



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



FORO DE RESIDENTES

FR-Novedades en la terapia adyuvante del melanoma cutáneo avanzado



Good News on Adjuvant Therapy for Advanced Cutaneous Melanoma

D. Morgado-Carrasco*, F. Terc, S.S. Ertekin y L. Ferrandiz

Unidad de Melanoma, Departamento de Dermatología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

PALABRAS CLAVE

Melanoma;
Anti-PD1;
Terapia diana;
Dabrafenib;
Trametinib;
Nivolumab

KEYWORDS

Melanoma;
Anti-PD1;
Targeted therapy;
Dabrafenib;
Trametinib;
Nivolumab

Actualmente los fármacos aprobados como adyuvantes en el melanoma avanzado son: interferón, con una efectividad muy limitada, e ipilimumab, con una toxicidad importante y hasta un 1% de mortalidad asociada¹. La terapia diana (anti-BRAF, anti-MEK y sus combinaciones) (tabla) y la inmunoterapia con anticuerpos anti-PD1 han modificado el pronóstico del melanoma metastásico², pero hasta el momento no se tenía evidencia suficiente sobre su eficacia

en adyuvancia. Recientemente Long et al.³ han publicado los resultados de un ensayo clínico fase 3 doble ciego en pacientes con melanoma BRAF mutado estadios IIIA-C, comparando placebo (n=432) con terapia diana combinada vía oral (TDC) (n=438) con dabrafenib (anti-BRAF, 300 mg/día) y trametinib (anti-MEK, 2 mg/día) durante 12 meses. La mediana de seguimiento fue de 2,8 años, momento en que la TDC presentó un reducción del 53% del riesgo de recaídas comparada con placebo. La estimación a 3 años de la supervivencia libre de recaídas fue del 58% en el grupo de TDC versus 39% en el grupo placebo (HR: 0,47; IC 95%: 0,39-0,58; p<0,001). La tasa de supervivencia global estimada fue del 86 y 77%, respectivamente (HR: 0,57; IC 95%: 0,42-0,79; p=0,0006). La tasa de supervivencia libre de metástasis a distancia también fue superior con TDC. En el momento del análisis estadístico habían fallecido 60 pacientes con TDC (14%) y 93 (22%) en el grupo placebo. El porcentaje de efectos adversos graves fue del 36% con TDC (114 pacientes requirieron interrupción del tratamiento y uno falleció por neumonía) y del 10% con placebo.

Se han publicado también los resultados de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego fase 3 en pacientes con melanoma estadios IIIB-C y IV libre de enfermedad, comparando el anti-PD1 nivolumab (n=453) (3 mg/kg cada 2 semanas) e ipilimumab (n=453) (10 mg/kg cada 3 semanas, 4 dosis y luego cada 12 semanas). Ambos tratamientos se administraron durante 12 meses con un seguimiento mínimo de 18 meses. La tasa de supervivencia libre de recidiva (TSLR) a los 12 meses fue del 70,5% con nivolumab y del 60,8% con ipilimumab (HR: 0,65; IC 95%: 0,51-0,83; p<0,001). La superioridad de nivolumab frente

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: danielmorgado@yahoo.com.ar (D. Morgado-Carrasco).

Tabla Fármacos anti-BRAF y anti-MEK utilizados en el tratamiento del melanoma

Agente	Diana terapéutica	Mecanismo de acción	Efectos adversos	Aprobaciones por la FDA
Vemurafenib	Inhibidor del dominio mutado del gen BRAF en V600E	Inhibe la activación de la vía intracelular de las MAPK, responsable de la supervivencia y proliferación celular	Dermatológicos: rash, reacciones de fotosensibilidad, prurito, hiperqueratosis, xeroderma, xerosis, rash papular, eritrodisestesia palmoplantar, papilomas cutáneos, melanomas <i>de novo</i> , carcinomas basocelulares, carcinomas escamosos y queratoacantomas	- Melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600E (2011)
Dabrafenib	Inhibidor del dominio mutado de BRAF en V600E		Gastrointestinales: vómitos, diarrea, anorexia y aumento de GGT Neurológicos y musculoesqueléticos: cefalea, fatiga, artralgias, mialgias e insomnio Renales: aumento de creatinina sérica y nefritis intersticial Hematológicos: linfopenia y anemia Endocrino-metabólicos: hiperglicemia, hipofosfatemia, hiponatremia, hipoalbuminemia, hipokalemia e hiperkalemia Cardiovasculares: edema periférico, prolongación del QT, fibrilación auricular e hipotensión Respiratorios: tos Oftalmológicas: fotofobia, uveítis, ceguera y desprendimiento de retina	- Melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600E (2013)
Trametinib	Inhibidor específico de MEK1/MEK2	Inhibe a MEK, impidiendo la activación de la vía MAPK e inhibiendo la proliferación y supervivencia de las células mutadas	Dermatológicos: rash, reacciones acneiformes, eritrodisestesia palmo-plantar y fotosensibilidad Gastrointestinales: diarrea, estomatitis, dolor abdominal y alteración de pruebas hepáticas Neurológicos y musculoesqueléticos: cefalea, hemorragia intracraneal y rabdomiólisis Endocrino-metabólicos: hipoalbuminemia, hiperglicemia, hipokalemia, hiponatremia, hipofosfemia e hipocalcemia Renales: aumento de creatininemia Hematológicos: linfedema, anemia y hemorragias	- Melanoma irresecable o melanoma metastásico con mutación BRAF V600E o V600K (2013) - Melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600E o V600K en combinación con dabrafenib (2017) ^a
Cobimetinib	Inhibidor específico de MEK1/MEK2		Cardiovasculares: hipertensión, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca y bradicardia Respiratorios: neumonía	- Melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600E o V600K en combinación con vemurafenib (2015) [*]

Fuente: Luke et al.² y Carlos et al.⁴.

FDA: Food and Drug Administration; GGT: gamma glutamil transferasa; MAPK: mitogen-activated protein kinase; MEK, MAPK extracelular signal-regulated kinase.

^a La terapia diana combinada anti-BRAF-anti-MEK (vemurafenib-cobimetinib, dabrafenib-trametinib) presenta mayores respuestas terapéuticas y significativamente menos efectos secundarios que los anti-BRAF o anti-MEK en monoterapia^{2,4}.

a ipilimumab se observó en prácticamente todos los subgrupos analizados, incluyendo aquellos con expresión de PD-1 < 5% (TSLR del 64,3 y 53,7%, respectivamente), estadios IIIB-C (TSLR del 72,3 y 61,6%, respectivamente), tumores ulcerados, afectación ganglionar macro o microscópica y en tumores con o sin mutaciones BRAF. La tasa de efectos adversos graves (grados 3 o 4) fue del 14,4% con nivolumab y del 45,9% con ipilimumab, y hubo 2 muertes (por aplasia medular y colitis) secundarias al tratamiento con este último⁵.

Los resultados presentados en estos ensayos clínicos demuestran un incremento significativo de la supervivencia libre de enfermedad en los pacientes con melanoma avanzado tratados con TDC o nivolumab, con una toxicidad asociada que podría considerarse aceptable si estos resultados son finalmente reproducibles a largo plazo.

Estamos viviendo una época de grandes cambios en el manejo del melanoma y es fundamental para los dermatólogos familiarizarse con estos nuevos fármacos, sus indicaciones y sus efectos adversos.

Bibliografía

1. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): A randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:522–30.
2. Luke JJ, Flaherty KT, Ribas A, Long GV. Targeted agents and immunotherapies: Optimizing outcomes in melanoma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14:463–82.
3. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377:1813–23.
4. Carlos G, Anforth R, Clements A, Menzies AM, Carlino MS, Chou S, et al. Cutaneous Toxic Effects of BRAF Inhibitors Alone and in Combination With MEK Inhibitors for Metastatic Melanoma. *JAMA Dermatol.* 2015;151:1103–9.
5. Weber J, Mandala M, del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377:1824–35.