico (28%), rara vez

se presentan junto con las mutaciones de BRAF o NRAS (2). Steeb et al (16), desarrollaron una revisión sistemática para evaluar la eficacia de inhibidores de c-kit en pacientes con melanoma acral y mucoso; encontraron 19 estudios con 601 pacientes incluídos, que evaluaron el uso de imatinib, nilotinib, dasatinib y sunitinib. Las tasas de respuesta global fueron de 15% y el análisis por subgrupos mostró la tasa de respuesta global más alta con nilotinib (20%; IC 14-26%), por lo que concluyeron que los inhibidores de c-kit son una opción terapéutica especialmente en los pacientes con melanoma con mutación KIT con mutación del exón 11 y 13.

En conclusión, sigue siendo necesario conocer exhaustivamente los mecanismos subyacentes a la fisiopatología del melanoma, pues sólo así podríamos alcanzar un avance en los enfoques terapéuticos y diversificar su uso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guo W, Wang H, Li C. Signal pathways of melanoma and targeted therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2021 Dec 20;6(1):424.
2. Switzer B, Puzanov I, Skitzki JJ, Hamad L, Ernstoff MS. Managing Metastatic Melanoma in 2022: A Clinical Review. *JCO Oncol Pract*. 2022 May;18(5):335–51.
3. Ascierto PA, Mandala M, Ferrucci PF, Rutkowski P, Guidoboni M, Arance Fernandez AM, et al. LBA40 SECOMBIT: The best sequential approach with combo immunotherapy [ipilimumab (I) /nivolumab (N)] and combo target therapy [encorafenib (E)/binimetinib (B)] in patients with BRAF mutated metastatic melanoma: A phase II randomized study [Internet]. Vol. 32, *Annals of Oncology*. 2021. p. S1316–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.2118>
4. Atkins MB, Lee SJ, Chmielowski B, Ribas A, Tarhini AA, Truong T-G, et al. DREAMseq (Doublet, Randomized Evaluation in Advanced Melanoma Sequencing): A phase III trial—ECOG-ACRIN EA6134 [Internet]. Vol. 39, *Journal of Clinical Oncology*. 2021. p. 356154–356154. Available from: http://dx.doi.org/10.1200/jco.2021.39.36_suppl.356154
5. Pavlick AC, Zhao R, Lee C-H, Ritchings C, Rao S. First-line immunotherapy versus targeted therapy in patients with BRAF-mutant advanced melanoma: a real-world analysis [Internet]. Vol. 17, *Future Oncology*. 2021. p. 689–99. Available from: <http://dx.doi.org/10.2217/fon-2020-0643>
6. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. 2015 Jan 1;372(1):30–9.
7. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Aug 1;386(9992):444–51.
8. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2014 Nov 13;371(20):1867–76.
9. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 May;19(5):603–15.
10. Ascierto PA, Dummer R, Gogas HJ, Flaherty KT, Arance A, Mandala M, et al. Update on tolerability and overall survival in COLUMBUS: landmark analysis of a randomised phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib vs vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600-mutant melanoma. *Eur J Cancer*. 2020 Feb;126:33–44.
11. Hamid, Hamid, Cowey, Offner, Faries, Carvajal. Efficacy, Safety, and Tolerability of Approved Combination BRAF and MEK Inhibitor Regimens for BRAF-Mutant Melanoma [Internet]. Vol. 11, *Cancers*. 2019. p. 1642. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers11111642>

12. Trojaniello C, Luke JJ, Ascierto PA. Therapeutic Advancements Across Clinical Stages in Melanoma, With a Focus on Targeted Immunotherapy. *Front Oncol.* 2021 Jun 10;11:670726.

13. Cancer Genome Atlas Network. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell.* 2015 Jun 18;161(7):1681–96.

14. Garcia-Alvarez A, Ortiz C, Muñoz-Couselo E. Current Perspectives and Novel Strategies of -Mutant Melanoma. *Onco Targets Ther.* 2021 Jun 9;14:3709–19.

15. Michielin O, van Akkooi ACJ, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [Internet]. Vol. 30, *Annals of Oncology.* 2019. p. 1884–901. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdz411>

16. Steeb T, Wessely A, Petzold A, Kohl C, Erdmann M, Berking C, et al. c-Kit inhibitors for unresectable or metastatic mucosal, acral or chronically sun-damaged melanoma: a systematic review and one-arm meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2021 Nov;157:348–57.

ESTRATEGIAS DE SECUENCIAMIENTO DE TRATAMIENTO PARA ENFERMEDAD METASTÁSICA

Patricia Rioja Viera
Oncólogo Médico

En la actualidad existen pocos datos o recomendaciones sobre la secuenciación del tratamiento de los pacientes con melanoma metastásico, especialmente en aquellos con mutaciones BRAF (1).

En los pacientes con melanoma avanzado que poseen una mutación BRAF sin contraindicaciones para inhibidores del punto de control (ICI). Se aconseja priorizar la inmunoterapia combinada sobre la terapia dirigida. Esta recomendación se fundamenta en las tasas de respuesta y sobrevida a largo plazo con inmunoterapia, incluso a la interrupción prematura del tratamiento (2-6).

Existen dos estudios que refuerza esta recomendación (SECOMBIT y DREAMseq) presentados a finales de 2021 han apoyado aún más el uso de ICI sobre las terapias dirigidas en el entorno de primera línea para pacientes con melanoma metastásico con mutación BRAFV600 no tratado.

En el ensayo clínico SECOMBIT, fase 2, multicéntrico, randomizó 251 pacientes con melanoma metastásico con mutación BRAF V600 no tratados. Los pacientes fueron aleatorizados al brazo A (encorafenib 450 mg más binimetinib 45 mg; tras la progresión de la enfermedad, ipilimumab a 3 mg/kg más nivolumab a 1 mg/kg), brazo B (ipilimumab a 3 mg/kg más nivolumab a 1 mg/kg; tras la progresión de la enfermedad, encorafenib/binimetinib) y brazo C (sándwich comenzando con encorafenib/binimetinib durante 8 semanas, luego ipilimumab/nivolumab durante 8 semanas;

luego ipilimumab/nivolumab durante 8 semanas; tras la progresión de la enfermedad, tratamiento más específico con encorafenib/binimetinib). La mediana de seguimiento fue de 32.2 meses y el objetivo primario fue sobrevida global. Los resultados mostraron que los pacientes tratados con la combinación de ICI (ipilimumab más nivolumab) antes de los inhibidores BRAF y MEK (encorafenib más binimetinib) presentaban un beneficio de la sobrevida libre de progresión a los 3 años (53% vs. 41%) y de sobrevida global (62% vs. 54%) en comparación con la secuencia inversa de esos regímenes, junto con beneficios adicionales de la sobrevida libre de progresión (54%) y la sobrevida global (60%) mediante un enfoque en sándwich de inhibición de BRAF y MEK (7).

El segundo estudio clínico DREAMseq, fase 3, se diseñó para comparar la eficacia y toxicidad del secuenciamiento de nivolumab/ipilimumab seguida de dabrafenib/trametinib. Se incluyeron pacientes con mutación BRAFV600 sin tratamiento, fueron aleatorizados 1:1 a recibir nivolumab/ipilimumab (brazo A) o dabrafenib/trametinib (brazo B) y en la progresión de la enfermedad recibieron rafenib/trametinib (Brazo C) o nivolumab/ipilimumab (Brazo D), respectivamente. Los pacientes recibieron nivolumab (1mg/kg)/ ipilimumab (3 mg/kg) cada 3 semanas por 4 dosis seguido de ivolumab 240 IV cada 2 semanas hasta 72 semanas (Brazos A y D) o dabrafenib 150 mg BID y trametinib 2 mg hasta progresión de enfermedad (Brazos B y C). En el año 2019, los

investigadores tuvieron la opción de utilizar una dosis de inducción alternativa de nivolumab (3mg/kg)/ ipilimumab (1 mg/kg) cada 3 semanas por 4 dosis para los brazos A y D. El objetivo primario fue sobrevida global a 2 años (8).

Este estudio demostró un beneficio de la sobrevida global del 20% a los 2 años, si se trataban inicialmente con la combinación de ipilimumab más nivolumab (72% de SG; IC del 95%, 62 a 81) en comparación con el tratamiento inicial con inhibidores de BRAF y MEK dabrafenib más trametinib (52% de SG; IC del 95%, 42 a 62) (8).

En conclusión, estos estudios apoyan firmemente el uso de la terapia dual con ICI como tratamiento de primera línea en pacientes que poseen tumores con mutaciones en BRAF y que son elegibles para regímenes de ICI combinados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jang, Sekwon, and Michael B. Atkins. "Which drug, and when, for patients with BRAF-mutant melanoma?" *The lancet oncology* 14.2 (2013): e60-e69.
2. Pavlick AC, Fecher L, Ascierto PA, et al: Frontline therapy for BRAF-mutated metastatic melanoma: How do you choose, and is there one correct answer? *Am Soc Clin Oncol Ed Book* 39:564-571, 2019
3. Pavlick AC, Zhao R, Lee CH, et al: First-line immunotherapy versus targeted therapy in patients with BRAF-mutant advanced melanoma: A real-world analysis. *Future Oncol* 17:689-699, 2021
4. Ackerman A, Klein O, McDermott DF, et al: Outcomes of patients with metastatic melanoma treated with immunotherapy prior to or after BRAF inhibitors. *Cancer* 120:1695-1701, 2014
5. Ascierto PA, Simeone E, Sileni VC, et al: Sequential treatment with ipilimumab and BRAF inhibitors in patients with metastatic melanoma: Data from the Italian cohort of the ipilimumab expanded access program. *Cancer Invest* 32:144-149, 2014 106. Corti F, Randon G, Bini M, et al: Risk of disease progression (PD) following discontinuation of BRAF6MEK targeted therapies for reasons other than PD in patients (pts) with metastatic or unresectable melanoma. *J Clin Oncol* 38, 2020 (abstr 10053)
6. Guo W, Wang H, Li C. Signal pathways of melanoma and targeted therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2021 Dec 20;6(1):424.
7. Ascierto PA, Mandala M, Ferrucci PF, et al: SECOMBIT: The best sequential approach with combo immunotherapy (ipilimumab/nivolumab) and combo target therapy (encorafenib/binimetinib) in patients with BRAF mutated metastatic melanoma: A phase II randomized study. Presented at ESMO Congress 2021, Paris, France, September 20, 2021 (abstr LBA40)
8. Atkins MB, Lee SJ, Chmielowski B, et al: DREAMseq (doublet, randomized evaluation in advanced melanoma sequencing): A phase III trial—ECOG-ACRIN EA6134. Presented at American Society of Clinical Oncology (ASCO) Plenary Series 2021, November 16, 2021 (abstr 356154)

TRATAMIENTO MÉDICO DEL SUBTIPO ACRAL

Guillermo Valencia Mesías
Oncólogo Médico

CONSIDERACIONES GENERALES

Los pacientes con subtipo acral han sido subrepresentados en los ensayos pivotaes de melanoma. Existe pequeña data que soporta el uso en este subtipo histológico: se espera que la inmunoterapia es menos efectiva en los melanomas acrales y de mucosas debido a que la carga mutacional tumoral (TMB) es menor que en pacientes con melanomas no acrales (como los cutáneos) (1). Un estudio reportó una tasa de respuesta objetiva (TRO) del 30% y una SLP de 4.1 meses con inmunoterapia (anti-PD-1) en pacientes con melanoma metastásico (2).

El melanoma acral tiene una alta incidencia en la población asiática (50%), latinoamericanos, y africanos (60%-70%), mientras que el tipo cutáneo se presenta en pacientes de raza blanca, con predominio del subtipo de extensión superficial (<10% del subtipo acral se observa en raza blanca). Tiene un comportamiento distinto en comparación a los no acrales, clínicamente se presenta en extremidades con mayor frecuencia (en un estudio del INEN la localización más común fue en miembros inferiores), y tiene una menor respuesta a las terapias actuales (inmunoterapia, terapias dirigidas) (3)

En nuestro país, el subtipo acral es el más frecuente según lo reportado por algunas instituciones (MINSA, EsSalud, etc.). Un estudio del INEN evaluó pacientes con melanoma maligno (n = 488) entre los años 2009-2011 y mostró los siguientes resultados: a pesar de tener una baja tasa de incidencia, es una de las neoplasias más agresivas, con una edad media de diagnóstico a los 63 años. El 83% fueron melanoma cutáneo, 7% mucosas, 5% ocular y 5% indeterminado. Del total de casos con tipo cutáneo, 58.4% lo presentaron

en miembros inferiores, 21.6% en miembros superiores y 9.4% a nivel de tronco. Con respecto al estadiaje, el 77.2% tuvieron EC I-III y 22.8% fueron EC IV. La distribución del tipo histológico fue la siguiente: 62.2% lentiginoso acral, 33.1% nodular, 2.9% de extensión superficial y 1.7% lentigo maligno. La presencia de ulceración y el compromiso ganglionar fueron factores pronósticos independientes de supervivencia en pacientes con melanoma cutáneo EC I-III (4).

ADYUVANCIA

Los ensayos clínicos pivotaes fase III que utilizaron inmunoterapia y terapia dirigida para melanoma adyuvante excluyeron a los pacientes con melanoma acral y de mucosas (excepto el estudio CheckMate 238). Las poblaciones asiáticas (como Japón) participaron con algunos pacientes en los ensayos adyuvantes (KEYNOTE-054, CheckMate 238, COMBI-AD) (5).

En algunos países asiáticos y en Latinoamérica se continúa utilizando IFN adyuvante para subtipo acral, a pesar que su eficacia es marginal (en términos de SLR y SG) y la incidencia de eventos adversos es alta (6).

METASTÁSICO

Algunos estudios de melanoma acral en países asiáticos (como China) han reportado que el melanoma presenta 2 características: edad más joven al diagnóstico, y estadíos más avanzados al diagnóstico. La incidencia de mutaciones BRAF de melanoma en la población china es 25.5% (más frecuente V600E, que abarca el 89.1% del total). El subtipo acral y de mucosas tiene características clínicas y genéticas diferentes, con baja carga mutacional tumoral (TMB),

pobre respuesta al tratamiento, y pobre pronóstico (7,8). Pequeños estudios han mostrado una TRO de 18-20% con anti-PD-1 monoterapia, con un ligero incremento cuando se utiliza en combinación con anti-CTLA-4 (9).

Un estudio chino evaluó los factores que influyen en la eficacia del tratamiento anti-PD-1 en pacientes con melanoma avanzado con subtipo acral y de mucosas (n = 51). Se utilizó inmunoterapia en 3 cohortes (nivolumab vs. pembrolizumab vs. nivolumab/ipilimumab). 38 pacientes recibieron monoterapia y 13 recibieron la combinación. El 31.4% fueron melanomas acrales, 34.3% melanoma de mucosas y 34.3% fueron melanomas no acrales. Como resultados, en la población total se obtuvo una TRO de 17.6%, una tasa de control de la enfermedad de 58.5%, y una mediana de tiempo a la progresión de 5.2 meses. En los pacientes con melanoma acral, la TRO fue 18.8% y la tasa de control de enfermedad fue 62.5%; y en los pacientes con melanoma de mucosas, la TRO fue 17.6% y tasa de control de enfermedad fue 58.8%. En el análisis de subgrupos, los pacientes que recibieron terapia de combinación (nivolumab/ipilimumab) alcanzaron una TRO de 35.7%, y aquellos sin metástasis hepática y sin niveles elevados de proteína C reactiva antes del tratamiento combinado tuvieron una TRO mayor que aquellos con estas características. El análisis mostró que algunas características clínicas como: performance status (PS), metástasis hepática, lactato deshidrogenasa (LDH) elevada y proteína C reactiva elevada antes de la terapia anti-PD-1 fueron factores que afectaron el tiempo a la progresión (10)

En conclusión, el subtipo acral ha sido poco representado en los ensayos pivotaes de terapias innovadoras (inmunoterapia, terapias dirigidas). La escasa data sugiere una respuesta a inmunoterapia (un poco mayor con terapia en combinación) y terapias dirigidas, siendo esta menor a la esperada en melanoma no acral.

BIBLIORGRAFÍA

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. NCCN Guidelines. Cutaneous Melanoma. Version 3.2022 – April 11, 2022. National Comprehensive Cancer Network. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf

2. Shoushtari AN, Munhoz RR, Kuk D, et al. The Efficacy of Anti-PD-1 Agents in Acral and Mucosal Melanoma. *Cancer*, 122(21), 3354–3362. DOI:10.1002/cncr.30259

3. Castaneda CA, Torres-Cabala C, Castillo M, et al. Tumor infiltrating lymphocytes in acral lentiginous melanoma: a study of a large cohort of cases from Latin America. *Clinical and Translational Oncology*, 2017; 1478-1488. DOI: 10.1007/s12094-017-1685-3

4. Alcarraz C, Morante Z, Mas L, et al. Características patológicas y factores pronósticos en melanoma cutáneo en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante los años 2009 - 2011. Volumen 6, Número 1, marzo 2016. http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/carcinos/v6n1_2016/pdf/a02v06n1.pdf

5. Namikawa K, Yamazaki N. Targeted Therapy and Immunotherapy for Melanoma in Japan. *Curr Treat Options Oncol*. 2019; 20(1): 7. DOI: 10.1007/s11864-019-0607-8

6. Namikawa K, Tsutsumida A, Mizutani T, et al. Randomized phase III trial of adjuvant therapy with locoregional interferon beta versus surgery alone in stage II/III cutaneous melanoma: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG1309, J-FERON). *Jpn J Clin Oncol*. 2017;47(7):664–7. DOI: 10.1093/jjco/hyx063

7. Chi Z, Li S, Sheng X, et al. Clinical presentation, histology, and prognoses of malignant melanoma in ethnic Chinese: a study of 522 consecutive cases. *BMC Cancer*, 2011 Feb 25;11:85. DOI: 10.1186/1471-2407-11-85

8. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 2005; 353:2135-2147. DOI: 10.1056/NEJMoa050092

9. Tang, B., Yan, X., Sheng, X. et al. Safety and clinical activity with an anti-PD-1 antibody JS001 in advanced melanoma or urologic cancer patients. *J Hematol Oncol* 12, 7 (2019). DOI: 10.1186/s13045-018-0693-2

10. Zhao L, Yang Y, Ma B, et al. Factors Influencing the Efficacy of Anti-PD-1 Therapy in Chinese Patients with Advanced Melanoma. *Journal of Oncology* Volume 2019, Article ID 6454989, 8 pages. DOI: 10.1155/2019/6454989

NUEVAS TERAPIAS EN MELANOMA

Carlos Castañeda Altamirano
Oncólogo Médico

A pesar de los avances en el manejo de melanoma avanzado y enfermedad temprana de alto riesgo, el pronóstico es aún pobre para un porcentaje importante de los casos. Diferentes estrategias se están desarrollando y están demostrando importantes resultados.

1. INMUNOTERAPIA

A. Nuevos inhibidores de punto de control (ICI)

El gen de activación de linfocitos (LAG-3) es un receptor inhibidor checkpoint en células CD4+ o CD8+ y T reguladores (Tregs), que produce la supresión en la activación y proliferación de células T. Información preliminar de relatlimab (anticuerpo que bloquea LAG-3 humano tipo IgG4) en combinación con nivolumab encontró tasas de respuesta de 11.5% y de control de enfermedad de 49% (aunque mayores en casos con expresión > 1% de LAG-3) en melanomas que progresaron a anti-PD-L1/PD-1 (1). El ensayo randomizado fase II/III que evalúa la combinación de relatlimab y nivolumab (RELATIVITY-047) con un seguimiento aún corto ha demostrado superioridad en supervivencia libre de progresión (SLP) de la combinación sobre monoterapia con nivolumab ($p = 0.005$) en primera línea de melanoma avanzado, sin valor predictivo de respuesta para la expresión LAG3, y con un perfil de tolerancia aparentemente superior a la combinación con ipilimumab (2). La misma combinación está también siendo evaluada también en el escenario neoadyuvante, con una tasa de respuesta patológica completa de 59% (3).

Otros blancos de inmunoterapia en estudio actual son TIGIT (inmunoreceptor de células T con dominio inmunoglobulina e ITIM que se

unen a CD155 y CD112) y el receptor TNF inducido por glucocorticoides (GITR) (4).

B. Anticuerpos biespecíficos

Los anticuerpos biespecíficos son fragmentos de unión a antígeno procedentes de dos anticuerpos monoclonales diferentes. Tebentafusp está conformado por la fusión entre el receptor de células T de alta afinidad y al efector anti-CD3 y redirige las células T a las células glicoproteína 100 positivas. Se evaluó en 378 casos de melanoma uveal sin tratamiento previo vs. la elección de investigador (pembrolizumab, ipilimumab o dacarbazina) y demostró una mayor supervivencia (73% vs 59%, $p < 0.001$) con un adecuado perfil de toxicidad (5).

C. Terapia celular adaptativa

Consiste en el aislamiento de linfocitos intratumorales (TILs) del tumor y su posterior expansión con interleukina-2 (IL-2) para ser reinfundidos en pacientes linfodepletados y tratados con IL-2 (6). Luego de muchos años diseñando metodologías y describiendo respuestas clínicas superiores a 40% y con respuestas de larga duración (7), recientemente se ha publicado los resultados del ensayo fase II con lifileucel, C-144-01, en 66 pacientes con melanoma avanzado que han progresado a ICI y a anti BRAF/MEK, con tasas de respuesta de 36.4% (8). Lifileucel en combinación con pembrolizumab fue evaluado en 10 pacientes sin tratamiento previo (naive) con tasas de respuesta del 60% (9).

D. Interleukina-2 (IL-2).

El uso de altas dosis de IL-2 ha sido ampliamente estudiado y aunque obtiene respuestas en 15% (con larga duración) tiene

un perfil de toxicidad de riesgo. Bempregaldesleukin es un CD122 agonista de IL-2 que ha sido evaluado en conjunto con nivolumab en 41 casos de melanoma metastásico naive y produjo respuestas en 53% con un perfil de toxicidad favorable (10).

2. TERAPIAS TARGET

Diferentes medicamentos están siendo actualmente evaluados en escenarios con alteración persistente en vía MAK kinasa como mutación NRAS (15-25%), incluyendo inhibidores MEK más potentes como pimasertib, FCN159, inhibidores CDK 4/6 (CDKi) e inhibidores ERK (4).

3. COMBINACION DE INMUNOTEAPIA INTRATUMORAL Y SISTÉMICA

Virus oncolítico

Talimogene laherparepvec (T-VEC) es un virus tipo herpes simple tipo 1 genéticamente modificado que expresa factor estimulante de colonias granulocito monocito (GM-CSF) que infecta y se replica dentro de las células tumorales produciendo lisis celular y la liberación de GM-CSF, que a su vez estimula células dendríticas y presentan los antígenos tumorales a linfocitos T citotóxicos. El ensayo fase III OPTiM demostró que produce un incremento en la sobrevida (23.3 meses vs. 18.9 meses, $p = 0.049$) (11) y un incremento en las tasas de respuesta cuando se combina con ipilimumab; sin embargo, el beneficio no se encontró al combinarse con pembrolizumab (12).

BIBLIOGRAFÍA

1. Ascierto, P.A.; Bono, P.; Bhatia, S.; Melero, I.; Nyakas, M.S.; Svane, I.-M.; Larkin, J.; Gomez-Roca, C.; Schadendorf, D.; Dummer, R.; et al. Efficacy of BMS-986016, a Monoclonal Antibody That Targets Lymphocyte Activation Gene-3 (LAG-3), in Combination with Nivolumab in Pts with Melanoma Who Progressed during Prior Anti-PD-1/PD-L1 Therapy (Mel Prior IO) in All-Comer and Biomarker-Enriched Populations. *Ann. Oncol.* 2017, 28, v611–v612.
2. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, Ascierto PA, Matamala L, Castillo Gutiérrez E, et al. Relatlimab and Nivolumab versus nivolumab in untreated advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2022;386(1):24–34
3. Amaria RN, Postow MA, Tetzlaff MT, Ross MI, Glitza IC, McQuade JL, et al. Neoadjuvant and adjuvant nivolumab (nivo) with anti-LAG3 antibody relatlimab (rela) for patients (pts) with resectable clinical stage III melanoma. *J Clin Oncol.* 2020;39(15_suppl):9502–9502.
4. Comito, Pagani, Grilli, Sperandi, Adrizzoni, Melotti. Emerging novel therapeutic approaches for treatment of advanced cutaneous melanoma. *Cancers* 2022, 14 (271).
5. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, Baurain JF, Butler MO, Schlaak M, et al. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med.* 2021;385(13):1196–206.
6. Rosenberg, S.A.; Packard, B.S.; Aebbersold, P.M.; Solomon, D.; Topalian, S.L.; Toy, S.T.; Simon, P.; Lotze, M.T.; Yang, J.C.; Seipp, C.A.; et al. Use of Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Interleukin-2 in the Immunotherapy of Patients with Metastatic Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 1988, 319, 1676–1680.
7. Dafni, U.; Michielin, O.; Lluesma, S.M.; Tsourti, Z.; Polydoropoulou, V.; Karlis, D.; Besser, M.J.; Haanen, J.; Svane, I.M.; Ohashi, P.S.; et al. Efficacy of Adoptive Therapy with Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Recombinant Interleukin-2 in Advanced Cutaneous Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann. Oncol.* 2019, 30, 1902–1913
8. Larkin, J.; Sarnaik, A.; Chesney, J.A.; Khushalani, N.I.; Kirkwood, J.M.; Weber, J.S.; Lewis, K.D.; Medina, T.M.; Kluger, H.M.; Thomas, S.S.; et al. Lifileucel (LN-144), a Cryopreserved Autologous Tumor Infiltrating Lymphocyte (TIL) Therapy in Patients with Advanced Melanoma: Evaluation of Impact of Prior Anti-PD-1 Therapy. *J. Clin. Oncol.* 2021, 39, 9505.

9. O'Malley D, Lee S, Psyrrri A, Sukari A, Thomas SS, Wenham R, et al. Phase 2 efficacy and safety of autologous tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) cell therapy in combination with pembrolizumab in immune checkpoint inhibitor-naïve patients with advanced cancers. *J Immunother Cancer*. 2021; 9 (Suppl: 2): Abstract 492.

10. Diab, A.; Tykodi, S.S.; Daniels, G.A.; Maio, M.; Curti, B.D.; Lewis, K.D.; Jang, S.; Kalinka, E.; Puzanov, I.; Spira, A.I.; et al. Bempegaldesleukin Plus Nivolumab in First-Line Metastatic Melanoma. *J. Clin. Oncol*. 2021, 39, 2914–2925.

11. Andtbacka, R.H.I.; Collichio, F.; Harrington, K.J.; Middleton, M.R.; Downey, G.; Öhrling, K.; Kaufman, H.L. Final Analyses of OPTiM: A Randomized Phase III Trial of Talimogene Laherparepvec versus Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor in Unresectable Stage III–IV Melanoma. *J. Immunother. Cancer* 2019, 7, 145

12. Ribas, A.; Chesney, J.; Long, G.V.; Kirkwood, J.M.; Dummer, R.; Puzanov, I.; Hoeller, C.; Gajewski, T.F.; Gutzmer, R.; Rutkowski, P.; et al. 10370 MASTERKEY-265: A Phase III, Randomized, Placebo (Pbo)-Controlled Study of Talimogene Laherparepvec (T) plus Pembrolizumab (P) for Unresectable Stage IIIB–IVM1c Melanoma (MEL). *Ann. Oncol*. 2021, 32, S868–S869.



SPOM Sociedad Peruana de
Oncología Médica

MELANOMA

HOT TOPICS

Visite nuestra web

www.spomedica.org

y encuentre más actualizaciones
en Oncología Médica

