

## MELANOMA MALIGNO BRAF NO MUTADO METASTÁSICO, UN PEREGRINAJE HASTA LA RESPUESTA COMPLETA



**AMAYA BELÉN FERNÁNDEZ DÍAZ**

Consortio Hospital General Universitario de Valencia

Tutor: Cristina Caballero Díaz

### INTRODUCCIÓN

Desde los primeros estudios en 2009 con el anticuerpo monoclonal anti CTLA-4 ipilimumab, se tomó conciencia e las características diferenciales que presentan los inhibidores de puntos de control inmunológico (ICIs). Por un lado, existen patrones de respuesta al tratamiento que no se ajustan a los criterios convencionales y por otro lado presentan un perfil de toxicidad característico e inmunorrelacionado.<sup>1</sup>

Hasta la aprobación de nivolumab, por la *European Medicines Agency* en 2015 el tratamiento en primera línea para melanoma maligno avanzado era ipilimumab, presentando unas tasas de respuesta del 10% y supervivencia global a los 3 años del 21%.<sup>2</sup> Sin embargo, diferentes estudios con agentes anti PD-1 como nivolumab, han demostrado mayor eficacia tanto en segunda como primera línea en melanoma con respecto a ipilimumab. Tal y como demuestra el ensayo clínico *CheckMate-172* en el que participó nuestro paciente.<sup>3-5</sup> Actualmente los inhibidores de PD-1 se han convertido en estándar de tratamiento en este tipo de pacientes, con una mediana supervivencia global de 37,5 meses en el caso de nivolumab, en pacientes BRAF no mutado previamente no tratados.<sup>6</sup>

En general, se trata de fármacos bien tolerados con un perfil de toxicidad inmunomediado con efecto de clase. Los efectos adversos inmunorrelacionados (irAE) asociados con ipilimumab a dosis de 3 mg/kg, se han documentado en el 60-85% de los pacientes. Entre los que destacan la toxicidad cutánea, hepatitis, colitis e hipofisitis mayoritariamente grados 1 y 2, pero entre el 10-27% de los pacientes pueden presentar toxicidades de grado 3 y 4, como es el caso de nuestro paciente.<sup>7</sup>

Las toxicidades graves con agentes anti-PD-1 (nivolumab o pembrolizumab) son menos frecuentes que con ipilimumab. Concretamente nivolumab, presenta una tasa de irEA 74-85% con 12-20% de toxicidades grado 3 y 4 en pacientes con melanoma metastásico. Cabe destacar que la incidencia de efectos adversos cardíacos es menor del 1%, aunque con una amplia gama de toxicidades, incluyendo miocarditis, pericarditis, arritmias y cardiomiopatía. Esta toxicidad cardíaca es mayor con la combinación de ipilimumab y nivolumab (0,27%) en comparación con nivolumab en monoterapia (0,06%).<sup>7</sup>

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

### Antecedentes

Se trata de un paciente, varón, de 58 años que tiene como único antecedente de interés dislipemia en tratamiento con estatinas, sin alergias medicamentosas conocidas y una historia oncológica que debuta en octubre de 2008. Tras la extirpación de una lesión en el hombro se diagnóstica de melanoma maligno nevoide Clark III, índice de breslow 1,7 mm y con unos márgenes de resección de 2 mm, por lo que se decide ampliar márgenes y realizar ganglio centinela que resulta negativo. Ante la presencia de un melanoma maligno estadio IB (T2a, N0) se decide seguimiento.

### Diagnóstico y tratamiento

**Mayo de 2013, diagnóstico:** el paciente presenta una lesión a un centímetro del tumor original sospechosa de metástasis en tránsito, tras la exéresis de la lesión se confirma metástasis de melanoma con bordes negativos y estudio de extensión negativo para enfermedad a distancia. Ante melanoma maligno estadio IV sin evidencia de enfermedad se decide continuar seguimiento trimestral.

### Seguimiento y evolución

**Junio de 2014, recaída e intervención:** el paciente presenta recaída oligometastásica con la presencia de dos nódulos subcentimétricos en lígula y lóbulo pulmonar inferior izquierdo.

Por lo que se decide realizar metastasectomía con diagnóstico definitivo de metástasis pulmonar por melanoma BRAF no mutado y se decide seguimiento estrecho.

**Agosto de 2015, recaída y primera línea de tratamiento:** el paciente presenta recaída pulmonar irreseccable en esta ocasión. De manera que se decide iniciar primera línea de tratamiento con ipilimumab 3 mg/kg cada 21 días.

Lamentablemente, tras dos ciclos de tratamiento el paciente presenta toxicidad hepática grado III y toxicidad gastrointestinal grado II. Por lo que se decide tratamiento con corticoides a 2 mg/kg/día y suspensión del tratamiento inmunoterápico con resolución posterior del cuadro.

**Diciembre de 2015, progresión y segunda línea de tratamiento:** el paciente presenta nueva progresión de enfermedad a nivel pulmonar. Se inicia tratamiento en segunda línea dentro del ensayo CheckMate-172 (NCT02156804). Ensayo clínico fase 2, multicéntrico de un solo brazo, abierto, con nivolumab 3 mg/kg cada 15 días para pacientes con melanoma avanza a la progresión a anticuerpo anti-CTLA4.

Tras cuatro ciclos de tratamiento, el paciente presenta respuesta parcial.

**Mayo de 2016, tratamiento interrumpido:** tras nueve ciclos de tratamiento con respuesta parcial mantenida, presenta como efecto adverso una miopericarditis grado 2 con afectación selectiva del ventrículo derecho relacionada con nivolumab.

Por esta razón, el paciente inicia tratamiento con corticoesteroides según protocolo y sale del ensayo por toxicidad intolerable.

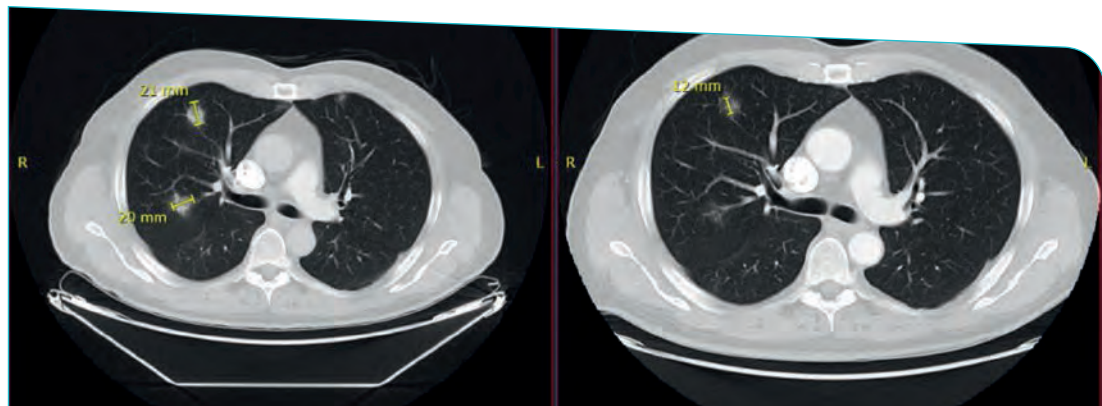
Ante la respuesta parcial que presenta el paciente se inicia seguimiento estrecho, objetivando respuesta de forma mantenida.

**Enero de 2017, progresión:** paciente presenta nueva progresión de enfermedad a nivel pulmonar. Por lo tanto, dada la presencia de un melanoma maligno BRAF no mutado estadio IV con afectación pulmonar en progresión a ipilimumab y nivolumab en un paciente con PS 0, se decide tercera línea de tratamiento con quimioterapia paliativa.

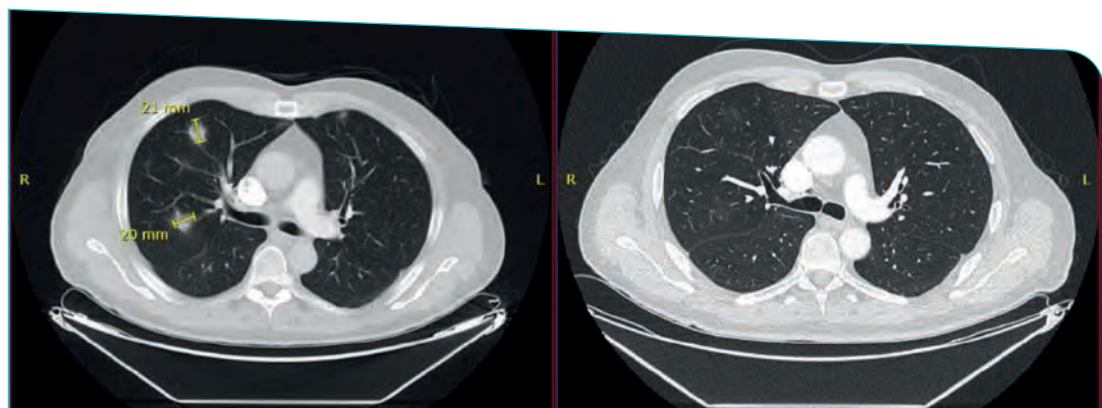
**Marzo de 2017, tercera línea de tratamiento:** se inicia tercera línea de tratamiento con carboplatino (AUC6 – dosis total 750 mg) / paclitaxel (150 mg/m<sup>2</sup> – dosis total 350 mg). Tras tres ciclos de

tratamiento el paciente presenta respuesta parcial, (**Figura 1**) y tras seis ciclos se objetiva una respuesta completa radiológica, (**Figura 2**) finalizando tratamiento en agosto de 2017.

Hasta el momento, el paciente continúa en seguimiento sin tratamiento activo frente a la enfermedad y presentando una respuesta completa radiológica mantenida.



**Figura 1** Respuesta parcial tras tres ciclos de carboplatino / paclitaxel



**Figura 2** Respuesta completa tras seis ciclos de carboplatino / paclitaxel

## CONCLUSIONES

- Este caso presenta muchos puntos de interés relacionados fundamentalmente con los efectos adversos inmunomediados, la secuencia de tratamiento actual en melanoma maligno, así como los patrones de respuesta de la inmunoterapia y la relación sinérgica que puede presentar la quimioterapia e inmunoterapia.
- Se debe tener en cuenta, que a pesar del extraordinario avance que se ha conseguido con la inmunoterapia, entre un 20-40% de pacientes obtienen beneficio clínico con los ICI. Pero lamentablemente a día de hoy, no existen fac-

tores predictivos implementados en la práctica clínica que permitan una mejor selección de pacientes.<sup>8</sup> Aunque existen hipótesis que relacionan mayor toxicidad con mejor respuesta al tratamiento, no hay datos claros al respecto.

- Otro problema que existe a día de hoy, es la selección del tratamiento a la progresión a los anticuerpos anti PD-1. Al no existir un estándar de tratamiento en la actualidad, la primera opción para los pacientes debe ser ensayo clínico siempre que sea posible. A pesar de ello, dentro de las opciones de tratamiento en se-

gundas y sucesivas líneas, podemos optar por ipilimumab y distintos esquemas de quimioterapia convencional, entre los que se encuentra el esquema carboplatino / paclitaxel, aunque con resultados muy pobres.<sup>9</sup> Los datos de eficacia de este esquema de tratamiento, muestran resultados equivalentes tanto en primera como segunda línea, con una tasa de estabilización de enfermedad del 29%, respuesta parcial del 17% y una tasa de respuestas completas del 1,2%.<sup>10</sup>

- Como punto de reflexión, es importante manifestar que el mecanismo de acción de la inmunoterapia se basa en las acciones antineoplásicas indirectas a través del sistema inmunitario del paciente. Este efecto indirecto se puede reflejar en patrones de respuesta no descritos con otro tipo de terapias antineoplásicas, además de que la destrucción de las células tumorales produce la liberación de más neoantígenos relacionados con el tumor reactivando nuevamente el ciclo de la inmunidad contra el cáncer.<sup>11,12</sup> Por lo que cabe la posibilidad de que, en el caso de nuestro paciente, el tratamiento con quimioterapia tras nivolumab haya podido reactivar el ciclo de inmunidad gracias a la liberación de neoantígenos, permitiendo un efecto inmunomediado frente al cáncer asociado al tratamiento citotóxico directo de la quimioterapia.

- En definitiva, es importante identificar biomarcadores para poder entender aquellos mecanismos que predisponen a la eficacia tanto de la inmunoterapia como la quimioterapia o ambos en combinación. Con la intención de mejorar la selección de pacientes que puedan beneficiarse de este tipo de fármacos, y poder optimizar la secuencia de tratamiento para obtener el mayor beneficio posible.

## COMENTARIOS DEL TUTOR

Este caso pone de manifiesto la complejidad que envuelve a los pacientes tratados con inmunoterapia. A pesar de que la inmunoterapia basada en inhibidores de puntos de control inmunológico, como los agentes anti PD1, se encuentra plenamente establecida como tratamiento estándar en muchos escenarios terapéuticos, existen muchos interrogantes para los cuales no tenemos respuesta. Por lo que la toma de decisiones en muchas ocasiones se realiza de forma empírica y no tanto basada en la evidencia científica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Berrocal A, Hernando C. Nuevos paradigmas de valoración de respuesta y toxicidad con el uso de inmunoterapia. En: Avances en el tratamiento del melanoma. Valencia: Salvador Martín Algarra; 2016. pp. 223-241.
2. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711-23.
3. Schadendorf D, Ascierto PA, Haanen JBAG, Espinosa E, Demidov LV, Garbe C, et al. Efficacy and safety of nivolumab (NIVO) in patients with advanced melanoma (MEL) and poor prognostic factors who progressed on or after ipilimumab (IPI): Results from a phase II study (CheckMate 172). *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(15\_suppl):9524-.
4. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(4):375-84.
5. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N Engl J Med*. 2015;372(4):320-30.
6. Ascierto PA, Long GV, Robert C, Brady B, Dutriaux C, Di Giacomo AM, et al. Survival Outcomes in Patients With Previously Untreated BRAF Wild-Type Advanced Melanoma Treated With Nivolumab Therapy: Three-Year Follow-up of a Randomized Phase 3 Trial Nivolumab Monotherapy in Patients With Previously Untreated BRAF Wild-Type Advanced Melanoma Nivolumab Monotherapy in Patients With Previously Untreated BRAF Wild-Type Advanced Melanoma. *JAMA Oncology*. 2019;5(2):187-94.
7. Committee obotEG, Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*. 2017;28(suppl\_4):iv119-iv42.
8. Espinosa E, Márquez-Rodas I, Soria A, Berrocal A, Manzano JL, Gonzalez-Cao M, et al. Predictive factors of response to immunotherapy—a review from the Spanish Melanoma Group (GEM). *Ann Transl Med* 2017;5(19):389.
9. Rao RD, Holtan SG, Ingle JN, Croghan GA, Kottschade LA, Creagan ET, et al. Combination of paclitaxel and carboplatin as second-line therapy for patients with metastatic melanoma. *Cancer*. 2006;106(2):375-82.
10. Flaherty KT, Lee SJ, Zhao F, Schuchter LM, Flaherty L, Kefford R, et al. Phase III Trial of Carboplatin and Paclitaxel With or Without Sorafenib in Metastatic Melanoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(3):373-9.
11. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*. 2013;39(1):1-10.
12. Yan Y, Cao S, Liu X, Harrington SM, Bindeman WE, Adjei AA, et al. CX3CR1 identifies PD-1 therapy-responsive CD8+ T cells that withstand chemotherapy during cancer chemoimmunotherapy. *JCI insight*. 2018;3(8).