

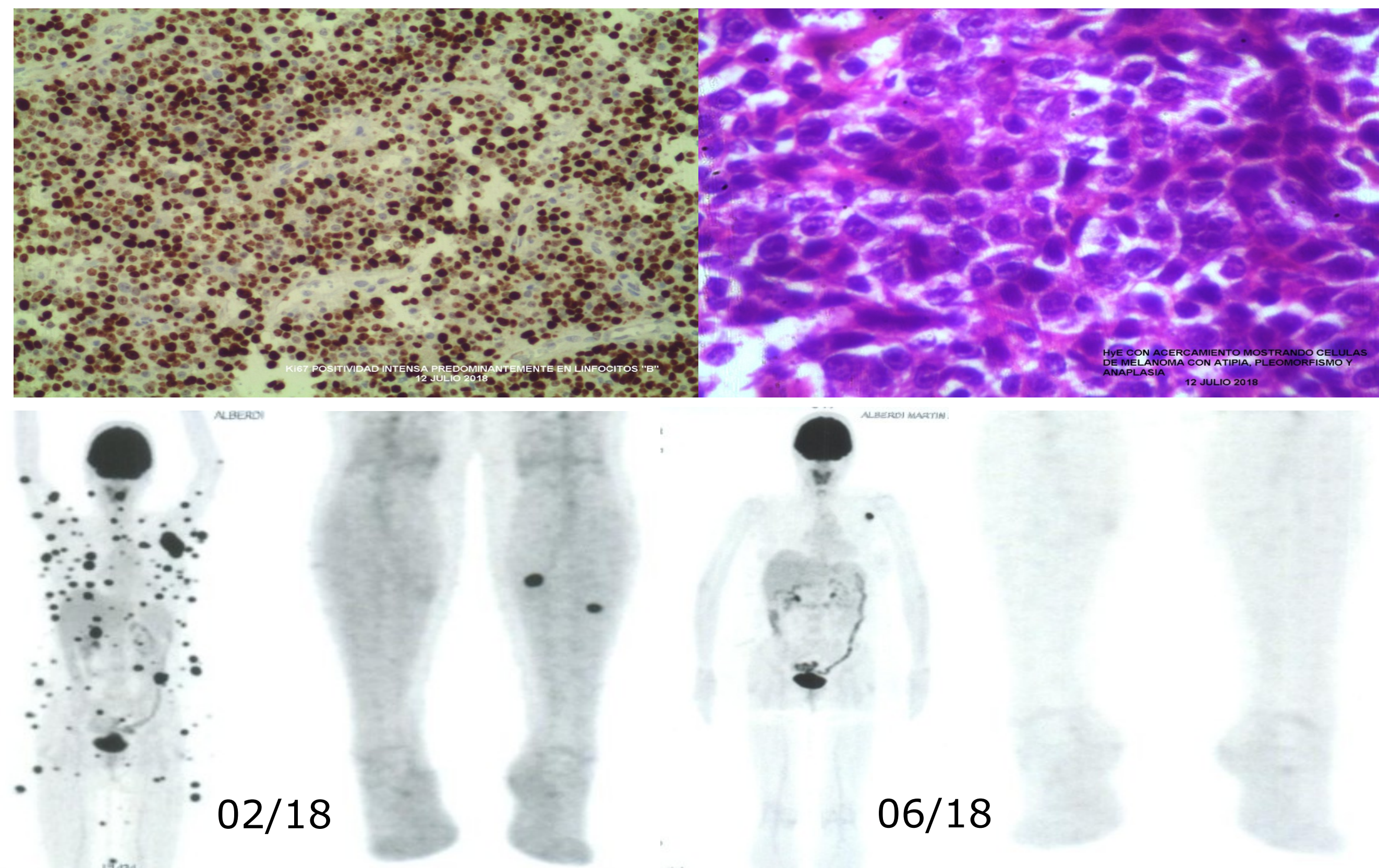
# Melanoma metastásico en tratamiento con pembrolizumab

Tapia Marín Marina Walezka, Llantada López Anabella Rosalía, López Velasco Marco Antonio, Gutiérrez Mota Guadalupe Montserrat, Ramírez Padilla Felipe de Jesús, Melhado Orellana Oscar Armando, Castillo Chiquete Ramsés Alberto, Morgan Villela Gilberto.

**BACKGROUND** A pesar de los avances, el melanoma metastásico todavía se asocia con un mal pronóstico y una media de supervivencia de 6-12 meses <sup>(1, 2)</sup>. La incidencia del melanoma está aumentando más rápidamente que en cualquier otro tumor sólido. Ipilimumab demostró una mejoría en la supervivencia general <sup>(1)</sup>. Sin embargo, mientras que el 70% de los pacientes con melanoma metastásico responde a la terapia inicialmente, la mayoría finalmente desarrolla resistencia al tratamiento <sup>(3)</sup>. El pembrolizumab y el nivolumab inhiben la molécula de muerte programada, la interacción entre PDL1 expresada en células tumorales y el PD1 expresada en células inmunitarias induce la apoptosis de células T y conduce a un estado inmunosuprimido que permite el crecimiento tumoral. Por lo tanto, el bloqueo del eje PD1/PDL1 es una estrategia terapéutica efectiva en el melanoma <sup>(2, 4, 8, 10, 12, 13, 14)</sup>. Estos dos anticuerpos monoclonales han sido aprobados para el manejo de melanoma avanzado con BRAFv600 mutado, que hayan recibido tratamiento con inhibidores BRAF o MEK y/o que hayan desarrollado resistencia al ipilimumab <sup>(5)</sup> y se ha observado una respuesta en tratamientos a largo plazo con menor incidencias de recaídas o progresión tumoral <sup>(6 y 8)</sup>, menos toxicidad y se ha registrado una sobrevida a dos años en un 55% de los pacientes con melanoma metastásico que inicia con pembrolizumab. También se han propuesto terapias combinadas de Ipilimumab y pembrolizumab, observando un aumento de respuesta anti-tumoral, sin embargo sigue en estudio. <sup>(7, 8)</sup>

**CASO CLÍNICO** Mujer de 60 años, sin antecedentes familiares de relevancia, no tabaquismo, no alcoholismo, no diabética ni hipertensa y sin exposición a radiación no ionizante de forma crónica. En enero del 2013 se realiza resección no oncológica y sin evaluación histopatológica de lesión macular de bordes irregulares en brazo izquierdo. En junio del mismo año aparece nueva lesión en herida quirúrgica de aspecto violáceo, la cual es llevada a resección no oncológica, de la cual patología reporta melanoma maligno Breslow 8. Se realiza ampliación de márgenes con disección ganglionar axilar con reporte negativo a malignidad. Se consideró no candidata a adyuvancia. Cursa con un PLE de 55 meses.

En enero del 2018 presenta lesiones nodulares hiperpigmentadas en piel y crecimiento ganglionar axilar izquierdo. Se solicita PET-CT 14/02/18 el cual reporta: actividad tumoral en nódulos subcutáneos en toda la economía así como en mediastino, riñón derecho y correa parietocólica izquierda y lesiones intramusculares en la pantorrilla izquierda. Se realiza biopsia de melanide la cual reporta melanoma metastásico, se envía a realización de panel mutacional para BRAF, reportándose negativo. Se decide iniciar manejo con pembrolizumab 2 mg/kg, tratamiento con 6 ciclos. PET-CT 20/06/18 reporta desaparecieron lesión en orofaringe, mediastino, riñón, abdomen y subcutáneos, persiste conglomerado axila izquierda. Por estos resultados se decide continuar con tratamiento y se envía a cirugía oncológica para disección ganglionar. El plan es completar al menos un año de tratamiento. El día 12/07/18 se realiza linfadenectomía axilar izquierda con RHP de metástasis de melanoma maligno con importante infiltrado de linfocitos B, reportando Ki67 80%.



07/18

**DISCUSIÓN** El pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal altamente selectivo contra PD1 que permite que las células cancerosas sean más vulnerables ante el ataque del sistema inmune <sup>(13)</sup>. Actúa como anticuerpo, inhibiendo la regulación negativa de las respuestas de los efectores de células T. Pembrolizumab puede, por lo tanto, potenciar el reconocimiento inmunitario de las células de melanoma a través de la reactivación de una respuesta inmune previamente bloqueada <sup>(2)</sup>. Esta indicado principalmente en enfermedades en estadios avanzados III y IV, irresecables, <sup>(4,5)</sup> así como se presentó nuestra paciente.

Se han visto resultados de remisión a enfermedad metastásica en un tiempo de 24 semanas de hasta un 12% y 19% en 6 meses <sup>(6)</sup>, el tiempo que se observa en los estudios de nuestra paciente es aún menor (16 semanas) y con una remisión completa en estudios de imagen y clínica. Los cambios encontrados a nivel tisular, no han sido reportados en otras series, y se requiere de mayor estudio para evaluar el impacto de estos cambios en la respuesta al tratamiento. <sup>(4, 6, 7, 17)</sup>.

**CONCLUSIÓN** El tratamiento del melanoma, depende, en gran medida del estado mutacional y el estadio de la enfermedad. Los anticuerpos anti-PD1 han surgido como fármacos innovadores en el tratamiento de melanoma con altas tasas de respuesta y esta siendo duradera. Pembrolizumab en comparación con ipilimumab prolongó la supervivencia libre de progresión y general con menos eventos tóxicos de alto grado en pacientes con melanoma avanzado <sup>(12)</sup>. Actualmente se están llevando a cabo protocolos donde investigadores intentarán combinar pembrolizumab con otros tratamientos, como terapias dirigidas, quimioterapia y radiación, para aumentar las tasas de respuesta <sup>(16)</sup> y se espera resultados prometedores en los tratamientos de combinación con inmunoterapia. La infiltración de células T CD8 +, la tinción de PDL1 y la presencia de otros inhibidores se están estudiando para ayudar a la elección del uso de terapia combinada o monoterapia <sup>(13)</sup>. También se deben tener en consideración las complicaciones que este medicamento ha presentado en la experiencia que se le ha dado y valorar probables efectos adversos que han sido ya documentados con otros CPI como el ipilimumab.

<sup>(1)</sup> Schadendorf, D., Fisher, D., Garbe, C., Gershenwald, J., Grob, J., Halpern, A., Herlyn, M., Marchetti, M., McArthur, G., Ribas, A., Roesch, A. and Hauschild, A. (2015). Melanoma. *Nature Reviews Disease Primers*, p.15003. <sup>(2)</sup> Tan, M. and Quintal, L. (2015). Pembrolizumab: a novel antiprogrammed death 1 (PD-1) monoclonal antibody for treatment of metastatic melanoma. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 40(5), pp.504-507. <sup>(3)</sup> Kumar, S. and McNeil, C. (2015). Pembrolizumab for the treatment of melanoma. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 8(5), pp.515-527. <sup>(4)</sup> Hamid O, Puzanov I, Dummer R, Schachter J, Daud A, Schadendorf D et al. Final overall survival for KEYNOTE-002: pembrolizumab (pembro) versus investigator-choice chemotherapy (chemo) for ipilimumab (ipi)-refractory melanoma. *Annals of Oncology*. 2016;27(suppl. 6). <sup>(5)</sup> Robert C, Schachter J, Long G, Arance A, Grob J, Mortier L et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(26):2521-2532. <sup>(6)</sup> Robert C, Ribas A, Wolchok J, Hodi F, Hamid O, Kefford R et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *The Lancet*. 2014;384(9948):1109-1117. <sup>(7)</sup> S. Lugowska I, Teterycz P, Rutkowski P. Immunotherapy of melanoma. *Współczesna Onkologia*. 2018;2018(1):61-67. <sup>(8)</sup> Albertini M. The age of enlightenment in melanoma immunotherapy. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2018;6(1). <sup>(9)</sup> Adam, D. and Rajakulendran, T. (2015). Spotlight on pembrolizumab in the treatment of advanced melanoma. *Drug Design, Development and Therapy*, p.2883. <sup>(10)</sup> Mavrikakis, E., Cornelius, L., Bowen, G., Phan, T., Patel, F., Fitzmaurice, S., He, Y., Burrall, B., Duong, C., Kloxin, A., Sultani, H., Wilken, R., Martinez, S. and Patel, F. (2015). Metastatic Melanoma – A Review of Current and Future Treatment Options. *Acta Dermato Venereologica*, 95(5), pp.516-524. <sup>(11)</sup> Hersey, P. and Gowrishankar, K. (2015). Pembrolizumab joins the anti-PD-1 armamentarium in the treatment of melanoma. *Future Oncology*, 11(1), pp.133-140. <sup>(12)</sup> Robert, C., Schachter, J., Long, G., Arance, A., Grob, J., Mortier, L., Daud, A., Carlino, M., McNeil, C., Lotem, M., Larkin, J., Lorigan, P., Neyns, B., Blank, C., Hamid, O., Mateus, C., Shapira-Frommer, R., Kosh, M., Zhou, H., Ibrahim, N., Ebbinghaus, S. and Ribas, A. (2015). Pembrolizumab versus ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine*, 372(26), pp.2521-2532. <sup>(13)</sup> Khoja, L., Butler, M., Kang, S., Ebbinghaus, S. and Joshua, A. (2015). Pembrolizumab. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 3(1). <sup>(14)</sup> Martin-Liberal, J., Kordabacheh, T. and Larkin, J. (2015). Safety of pembrolizumab for the treatment of melanoma. *Expert Opinion on Drug Safety*, 14(6), pp.957-964. <sup>(15)</sup> Läubli, H., Balmelli, C., Bossard, M., Pfister, O., Glatz, K. and Zippelius, A. (2015). Acute heart failure due to autoimmune myocarditis under pembrolizumab treatment for metastatic melanoma. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 3(1). <sup>(16)</sup> Pembrolizumab Superior to Ipilimumab in Melanoma. (2015). *Cancer Discovery*, 5(6), pp.568-568. <sup>(17)</sup> Wolchok J, Hoos A, O'Day S, Weber J, Hamid O, Lebbe C et al. Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors: Immune-Related Response Criteria. *Clinical Cancer Research*. 2009;15(23):7412-7420. .