

Opciones de tratamiento del melanoma cutáneo

Treatment options for skin melanoma

Yanelis Longina Mir Espinosa^{1*} <http://orcid.org/0000-0003-3894-9978>

Juan Edmundo Rodríguez Reigosa¹ <http://orcid.org/0000-0001-9022-2691>

Celia María Pereda Meira¹ <http://orcid.org/0000-00002-1238-115x>

¹Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: yanelism@inor.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El melanoma es una neoplasia maligna poco frecuente, pero con una mortalidad elevada, el sistema inmune juega un rol fundamental en la génesis de dicho tumor. Gracias a los avances del conocimiento en el campo de la Oncología y la Biología Molecular se han desarrollado nuevos fármacos dirigidos a dianas terapéuticas y a la inmunoterapia, los cuales han logrado superar los resultados obtenidos con otras opciones terapéuticas menos eficaces.

Objetivos: Describir las principales opciones de tratamiento empleadas y los nuevos enfoques terapéuticos del melanoma cutáneo.

Método: Se realizó una búsqueda sistemática en las principales bases de datos de literatura médica, Scielo, PUBMED, Medline, Update Cancer, JCO, entre el 01 de febrero y el 31 de mayo de 2019. Se consultaron 48 bibliografías, y para su selección se tuvo en cuenta las que aportaron la información más actualizada sobre los enfoques terapéuticos en el melanoma cutáneo.

Análisis de la información: El tratamiento del melanoma en etapas iniciales es la cirugía, opción terapéutica que continúa siendo el estándar de oro en los pacientes con melanoma localizado. La supervivencia reportada en este grupo es de hasta un 90 % a los 5 años. El tratamiento de soporte es una opción para aquellos pacientes en mal estado. La respuesta con inmunoterapia suele ser duradera.

Conclusiones: Gracias a los aportes en el conocimiento de la Biología Molecular y la Inmunoterapia, se ha logrado el desarrollo de nuevos fármacos que han mejorado significativamente la supervivencia de los pacientes con melanoma.

Palabras clave: melanoma; tratamientos, BRAF, inmunoterapia, terapia diana.

ABSTRACT

Introduction: Melanoma is an infrequent malignant neoplasm, but its mortality is high. The immune system plays a fundamental role in the genesis of this tumor.

Broadening knowledge in the fields of Oncology and Molecular Biology has led to the development of new drugs aimed at therapeutic targets and immunotherapy. These drugs have exceeded the results obtained by less efficient therapeutic options.

Objectives: Describe the main treatment options and therapeutic approaches used for skin melanoma.

Methods: A systematic search was conducted in the main medical literature databases: Scielo, PUBMED, Medline, Update Cancer and JCO, from 1 February to 31 May 2019. A total 48 sources were selected, which included those providing the most updated information about therapeutic approaches to skin melanoma.

Data analysis: The treatment of melanoma at its initial stages is surgical, a therapeutic option that continues to be standard practice for patients with localized melanoma. The survival rate reported for this group is up to 90% at five years. Support treatment is an option for patients in a bad state. Immunotherapy often obtains a lasting response.

Conclusions: Broadening knowledge in the fields of Molecular Biology and Immunotherapy has led to the development of new drugs which have significantly improved the survival of patients with melanoma.

Key words: melanoma; treatments; BRAF; immunotherapy; target therapy.

Recibido: 15/10/2019

Aprobado: 18/11/2019

Introducción

El melanoma es una enfermedad muy antigua. En la época hipocrática se le llamó cáncer negro.⁽¹⁾ En Perú se encontraron momias que presentaban un tinte negro en huesos y piel, correspondientes a la era precolombina, 500 años A.C., descritos posteriormente por *Urteaga* y *Pack* como metástasis de melanoma.⁽²⁾

Su nombre deriva del griego *melas* que significa negro y el sufijo *oma* (tumor). El melanoma es un tumor maligno de estirpe ectodérmica que deriva de los melanocitos, célula encargada de producir melanina, cuya función principal es bloquear los rayos ultravioletas solares, evitando que lesionen el ADN de las células expuestas a la luz.⁽¹⁾

Aunque se trata de un tumor infrecuente, es responsable de una letalidad elevada, por su alta capacidad de producir metástasis, las mismas pueden producirse por continuidad, vía linfática, y hemática. Esta última vía favorece la aparición de

lesiones en el sistema nervioso central, sitio de predilección para el asiento de las metástasis. Mientras más se deje avanzar el tumor o se demore el diagnóstico, mayor probabilidad tendrá de haberse diseminado y, por tanto, peor pronóstico.^(1,2)

En ocasiones encontramos pacientes portadores de melanoma, a los cuales se les han realizado procedimientos terapéuticos inadecuados, como electrofulguración, exéresis sin biopsia, o cirugías que no cumplen las recomendaciones establecidas para un correcto abordaje quirúrgico.

En los últimos años ha existido una revolución en cuanto al manejo del melanoma, debido a un mayor conocimiento en la Biología Molecular; lo cual ha generado el desarrollo de nuevos fármacos, y mayores tasas de supervivencia global y de supervivencia libre de enfermedad, así como un mejor pronóstico de los pacientes.⁽²⁾

Se realiza la siguiente revisión con el objetivo de describir las principales opciones de tratamiento empleadas y los nuevos enfoques terapéuticos.

Métodos

Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos de literatura médica Scielo, PUBMED, Medline, Update Cancer, JCO, más consultadas en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, entre el 01 de febrero y el 31 de mayo de 2019. En la búsqueda se utilizaron las palabras claves: melanoma tratamientos, BRAF, inmunoterapia y terapias dianas en melanoma.

Se consultaron 48 bibliografías, de las cuales se seleccionaron 32. Para la selección de las mismas se tuvo en cuenta las que aportaron información actualizada sobre los enfoques terapéuticos en el melanoma cutáneo.

Análisis de la información

El melanoma afecta frecuentemente a individuos de la raza blanca, especialmente a los que tienen un fototipo de piel I, según la clasificación de Fitzpatrick.⁽³⁾ Esta clasificación describe 6 fototipos:

- Fototipo de piel (I): Se atribuye a personas con pieles claras, susceptibles a las quemaduras solares, y dificultad para el bronceado, personas con

cabellos rojos, ojos claros (azules) y su piel tiene un color blanco lechoso. El fototipo permite establecer la relación -determinada genéticamente- que tiene la piel ante la quemadura solar y la capacidad de adquirir bronceado tras la exposición a la radiación ultravioleta.

- Fototipo II: Individuos que se queman con facilidad, se pigmentan levemente y se descaman con facilidad. Incluye a personas de color de piel clara o blanca, rubias, de ojos claros y con pecas. Es común entre individuos con ascendencia de países caucásicos.
- Fototipo III: Individuos que se queman de forma moderada y se broncean adecuadamente. Suele presentarse en personas de origen caucásico, y otras regiones de Europa, cuyo color de piel es blanco.
- Fototipo IV: Individuos que se queman mínimamente y se broncean con facilidad. Son personas morenas o de piel color marrón claro, y ojos oscuros. Es frecuente encontrar este fototipo entre mediterráneos, latinos y orientales con color de piel café claro.
- Fototipo V: Individuos que rara vez se queman, se broncean de manera inmediata. Son personas de color de piel marrón oscuro, ojos negros y pelo oscuro. Suelen ser amerindios, indio asiáticos, hispanos y árabes de piel color café oscuro.
- Fototipo VI: Individuos que no se queman nunca y se pigmentan de manera inmediata. Incluye a personas de color de piel negra, como africanos o afroamericanos.

El melanoma en las personas de color de piel negra es infrecuente, y cuando está presente, la forma clínica con la que aparece es la acral, la existencia de un melanoma en pacientes albinos también es una condición rara, que en ocasiones dificulta el diagnóstico precoz, por la tendencia de las lesiones a ser amelanicas. La aparición de las lesiones cutáneas en el hombre ocurre fundamentalmente en el tronco, y en las mujeres el sitio de predilección son los miembros inferiores, esto en asociación con la exposición solar.⁽³⁾

Otros factores de riesgo descritos son la historia personal anterior de melanoma, familiares con antecedentes de melanoma,⁽⁴⁾ presencia de múltiples nevos displásicos, mutaciones genéticas⁽⁵⁾ e inmunosupresión. Podemos estar ante una persona inmunodeprimida sin saber que lo está, se necesitan estudios

inmunológicos que nos ayuden a corroborar esta condición, por lo que se hace difícil intervenir con medidas de prevención en este grupo de pacientes, a menos que el paciente tenga el antecedente de haber sido trasplantado o tenga una inmunodeficiencia adquirida como el SIDA. Lo mismo ocurre con las mutaciones genéticas, generalmente se piensa en ellas cuando ya está el diagnóstico establecido o existen antecedentes familiares.

Las alteraciones genéticas más comunes son la de BRAF, esta es una proteína quinasa serina/treonina que pertenece a la familia RAF quinasa, desempeñan un papel esencial en la cascada de señalización del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR-RAS), cuyas mutaciones se observan en un 50 - 60 % de los melanomas cutáneos. La proteína NRAS es una GTPasa que convierte la molécula GTP en GDP. Es un interruptor que transmite las señales extracelulares al núcleo y de esta manera se encargan de realizar funciones importantes como la división celular, la diferenciación, y la autodestrucción de las células o apoptosis. Estas mutaciones suelen ocurrir en las personas que están intermitentemente expuestas al sol, y pueden conducir a la activación de la vía MAPK o proteína quinasa activada por mitógeno. La señalización MAPK RAS/RAF/MEK/ERK es de medular importancia en los melanocitos al contribuir a realizar los diferentes procesos celulares. Otro gen implicado es el KIT, que se encuentra ubicado en el cromosoma 4q12, codifica un receptor con actividad tirosina quinasa, también se conoce como CD 117, y se encuentra en un porcentaje menor que el BRAF, asociado fundamentalmente a los melanomas de mucosa.⁽⁵⁾

Existen varios tipos de melanoma, al tener en cuenta las variables clínico patológicas:

- Melanoma de extensión superficial: es el más frecuente y se asocia a exposiciones solares intermitentes (quemaduras solares).
- Melanoma nodular: a esta variedad, se le confiere mayor agresividad.
- Melanoma lentigo maligno: más frecuente en ancianos.
- Melanoma acral, con tres subtipos clínicos: melanoma de palmas y plantas, melanoma subungueal y melanoma mucoso.
- Melanoma desmoplásico: esta variedad es menos frecuente.^(3,6)

Para el diagnóstico clínico se tienen en cuenta los criterios ABCDE, con este acrónimo se facilita la búsqueda de signos de alarma donde A es asimetría, B bordes irregulares, C color, D Diámetro, E evolución. Algunos autores agregan F y G. Describen la F (*family history* o historia familiar), y la G (gran número de nevus).

La realización de la dermatoscopia nos aproxima más al diagnóstico clínico y finalmente la biopsia exéretica tridimensional nos confirma el diagnóstico (en caso de lesiones pequeñas). La biopsia además aporta elementos para el estadiamiento y ofrece información sobre los factores pronósticos histopatológicos, entre estos señalamos:

- Tipo histológico: Se debe informar a cuál de los cuatro tipos principales o resto de variantes descritas pertenece.
- Grosor tumoral / Índice de Breslow.
- Fase de crecimiento: Radial o vertical.
- Ulceración: Permite en el estadiamiento definir como A (sin ulceración) y B (con ulceración).
- Nivel de invasión de Clark.
- Índice mitótico.
- Regresión: Es infrecuente, ante esta situación debe indagarse sobre la realización de electrofulguración, o exéresis de lesiones previas de piel.
- Infiltración linfocitaria peri o intratumoral (TIL): Ausente-escaso, o no intenso-intenso (son considerados biomarcadores predictivos en melanoma).
- Invasión linfo-vascular.
- Infiltración perineural (neurotropismo).
- Microsatelitosis o satelitosis microscópica / Metástasis en tránsito.
- Márgenes de la lesión (infiltrados o no).
- Lesión melanocítica asociada.
- Estatus ganglionar / ganglio centinela en el caso que haya sido determinado.
- Estudio macroscópico: No se recomiendan cortes en congelación. Se realizarán cortes perpendiculares al eje mayor del ganglio cada 2 mm, y, debe incluirse el mayor número posible de fragmentos en un mismo bloque. Los ganglios menores de 5 mm pueden incluirse sin seccionar.
- Metástasis: La sola presencia de escasas células de melanoma identificadas bien con hematoxilina eosina o mediante inmunohistoquímica, son diagnósticas (células tumorales aisladas). A los efectos de estadificación (TNM) se consideran:
 - Micrometástasis: Aquellas detectadas por examen microscópico en pacientes sin evidencia macroscópica, clínica o radiológica de metástasis ganglionar.
 - Macrometástasis: Metástasis ganglionar con extensión extracapsular macroscópica, o detectada clínica o radiológicamente.

El informe debe incluir el número de ganglios afectados del total remitido, y se recomienda incluir:

- Carga tumoral: Medir el tamaño del mayor depósito tumoral en mm (pequeños agregados localizados en la misma región se consideran un solo nido).
- Localización: Subcapsular (más frecuente) o intraparenquimatoso.
- Extensión extracapsular (< 5 % de los casos).

Inmunohistoquímica

Si existiesen dudas con el diagnóstico, los siguientes marcadores ayudarán a aproximarnos al diagnóstico (S-100, HMB-45, Melan A, SOX-10).

Patología molecular del melanoma: La importancia de la clasificación molecular del melanoma se basa en la posibilidad de utilizarse como factor pronóstico y terapéutico. En los casos que exista la mutación del BRAF el paciente presenta peor pronóstico, y su respuesta a la quimioterapia se torna más precaria que en los pacientes que no presenten la mutación, sin embargo, se benefician de fármacos inhibidores del BRAF.

Se distinguen cuatro grupos de pacientes con distinta caracterización molecular:

1. Melanomas cutáneos sin daño solar crónico, con exposición solar intermitente. Es el grupo más frecuente. La mutación del BRAF puede encontrarse y en menor cuantía NRAS.
2. Melanomas cutáneos con daño solar crónico. Las mutaciones BRAF y NRAS son infrecuentes y puede encontrarse mutación del KIT.
3. Melanomas acrales. Pueden presentar mutaciones KIT y en menor cuantía BRAF y NRAS.
4. Melanomas de las mucosas. Pueden presentar mutaciones KIT y en menor cuantía NRAS.^(3,5,6)

Cuando existe la sospecha de melanoma, se debe hacer la remisión del paciente a centros con experticia en el tratamiento de este tumor, el cual debe tratarse en el marco de un grupo multidisciplinario donde estén involucrados dermatólogos, cirujanos, oncólogos y patólogos.

Para completar la estadificación se requieren otros métodos diagnósticos. Ejemplo de estos son:

- Rayos X de tórax y ultrasonido abdominal.
- TAC (tomografía axial computarizada) de cuello, tórax, abdomen y pelvis, de preferencia contrastada.
- PET/CT (tomografía por emisión de positrones) y otros como el test de embarazo en la mujer en edad fértil.

Estudios opcionales, según la clínica del paciente:

- RMN (resonancia magnética nuclear) cerebral o TAC contrastada, si se sospecha toma del sistema nervioso central (SNC).
- Gammagrafía ósea si el paciente aqueja de dolores óseos.
- Endoscopia si se sospecha lesión en vías digestivas.⁽⁶⁾

El tratamiento del melanoma en etapas iniciales (0, IA, IB) es la cirugía. Esta opción terapéutica continúa siendo el estándar de oro en los pacientes con melanoma localizado. La supervivencia reportada en este grupo es de hasta un 90 % a los 5 años.⁽⁶⁾

La exéresis de la lesión con margen de seguridad no inferior a 0,5 cm puede realizarse bajo el uso de anestesia general o local. Si se utiliza esta última deberá evitarse la infiltración del anestésico directamente sobre la lesión pigmentada, se recomienda infiltrar a una distancia entre 1 - 2 cm del borde de la lesión. La biopsia debe ser preferiblemente exéretica. Solo se recomienda biopsia incisional o el uso de una biopsia por ponche en lesiones ulceradas, muy grandes o localizadas en la cara, o dedos de manos o pies donde la terapéutica definitiva conlleve a una gran deformación o amputación de algún dedo.⁽⁷⁾

En el estadio IIA, IIB y IIC se recomienda la escisión completa, y la detección del ganglio centinela (primer grupo de ganglios que reciben el drenaje aferente del tumor primario aplicable en pacientes con ganglios clínicamente negativos). La tasa de supervivencia se encuentra entre el 50 y el 90 % en dependencia de la profundidad del tumor, la ulceración y el índice mitótico.⁽⁸⁾

Etapas IIIA, IIIB, IIIC, nódulo centinela positivo. Se recomienda la escisión completa de la lesión primaria y seguimiento estricto. La supervivencia en este grupo va del 20 % a 70 % en dependencia de la carga nodal.

Etapa III, ganglio clínicamente positivo. Se recomienda la escisión completa de la lesión primaria más disección ganglionar.

Se debe considerar radioterapia adyuvante en los casos clasificados de alto riesgo, basados en el tamaño, localización, número de los ganglios linfáticos resecaados y extensión extranodal macroscópica, y en el área de cabeza y cuello.

Estadio III, clínicamente satelitosis (lesiones visibles metastásicas cutáneas o subcutáneas a 2 cm de la lesión primaria) o lesiones en tránsito (lesiones visibles metastásicas cutáneas o subcutáneas > a 2 cm de la lesión primaria).

- Terapia local, si es posible resección amplia con márgenes amplios.
- Terapia regional, utilizando la técnica de perfusión aislada de miembros con melfalan.⁽⁹⁾
- Uso tópico de imiquimod, una amina imidazoquinolina sintética inmunomoduladora es empleada en algunos casos donde no es posible realizar exeresis de la lesión por comorbilidad o cuestiones de cosmética, y fundamentalmente en la variedad lentigo maligno. Las tasas de respuesta con esta terapia oscilan entre el 70 y 100 % y las tasas de recaída son muy bajas, entre 0 y 4 %.⁽¹⁰⁾
- Terapia sistémica como son las terapias dirigidas a blancos moleculares, e inmunoterapia.
- Tratamiento de soporte como opción para aquellos pacientes con mal estado.

Etapa IV. Enfermedad metastásica a distancia.

El pronóstico se ensombrece en esta etapa. A los 5 años, la supervivencia es de solo un 10 %. La mayoría de los fármacos son empleados en esta etapa, como son las terapias dirigidas a blancos moleculares, inmunoterapia y agentes citotóxicos. Es importante determinar el valor de la LDH, pues al estar elevada se considera un factor de mal pronóstico.^(10,11)

Quimioterapia en melanoma

Entre los agentes citotóxicos más empleados destaca la dacarbazina (dimethyl-triazenoimidazole-carboxamide) que se comenzó a utilizar en la década de los 70. El primer ensayo clínico con dacarbazina (DTIC) se realizó en 1971, y ha sido el fármaco citotóxico mas empleado para el melanoma metastásico, con el cual se han alcanzado tasas de respuesta objetiva de aproximadamente de 15 %.

En 1975 recibe la aprobación por la FDA (*Food and Drug Administration*), para el tratamiento del melanoma metastásico. Aún se emplea como primera línea cuando no tenemos disponibilidad de terapias más novedosas.

La dacarbazina en monoterapia es utilizada en dosis de 800 - 1000 mg/m² cada 21 o cada 28 días por vía endovenosa.⁽¹¹⁾

La temozolamida también es otro agente alquilante empleado en el tratamiento del melanoma. Tiene la ventaja de ser administrado por vía oral a 200 mg/m² por 5 días consecutivos cada 4 semanas. Otra ventaja es la de atravesar la barrera hematoencefálica, por lo que resulta beneficiosa cuando el paciente presenta metástasis cerebrales.

El paclitaxel en monoterapia fue utilizado en la década de los 90 a dosis de 80 mg/m² semanal por 3 semanas consecutivas y descanso 1 semana, las tasas de respuesta oscilaban entre 3 y 17 %.

El nab paclitaxel (Abraxane) es una variante del paclitaxel en la cual el taxano está unido a albúmina y forma nano partículas de un tamaño aproximado de 130 nanómetros. La eficacia terapéutica del nab-paclitaxel es mayor y su toxicidad menor que las del paclitaxel. En un estudio fase III se comparó nab paclitaxel 150 mg/m² los días 1, 8, y 15 cada 4 semanas contra dacarbazina 1000 mg/m² cada 3 semanas. Se demostró que nab paclitaxel mejoró significativamente la supervivencia libre de progresión.⁽¹²⁾

La mayoría de los pacientes progresan o tienen una respuesta pobre y muy corta a la quimioterapia, por lo que en ocasiones hay una fuerte necesidad de utilizar una segunda línea de tratamiento. El régimen carboplatino/paclitaxel en melanoma es una opción, aunque las tasas de respuestas también son bajas y breves.

La combinación de sorafenib (inhibidor multiquinasa que actúa sobre dos receptores específicos, el RAF quinasa y los receptores del VEGF responsables de la angiogénesis tumoral) fue estudiada en comparación con carboplatino/paclitaxel solo en melanoma metastásico como segunda línea de tratamiento. Sorprendentemente, el resultado del tratamiento fue una mediana de supervivencia libre de progresión para 4 meses, pero el sorafenib no añadió beneficio adicional.⁽¹³⁾

En la *Mayo Clinic and Foundation*, 31 pacientes con melanoma metastásico fueron tratados con carbo/taxol, tras haber fallado el tratamiento con 2 terapias previas (generalmente dacarbazina y temozolamida). El régimen fue utilizado semanalmente los días 1, 8 y 15, cada 28 días. Se obtuvo respuesta parcial en 26 % de los pacientes y se mantuvo la enfermedad estable en 19 % de estos. La

mediana de supervivencia libre de progresión fue de 3 meses, y la supervivencia global 7,8 meses.⁽¹⁴⁾ Como poliquimioterapia este esquema es el más utilizado.

Un estudio fase II demostró que la combinación carboplatino/docetaxel también puede utilizarse a dosis (35 mg/m² los días 1 y 8) y carboplatino (AUC a 3 mg, días 1 y 8) administrado cada 21 días. De los 25 pacientes estudiados, 1 obtuvo respuesta completa, 2 respuesta parcial y 17 enfermedad estable (tasa de respuesta objetiva de 12,0 %). El resto continuó su curso. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 4,3 meses y la mediana de supervivencia global fue de 9 meses. Nueve pacientes con melanoma uveal mostraron mejor respuesta en comparación con otros subtipos, y el evento adverso más frecuente fue la neutropenia grados 3 y 4 para un (50,0 %).⁽¹⁵⁾

Un estudio fase III multicéntrico, aleatorizó 240 pacientes con melanoma en estadio IV, comparó la supervivencia global, la tasa de supervivencia libre de tumor y la toxicidad con el régimen Dartmouth (dacarbazina 220 mg/m² y cisplatino 25 mg/m² días 1 al 3, carmustina 150 mg/m² día 1, y tamoxifeno 10 mg oral 2 veces al día) contra dacarbazina 1000 mg/m². El tratamiento fue repetido cada 3 semanas. Fueron evaluados la respuesta del tumor, tiempo de supervivencia y toxicidad. La mediana de supervivencia fue de 7 meses, 25 % de los pacientes tuvieron una supervivencia de 1 año y más, no hubo diferencia significativa entre estos 2 tratamientos, la tasa de respuesta con dacarbazina fue de 10,2 % comparada con 18,5 con el régimen Dartmouth (P= 0,9), con toxicidades hematológicas y digestivas más significativas para este último régimen.⁽¹⁶⁾

Otros agentes empleados han sido los derivados de la vinca (vincristina, vinblastina, vindesina) con tasas de respuesta de 13 %, y las nitrosoureas (fotemustina y lomustine) con tasa de respuesta de 13 y 24 % respectivamente. Estos fármacos se emplean hasta toxicidad o progresión, y la respuesta es pobre y corta. La monoterapia es más empelada que la poliquimioterapia, al mostrar tasas de respuesta similares y menos toxicidades. Se han estudiado varios marcadores moleculares como predictores de la respuesta a la quimioterapia entre ellos figura SERPINB1, cuya expresión se encuentra relacionada con la sensibilidad a las sales de platino. SERPINB1 es un miembro de una gran familia de las serpinas serina proteinasa.⁽¹⁷⁾

Terapias dirigidas contra blancos moleculares

En los últimos años se ha generado una revolución en el tratamiento del melanoma gracias al advenimiento de las terapias dirigidas contra blancos moleculares y a la inmunoterapia. El Vemurafenib (nombre que proviene de: "V600E mutated BRAF

enzyme inhibition”) se aprobó en el año 2011 para el tratamiento de melanoma metastásico con la mutación en BRAF. Se ha empleado además en el melanoma irresecable y en la adyuvancia en el estadio III.

El gen BRAF (V-RAF homólogo B1 del oncogén viral del sarcoma murino) es la mutación más frecuente en el melanoma cutáneo y está presente en prácticamente la mitad de los pacientes con melanomas. Se relaciona con la exposición solar intermitente y al parecer es un evento adquirido. Las mutaciones del gen BRAF provocan la activación de la ruta RAF-MEK-ERK y estimulan la proliferación celular, lo que da lugar a la progresión tumoral. Dentro de las mutaciones BRAF la V600E se encuentran en un (74 - 90 %), lo que la convierte en la más frecuente, y se produce por una sustitución de valina por ácido glutámico en la posición 600 BRAF (V600E) le sigue la V600K (15 - 25 %), V600R y V600D.⁽¹⁸⁾

Los ensayos clínicos fase II (BRIM2 o NP22657) y fase III (BRIM3 o NO25026) han demostrado el beneficio del vemurafenib.^(19,20)

Este fármaco se administra por vía oral acompañado o no con alimentos 960 mg (4 comprimidos de 240 mg) dos veces al día por ciclos de 28 días, en monoterapia o en combinación con un inhibidor del MEK (cobimetinib) a dosis de 60 mg diario, del día 1 al 21 y descanso 7 días. El límite de ciclos se define hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Esta combinación fue evaluada por el estudio COBRIM donde en un brazo se comparaba vemurafenib con cobimetinib y en otro vemurafenib solo. Se demostró que ofrece mejores resultados en términos de supervivencia con tasas de respuestas 69 - 70 % y una mediana de supervivencia global (SG) de 25,6 meses y menos toxicidades cutáneas, pues con el vemurafenib es frecuente que aparezcan segundos tumores de piel, como carcinomas basocelulares, carcinomas epidermoides y queratoacantomas. Otras toxicidades cutáneas reportadas son fotosensibilidad, rash y dermatitis. Con el uso del vemurafenib se han descrito además toxicidades cardiovasculares, como la prolongación del intervalo QT y gastrointestinales como hepatotoxicidad, esto se produce porque al inhibir el BRAF se promueve la activación de cascada de señalización MAPK, lo que estimula la proliferación de queratinocitos y la hiperproliferación de lesiones en piel. Al utilizar un inhibidor del MEK disminuyen estas toxicidades.⁽²¹⁾

En Cuba se han tratado pocos pacientes con inhibidores del BRAF, desde 2016 y hasta la fecha han sido 13 en todo el país, los cuales han alcanzado respuestas objetivas rápidas. Las principales toxicidades presentadas por estos pacientes han sido cutáneas, con predominio de la fotosensibilidad y el rash.

Otros inhibidores de la proteína BRAF son el dabrafenib y encorafenib y del MEK el trametinib y el binimetinib⁽²²⁾ El estudio Columbus es un ensayo fase III donde se evalúa la eficacia del encorafenib y el binimetinib.⁽²³⁾ La combinación de terapias dirigidas a blancos moleculares e inmunoterapia se ha evaluado en el marco de ensayos clínicos como el IMSpire 170, en pacientes con BRAF tipo salvaje (no mutado).

La mutación del BRAF no solo tiene implicaciones pronósticas terapéuticas, sino que también es un predictor de respuesta a la quimioterapia, pues los pacientes que presentan esta mutación desarrollan mecanismos de resistencia a la quimioterapia y cuando el paciente progresa con esta terapia puede emplearse la inmunoterapia.

El melanoma de mucosa es una variedad menos frecuente en la cual encontramos un pequeño porcentaje mutaciones del KIT, (10 - 15 %). Este es un receptor de tirosin kinasa que promueve el crecimiento celular y la proliferación. Estas mutaciones se presentan fundamentalmente en el melanoma con sitio primario de origen en vulva, región nasal, ano rectal y también en los melanomas acrales. La asociación con la exposición crónica al sol es de 2 - 3 % y raramente se presenta en personas con exposición solar intermitente. Los inhibidores del KIT, como el imatinib, sunitinib y nilotinib son los fármacos utilizados cuando la mutación de este gen está presente. El uso de fármacos citotóxicos en esta variedad de melanoma ofrece beneficios mínimos.⁽²⁴⁾

Inmunoterapia en melanoma

El sistema inmune está estrechamente relacionado con la aparición de tumores y el melanoma es uno de ellos. Este sistema puede detectar y aniquilar a las células tumorales que se encuentran en rápida proliferación, sin embargo, este proceso no es absolutamente óptimo. La relación entre el melanoma y el sistema inmune se sustenta en factores como la elevada incidencia de melanoma en pacientes con inmunidad celular deficiente, la presencia del fenómeno de regresión en las lesiones primarias, la presencia de un infiltrado de células T en las lesiones primarias (el cual es menor en las lesiones metastásicas) y la existencia de linfocitos T citotóxicos melanoma-específico circulantes.⁽²⁵⁾

El IFN- α posee diversos efectos moduladores sobre la respuesta inmunitaria. Los efectos antitumorales se dividen en directos e indirectos, su uso se restringió a pacientes menores de 70 años, por las importantes reacciones adversas del mismo. En 1995 se aprueba por la FDA, el uso de altas dosis de Interferón alfa

2b para el tratamiento adyuvante de pacientes sometido a resección quirúrgica, con alto riesgo de recaída.⁽²⁶⁾

Fue utilizado por mucho tiempo, pero ha quedado en desuso por la toxicidad que proporciona, la cual no compensa los beneficios obtenidos en términos de SG, la cual es de aproximadamente un 4 %.⁽²⁷⁾ Tres años más tarde se aprueba el uso de altas dosis de interleucina 2 (IL2) para el tratamiento de melanoma metastásico. Estos serán los únicos agentes de inmunoterapia para el melanoma autorizados por la (FDA) en EE.UU., hasta el 2011 en que se aprueba el ipilimumab, un anticuerpo monoclonal anti CTLA 4. Este es un miembro de una superfamilia de inmunoglobulinas que actúa como regulador negativo del sistema inmune y juega un papel clave en la inhibición de la inmunidad antitumoral que fue descubierto en la década del 80. El bloqueo del CTLA4 evita las señales inhibitorias que regulan la baja la activación de las células T. Las repuestas obtenidas con el ipilimumab son de un 17 % y la SG de 15,9 meses.⁽²⁸⁾

El nivolumab es un anticuerpo monoclonal que se ha desarrollado contra el receptor PD-1 (programmed death-1), cuyo ligando (PD-1L) se puede expresar directamente en las células del melanoma.⁽²⁹⁾

El pembrolizumab es otro inhibidor del punto de control dirigido contra el PD 1,⁽³⁰⁾ ambas terapias han sido avaladas por los ensayos clínicos CheckMate 238 y KEYNOTE-054 respectivamente. Los estudios han demostrado que pembrolizumab se asocia con una mayor SG frente a placebo en pacientes en etapa III, y frente a ipilimumab en los pacientes con melanoma estadio III/IV irresecable en 1ª y 2ª línea de tratamiento (La mediana de supervivencia global para el pembrolizumab fue de 32,7 meses vs 15,9 meses para ipilimumab)

Estos fármacos se utilizan generalmente cuando los pacientes no tienen la mutación del BRAF o han progresado luego de esta. La carga tumoral o volumen tumoral tiene importancia pronóstica, mientras menos volumen tumoral mejor pronóstico.⁽³¹⁾

Se recomienda que antes de que los pacientes comiencen tratamiento con inmunoterapia deban estar recibiendo una dosis de corticoesteroides de 10 mg o menos de prednisona. La respuesta con inmunoterapia suele ser duradera. Las toxicidades que más se han reportado con la inmunoterapia involucran al sistema endocrino, causan hipofisitis y tiroiditis en el sistema gastrointestinal, elevación de las enzimas hepáticas y colitis. Otras toxicidades reportadas son rash y prurito.

Tratamiento en SNC

El cerebro es un órgano de predilección para las metástasis del melanoma, la cual empeora el pronóstico y disminuye la supervivencia.

En las metástasis cerebrales se debe considerar la radiocirugía estereotáxica para pacientes con menos de 4 lesiones metastásicas, lesión < de 3 cm, y posteriormente la radioterapia holocraneal puede ser empleada con mejora en el control local intracraneal, pero sin impacto en la supervivencia. La radioterapia holocraneal sola pueda emplearse con la aplicación de 30 gray (Gy) en 10 fracciones para pacientes con más de 3 metástasis, alguna > 3 cm, o cuando su localización impide la exéresis quirúrgica o la radiocirugía.

Los fármacos dirigidos a dianas moleculares se emplean en este escenario siempre que se haya determinado la mutación del BRAF, que las metástasis hayan sido tratadas y controladas y el estado general del paciente sea menor de 2. La inmunoterapia también se emplea en casos de BRAF no mutado o cuando la terapia blanca ha sido empleada y el paciente ha progresado.

Son pocos los agentes citotóxicos empleados en las metástasis cerebrales, y la temozolamida es uno de ellos.⁽³²⁾

Metástasis óseas

En el caso de lesiones óseas se debe considerar el uso de bifosfonatos (zometa preferiblemente, o pamidronato) y radioterapia con fines antálgicos. Se puede utilizar una dosis única de 8 gray (Gy), o radioterapia fraccionada, lo que permite lograr una respuesta parcial o completa del dolor al mes de completar la radioterapia en más del 65 % de los casos. La cirugía en los casos de lesiones óseas tiene sus indicaciones muy precisas, y en la práctica es infrecuente este proceder debido a que la mayoría de las veces la enfermedad está diseminada.⁽³²⁾

Conclusiones

El melanoma es una enfermedad de difícil manejo y de una elevada mortalidad, gracias a los aportes en el conocimiento de la Biología Molecular y la Inmunoterapia, se ha logrado el desarrollo de nuevos fármacos que han mejorado significativamente la supervivencia de estos pacientes.

Referencias bibliográficas

1. Roguin A. René Theophile Hyacinthe Laënc (1781-1826): the man behind the stethoscope. *Clin Med Res.* 2006;4(3):230-5.
2. Urteaga O, Pack GT. On the antiquity of melanoma. *Cancer.* 1966;19(5):607-10.
3. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol.* 1988;124(6):869-71. DOI: <http://doi.org/10.1001/archderm.1988.01670060015008>
4. Aoude LG, Wadt KA, Pritchard AL. Genetics of familial melanoma: 20 years after CDKN2A. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2015;28(2):148-60. DOI: <http://doi.org/10.1111/pcmr.12333>
5. Schuch AP, Moreno NC, Schuch NJ, Schuch NJ, Menck CFM, Garcia CCM. Sunlight damage to cellular DNA: Focus on oxidatively generated lesions. *Free Radic Biol Med.* 2017;107:110-24. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.029>
6. NCCN Clinical Practice guidelines in oncology (NCCN guidelines) melanoma version 2. 2019 [acceso 03/03/2020]. Disponible en: www.nccn.org
7. Koshenkov V, Broucek J, Kaufman HL. Surgical management of melanoma. *Cancer Treat Res.* 2016;167:149-79.
8. Oliveira Filho RS, Ferreira LM, Biasi LJ. Vertical growth phase and positive sentinel node in the melanoma. *Braz J Med Biol Res.* 2003;36:347-50.
9. Henderson MA, Burneister BH, Ainslie J. Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph node field relapse after lymphadenectomy: 6 years follow up of phase III, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:1049-58.
10. Kai Ac, Richards T, Coleman A. Five years recurrence rate of lentigo maligna after treatment with imiquimod. *Br J Dermatol.* 2016;174:165-8.
11. Gupta A, Gomes F, Lorigan P. The role for chemotherapy in the modern management of melanoma. *Melanoma Manag.* 2017; 4(2): 125-136.
12. Hersh E. M, Del Vecchio M. P, Brown R, Kefford C, Loquai A. A randomized, controlled phase III trial of nab-Paclitaxel versus dacarbazine in chemotherapy-naïve patients with metastatic melanoma. *Annals of Oncology.* 2015;26:2267-74.
13. Flaherty KT, Schiller J, Schuchter LM, Liu G, Tuveson DA. A phase I trial of the oral, multikinase inhibitor sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel. *Clin Cancer Res.* 2008;14:4836-42.
14. Serrone L, Zeuli A. Dacarbazine based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *Jexp Clin Res.* 2000;19(1):21-34.

15. Choong-kun L, Minkyu J, Hye J Ch, Hye Ryun K, Hyo Song K, Mir Yung R, *et al.* Results of a Phase II Study to Evaluate the Efficacy of Docetaxel and Carboplatin in Metastatic Malignant Melanoma Patients Who Failed First-Line Therapy Containing Dacarbazine. *Cancer Res Treat.* 2015;47(4):781-9.
16. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML. "Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma." *J. Clin. Oncol.* 1999;17(9):2745-51.
17. Willmes C, Kumar R, Becker JC, Fried I, Makrishna Rachakonda S, Poppe L, *et al.* SERPINB1 expression is predictive for sensitivity and outcome of cisplatin-based chemotherapy in melanoma. *Oncotarget.* 2016;7(9):10117-132.
18. Manfredi L, Meyer N, Tournier E. Highly Concordant Results Between Immunohistochemistry and Molecular Testing of Mutated V600E BRAF in Primary and Metastatic Melanoma. *Acta Derm Venereol.* 2015 [acceso 17/03/2019]. Disponible en:
<http://www.medicaljournals.se/acta/content/?doi=10.2340/00015555-2326>
19. Chapman PB, Robert C, Larkin J. Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma: final overall survival results of the randomized BRIM-3 study. *Ann Oncol.* 2017;28:2581.
20. Ascierto PA, Mc Arthur GA, Dreno B. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:1248-60.
21. Gençler B, Gönül M. Cutaneous side effects of BRAF inhibitors in advanced melanoma: review of the literature. *Dermatology Research and Practice.* 2016(6):1-6.
22. Larkin J, Ascierto PA, Dreno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2014;371(20):1867-76.
23. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicenter, open label, randomized Phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19:603-15.
24. Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A. Imatinib 3190 for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol.* 2013;31:3182
25. Tarazona R, Druan E, Solana R. Natural killer cell recognition of melanoma: New clues for a more effective immunotherapy. *Frontiers in Immunology.* 2016;6:649-58.
26. De Vita Jr. VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer. Principles and practices of Oncology.* 11th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019.

27. Espinosa E, Soriano V, Malvehyi J. Treatment patterns of adjuvant interferon -alfa 2b for high-risk melanoma: a retrospective study of the Spanish group Multidisciplinar de Melanoma-Primary study. *Melanoma research*. 2016;26(3):278-83. PMID: 26958991.
28. Marquez-Rodas M, Cerezuela P, Soria A. Immune checkpoint inhibitors: therapeutic advances in melanoma. *Ann Transl med*. 2015;3:267-83.
29. Larkin J, Minor D, Angelo S. Overall survival in patients with advanced melanoma who received nivolumab versus Investigator `choise chemotherapy in CheckMate 037: A Randomized, controlled, Open-label Phase II trial. *J Clin Oncol*. 2018;36:383-90.
30. Ribas A, Hamid O, Daud A. Association of Pembrolizumab with tumor response and survival among patients with advanced melanoma. *Jama*. 2016;315:1600-09. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.4059>
31. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N England J Med*. 2018;378:1789-801. DOI: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1802357>.
32. Serna A, Escobar PP, Puchades V. Single fraction volumetric modulated arc Radiosurgery of brain metástasis. *Clin Trans Oncol*. 2015;17:596-603.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de ningún tipo con la elaboración de este documento.

Contribución de los autores

Yanelis Longina Mir Espinosa: Idea original, redacción del artículo y aprobación del informe final.

Juan Edmundo Rodríguez Reigosa: Búsqueda de referencias bibliográficas, redacción del artículo y aprobación del informe final.

Celia María Pereda Meira: Búsqueda de referencias bibliográficas y redacción del artículo.