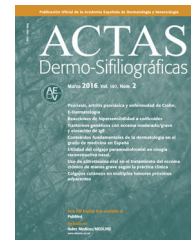




ACTAS Derma-Sifiliográficas

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.