

Avances en el manejo del melanoma avanzado



Margarita Majem Tarruella

Médico adjunto. Servicio de Oncología Médica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

El melanoma es el tumor cutáneo que causa una mayor mortalidad. Se estima que en España se diagnostican 6,4 casos por 100 000 habitantes/año. Gracias a la llegada de nuevos tratamientos como la terapia combinada con inhibidores de BRAF e inhibidores de MEK y los inhibidores de los puntos de control inmunitario, el melanoma es uno de los tumores donde más se ha mejorado el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes.

La mutación de *BRAF* V600 está presente en, aproximadamente, la mitad de los pacientes con melanoma cutáneo. Esta mutación produce una activación constitutiva de la vía de las MAPK (del inglés, *mitogen-activated protein kinase*). Para los pacientes con esta mutación, el desarrollo de terapias dirigidas contra la mutación de *BRAF* V600 (**inhibidores de la tirosina-cinasa de BRAF [BRAf-TKI]**) supuso un gran avance en pacientes con melanoma diseminado. Inicialmente, estos pacientes se trataban con BRAf-TKI en monoterapia, consiguiendo una mejoría en la supervivencia global y con una tolerancia aceptable. Sin embargo, posteriormente, se desarrollaron los **inhibidores de la tirosina-cinasa de MEK (MEK-TKI)**, una diana implicada también en la vía de las MAPK. **Ambos tienen la ventaja de ser tratamientos de administración por vía oral, y se demostró que el tratamiento combinado de estos dos fármacos mejoraba la eficacia, obteniendo un efecto rápido y alta tasa de respuesta y control de la enfermedad —incluso en pacientes con metás-**

tasis cerebrales sintomáticas—, y eficacia sostenida a largo plazo, pero, además, **disminuía su toxicidad aguda, siendo además reversible con la reducción o suspensión del tratamiento**. Actualmente, disponemos de tres combinaciones de BRAf-TKI y MEK-TKI: encorafenib-binimetinib, dabrafenib-trametinib y cobimetinib-binimetinib. La tabla 1 muestra los resultados de eficacia y las principales toxicidades de estas combinaciones notificadas en los ensayos clínicos pivotaes¹⁻⁶. Estos tres esquemas no se han comparado entre ellos, y tienen una eficacia similar, si bien, difieren en el perfil de toxicidad.

Por otro lado, los **inhibidores de los puntos de control inmunitario** se han consolidado como una estrategia fundamental para el tratamiento de los pacientes con melanoma avanzado independientemente del estado de *BRAF*. Fármacos como los **inhibidores de la proteína PD-1** (del inglés, *programmed cell death protein 1*) —nivolumab y pembrolizumab— **en monoterapia o en combinación con los inhibidores del antígeno 4 de los linfocitos T citotóxicos** (CTLA-4; del inglés, *cytotoxic T-lymphocyte antigen 4*) —ipilimumab— han demostrado **respuestas duraderas en pacientes con melanoma avanzado**. Recientemente, otras combinaciones de nivolumab con relatlimab —anticuerpos contra la inmunoglobulina de los linfocitos T y dominio ITIM (anti-TIGIT; del inglés, *T cell immunoglobulin and ITIM domain*)— también han demostrado su eficacia en estos pacientes (tabla 2).

TABLA 1. Resultados de eficacia y toxicidad de las combinaciones de los inhibidores de la tirosina-cinasa de BRAF (BRAf-TKI) y de MEK (MEK-TKI)¹⁻⁶

	Dabrafenib + trametinib ¹		Vemurafenib + cobimetinib ²	Encorafenib + binimetinib ³
Tasa de respuesta, %	68		70	76
Tasa de control de la enfermedad, %	91		93	93
Mediana de SLP, meses	11,1		12,6	14,9
Mediana de SG, meses	25,9		22,5	33,6
Toxicidad, % de todos los grados/% de grado ≥ 3	COMBI-D ⁴	COMBI-V ⁵	co-BRIM ⁶	COLUMBUS ³
Pirexia	63/5	53/4	26/2	20/4
Fotosensibilidad	--	4/0	28/2	4/0,5
Náuseas	40/1	35/<1	40/1	44/2
Artralgias	28/1	24/1	32/2	29/1
Elevación de la ALT	15/4	--	23/11	13/6 ⁵
Hiperqueratosis	6/0	4/0	10/0	15/0,5
Eritrodisestesia palmoplantar	6/<1	4/0	--	7/0
Carcinoma escamoso cutáneo	3/3	1/1	2/2	4/0
Descenso de la FEVI	4/1	8/4	8/1	8/2

ALT: alanina-transaminasa; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión.

TABLA 2. Datos de eficacia y toxicidad de los principales estudios pivotaes de los inhibidores de los puntos de control inmunitario⁷⁻⁹

	Pembrolizumab ⁷	Nivolumab ⁸	Nivolumab + ipilimumab ⁸	Nivolumab + relatlimab ⁹
Tasa de respuesta, %	42 (38,1-46,5)	45 (39-51)	58 (por investigador)	44 (BICR)
Mediana de SG, meses	32,7 (24,5-41,6)	36,9 (28,2-58,7)	72,1 (38,2-NR)	NR
Mediana de SLP, meses	8,4 (6,6-11,3)	6,9 (5,1-10,2)	11,5 (8,9-20,0)	10,2
Efectos adversos, %	80	87	96	85
Efectos adversos de grado 3-4, %	14	24	59	22

BICR: revisión central independiente ciega (del inglés, *blinded independent central review*); NR: no reportado; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión.

Se ha demostrado que la inmunoterapia es eficaz en pacientes con metástasis cerebrales asintomáticas o tratadas, siendo en este escenario la combinación de ipilimumab y nivolumab el tratamiento de elección, aunque no se recomienda para pacientes con metástasis cerebrales sintomáticas.

A diferencia de los inhibidores de BRAF-MEK, **la inmunoterapia suele producir una respuesta más tardía, con menores tasas de respuesta, y causa una toxicidad inmunomediada que puede ser crónica y, en ocasiones, irreversible.** Esta toxicidad presenta mayor frecuencia y gravedad con las combinaciones de inhibidores de los puntos de control inmunitario.

Actualmente, no disponemos de resultados de estudios aleatorizados que nos ayuden a determinar cuál es la mejor estrategia en pacientes con melanoma avanzado y mutación de *BRAF*, aunque, **en pacientes con mutación de *BRAF* sintomáticos y/o que precisen una respuesta rápida, actualmente, se recomienda el uso de una combinación de BRAF-TKI y MEK-TKI.**

BIBLIOGRAFÍA

1. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, et al. Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2019;381(7):626-36.
2. Ascierto PA, Dréno B, Larkin J, Ribas A, Liskay G, Maio M, et al. 5-year outcomes with cobimetinib plus vemurafenib in BRAFV600 mutation-positive advanced melanoma: extended follow-up of the coBRIM Study. *Clin Cancer Res.* 2021;27(19):5225-35.
3. 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;126(2020):33-44.
4. 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(19):1813-23.
5. 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;372(1):30-9.
6. 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;371(20):1867-76.
7. Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019;20(9):1239-51.
8. Larkin J, Chiarion-Sileni V, González R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015;373(1):23-34.
9. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, Ascierto PA, Matamala L, Castillo Gutiérrez E, et al.; RELATIVITY-047 Investigators. Relatlimab and nivolumab versus nivolumab in untreated advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2022;386(1):24-34.