

Nuevas terapias para el Manejo de Melanoma

New therapies for the Management of Melanoma

Juan Maturana Arancibia¹, Darly Yaguana Valarezo², Belén Saffie Contreras²,
Bárbara Soto Karl², Elizabeth Rojas Ramírez²

MATURANA ARANCIBIA, J.; YAGUANA VALAREZO, D.; SAFFIE CONTRERAS, B.; SOTO KARL, B.; ROJAS RAMÍREZ, E. Nuevas terapias para el Manejo de Melanoma. *J. health med. sci.*, 9(*clinical cases*):21-25, 2023.

RESUMEN: El Melanoma corresponde a un tumor maligno con origen en los melanocitos, su incidencia ha ido en aumento mundialmente sin embargo su mortalidad ha disminuido en los últimos años. Para el manejo de melanoma en estadios tempranos se recomienda el manejo quirúrgico con biopsia por escisión, el manejo de los márgenes dependerá del espesor de Breslow y la biopsia del ganglio centinela está en estrecha relación con el riesgo de ganglio centinela positivo.

Con los avances en el conocimiento de las vías moleculares patogénicas se han desarrollado nuevas dianas terapéuticas como la terapia molecular dirigida y la inmunoterapia para bloqueo de los puntos de control inmunitario, esto ha tenido un impacto positivo en la supervivencia general y la supervivencia libre de progresión.

PALABRAS CLAVE: Melanoma - Piel - Terapia Molecular Dirigida - Inmunoterapia - Gen BRAF - Proteínas de control inmunitario - Proteínas Ligando.

INTRODUCCIÓN

El Melanoma corresponde a un tumor maligno con origen en los melanocitos, su incidencia ha ido en aumento mundialmente sin embargo su mortalidad ha disminuido en los últimos años. Esto es gracias al estudio de las vías moleculares patogénicas y el desarrollo de nuevas dianas terapéuticas.

METODOLOGÍA

En cuanto al diseño, se realizó una revisión sistemática de artículos de sociedades científicas dedicadas a la bioquímica, medicina y salud, así como de revisiones sistemáticas y estudios científicos. Esta búsqueda se hizo tanto en español como en inglés, con límite de fecha no más allá de 10 años. Se incluyeron artículos en ambos idiomas ya mencionados y se usaron los siguientes valores de búsqueda: Melanoma, Terapia Molecular, Inmunoterapia.

El Melanoma corresponde a un tumor maligno con origen en los melanocitos, células productoras de melanina, un pigmento fotoprotector. Su

ubicación más frecuente es en la piel, 95% de los casos, y en menor grado se ubican en meninges, retina, mucosas oral y genital, 5% de los casos.

Con respecto al Melanoma Cutáneo su incidencia ha aumentado en el tiempo mundialmente (Brahmer *et al.*, 2012), en la actualidad corresponde al 5to cáncer más frecuente en Europa y Estados Unidos, tanto en hombres como mujeres siendo la forma más grave de cáncer de piel (Cárdenas *et al.*, 2022).

La incidencia en Chile se estima en 3 casos por 100.000 habitantes (Brahmer *et al.*, 2012). Sin embargo, las tasas de mortalidad han disminuido entre 2016 y 2020, esto se atribuye a la introducción de terapias para estadios avanzados como la inmunoterapia y terapia molecular dirigida.

El melanoma se estadifica según TNM; en enfermedad local (estadio I y II), presencia de adenopatías (estadio III) y enfermedad avanzada o presencia de metástasis (estadio IV) (Crosby *et al.*, 2018).

Durante estadio tempranos se recomienda la biopsia por escisión quirúrgica con margen estre-

¹ Cirujano General, Salubrista. Docente Carrera de Medicina, Universidad Tarapacá.

² Interna, Carrera de Medicina, Universidad Tarapacá.

cho (1-3 mm), esta debe ser realizada de preferencia dentro de 4-6 semanas desde planteado el diagnóstico inicial (Lahoz *et al.*, 2023).

No se ha demostrado diferencia estadísticamente significativa entre márgenes de escisión estrechos (1-2 cm) y amplios (3-5 cm) en relación a la recurrencia locorregional, recurrencia local, metástasis en tránsito, metástasis ganglionar regional, metástasis a distancia, mortalidad y mortalidad por melanoma (Dummer *et al.*, 2018).

Los márgenes de seguridad son definidos según el espesor de la lesión considerando lo siguiente: In situ; 5mm, Grosor tumoral de 2 mm; 1 cm, grosor tumoral >2 mm; 2 cm. No se recomiendan márgenes más amplios (Lahoz *et al.*, 2023).

Márgenes más estrechos pueden ser considerados excepcionalmente en lesiones faciales y genitales con el objetivo de mantener la estética y permitir la reconstrucción.

En cuanto a biopsias incisionales, estas no deben ejecutarse cuando biopsias escisionales son técnicamente posibles ya que pueden resultar en una estimación del espesor de Breslow incorrecta y en un diagnóstico erróneo. Las biopsias incisionales son recomendadas en lesiones grandes como lentigo maligno, melanoma acral o mucosa en cabeza y cuello (Lahoz *et al.*, 2023).

En relación a la biopsia del ganglio centinela, se han establecido recomendaciones según el riesgo de un ganglio centinela positivo; en el caso de melanoma IA (T1a <0,8 mm de espesor de Breslow) el riesgo de ganglio centinela positivo es < 5% por

lo tanto no se recomienda su biopsia, en estadio IB (T1b 0,8 - 1 mm de espesor de Breslow) el riesgo de ganglio centinela positivo es 5-10% en estos casos la biopsia debe ser discutida, cuando corresponde a estadio II (T2a) el riesgo de ganglio centinela positivo es >10% por consiguiente la biopsia debe ser discutida y ejecutada (Gaber *et al.*, 2022).

Conocer el estado del linfonodo centinela permitirá al paciente una adecuada estadificación y ser seleccionado para opciones de terapia sistémica adyuvante en caso de linfonodo positivo. En caso de ser negativo no se requiere linfadenectomía adicional.

Las terapias biológicas dirigidas junto con la inmunoterapia han alargado la sobrevida general de pacientes con melanoma no resecable o en estadios metastásicos.

Terapia dirigida con inhibidores de BRAF y MEK

El Gen BRAF es un protooncogen que influye sobre la proliferación, diferenciación y la migración celular (Quintanilla & Bichakjian, 2019). Mutaciones en el gen BRAF están presentes en 40-50% de los melanomas y están asociadas con la exposición solar intermitente, las mutaciones BRAF V600E/K son las más frecuentes (Crosby *et al.*, 2018). Estas mutaciones activan la vía de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) y se asocian a un peor pronóstico y rápida progresión de la enfermedad (Quintanilla & Bichakjian, 2019).

Estos avances llevaron al desarrollo de agentes inhibidores de esta mutación en el gen BRAF. Inhibidores de BRAF han mostrado eficacia

Tabla 1. Recomendaciones de márgenes quirúrgicos de acuerdo a Breslow.

Worldwide National Guidelines recommendations for surgical margin width [4–9].				
Country	Surgical margin recommendation (cm) according to Breslow Thickness (mm)			
	<1 mm	1.01–2 mm	2.01–4 mm	>4 mm
UK 2021	1 cm	1–2 cm	At least 2 cm	At least 2 cm
USA 2014	1 cm	1–2 cm	2 cm	2 cm
Australia 2018	1 cm	1–2 cm	1–2 cm	2 cm
German 2014	1 cm	1 cm	2 cm	2 cm
Swiss 2016	1 cm	1 cm	2 cm	2 cm
Dutch 2013	1 cm	1 cm	2 cm	2 cm

Tabla 2. Terapias aprobadas por la FDA (Cárdenas *et al.*, 2022).

Agent	Mechanism	FDA-approved indications
Targeted Therapies		
Vemurafenib	BRAF inhibitor	- Unresectable/metastatic melanoma harboring BRAF V600E/K mutation
Cobimetinib	MEK inhibitor	- Unresectable/metastatic melanoma harboring BRAF V600E/K mutation
Dabrafenib + trametinib	BRAF inhibitor + MEK inhibitor	- Unresectable/metastatic melanoma harboring BRAF V600E/K mutation - Adjuvant treatment of resected stage III BRAF V600E/K mutant melanoma
Vemurafenib + cobimetinib	BRAF inhibitor + MEK inhibitor	- Unresectable/metastatic melanoma harboring BRAF V600E/K mutation
Encorafenib + binimetinib	BRAF inhibitor + MEK inhibitor	- Unresectable/metastatic melanoma harboring BRAF V600E/K mutation
Immunotherapies		
Ipilimumab	Anti-CTLA-4 monoclonal antibody	- Unresectable/metastatic melanoma (regardless of BRAF status) - Adjuvant treatment of resected stage III melanoma (regardless of BRAF status)
Nivolumab	Anti-PD-1 monoclonal antibody	- Unresectable/metastatic melanoma (regardless of BRAF status) - Adjuvant treatment of resected stage III melanoma (regardless of BRAF status)
Pembrolizumab	Anti-PD-1 monoclonal antibody	- Unresectable/metastatic melanoma (regardless of BRAF status) - Adjuvant treatment of resected stage III melanoma (regardless of BRAF status)
Ipilimumab-nivolumab	Anti-CTLA-4 antibody + anti-PD-1 antibody	- Unresectable/metastatic melanoma (regardless of BRAF status)
T-VEC	Modified, injectable oncolytic herpes virus	Local treatment of unresectable cutaneous, subcutaneous, and nodal lesions in patients with recurrent melanoma after surgery

Abbreviations: FDA, Food and Drug Administration; MEK, MAPK kinase; T-VEC, talimogene laherparepvec.

como monoterapia sin embargo en combinación con inhibidores de MEK lograron mayores resultados.

La biterapia con Dabrafenib + Trametinib (inhibidores de BRAF + inhibidores de MEK) fue comparada con la monoterapia con Nivolumab (ensayo clínico COMBI-v) y con la monoterapia con Dabrafenib (ensayo clínico COMBI-d) Dabrafenib + Trametinib demostraron tasas de respuesta del 60-70% en comparación con la monoterapia (Crosby *et al.*, 2018), en cuanto a la supervivencia global con terapia combinada la información es contradictoria ya que revisiones muestran tanto un efecto favorable en la supervivencia global (Hanna *et al.*, 2021) como una disminución de esta (Jenkins & Fisher, 2021).

Con respecto a la supervivencia libre de progresión varias revisiones muestran un aumento de ésta en pacientes con terapia combinada Dabrafenib + Trametinib en comparación con monoterapia con Nivolumab.

En relación a la toxicidad la combinación de Dabrafenib + Trametinib tuvo como efectos adversos pirexia grado 1 y 2 (95%), pirexia grado 3 y 4 (5%), hipertensión (6%), fatiga (45%) y hepatitis (4%) (Lahoz *et al.*, 2023).

El ensayo coBRIM concluyó que la terapia combinada con Vemurafenib mas Cobimetinib (V + C) mostró una mejora de la supervivencia libre de progresión y de la supervivencia en general en comparación con monoterapia con Vemurafenib (Larkin *et al.*, 2014). Sin embargo, la terapia combinada se

asocia a un perfil de toxicidad mayor donde destacan las molestias gastrointestinales, fatiga, sarpullido, alteración perfil hepático y fotosensibilidad (Crosby *et al.*, 2018).

El ensayo aleatorizado COLUMBUS evaluó la combinación de Encorafenib (BRAFi) más Binimetinib (MEKi) concluyendo una mejora de la supervivencia libre de progresión para pacientes con terapia combinada en comparación con monoterapia con Vemurafenib (Nikolaou & Stratigos, 2023).

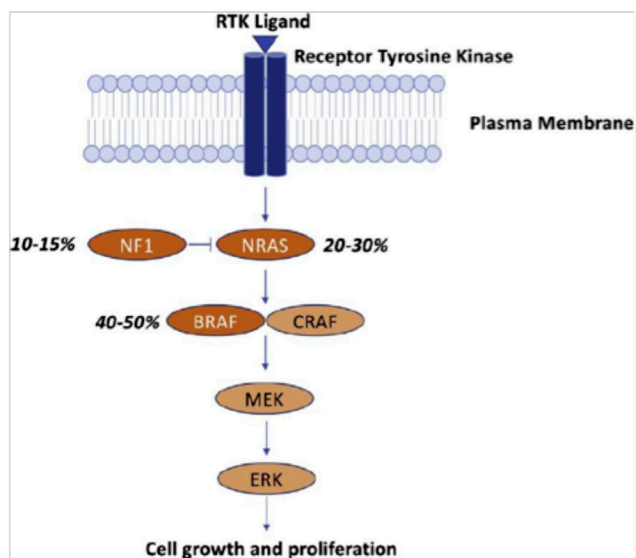


Figura 1. Disregulación de la vía de señalización MAPK en Melanoma.

Las terapias combinadas han mostrado resultados similares en relación a la mejora en la supervivencia global y supervivencia libre de progresión asociadas a distintos efectos adversos.

Inmunoterapia Adyuvante

Los puntos de control inmunitarios corresponden a proteínas en la superficie de las células inmunitarias, linfocitos, su función principal es mantener la autotolerancia y limitar la respuesta inflamatoria en tejidos normales.

Las proteínas de control inmunitario (PD-1, CTLA-4) actúan como un regulador negativo de la respuesta inmunitaria al reconocer ligandos afines (PD-L1, PD-L2 y B7).

La deficiencia de proteínas de control inmunitario desempeña un papel fundamental en el desarrollo de enfermedades autoinmunes (Tarhini *et al.*, 2020).

Proteínas ligando, en la superficie de las células tumorales, son reconocidas por las proteínas de control inmunitario de tal manera que se inhibe la actividad de los linfocitos T contra las células tumorales.

En 2002 el Dr. Tasuku Honjo junto a sus colegas demostraron que la inhibición de PD-1/PD-L1, utilizando anulación genética de proteínas de control inmunitario, anti-PD-1, y/o anticuerpos anti PD-L1 restauraba la actividad de los linfocitos contra las células cancerosas. Esto dio paso al desarrollo de anticuerpos monoclonales contra estas proteínas de control inmunitario y sus ligandos (Tarhini *et al.*, 2020).

Un ensayo multicéntrico de fase I evaluó la seguridad y eficacia del anticuerpo anti-PD-L1 administrado a pacientes con cánceres avanzados seleccionados (melanoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de células renales), logrando una regresión tumoral duradera y una estabilización prolongada de la enfermedad (tasas del 12 al 41% a las 24 semanas) (Wolchok *et al.*, 2021).

Un estudio de fase III en pacientes con melanoma cutáneo reseado evaluó la seguridad y eficacia del tratamiento con ipilimumab, anticuerpo bloqueador de CTLA-4, a 3 mg/kg y a 10 mg/kg frente a dosis altas de interferón alfa. Demostrando que la terapia adyuvante con ipilimumab 3 mg/kg mejoró

la supervivencia general en comparación con dosis altas de interferón alfa, la terapia adyuvante con ipilimumab 10 mg/kg tuvo mayor toxicidad asociada y no mostró ser superior en eficacia en comparación con dosis altas de interferón alfa (Weber *et al.*, 2017).

Pacientes con resección completa de melanoma en estadio IIIB, IIIC o IV formaron parte de un ensayo aleatorizado, doble ciego de fase III, donde se les administró Nivolumab como terapia adyuvante, en dosis de 3mg/kg cada 2 semana durante un periodo de hasta 1 año. Dando como resultado una supervivencia libre de recurrencia significativamente más larga; tasa de supervivencia libre de recurrencia a 12 meses fue del 70,5% (intervalo de confianza del 95% [IC], 66,1 a 74,5) en el grupo de nivolumab y del 60,8 % (IC del 95%, 56,0 a 65,2) en el grupo de ipilimumab.

En relación a los efectos adversos grado 3 o 4, estuvieron presentes en un 14,4% de los pacientes tratados con nivolumab y 45,9% de los tratados con ipilimumab (Xie *et al.*, 2018).

Anti-PD-1 como monoterapia mostró mejores resultados en relación a supervivencia y menos efectos adversos asociados en comparación con monoterapia con anti-CTLA-4 (Quintanilla & Bichakjian, 2019). No obstante, se ha logrado una mayor eficacia en la supervivencia general y supervivencia libre de progresión cuando se utiliza una terapia combinada con anti-PD-1 + anti-CTLA-4 (nivolumab + ipilimumab) en comparación con monoterapia.

El doble bloqueo de las proteínas de control inmunitario también se asoció a toxicidad grado 3-4 en más del 50% de los pacientes.

CONCLUSIÓN

La comprensión y estudio de las vías moleculares y cómo estas influyen en la patogenia del melanoma ha permitido desarrollar nuevas dianas terapéuticas. Tanto la terapia molecular dirigida como el bloqueo de puntos de control inmunitarios han dado resultados beneficiosos para pacientes con melanoma en estadios avanzados, logrando mejores tasas de supervivencia general y libre de progresión de enfermedad.

Sin embargo, necesitan más estudios para pacientes en los cuales las estrategias terapéuticas disponibles son ineficaces.

ABSTRACT: Melanoma corresponds to a malignant tumor originating in melanocytes, its incidence has been increasing worldwide, however its mortality has decreased in recent years. For the management of melanoma in early stages, surgical management with excision biopsy is recommended, the management of the margins will depend on the Breslow thickness and the sentinel node biopsy is closely related to the risk of positive sentinel node. With advances in the knowledge of pathogenic molecular pathways, new therapeutic targets have been developed, such as targeted molecular therapy and immunotherapy to block immune checkpoints; this has had a positive impact on overall survival and progression-free survival.

KEYWORDS: Melanoma - Skin - Targeted Molecular Therapy - Immunotherapy - BRAF Gene - Immune control proteins - Ligand protein.

REFERENCIAS

- Brahmer, J.R.; Tykodi, S.S.; Chow, L.Q.M.; Hwu, W-J.; Topalian, S.L.; Hwu P., *et al.* Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med.*, 366(26): 2455-65, 2012. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1200694>.
- Cárdenas-Oyarzo, A.M.; Bocchieri-Oyarce, P.A.; Méndez-Laport, C.R.; Zolezzi, J.M.; Ríos, J.A. La inhibición de los puntos de control inmunológico, una terapia en evolución: remembranza del Premio Nobel de Medicina 2018. *Rev Med Chil.*, 150(1): 93-9, 2022. <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872022000100093>.
- Crosby, T.; Fish, R.; Coles, B.; Mason, M. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. *Cochrane Libr.*, 2018. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd001215.pub2>.
- Lahoz, D.; Reyes, F.; Quirland, C. Dabrafenib plus trametinib versus nivolumab for advanced melanoma. *Medwave*, 2023. <http://doi.org/10.5867/medwave.2023.01.2666>.
- Dummer, R.; Ascierto, P.A.; Gogas, H.J.; 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.*, 19(5): 603-15, 2018. [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30142-6](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30142-6).
- Dummer, R.; Guggenheim, M.; Arnold, A.W.; Braun, R.; von Moos, R. Updated Swiss guidelines for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma. *Swiss Med Wkly.*, 2011. <http://dx.doi.org/10.4414/smw.2011.13320>.
- Garbe, C.; Amaral, T.; Peris, K.; Hauschild, A.; Arenberger, P.; Basset-Seguín, N., *et al.* European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2022. *Eur J Cancer*, 170: 256-84, 2022. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2022.04.018>.
- Garzón-Orjuela, N.; Prieto-Pinto, L.; Lasalvia, P.; Herrera, D.; Castrillón, J.; González-Bravo, D., *et al.* Efficacy and safety of dabrafenib-trametinib in the treatment of unresectable advanced/metastatic melanoma with BRAF-V600 mutation: A systematic review and network meta-analysis. *Dermatol Ther.*, 33(2), 2020. <http://dx.doi.org/10.1111/dth.13145>.
- Hanna, S.; Lo, S.; Saw, R. Surgical excision margins in primary cutaneous melanoma: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.*, 47(7): 1558-74, 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2021.02.025>.
- Jenkins, R.W.; Fisher, D.E. Treatment of advanced melanoma in 2020 and beyond. *J Invest Dermatol.*, 141(1): 23-31, 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2020.03.943>.
- Larkin, J.; Ascierto, P.A.; Dréno, B.; Atkinson, V.; Liskay, G.; Maio, M.; *et al.* Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 371(20): 1867-76, 2014. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1408868>.
- Nikolaou, V.; Stratigos, A.J. Adjuvant treatment in advanced melanoma: How far have we come? *J Eur Acad Dermatol Venereol.*, 37(5): 851-2, 2023. <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.19010>.
- Quintanilla-Dieck, M.J.; Bichakjian, C.K. Management of early-stage melanoma. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 27(1): 35-42, 2019. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fsc.2018.08.003>.
- Tarhini, A.A.; Lee, S.J.; Hodi, F.S.; Rao, U.N.M.; Cohen, G.I.; Hamid, O.; *et al.* Phase III study of adjuvant ipilimumab (3 or 10 mg/kg) versus high-dose interferon Alfa-2b for resected high-risk melanoma: North American intergroup E1609. *J Clin Oncol.*, 38(6): 567-75, 2020. <http://dx.doi.org/10.1200/jco.19.01381>.
- Weber, J.; Mandala, M.; Del Vecchio, M.; Gogas, H.J.; Arance, A.M.; Cowey, C.L.; *et al.* Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med.*, 377(19): 1824-35, 2017. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1709030>.
- Wolchok, J.D.; Chiarion-Sileni, V.; Gonzalez, R.; Grob, J-J.; Rutkowski, P.; Lao, C.D.; *et al.* CheckMate 067: 6.5-year outcomes in patients (pts) with advanced melanoma. *J Clin Oncol.*, 39(15_suppl): 9506-9506, 2021. http://dx.doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.9506.
- Xie, T.; Huang, C-Y.; Kang, X.; Luo, J-S.; Qin, X-M.; Han, F. A network meta-analysis of short and long-term efficacy of targeted therapy with single or double-drug regimens in the treatment of stage III/IV malignant melanoma based on 16 randomized controlled trials. *J Cell Biochem.*, 119(1): 640-9, 2018. <http://dx.doi.org/10.1002/jcb.26225>.

Autor Correspondiente:

Juan Carlos Maturana Arancibia
Cirujano General, Salubrista
Docente Carrera de Medicina,
Universidad Tarapacá.
Email: doctor_maturana@hotmail.com

Recibido: 10 de Noviembre, 2023
Aceptado: 7 de Diciembre, 2023

