

KEYTRUDA[®]
(pembrolizumab) Solución para
Infusión 100 mg

TRATAMIENTO
DEL MELANOMA AVANZADO:
**Experiencia en el uso
de Pembrolizumab
a largo plazo**





Sumario

INMUNOTERAPIA DEL MELANOMA AVANZADO O METASTÁSICO EN DISTINTAS LOCALIZACIONES

- **Tratamiento de un paciente con compromiso pulmonar**
Dr. Rodolfo Ávila - Especialista en Oncología clínica. Hospital Privado Universitario de Córdoba. **5**
- **Melanoma primario oculto locorregionalmente avanzado: rescate quirúrgico luego de la mono-inmunoterapia**
Dr. Andrés Guercovich - Oncólogo clínico en el Centro Oncológico Integral (COI), Neuquén. **7**
- **Melanoma de mucosas avanzado**
Dr. Guillermo Martín Roa - Director Médico del Centro Oncológico del Nordeste (CONEA). Resistencia, Chaco. **9**

TRATAMIENTO DEL MELANOMA AVANZADO DURANTE LA PANDEMIA POR COVID-19

- **Inmunoterapia y COVID-19: un desafío actual**
Dr. Christian Sebastián Fuentes - Oncólogo (Servicio de Oncología Clínica, Hospital de Oncología Marie Curie, CABA) **11**
- **Inmunoterapia en Melanoma Avanzado: Respuesta prolongada y aparición de segundos tumores**
Dra. Viviana Elizabeth Leiva - Oncóloga (Servicio de Oncología Clínica, Hospital Luis Lagomaggiore, Mendoza; Centro Oncológico de Integración Regional [COIR], Mendoza). **12**
- **Pembrolizumab: una excelente opción en pandemia**
Dra. Verónica Vilchez Oncóloga. CEMENER (Centro de Medicina Nuclear de Entre Ríos) **14**

BENEFICIOS SOSTENIDOS CON LA TERAPIA CON PEMBROLIZUMAB

- **Supervivencia prolongada con monoterapia Anti PD-1 en un paciente con melanoma con compromiso del sistema nervioso central**
Dr. Ignacio Jerez - Oncología Clínica - Sanatorio Allende, Córdoba. **16**
- **Pembrolizumab a largo plazo en el tratamiento del melanoma desmoplásico avanzado**
Dra. Gabriela Gatica - Médica oncóloga, Hospital Alemán, Ciudad de Buenos Aires. **18**
- **Beneficios sostenidos con la monoterapia con Anti PD-1 en el melanoma metastásico**
Dra. Luciana Bella Quero - Oncóloga clínica, Hospital Británico de Buenos Aires. **20**

BENEFICIO A LARGO PLAZO CON MONO-INMUNOTERAPIA

- **Eficacia y seguridad de pembrolizumab en una paciente con metástasis de melanoma en el tubo digestivo**

Dra. Gabriela Calafell - Oncóloga clínica del Instituto de Oncología, Sanatorio San Gerónimo Santa Fe, Argentina.

22

- **Experiencia con pembrolizumab en el tratamiento del melanoma avanzado a largo plazo**

Dra. Anabella Llanos - Médica oncóloga, Unidad de Sarcoma y Melanoma del Instituto de oncología "Ángel H. Roffo", Universidad de Buenos Aires, Argentina.

23

- **Inmunoterapia del melanoma avanzado en un paciente con enfermedad autoinmune previa**

Dra. Yanina Pflüger - Médica oncóloga. Jefa del Servicio de Melanoma y Sarcoma del Instituto Alexander Fleming, Buenos Aires, Argentina.

25

Tratamiento de un paciente con melanoma cutáneo y compromiso pulmonar

Dr. Rodolfo Agustín Ávila

Especialista en Oncología clínica, Hospital Privado Universitario de Córdoba.



ANTECEDENTES PERSONALES:

- Paciente de sexo masculino, de 44 años de edad
- Fototipo de piel: II-III



SITUACIÓN INICIAL:

Octubre de 2018:

- Consulta por una lesión tumoral eritematosa de aparición reciente y consistencia firme, en la región pectoral izquierda, de 6 mm de diámetro máximo. Se efectúa extirpación por *losange*.
- Anatomía patológica: melanoma maligno nodular, fase de crecimiento predominantemente vertical. Breslow 1,8 mm: ulcerado, nivel de Clark IV, mitosis 2/mm². Márgenes libres, el más cercano a 2,2 mm.
- Estadío: pT2b pNx Mx (AJCC, 8^{va} edición)

Noviembre de 2018:

- La tomografía computada (TC) de tórax, abdomen y pelvis no evidencia lesiones focales relacionadas con el tumor primitivo (Figura 1).
- LDH: 256 U/litro (rango normal: 256-460 U/litro).

Diciembre de 2018:

- Se realiza ampliación de los márgenes de cicatriz del melanoma.
- Linfocentellografía para detección de ganglio centinela: no se observa migración linfática del radiotrazador; no se identifica trayecto linfático ni estaciones ganglionares (Figura 2).

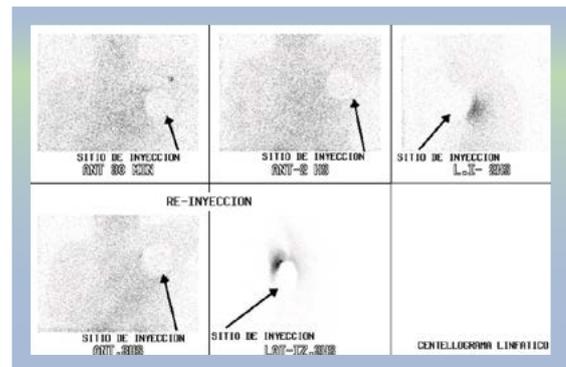


Figura 2. Linfocentellograma: tras la inyección y la reinyección del radiotrazador no se observa migración linfática ni se identifican trayectos linfáticos ni estaciones ganglionares.

- Ecografía de partes blandas: en la axila izquierda se objetiva pequeño ganglio de aspecto inespecífico de 17 mm de diámetro, sin lesiones nodulares sospechosas.
- Luego de discutir el caso en equipo y con el paciente, se propone el seguimiento clínico y con imágenes de las regiones ganglionares.

Abril de 2019:

- Ecografía axilar Izquierda: presencia **de estructuras ganglionares aumentadas** de tamaño (26 x 15 mm), al menos dos de ellas con engrosamiento excéntrico de la cortical (5 mm)

Mayo de 2019:

- PET/TC: aumento de captación a nivel axilar izquierdo, sin evidencia de enfermedad a distancia.

Junio de 2019:

- Se efectúa linfadenectomía axilar izquierda: 1 de 16 ganglios presenta metástasis de melanoma (S-100 positivo, Melan A positivo, BRAF: *wild-type*)
- TC de tórax, abdomen y pelvis: sin lesiones ocupantes de espacio ni adenopatías secundarias.

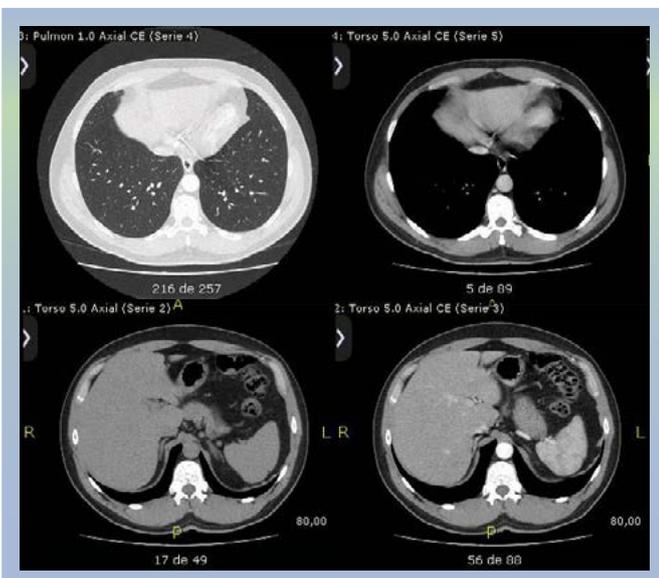


Figura 1. TC de tórax, abdomen y pelvis sin lesiones secundarias



TRATAMIENTO:

Julio de 2019:

- Se ofrece adyuvancia con inmunoterapia, pero el paciente decide continuar solo con seguimiento clínico.

Octubre de 2019:

- TC de tórax, abdomen y pelvis: sin alteraciones morfológicas significativas ni lesiones ocupantes de espacio, de tipo secundario.

Marzo de 2020:

- TC de tórax, abdomen y pelvis: **nódulos pulmonares de tipo secundarios** no evidenciados en estudios previos (Figura 3)

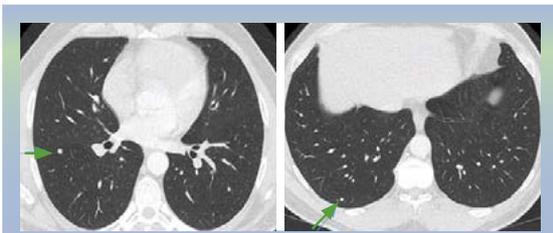


Figura 3. TC con imágenes nodulares pulmonares

Abril de 2020:

- Ante la presencia de recidiva pulmonar, se inicia pembrolizumab 200 mg cada 21 días.

Junio de 2020:

- TC de control: reducción volumétrica significativa de algunas de las lesiones pulmonares secundarias en seguimiento y desaparición de otras. No se evidencian otras lesiones relacionadas con el primitivo (Figura 4).

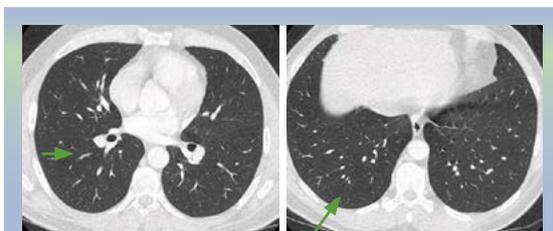


Figura 4. Reducción de las lesiones torácicas

Octubre de 2020:

- Como eventos adversos se describen hipotiroidismo (TSH 42,50 uU/ml) y vitiligo en las manos y el rostro.

Enero de 2021:

- TC: **respuesta completa de los nódulos en seguimiento.** Persisten algunos micronódulos casi imperceptibles e inespecíficos en el lóbulo inferior derecho.

Junio de 2021:

- TC: continúa con la presencia de micronódulos, sin cambios con respecto a la TC previa.

Julio de 2021:

- Se suspende transitoriamente la aplicación de pembrolizumab por intercurencia infecciosa (COVID-19 con neumopatía intersticial aguda en parches con patrón típico; índice de severidad: leve) (Figura 5). El paciente suspende una aplicación de pembrolizumab, y luego del alta por COVID-19, retoma el tratamiento.

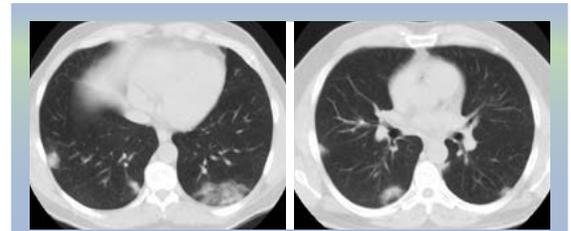


Figura 5. Intercurrencia: neumonía intersticial aguda (COVID-19)

Septiembre de 2021:

- Paciente continúa con pembrolizumab, en respuesta completa por imágenes, sin evidenciar los micronódulos descritos en la TC previa.



¿POR QUÉ ELEGÍ PEMBROLIZUMAB?

En un paciente con melanoma con BRAF *wild type* y enfermedad menos agresiva, como el caso en cuestión, en general inicio el tratamiento con un inhibidor de PD-1 de agente único como alternativa más adecuada.

Pembrolizumab mejoró la supervivencia global (SG) en los pacientes con enfermedad con BRAF *wild type*. El ensayo aleatorizado en fase III KEYNOTE-006 incluyó 525 pacientes con enfermedad BRAF *wild type*. En comparación con ipilimumab, el pembrolizumab mejoró las tasas de respuesta objetiva (42 % frente a 17 %) y la SG (mediana de 32.7 meses frente a 15.9 meses; *hazard ratio*: 0,73; intervalo de confianza del 95 %: 0.61 - 0.88), con una mediana de seguimiento de aproximadamente 5 años.¹

Otros datos también han demostrado la actividad de pembrolizumab en los pacientes con enfermedad sin tratamiento previo, independientemente del estado de BRAF.¹

El hecho de poder administrar pembrolizumab por vía intravenosa en dosis de 200 mg cada tres semanas o 400 mg cada seis semanas nos da opciones más cómodas para el paciente, sin perjuicio de la respuesta al tratamiento.

Referencias 1. Robert C, Ribas A, Schachter J, *et al.* Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multi-centre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019; 20(9):1239-1251.

Abreviaturas: LDH: lactato deshidrogenasa; PET: tomografía por emisión de positrones; SG: supervivencia global; TC: tomografía computada

Melanoma primario oculto locorregionalmente avanzado: rescate quirúrgico luego de la mono-inmunoterapia

Dr. Andrés Guercovich

Oncólogo clínico en el Centro Oncológico Integral (COI), Neuquén.



ANTECEDENTES PERSONALES:

- Paciente de sexo masculino, 80 años de edad.
- Se encuentra en vigilancia activa por una lesión renal izquierda de 3 cm desde 2015.
- Sin otros antecedentes relevantes personales ni familiares.



SITUACIÓN INICIAL:

Octubre de 2017:

- Consulta por conglomerado axilar izquierdo (Figura 1). Se realiza resección.
 - ▶ Anatomía patológica: conglomerado adenopático de 10 cm con infiltración por células con pigmento melánico.
 - ▶ Inmunohistoquímica: S100, HMH45 y vimentina positivos, compatible con metástasis de melanoma.



Figura 1. Masa axilar al momento de la consulta

- Dermatoscopia: sin hallazgos relevantes.
- Laboratorio: LDH normal.
- Resonancia magnética (RMN) de sistema nervioso central: normal.
- PET/TC: múltiples adenopatías axilares, retropectorales, supraclaviculares e infraclaviculares.
- Es evaluado por el servicio de cirugía y se descarta la posibilidad quirúrgica.



TRATAMIENTO:

Febrero de 2018:

- Inicia tratamiento con pembrolizumab (200 mg en dosis fija cada 21 días). Posteriormente, se recibe informe de mutación BRAF v600E.
- Se observa adecuada tolerancia al tratamiento. Presenta vitiligo, hipotiroidismo subclínico que requirió reemplazo hormonal, rash cutáneo grado 1, diarrea grado 1 (manejo sintomático) y elevación de las transaminasas de grado 2 con requerimiento de suspensión del tratamiento por 2 meses.

Diciembre de 2018:

- El paciente presenta respuesta al tratamiento confirmada por PET (Figura 2).

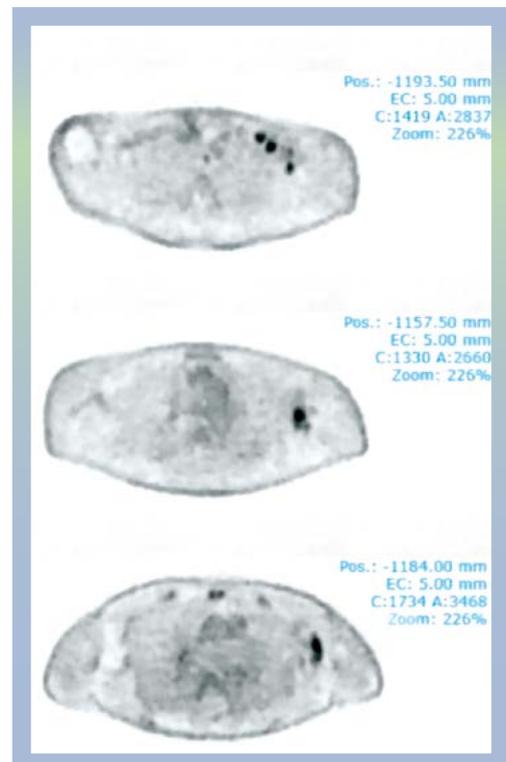


Figura 2. PET al inicio del tratamiento (A y B) y a los 12 meses de terapia con pembrolizumab

- Durante el periodo de suspensión por toxicidad se verifica aumento de tamaño de las adenopatías axilares. Se reinicia el pembrolizumab con enfermedad estable (aumentos y reducciones leves del tamaño de las adenopatías por evaluación clínica y por TC) (Figura 3).

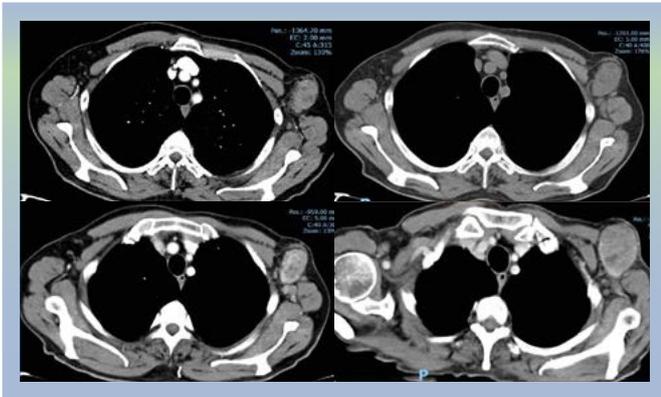


Figura 3. Evolución de la TC durante el tratamiento

○ Abril de 2020:

- Completa 2 años de tratamiento, se estadifica y se decide realizar rescate quirúrgico de la lesión axilar (único sitio evidenciable de enfermedad).
- Se realiza nuevo vaciamiento axilar. Anatomía patológica: 12 ganglios axilares izquierdos, 2 de ellos con metástasis masivas de melanoma amelanótico y extensa necrosis.
- El paciente evoluciona favorablemente, sin complicaciones perioperatorias.
- Se decide en ateneo multidisciplinario no realizar radioterapia adyuvante y suspender el pembrolizumab por haber completado los 2 años.

○ Abril de 2021:

- Persiste sin evidencia de enfermedad ni linfedema postoperatorio al año de la cirugía.



¿POR QUÉ ELEGÍ PEMBROLIZUMAB?

En la actualidad, el tratamiento de primera línea en un paciente con melanoma estadio IV sin la mutación de BRAF es la inmunoterapia (monoterapia con anti PD-1¹⁻² o combinada con un anti CTLA-4³). Para los pacientes con mutación BRAF, se suma a las opciones la terapia combinada con doble bloqueo iBRAF + iMEK.⁴ Para tomar la decisión entre estas opciones, considero importantes factores como el volumen de enfermedad, la necesidad de respuesta, la cobertura a los tratamientos, las características de los pacientes (antecedentes de enfermedad autoinmune, estado general, acceso al sistema de salud) y sus preferencias individuales. En este caso, la edad del paciente, la LDH normal y el bajo volumen de enfermedad inclinaron mi elección hacia la monoinmunoterapia. De acuerdo a algunos estudios de evaluación de respuesta a la inmunoterapia, sabemos que la respuesta radiológica subestima el porcentaje de respuesta patológica,⁵ tal como ocurrió con nuestro paciente. La posibilidad del rescate (quirúrgico o con radioterapia) de la enfermedad residual de bajo volumen o con oligoprogesión son opciones razonables que podrían generar grandes beneficios para los pacientes. El caso descrito presentó respuesta inicial con toxicidad manejable y excelente calidad de vida; luego de 2 años de tratamiento accedió al rescate quirúrgico de la enfermedad, permaneciendo en seguimiento sin evidencia de progresión y sin tratamiento activo a los 12 meses del rescate quirúrgico.

Referencias: 1. Robert C, Schachter J, Long GV, *et al*; KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 372(26):2521-32. 2. Robert C, Long GV, Brady B, *et al*. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015; 372(4):320-30. 3. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, *et al*. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19(11):1480-1492. 4. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, *et al*. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med.* 2019; 381(7):626-636. 5. Rozeman EA, Menzies AM, van Akkooi ACJ, *et al*. Identification of the optimal combination dosing schedule of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma (OpACIN-neo): a multicentre, phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20(7):948-960.

Abreviaturas: LDH: lactato deshidrogenasa; PET: tomografía por emisión de positrones; RMN: resonancia magnética; TC: tomografía computada

Melanoma de mucosas avanzado

Dr. Guillermo Martín Roa

Director Médico del Centro Oncológico del Nordeste (CONEA). Resistencia, Chaco.



ANTECEDENTES PERSONALES:

- Paciente de sexo femenino, de 71 años.
- Sin antecedentes clínicos de relevancia.
- Sin antecedentes familiares oncológicos.



SITUACIÓN INICIAL:

Enero de 2018:

- Consulta por lesión vulvar en el contexto de controles ginecológicos.
- Anatomía patológica: melanoma nodular de uretra (por inmunomarcación) + melanoma in situ de vulva.
- TC de tórax, abdomen y pelvis, RMN de cerebro y PET/TC sin evidencias de metástasis.
- LDH y laboratorios de rutina: normales.

Febrero de 2018:

- Se realiza uretrectomía + evaluación de ganglio centinela
- Anatomía patológica:
 - ▶ Melanoma vulvar con infiltración uretral (3,2 x 2,5 cm; margen de 0,5 cm)
 - ▶ Ganglio centinela: 1/1 positivo
 - ▶ Vaciamiento ganglionar inguinal superficial y femoral profundo derechos: 0/8 ganglios positivos
- La paciente permanece en control.

Octubre de 2018:

- TC: lesiones sospechosas pulmonares.
- PET/TC: lesiones milimétricas en campos pulmonares (por debajo de posibilidad de captación de FDG); lesiones hipermetabólicas uretrales, vulvares y ganglionares pelvianas (Figura 1).
- BRAF: *wild-type*.
- LDH: normal



TRATAMIENTO:

Noviembre de 2018:

- Se inicia pembrolizumab 200 mg por vía intravenosa cada 21 días,

con el objetivo de retrasar la progresión de enfermedad NO resecable por extensión de la misma.

- Se observa muy buena tolerancia en los primeros meses de tratamiento.

Febrero de 2019:

- TC de tórax, abdomen y pelvis + RMN cerebral con enfermedad estable.

Abril de 2019:

- PET/TC: respuesta parcial mayor (Figura 2).
- Los parámetros de laboratorio se mantienen en rangos normales
- Se realizan controles clínicos con cada infusión de pembrolizumab, así como controles por imágenes y de laboratorio en forma trimestral.

Octubre de 2019:

- TC de tórax, abdomen y pelvis + RMN cerebral sin evidencias de enfermedad.

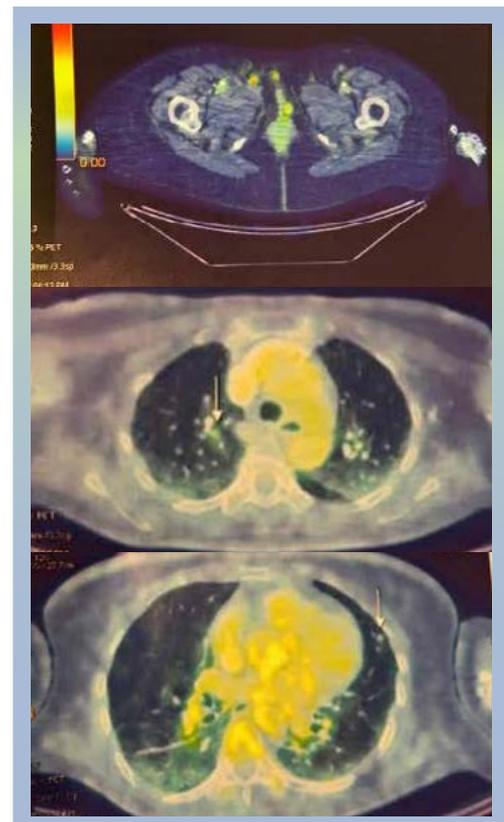


Figura 1. PET/TC con múltiples lesiones hipermetabólicas

Febrero de 2020:

- Presenta hipotiroidismo grado 2, tratado con reemplazo hormonal.

Agosto de 2020:

- Se evidencia rash cutáneo pruriginoso grado 2, en zonas pectoral anterior, abdominal y en cuero cabelludo, con alopecia grado 3. El tratamiento con cremas con vitamina A, antihistamínicos tópicos y corticoides tópicos y por vía oral (duante 2 semanas) lleva a resolución *ad integrum* del rash cutáneo en unos 3 meses, con mejoría parcial de la alopecia (grado 1) hasta la actualidad.

- No presenta otros eventos adversos.

Noviembre de 2020:

- Recibe la última infusión de pembrolizumab.
- TC de tórax, abdomen y pelvis + RMN cerebral sin evidencia de enfermedad.
- Se decide en Comité de Tumores el control estricto.

Marzo de 2021:

- Colposcopia: lesión negruzca a la izquierda de la uretra. Anatomía patológica: melanoma.
- PET/TC: lesión parauretral izquierda (SUV 8,2; 15 mm) y adenopatía inguinal izquierda (SUV 2,2; 12 mm) (Figura 3)

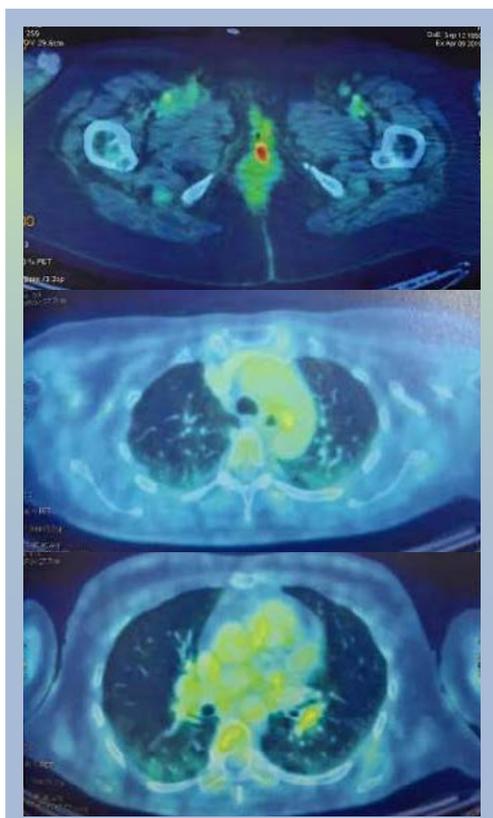


Figura 2. PET/TC con respuesta parcial mayor

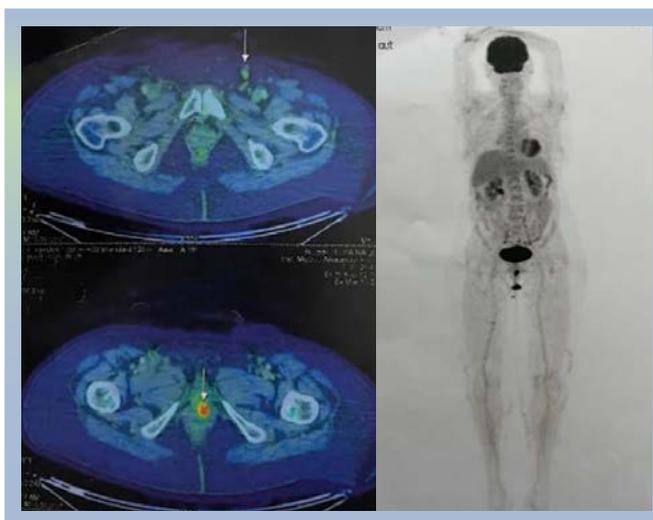


Figura 3. PET/TC con recidiva de la enfermedad

Abril de 2021:

- Al ser considerada una paciente no quirúrgica por los equipos de Urología y Ginecología, el Comité de Tumores propone reexposición a pembrolizumab.
- Se describe excelente tolerancia

Agosto de 2021:

- TC de tórax, abdomen y pelvis + RMN cerebral y laboratorios sin evidencia de progresión de enfermedad.



¿POR QUÉ ELEGÍ PEMBROLIZUMAB?

Uno de los puntos controversiales acerca del tratamiento de Melanoma mucoso operado es acerca del beneficio de un potencial tratamiento adyuvante. Sin embargo, debemos recordar que los estudios pivotaes no han incluido este tipo de pacientes (o lo han hecho en forma muy limitada), por lo que no podemos sacar conclusiones en este subtipo de enfermedad.

En cuanto a la estrategia en primera línea, al tratarse de una paciente con BRAF no mutado, la inmunoterapia es la opción de elección. Considerando este caso (enfermedad oligometastásica, con LDH normal y sin necesidad clínica de una respuesta rápida, así como las preferencias de la paciente), se ha ofrecido pembrolizumab como monoterapia. Los datos disponibles de paciente con melanoma de mucosas son más escasos que para el melanoma cutáneo y suelen indicar una menor respuesta, como hemos descrito en nuestra paciente, quien ha presentado recidiva.

Por último la decisión de reexposición al pembrolizumab se fundamentó en que la paciente tuvo buen control de enfermedad y reducida toxicidad, continua siendo oligometastásica, sin afectación de órganos nobles (no han vuelto a aparecer las imágenes pulmonares), y por accesibilidad a la medicación.

Abreviaturas: FDG: fluorodesoxiglucosa; LDH: lactato deshidrogenasa; PET: tomografía por emisión de positrones; RMN: resonancia magnética; TC: tomografía computada

Inmunoterapia y COVID-19: un desafío actual

Dr. Christian Sebastián Fuentes

Oncólogo (Servicio de Oncología Clínica, Hospital de Oncología Marie Curie, CABA)



ANTECEDENTES PERSONALES:

- Sexo femenino, 78 años.
- Antecedentes de hipertensión arterial controlada, sobrepeso y alteración del metabolismo de la glucosa.
- Niega antecedentes familiares oncológicos.



SITUACIÓN INICIAL:

Agosto de 2018:

- Consulta en otra institución por una lesión violácea oscura en el talón izquierdo de al menos 12 meses de evolución, con aumento paulatino de tamaño.
- Se efectúa resección de la lesión, con diagnóstico de melanoma acral ulcerado (Breslow 6 mm, Clark IV, con márgenes comprometidos).

Enero de 2019:

- Es derivada al Hospital Marie Curie en el cual se realiza estadificación:
 - ▶ Examen físico: adenopatía inguinal izquierda, duro-pétrea, de 3 x 3 cm.
 - ▶ PET TC: foco de hipercaptación en talón izquierdo (SUV máxima 21,2); múltiples focos hipermetabólicos adyacentes en región inguinal izquierda (SUV máxima 45,5); foco hipermetabólico anormal en el margen lateral de la columna (L4).
 - ▶ RMN: imagen nodular hiperintensa en L3, compatible con angioma.
 - ▶ Estudio genético: se detecta la mutación p.V600E en el exón 15 del gen *BRAF*.
 - ▶ Con diagnóstico de melanoma en estadio III (por compromiso ganglionar inguinal), se propone vaciamiento inguinal izquierdo y ampliación de los márgenes del lecho quirúrgico de talón izquierdo. La paciente se niega a la cirugía.



TRATAMIENTO:

Abril de 2019:

- Se inicia tratamiento de primera línea para enfermedad avanzada con pembrolizumab 200 mg cada 21 días, dado el bajo volumen de enfermedad y la buena tolerabilidad.

Junio de 2019:

- Luego de 4 ciclos se efectúan estudios para evaluación de respuesta:
 - ▶ Examen físico: no se palpan adenomegalias inguinales.
 - ▶ TC: confirma ausencia de lesiones inguinales.

Interpretación: respuesta completa.

- ▶ Evento adverso: hipotiroidismo grado 2, por lo que se inicia tratamiento con levotiroxina.

Abril de 2021:

Lleva 29 ciclos de tratamiento, manteniendo respuesta completa.

- Experimenta fiebre asociada con síndrome confusional, insuficiencia renal aguda y neumonía bilateral diagnosticada por TC, lo que motiva hospitalización. Se diagnostica COVID-19 mediante hisopado faríngeo y requiere tratamiento de soporte, incluida oxigenoterapia y dexametasona.

- Es dada de alta a los 13 días, con mejoría clínica y sin necesidad de tratamiento específico alguno.

Mayo de 2021:

- Concorre a consulta al servicio de Oncología Clínica. Se encuentra en buen estado general (ECOG 0), asintomática, con escasas sibilancias bilaterales y una saturación de oxígeno de 98 %.

- Dada la recuperación sintomática total y el buen estado general, se decide continuar el tratamiento con pembrolizumab. Se indica el ciclo número 30 con buena tolerancia, continuando su tratamiento hasta cumplir los 35 ciclos estipulados.



¿POR QUÉ ELEGÍ PEMBROLIZUMAB?

Siendo que la paciente presentaba enfermedad avanzada irreseccable, con un estado de *BRAF* con mutación V600E, se evaluaron todas las posibilidades terapéuticas para el tratamiento de primera línea del melanoma metastásico: anti PD-1, anti PD-1 + anti CTLA-, BRAFi + MEKi. Se consideraron sus ventajas y desventajas de acuerdo a las características de la paciente.

Dado que la paciente se encontraba asintomática, con bajo volumen de enfermedad, y sin requerir una respuesta inmediata de las lesiones tumorales, se priorizó una opción con inmunoterapia. Considerando las opciones disponibles, se eligió pembrolizumab en base a las características y edad del paciente, el perfil de eventos adversos y la experiencia propia y del servicio de oncología en el manejo de los mismos. La paciente completó los 35 ciclos con respuesta completa, ubicando a esta paciente en el grupo de mejor pronóstico para el control de su enfermedad a largo plazo. En caso de presentarse una recidiva, sería una buena candidata a la reexposición con pembrolizumab.

Abreviaturas: BRAFi: inhibidor de BRAF; CTLA: antígeno del linfocito T citotóxico; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; MEKi: inhibidor de MEK; PET: tomografía por emisión de positrones; RMN: resonancia magnética nuclear; SUV: valor de captación estandarizado (*standardized uptake value*); TC: tomografía computada

Inmunoterapia en Melanoma Avanzado: Respuesta prolongada y aparición de segundos tumores

Dra. Viviana Elizabeth Leiva

Oncóloga (Servicio de Oncología Clínica, Hospital Luis Lagomaggiore, Mendoza; Centro Oncológico de Integración Regional [COIR], Mendoza)



ANTECEDENTES PERSONALES:

- Sexo femenino, 54 años
- Ex tabaquista



SITUACIÓN INICIAL:

○ Diciembre de 2016:

- Consulta por lesión nodular oscura, pruriginosa y ulcerada en región gemelar derecha.
- Biopsia excisional: melanoma nodular (Breslow > 3 mm), con márgenes comprometidos.

○ Febrero de 2017

- Ecografía de partes blandas de zona inguinal: adenomegalias inguinales bilaterales.

○ Abril de 2017:

- PET/TC: recidiva en el lecho de la biopsia, adenopatía hipermetabólica en cadena inguinal derecha con captación moderada del radiofármaco, compatible con metástasis ganglionar de melanoma.

○ Mayo de 2017:

- Se realiza resección y linfadenectomía inguinal derecha.
- Anatomía patológica: melanoma (nivel IV de Clark, Breslow 4 mm); linfadenitis inguinal derecha, con inmunohistoquímica negativa.
- Se deriva al Servicio de oncología y se efectúa estadificación:
 - ▶ Examen físico: múltiples lesiones nodulares en el miembro inferior derecho en la zona del lecho quirúrgico y la región inguinal homolateral (Figura 1).
 - ▶ PET/TC: sin evidencia de enfermedad.
 - ▶ Anatomía patológica: melanoma nodular.
 - ▶ Laboratorio en límites normales (incluidas LDH, función tiroidea y cortisol).
 - ▶ Ausencia de mutación de *BRAF*.



TRATAMIENTO:

○ Diciembre de 2017:

- Se descarta la posibilidad de cirugía e inicia tratamiento con pembrolizumab 2 mg/kg cada 21 días*.
- Se realizan controles luego de cada ciclo (TC con contraste oral e intravenoso cada 3 meses y perfiles hormonales) sin presentarse eventos adversos.

○ Diciembre de 2019:

- Completa 2 años de tratamiento con respuesta parcial (disminución del tamaño y la coloración de las lesiones; Figuras 2 y 3) y muy buena tolerancia.
- Se discute nuevamente en Comité de Tumores dado el tiempo transcurrido de tratamiento, la respuesta obtenida y el deseo de la paciente de suspender la terapia. Se decide concluir el tratamiento y continuar con controles.

○ Octubre de 2020:

- TC de control: metástasis hepáticas múltiples.
- PET/RMN: hígado de tamaño normal y aspecto heterogéneo por múltiples imágenes nodulares, hipodensas e hipermetabólicas, distribuidas en ambos lóbulos sin respetar segmentos hepáticos, compatibles con metástasis.



Figura 1. Lesiones en la región inguinal previas al inicio del tratamiento



Figura 2. Lesiones en el sitio quirúrgico del tumor primario previas al inicio de tratamiento

- Debido a la situación de pandemia, la paciente prefiere no realizar una nueva biopsia.

◦ **Noviembre de 2020:**

- Se discute en Comité Multidisciplinario, se interpreta como progresión de su enfermedad de base ya que no se evidencia otro sitio de probable tumor primario en estudios y se propone reiniciar pembrolizumab.

◦ **Diciembre de 2020:**

- Se observa síndrome anémico de etiología a determinar, por lo que se le solicita una videocolonoscopia.
- La paciente demora en la realización del estudio, mientras completa 3 ciclos de tratamiento con progresión de enfermedad.

◦ **Marzo de 2021:**

- Videocolonoscopia: lesión neoproliferativa de ciego.
- Se realizan hemicolectomía derecha y biopsia hepática: adenocarcinoma bien diferenciado (G1), con estadificación T3 N2 M1.



Figura 3. Lesiones luego del tratamiento

- La paciente inicia tratamiento para cáncer de colon y continúa sin cambios en sus lesiones por melanoma. Fallece posteriormente por complicaciones de su cáncer colorrectal.



¿POR QUÉ ELEGÍ PEMBROLIZUMAB?

En el caso descrito se indicó pembrolizumab debido a que la paciente presentaba un melanoma metastásico, irresecable, con poca carga de enfermedad, sin mutación de *BRAF* y con LDH normal. Pembrolizumab ha demostrado beneficios en estos pacientes, con mejoría de las tasas de supervivencia libre de progresión y supervivencia global, así como un perfil de toxicidad aceptable, como se evidenció en el estudio KEYNOTE-006 en el cual se comparó con ipilimumab. En este caso la paciente presentó respuesta parcial, sostenida en el tiempo, manteniéndose asintomática y sin presentar eventos adversos. Continúa siendo un desafío el tratamiento de nuestros pacientes ante la progresión a la terapia con anti PD-1.

(*) Dosis aprobada por ANMAT al momento de dicha indicación

Abreviaturas: LDH: lactato deshidrogenasa; PET: tomografía por emisión de positrones; RMN: resonancia magnética nuclear; TC: tomografía computada

Pembrolizumab: una excelente opción en pandemia

Dra. Verónica Vilchez

Oncóloga CEMENER (Centro de Medicina Nuclear de Entre Ríos)



ANTECEDENTES PERSONALES:

- Sexo femenino, 62 años.
- Antecedentes de hipertensión arterial; paciente ex tabaquista y monorrena.
- Antecedentes familiares de 2 hermanos con melanoma.



SITUACIÓN INICIAL:

Octubre de 2018:

- Refiere presencia de un nevo facial desde hace 6 años, evaluado previamente con características aparentes de benignidad.
- Consulta a Otorrinolaringología por otalgia izquierda para la que se prescribe tratamiento sintomático.
- Por persistencia de los síntomas y detección de adenopatías cervicales, es evaluada por Cirugía de Cabeza y Cuello.
- RMN: conglomerado ganglionar cervical y parotídeo izquierdo.

Noviembre de 2018:

- Se realiza parotidectomía izquierda + vaciamiento ganglionar pericarotídeo izquierdo, con conservación de nervio facial.
- Anatomía patológica de ganglios intraparotídeos y yugulocarotídeos: metástasis de melanoma (verificado por inmunohistoquímica).
- LDH 308 U/litro (valor normal < 350 U/litro).

Enero de 2019:

- Es evaluada por oncología y se realiza estadificación:
 - ▶ PET/TC: cambios inflamatorios en región parotídea izquierda.
 - ▶ Fibrolaringoscopia sin hallazgos.
 - ▶ *BRAF*: mutación V600E.
 - ▶ Estadio IV (metástasis de melanoma primario desconocido).



TRATAMIENTO:

Abril de 2019:

- Tras presentación en Comité de Tumores, se propone iniciar radio-terapia adyuvante del área cervical (6000 cGy) y vigilancia activa.

Septiembre de 2019:

- PET/TC negativa para patología oncológica.
- Examen otorrinolaringológico: negativo.

Abril de 2020:

- En un control con Oncología se constata en un PET/TC un nódulo parahiliar izquierdo (SUV 8,4) compatible con secundarismo.
- Se propone comenzar monoterapia con pembrolizumab en primera línea.

Mayo de 2020:

- Inicia la terapia sugerida, con buena tolerancia.

Septiembre de 2020:

- Controles a los 4 meses de iniciado el tratamiento:
 - ▶ RMN cerebral: sin evidencia de enfermedad.
 - ▶ **PET/TC: compatible con respuesta parcial mayor.**

Diciembre de 2020:

- Se realiza una biopsia por nueva lesión a nivel de uno de los miembros inferiores: queratoacantoma.
- Buena evolución con adecuada tolerancia al tratamiento.

Febrero de 2021:

- Se realiza PET/TC, con enfermedad estable con respecto al estudio previo.
- Se constata vitiligo peribucal, sin evidencia en el resto del tegumento.
- Laboratorios de control en límites normales.



¿POR QUÉ ELEGÍ PEMBROLIZUMAB?

La decisión terapéutica en esta paciente se adoptó durante el inicio de la pandemia por COVID-19 considerando que pembrolizumab, por su esquema de infusión variable cada 3 ó 6 semanas, así como su perfil de seguridad conocido,¹ lo convertían en una opción favorable en este contexto. Además, la paciente se encontraba asintomática, así como presentaba bajo volumen de enfermedad y niveles normales de LDH, características señaladas en el estudio KEYNOTE-006 para los pacientes con mutaciones del gen *BRAF* elegidos para pembrolizumab en primera línea.²

También se consideró de suma importancia el hecho de que la terapia de primera línea con pembrolizumab puede discontinuarse a los 2 años en aquellos pacientes con respuesta;² tanto desde el punto de vista médico como del paciente, resulta destacado pensar en un tratamiento con un punto final. Este hecho también permite, gracias a la evidencia reciente, proponer una reexposición al fármaco ante la progresión de la enfermedad.

Al tratarse de una paciente monorrena, se consideró también la baja toxicidad renal a la inmunoterapia, con una incidencia de nefritis de solo el 0,4 % en el estudio KEYNOTE-002.³

Referencias **1.** Lala M, Akala O, Chartash E, *et al.* Pembrolizumab 400 mg Q6W dosing: First clinical outcomes data from KEYNOTE-555 cohort B in metastatic melanoma patients. 2020 AACR Virtual Meeting. Abstract CT042 (abril de 2020). **2.** Robert C, Schachter J, Long GV, *et al.*; KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372:2521-2532. **3.** Ribas A, Puzanov I, Dummer R, *et al.* Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(8):908-18.

Abreviaturas: PET: tomografía por emisión de positrones; RMN: resonancia magnética nuclear; SUV: valor de captación estandarizado (*standardized uptake value*); TC: tomografía computada

Supervivencia prolongada con monoterapia Anti PD-1 en un paciente con melanoma con compromiso del sistema nervioso central

Dr. Ignacio Jerez

Oncología Clínica - Sanatorio Allende, Córdoba.



ANTECEDENTES PERSONALES:

- Sexo masculino. 39 años, agricultor.
- Sin antecedentes personales ni familiares de importancia.



SITUACIÓN INICIAL:

○ Diciembre de 2016:

- Consulta por cefalea y reciente hemiparesia derecha.
- Examen físico: lesión cervical izquierda (nivel V) de 50 mm, sin lesiones sospechosas dérmicas ni en mucosas regionales.
- Biopsia incisional: metástasis ganglionar masiva de melanoma BRAF: *wild-type*.
- Tomografía computada (TC): lesión retroperitoneal celiaca (42 mm), masa suprarrenal izquierda (75 mm) y lesión esplénica (24 mm) (Figura 1).

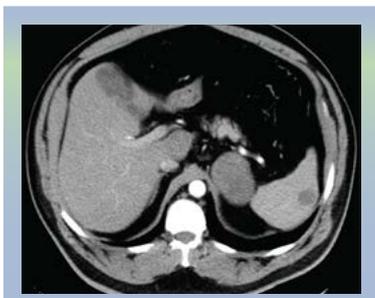


Figura 1. Secundarismo retroperitoneal, esplénico y suprarrenal

- Resonancia magnética (RMN) cerebral: imagen tumoral parietooccipital izquierda (55 x 40 mm) con desviación de la línea media (Figura 2).

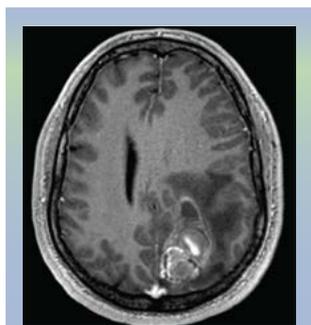


Figura 2. Imagen tumoral parietooccipital izquierda con desviación de la línea media



TRATAMIENTO:

○ Enero de 2017:

- Se realizó radiocirugía de lesión cerebral (64,6 Gy).
- Se indica pembrolizumab 2 mg/kg cada 3 semanas.
- Luego de 4 ciclos, se observa respuesta parcial de las lesiones basales, mejoría clínica y recuperación completa de sus actividades diarias.
- Único evento adverso inmunorrelacionado: hipofisitis grado 3 (a los 19 meses), tratada con desmopresina 0,1 mg cada 8 h con resolución completa. No requirió otros tratamientos de reemplazo hormonal ni suspensión transitoria o cambios en la administración del pembrolizumab.

○ Agosto de 2019:

- PET/TC: oligoprogresión única de la lesión esplénica, indicándose esplenectomía de rescate (31 meses de tratamiento).
- Por motivos relacionados con su cobertura médica, se discontinúa el tratamiento tras haber cumplido más de 24 meses, sin evidencia de enfermedad metabólicamente activa por PET/TC.

○ Febrero de 2021:

- Consulta por reagudización de la cefalea.
- PET/TC: progresión de las lesiones cerebral, cervical y suprarrenal.
- Se indica radioterapia holocraneana y se propone re-challenge a terapia con Anti PD-1.

○ Abril de 2021:

- Su cobertura médica solo autoriza monoterapia con Anti PD-1: reinicia pembrolizumab (200 mg cada 3 semanas).
- Se verifica nueva respuesta parcial (lesiones extracraneales) y estabilidad de la lesión cerebral (Figura 3).

○ Octubre de 2021

- Nueva reagudización de la cefalea, progresión de la lesión cerebral y estabilidad de las lesiones extracraneales.
- Se propone rotar a ipilimumab, aún pendiente de iniciarse.
- Con 60 meses de supervivencia, el paciente presenta un performance status (ECOG) 1 y cefalea controlada con opioides + prednisona < 10 mg/día.

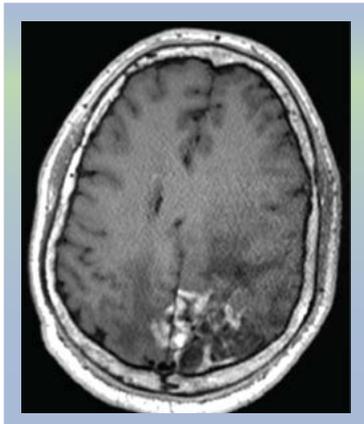


Figura 3. Estabilidad de la lesión en el sistema nervioso central



¿POR QUÉ ELEGÍ PEMBROLIZUMAB?

Los pacientes con melanoma y metástasis cerebrales sintomáticas representan un desafío importante en la práctica clínica.^{1,2} Estos pacientes no suelen estar representados en la mayoría de los estudios clínicos, por lo que la decisión debe ser individualizada caso a caso. La elección de pembrolizumab está validada por el estudio Keynote-006, que ya cuenta con un seguimiento de hasta 7 años, en el cual se ha demostrado supervivencia prolongada en casi un 40% de los pacientes, incluyendo a la población con metástasis cerebrales estables.^{3,4} En la actualidad, la duración de la inmunoterapia está estandarizada y universalmente aceptada en 2 años.⁵ Sin embargo cumplido ese lapso, en base a los reportes disponibles en ese momento, se discutió continuar con la terapia o suspenderla. La voluntad de nuestro paciente fue continuar hasta la progresión.

La reexposición (*rechallenge*) a pembrolizumab es una opción para aquellos pacientes que experimentaron una buena respuesta a su curso inicial

de tratamiento; se cuenta con datos de un pequeño grupo de participantes del estudio Keynote-006, en los que se logró respuesta en más del 60% de los casos evaluables.⁴

La ocurrencia de hipofisitis como evento adverso de la inmunoterapia tiene una mayor incidencia con ipilimumab, siendo extremadamente baja (0,4%) con la monoterapia con Anti PD-1.⁶ Se dispone de evidencia que valida el uso de ipilimumab en pacientes progresados a Anti PD-1 en primera línea⁷ y que sustenta nuestra indicación actual.

Finalmente, se destaca que nuestro paciente presenta a la fecha una supervivencia prolongada y superior a la reportada en la literatura para pacientes con metástasis cerebrales sintomáticas.⁸

Abreviaturas: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PET: tomografía por emisión de positrones; RMN: resonancia magnética; TC: tomografía computada.

Referencias 1. Long GV, *et al.* Five-year overall survival from the Anti PD-1 brain collaboration (ABC Study): Randomized phase 2 study of nivolumab (nivo) or nivo+ipilimumab (ipi) in patients (pts) with melanoma brain metastases (mets). *J Clin Oncol* 2021; 39:15_suppl, 9508-9508. 2. Kluger HM, *et al.* Long-Term Survival of Patients With Melanoma With Active Brain Metastases Treated With Pembrolizumab on a Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2019; 37(1):52-60. 3. Robert C, *et al.* Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 372(26):2521-32. 4. Robert C, *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. 5. Helwick C. ASCO Post: Optimal Duration of Checkpoint Inhibition in Melanoma Is No More Than 2 Years. Disponible en: <https://ascopost.com/issues/december-25-2018/optimal-duration-of-checkpoint-inhibition-in-melanoma-is-no-more-than-2-years> (consultado en enero de 2022). 6. Barroso-Sousa R, *et al.* Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018; 4(2):173-82. 7. Zimmer L, *et al.* Ipilimumab alone or in combination with nivolumab after progression on Anti PD-1 therapy in advanced melanoma. *Eur J Cancer.* 2017; 75: 47-55. 8. Hamid O, Robert C, Daud A, *et al.* Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol.* 2019; 30(4):582-8.

Pembrolizumab a largo plazo en el tratamiento del melanoma desmoplásico avanzado

Dra. Gabriela Gatica

Médica oncóloga, Hospital Alemán, Ciudad de Buenos Aires.



ANTECEDENTES PERSONALES:

- Sexo masculino, 66 años, fototipo cutáneo II.
- Sin antecedentes personales ni familiares, excepto exposición solar recreativa.



SITUACIÓN INICIAL:

○ Abril de 2008:

- Consulta en otra institución de la Provincia de Bs. As. por lesión en la mucosa oral del labio inferior de meses de evolución, con tratamientos locales previos sin resolución.
- Biopsia: **melanoma maligno desmoplásico**, invasivo (Clark IV); Breslow al menos 2,1 mm; sin ulceración ni mitosis. S100 y vimentina positivas. Nidos de inflamación. Márgenes positivos. BRAF y NRAS no mutados.
- Se realiza re-escisión y estadificación (tomografía [TC] de tórax, abdomen y pelvis; centellograma óseo) negativa para secundarismo.

○ Noviembre de 2012:

- Algas faciales. Se diagnostican metástasis trigeminales; se prescribe radioterapia de intensidad modulada (IMRT).

○ Diciembre de 2015:

- Parálisis facial izquierda, atribuida a metástasis.

○ Enero de 2016:

- Consulta por inestabilidad en la marcha, interpretada como secuela vestibular por IMRT.

○ Julio de 2017:

- Cervicalgia izquierda con hipoestesia homolateral cervical y del hombro. Resonancia magnética (RMN): lesiones C1, C2 y C4; compromiso del nervio espinal de naturaleza estable, interpretada como secuela actínica.

○ Septiembre de 2019:

- Se agregan hipoestesia lingual izquierda, disfagia, aspiración y disfonía. Requiere sonda nasogástrica para alimentación.

- Videodeglución: parálisis de la cuerda vocal izquierda.

○ Diciembre de 2019:

- Se deriva a nuestra institución para continuar diagnóstico y tratamiento.
- Neurografía por RMN de pares craneales izquierdos y plexografía por RMN cervical y braquial izquierda:
 - ▶ engrosamiento de pares craneales IX a XII (nivel C2).
 - ▶ nivel medular C1 a C3: realce en la emergencia de las raíces anteriores preganglionares izquierdas, con aumento de señal del cordón medular adyacente.
- Ateneo Multidisciplinario: se proponen como objetivos del tratamiento mejorar la calidad de vida, controlar los síntomas y prolongar la supervivencia global y libre de progresión



TRATAMIENTO:

○ Enero de 2020:

- Se indica pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas.

○ Diciembre de 2021:

- Ha realizado 35 ciclos de pembrolizumab:
 - ▶ Persistencia de respuesta, sin evidencia de enfermedad a distancia.
- RMN con neurografía de pares craneales y plexo braquial con contraste:
 - ▶ En comparación con la RMN de diciembre de 2019, ya no es evidente el realce en la emergencia de raíces anteriores preganglionares izquierdas; cordón medular; segmento intracanalicular distal del nervio facial izquierdo y sus segmentos ganglionar, laberíntico, timpánico y mastoideo; ramas V2 y V3 del nervio trigémino izquierdo; nervios IX, X, XI y XII izquierdos a la altura de C2; y X par craneal a la altura de C2-C3 del lado izquierdo.
- Performance status: 0. No requiere analgésicos. Ingiere sólidos sin dificultad.
 - ▶ En el ciclo 3 presenta diabetes inmunomediada grado 3. Comienza terapia con insulina, sin necesidad de suspender el pembrolizumab.
 - ▶ Por persistencia de la respuesta clínica y en las imágenes, se propone continuar con controles después del ciclo 36 (2 años de tratamiento continuo).



¿POR QUÉ ELEGÍ PEMBROLIZUMAB? ¹⁻¹⁵

El melanoma desmoplásico plantea un desafío diagnóstico y terapéutico. Corresponde a menos del 4% de todos los melanomas cutáneos. El promedio de edad al diagnóstico es de 66 años y su incidencia es de 2 casos/millón, actualmente en aumento. Las localizaciones más habituales son cabeza y cuello (51 %), extremidades (30 %) y tronco (17 %).

El melanoma desmoplásico presenta características distintivas únicas. La falta de pigmentación con lesiones inespecíficas lleva al subdiagnóstico. Su patrón de diseminación neurotrópico explica la alta tasa de recurrencia local; las neuropatías craneales por extensión directa se asocian con peor supervivencia. Otras características son la ausencia de mutaciones accionables y una alta carga mutacional, siendo más propensos a expresar PD-L1 que los melanomas no desmoplásicos. Esto podría explicar las altas tasas de respuesta publicadas para la enfermedad avanzada (mayores al 70%).

La ausencia de mutaciones accionables convierte a la inmunoterapia en la primera opción de tratamiento, aunque su rol en los pacientes con enfermedad localizada todavía no está claro.

Abreviaturas: IMRT: radioterapia de intensidad modulada; RMN: resonancia magnética; TC: tomografía computada.

Referencias 1. Smithers BM, *et al.* Desmoplastic melanoma: patterns of recurrence. *World J Surg* 1992; 16:186–90. 2. Jaroszewski DE, *et al.* The clinical behavior of desmoplastic melanoma. *Am J Surg*. 2001; 182(6):590-95. 3. DeWane ME, *et al.* Melanoma on chronically sun-damaged skin: lentigo maligna and desmoplastic melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 81 (3):823–33. 4. Labrecque PG, *et al.* On the nature of desmoplastic melanoma. *Cancer*. 1976; 38(3):1205–13. 5. Ochoa CE, *et al.* Desmoplastic melanoma: a brief review and the efficacy of immunotherapy. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2019; 19 (3):205–7. 6. Han D, *et al.* Clinicopathologic predictors of survival in patients with desmoplastic melanoma. *PLoS One*. 2015; 10(3): e0119716. 7. Murali R, *et al.* Prognostic factors in cutaneous desmoplastic melanoma: a study of 252 patients. *Cancer*. 2010;116 (17):4130–8. 8. Su LD, *et al.* Desmoplastic and neurotropic melanoma. *Cancer*. 2004; 100(3):598. 9. Chen JY, *et al.* Desmoplastic neurotropic melanoma: a clinicopathologic analysis of 128 cases. *Cancer*. 2008; 113: 2770–8. 10. Oliver DE, *et al.* The emerging role of radiotherapy for desmoplastic melanoma and implications for future research. *Melanoma Res*. 2015; 25(2):95–102. 11. Arora A, *et al.* Wide excision without radiation for desmoplastic melanoma. *Cancer*. 2005;104(7):1462–7. 12. Vongtama R, *et al.* Efficacy of radiation therapy in the local control of desmoplastic malignant melanoma. *Head Neck*. 2003; 25(6):423-8. 13. Davison JM, *et al.* Absence of V599E BRAF mutations in desmoplastic melanomas. *Cancer*. 2005; 103:788–92. 14. Eroglu Z, *et al.* High response rate to PD-1 blockade in desmoplastic melanomas. *Nature*. 2018; 553(7688):347–50. 15. Chen LL, *et al.* Desmoplastic melanoma: a review. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 68(5):825-33.

Beneficios sostenidos con la monoterapia con Anti PD-1 en el melanoma metastásico

Dra. Luciana Bella Quero

Oncóloga clínica, Hospital Británico de Buenos Aires.



ANTECEDENTES PERSONALES:

- Sexo femenino, 64 años.
- Sin antecedentes heredofamiliares.
- Antecedentes personales: hipotiroidismo; dermatitis atópica; ex tabaquista.



SITUACIÓN INICIAL:

Octubre de 2009:

- Diagnóstico de melanoma cutáneo epiteliode en miembro superior izquierdo, estadio Ia, resecao con márgenes negativos.

Julio de 2015:

- Omalgia izquierda por adenopatía axilar: melanoma epiteliode (S100+, HMB 45+, Melan A+). BRAF: V600E+.
- PET/TC: sin evidencia de secundarismo.
- Vaciamiento axilar: metástasis de melanoma en 1/11 ganglios.
- Conducta: vigilancia.

Junio de 2016:

- PET/TC: foco nodular en fosa lumbar izquierda (12,7 mm; SUV 4,9) Resección: recidiva de melanoma con márgenes negativos.
- Sin enfermedad evaluable, se decide realización de controles.

Agosto de 2016:

- PET/TC: recaída sistémica (ganglionar múltiple; lesiones en planos musculares) (Figura 1A)
- LDH normal.
- Sin metástasis cerebrales por RMN.



TRATAMIENTO:

Septiembre de 2016:

- Por presencia de mutación BRAF V600E con rápida progresión, se inicia dabrafenib/trametinib.
- Se describen pirexia, alteración del hepatograma y artralgias como toxicidades relacionadas.

Enero de 2017:

- Presenta progresión ganglionar por lo cual se rota a pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas.

Abril de 2017:

- PET/TC: **respuesta parcial** (RECIST 1.1), por lo que continúa tratamiento sin modificaciones.

Agosto de 2017:

- Se verifica **respuesta completa** (Figura 1B).

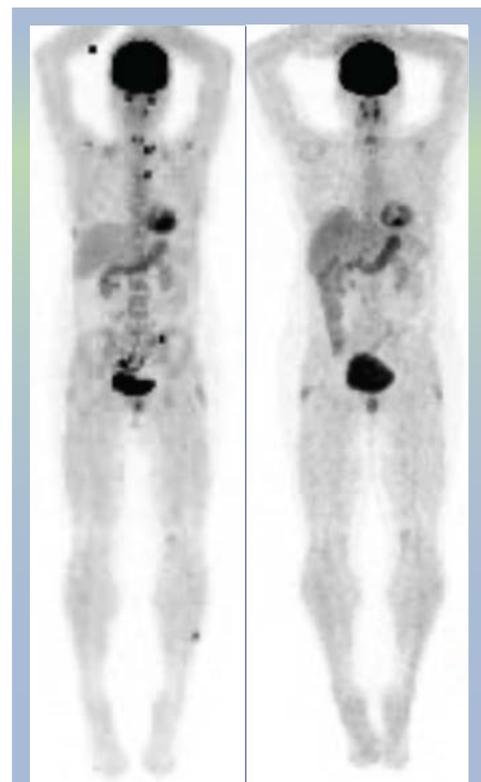


Figura 1. PET/TC antes y después de la terapia con pembrolizumab

[A] Recaída sistémica (agosto 2016)

[B] Respuesta completa (agosto 2017)

○ Agosto de 2018:

- En controles seriados, presenta adenopatía hipermetabólica en espacio yugulo-carotídeo izquierdo (20 mm; SUV 8,7) que se interpreta como progresión de enfermedad.
- Con un intervalo libre de progresión de 19 meses, la paciente se encuentra asintomática (performance status ECOG 0) y continúa con pembrolizumab.

○ 2019-2020:

- Re-evaluación: respuesta parcial Mayo de 2019.
- Nueva evaluación: respuesta completa por PET/TC.

○ Marzo de 2020:

- Después de 39 meses totales de tratamiento y más de 6 meses desde la última respuesta completa, se propone interrupción del pembrolizumab en el contexto de la pandemia por COVID-19.

○ Septiembre de 2020:

- PET/TC: adenopatía en cadena mamaria interna (10,6 mm; SUV 5,8).
- Se decide **reiniciar pembrolizumab**.

○ Marzo de 2021:

- Presenta diarrea inmunomediada (grado 2), Se indica 0,5 mg/kg de metilprednisolona con resolución completa y descenso de dosis durante 6 semanas.

○ Abril de 2021:

- Alcanza respuesta completa que se mantiene a la fecha sin toxicidad.



¿POR QUÉ ELEGÍ PEMBROLIZUMAB?

Este caso describe dilemas de la práctica cotidiana y atraviesa años en los cuales se ha reunido nueva evidencia. Las decisiones deben valorarse a la luz del momento en que fueron tomadas. Para la elección de primera línea en los pacientes con BRAF mutado, se dispone de terapias dirigidas con un patrón conocido de rápida respuesta en situaciones de mal pronóstico. No obstante, la inmunoterapia brinda iguales beneficios para objetivos como la duración de la respuesta y la supervivencia global y libre de progresión. La decisión es de índole clínica, a la espera de datos de estudios en curso. Aunque la progresión post-inhibidores de BRAF y MEK presenta mal pronóstico, no hay datos comparativos directos entre estos y la inmunoterapia en primera línea. En este caso, se optó por la terapia dirigida dada la evolutividad desfavorable inicial, evidenciando resistencia primaria.

Actualmente podríamos plantearnos la inmunoterapia combinada inicial dada la mayor supervivencia, en comparación con la monoterapia en el subgrupo con BRAF mutado. Sin embargo, considerando las limitaciones de este análisis de subgrupos, no está claro cuál es el mejor abordaje para estos pacientes.

Son elocuentes los datos de eficacia y seguridad (con largo seguimiento) de la monoterapia con pembrolizumab tanto en ensayos clínicos como en la práctica diaria.

El uso de la **PET/TC** basal y de seguimiento es de rutina. Nuestra paciente presentó progresión ante la suspensión programada de pembrolizumab, con respuesta al rechallenge. Luego observamos reactivación (enfermedad progresiva no confirmada según iRECIST) con respuesta completa al continuar pembrolizumab.

Sigue abierta la discusión en cuanto a duración del tratamiento. Existen datos que apoyan la seguridad de suspender la terapia completados los 24 meses, consolidada la respuesta completa o ante toxicidad severa, pero en pacientes respondedores al rechallenge se trata de un debate no zanjado, con menor evidencia.

Para su enfermedad metastásica, nuestra paciente cumplió **53 meses de tratamiento** con excelente tolerancia, demostrando la vigencia de la indicación de la monoterapia con pembrolizumab.

Abreviaturas: PET: tomografía por emisión de positrones; RMN: resonancia magnética nuclear; SUV: valor de captación estandarizado (standardized uptake value); TC: tomografía computada.

Referencias: 1. Balch CM, *et al.* Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* 2009; 27(36):6199-206. 2. Robert C, *et al.* Durable Complete Response After Discontinuation of Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol.* 2018; 36(17): 1668-74. 3. Brahmer JR, *et al.* Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2018; 36(17):1714-68. 4. Larkin J, *et al.* Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2019; 381(16): 1535-46. 5. Pavlick AC, *et al.* Frontline Therapy for BRAF-Mutated Metastatic Melanoma: How Do You Choose, and Is There One Correct Answer? *ASCO Educational Book* 2019; 39: 564-71. 6. Hamid O, *et al.* Final analysis of a randomised trial comparing pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory advanced melanoma. *Eur J Cancer.* 2017; 86:37-45. 7. Schachter J, *et al.* Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet.* 2017; 390(10105):1853-62. 8. Reschke R, *et al.* Rechallenge of targeted therapy in metastatic melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2019; 17(5): 483-6. 9. Seymour L, *et al.* iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol.* 2017; 18(3):e143-52. 10. Warner AB, *et al.* Long-Term Outcomes and Responses to Retreatment in Patients With Melanoma Treated With PD-1 Blockade. *Journal of Clinical Oncology* 2020; 38(15): 1655-63. 11. Tan AC, *et al.* FDG-PET response and outcome from Anti PD-1 therapy in metastatic melanoma. *Ann Oncol.* 2018; 29(10): 2115-20. 12. Arora A, *et al.* Wide excision without radiation for desmoplastic melanoma. *Cancer.* 2005;104(7):1462-7. 13. Vongtama R, *et al.* Efficacy of radiation therapy in the local control of desmoplastic malignant melanoma. *Head Neck.* 2003; 25(6):423-8. 14. Davison JM, *et al.* Absence of V599E BRAF mutations in desmoplastic melanomas. *Cancer.* 2005; 103:788-92. 15. Eroglu Z, *et al.* High response rate to PD-1 blockade in desmoplastic melanomas. *Nature.* 2018; 553(7688):347-50. 16. Chen LL, *et al.* Desmoplastic melanoma: a review. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 68(5):825-33.

Eficacia y seguridad de pembrolizumab en una paciente con metástasis de melanoma en el tubo digestivo

Dra. Gabriela Calafell

Oncóloga clínica del Instituto de Oncología, Sanatorio San Gerónimo Santa Fe, Argentina.



ANTECEDENTES PERSONALES:

- Sexo femenino, 72 años de edad
- Antecedentes de hipertensión arterial medicada con enalapril, hipotiroidismo en tratamiento con levotiroxina
- Antecedente de melanoma cutáneo en la pierna derecha en 2012 (Breslow 0,1 mm), resecao y en seguimiento por Dermatología y Cirugía Plástica



SITUACIÓN INICIAL:

Diciembre de 2018:

- Consulta por anemia moderada (hemoglobina: 12,5 g/dl; glóbulos blancos totales: 6500/μl, con fórmula conservada) pero sintomática, de meses de evolución. LDH: 165 U/l (en rango normal)
- Se realizan endoscopias digestivas, constatándose una lesión ulcerada en el antro. Anatomía patológica: neoplasia indiferenciada; inmunohistoquímica: **melanoma BRAF 600 no mutado**.
- Se realiza PET/TC corporal total y resonancia magnética nuclear de sistema nervioso central (SNC). Se constatan lesiones metastásicas múltiples en ambos hemisferios cerebrales, así como adenopatías mediastinales patológicas.
- En base a la evaluación en Ateneo Multidisciplinario, a pesar de tratarse de una paciente con enfermedad metastásica, se ofrece resección de la lesión de la mucosa gástrica por el riesgo de sangrado significativo.
- Se procede a una gastrectomía atípica en la cual se confirma diagnóstico.



TRATAMIENTO:

Diciembre de 2018:

- Luego de la valoración basal clínica y endocrinológica, comienza inmunoterapia de primera línea en base a pembrolizumab 200 mg cada 21 días por vía intravenosa. Se elige este fármaco dado su perfil de seguridad, tolerancia y eficacia para esta paciente con melanoma recaído metastásico, BRAF 600 no mutado.
- Se le realizan controles clínicos semanales, laboratorios quincenales y evaluación por imágenes cada 3 ciclos.
- Luego de los 3 primeros ciclos, se realizan RMN del SNC y PET/TC, con estabilidad en las imágenes.

- La paciente continúa en tratamiento, sin toxicidades clínicas ni de laboratorio.

Marzo de 2019:

- Al ciclo 6 se realiza una nueva evaluación por imágenes y se constata reducción del tamaño de las lesiones del SNC y de las adenopatías mediastinales, alcanzando una **respuesta parcial**.
- Clínicamente la paciente comienza a manifestar astenia grado 2.

Junio de 2019:

- Luego del 9 ciclo, de acuerdo con la evaluación de los laboratorios, la paciente requiere un ajuste de la dosis de levotiroxina por hipotiroidismo grado 1, que corrige al aumentar la dosis de levotiroxina.

Julio de 2019:

- La paciente alcanza **respuesta completa** luego de 12 ciclos de tratamiento, sosteniendo dicha respuesta por 6 meses

Enero de 2020:

- Se presenta progresión de la enfermedad a nivel del SNC que requiere radioterapia.



¿POR QUÉ ELEGÍ PEMBROLIZUMAB?

La elección de la inmunoterapia con pembrolizumab se fundamentó en las características de la paciente y de su enfermedad, así también en la experiencia con el manejo de este fármaco en nuestro centro durante varios años y con múltiples pacientes en distintas indicaciones. Estos aspectos, junto al aval científico de los estudios Keynote 006, 002 y 001, nos hace elegir a pembrolizumab por sobre otras opciones de tratamiento.¹⁻³

Abreviaturas: PET: tomografía por emisión de positrones; RMN: resonancia magnética nuclear; SNC: sistema nervioso central.

Referencias 1. Robert C, Ribas A, Schachter J, *et al*. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multi-centre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2019; 20(9): 1239-51. 2. Leighl NB, Hellmann MD, Hui R, *et al*. Pembrolizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-001): 3-year results from an open-label, phase 1 study. *Lancet Respir Med*. 2019; 7(4):347-57. 3. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, *et al*. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16(8):908-18.

Experiencia con pembrolizumab en el tratamiento del melanoma avanzado a largo plazo

Dra. Anabella Llanos

Médica oncóloga, Unidad de Sarcoma y Melanoma del Instituto de Oncología "Ángel H. Roffo", Universidad de Buenos Aires, Argentina.



ANTECEDENTES PERSONALES:

- Sexo masculino, 63 años de edad, fototipo cutáneo II
- Ex tabaquista severo, con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) leve sin requerimientos de corticoides sistémicos; sin antecedentes familiares.



SITUACIÓN INICIAL:

Octubre de 2015:

- Refiere exéresis de lesión pigmentada de región dorsal izquierda.
- Anatomía patológica: **melanoma nodular de crecimiento vertical**. Breslow al menos 4 mm. Clark IV. Ulcerado, con alto índice mitótico. Márgenes cercanos negativos.

Marzo de 2016:

- Se realiza ampliación de márgenes y exéresis de ganglio centinela en la Unidad de Sarcoma y Melanoma del Instituto Roffo, sin evidencia de enfermedad en el sitio primario y con 0/3 ganglios linfáticos positivos tanto por histología como por inmunohistoquímica.
- Con LDH normal y estadificación por imágenes negativa, se considera un **estadio IIB (T3bN0M0)** al momento del diagnóstico.
- Continúa con controles cada 3 meses, con un período libre de enfermedad de 16 meses.

Junio de 2017:

- Mediante tomografía computada (TC) se constata aumento de tamaño de un ganglio linfático mediastinal (21 mm en su eje corto) y de otro de 12 mm en el hilio pulmonar derecho (Figura 1).

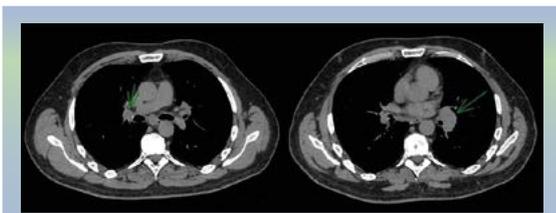


Figura 1. TC de tórax, abdomen y pelvis. Las fechas señalan adenopatías mediastinales y perihiliares

- Dados los antecedentes (EPOC, ex tabaquista severo) se solicita PET/TC que confirma adenopatías hipermetabólicas (SUV máximo: 16,5), a nivel del mediastino, la ventana aortopulmonar, región subcarinal e hilio pulmonar derecho de 25 x 35 mm (Figura 2).



Figura 2. PET/TC corporal con presencia de adenopatías hipermetabólicas

Septiembre de 2017:

- Se realiza fibrobroncoscopía con biopsia transcarinal. Anatomía patológica: **metástasis de melanoma**. BRAF V600R: mutado (PCR tiempo real).
- De acuerdo a las características clínicas, la LDH normal, la identificación de un territorio metastásico (ganglios linfáticos) y la mutación infrecuente de BRAF, se propone iniciar terapia de primera línea con pembrolizumab (2 mg/kg, vía intravenosa, cada 3 semanas).



TRATAMIENTO

◦ Noviembre de 2017:

- Al momento del inicio del tratamiento con pembrolizumab, se evidencian en la TC dos lesiones nodulares en el bazo, sugestivas de metástasis de melanoma (Figura 3).

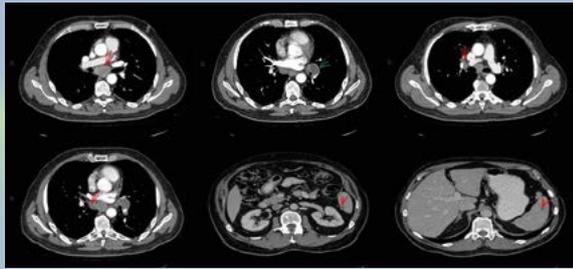


Figura 3. TC de tórax, abdomen y pelvis. Se observan lesiones esplénicas compatibles con metástasis de melanoma.

◦ Enero de 2018:

- Luego de 3 ciclos de tratamiento se observa incremento de tamaño de la adenopatía mediastinal (30 x 50 mm, para un valor previo de 24 x 46 mm). el resto de las evidencias de enfermedad se mantienen sin cambios (Figura 4)



Figura 4. TC de tórax, abdomen y pelvis, con agrandamiento de la adenopatía mediastinal

- Al considerar el estado general (puntaje ECOG 0), la LDH normal y la ausencia de toxicidad, se plantea pseudoprogresión de enfermedad y continúa con igual tratamiento, con nueva valoración a las 8 semanas para decidir las conductas a seguir.

◦ Febrero de 2018:

- Luego del ciclo 16, presenta toxicidad cutánea grado III (Figura 5), asociada a leucopenia sin neutropenia y trombocitopenia grado 3.



Figura 5. Toxicidad cutánea

- Ante la sospecha de toxicidad relacionada a la inmunoterapia, se evalúa junto a los servicios de Dermatología y Hematología. Se inicia empíricamente tratamiento sistémico con prednisona 2 mg/kg día (vía oral) y control diario estricto multidisciplinario.

- Frotis de sangre periférica: bajo recuento de plaquetas, de características morfológicas normales, resto sin particularidades (posiblemente relacionado al tratamiento).

- Biopsia cutánea: posible toxicidad medicamentosa.

- Se interpreta como toxicidad cutánea y hematológica grado III, relacionadas con la medicación. Se realiza descenso lento de corticoides y luego de 5 semanas aproximadamente se resuelven todos los eventos.

◦ Octubre de 2018:

- En ateneo multidisciplinario se decide solicitar PET/TC, que confirma la **respuesta completa** de adenopatías mediastinales, hiliares pulmonares bilaterales y esplénicas (sin evidencia de enfermedad).

- Tras completar 16 ciclos de pembrolizumab, de acuerdo a la respuesta completa por imágenes y a la toxicidad cutánea grado III, se decide suspender el tratamiento.

- A partir de ese momento realiza controles cada 3 meses con imágenes y examen físico por 3 años; a continuación, se realizan cada 6 meses.

◦ Febrero de 2022:

- Se mantiene **sin evidencia de enfermedad** y realiza una vida normal.



¿POR QUÉ ELEGÍ PEMBROLIZUMAB?

De acuerdo con los resultados actualizados a 5 años del estudio KEYNOTE-006¹ y de nuestra experiencia de la práctica diaria de la Unidad de sarcoma y Melanoma del Instituto "Ángel H. Roffo", el pembrolizumab es una opción de tratamiento para el melanoma avanzado o irreseccable con baja carga tumoral, en pacientes con un *performance status* ECOG 0-1 y LDH normal.

El perfil de toxicidad es manejable siguiendo las guías preestablecidas y su eficacia se mantiene a largo plazo (85,4 % de los pacientes que obtuvieron respuesta completa están libres de progresión de enfermedad a los 24 meses),¹ más allá de la discontinuación por eventos adversos.

Abreviaturas: EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; LDH: lactato deshidrogenasa; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; PET: tomografía por emisión de positrones; SUV: *standardized uptake value* (valor de captación estandarizado); TC: tomografía computada.

Referencias 1. Robert C, Ribas A, Schachter J, *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.

BENEFICIO A LARGO PLAZO CON MONO-INMUNOTERAPIA

Inmunoterapia del melanoma avanzado en un paciente con enfermedad autoinmune previa

Dra. Yanina Pflüger

Médica oncóloga. Jefa del Servicio de Melanoma y Sarcoma del Instituto Alexander Fleming, Buenos Aires, Argentina.



ANTECEDENTES PERSONALES:

- Sexo femenino, 65 años de edad.
- Antecedentes de asma y colitis ulcerosa (CU) en tratamiento con mesalazina (5-ASA). Con respecto a esta última, presentó varias reactivaciones y una perforación intestinal que requirió cirugía a los 42 años de edad.
- Sin antecedentes heredofamiliares oncológicos relevantes.



SITUACIÓN INICIAL:

2014:

- Diagnóstico de **melanoma extensivo superficial en dorso**. Breslow 1,2 mm. Clark III, no ulcerado. Biopsia de ganglio centinela negativo (estadio II), sin tratamiento posterior.

2018:

- Consulta por astenia e hiporexia, que motivan la solicitud de varios estudios diagnósticos.
- Tomografía computada (TC): nódulos pulmonares bilaterales de características secundarias. PET/TC: captación del radiotrazador a nivel pulmonar, hepático, glándula suprarrenal derecha e hígado (Figura 1).

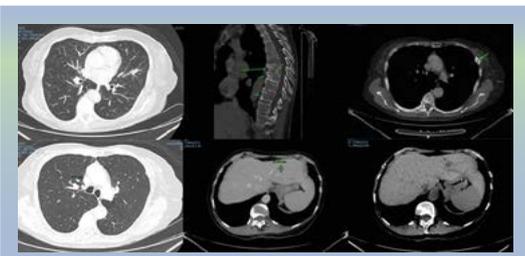


Figura 1. TC con compromiso de múltiples órganos por metástasis de melanoma.

- Por el tiempo transcurrido del diagnóstico inicial, se solicita una punción biopsia de nódulo pulmonar, compatible con **metástasis de melanoma** (BRAF no mutado en el codón 600). Se solicita LDH plasmática: 257 U/L, (normal hasta 240 U/L)
- Dado el alto volumen tumoral con LDH elevada, se plantea en Comité Institucional la dificultad del tratamiento con inmunoterapia ante el antecedente de CU. Previamente se solicita la evaluación de

Gastroenterología, con confirmación de que la enfermedad de base permanece activa, pero con escasa sintomatología. La paciente no requiere inmunosupresores.

- Se asume el riesgo de reactivación de la CU, pero se juzga el potencial beneficio de iniciar el tratamiento con inhibidores del *checkpoint* inmunitario.



TRATAMIENTO:

Enero de 2019:

- Con intención de prevenir toxicidades de alto grado, se indica monoterapia con pembrolizumab 200 mg cada 21 días por vía intravenosa. Desde el inicio presenta vitíligo en las extremidades e hipopigmentación de las pestañas.

Abril de 2019:

- Se verifica **respuesta parcial** de la enfermedad de base.

Noviembre de 2019:

- TC de control: hallazgo incidental de engrosamiento rectal, presuntamente asociado con la CU (Figura 2). Al interrogatorio, la paciente señala con solo agregó mucorrea a sus deposiciones habituales.

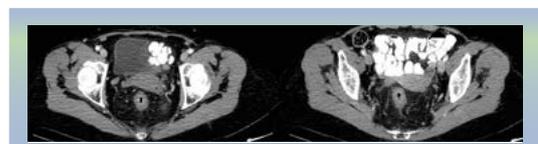


Figura 2. TC de abdomen y pelvis: engrosamiento de la mucosa rectal.

- Estudio proctológico: eritema y erosiones en la mucosa rectal, sin progresión con respecto a las endoscopias previas.
- Se decide continuar con igual tratamiento con un seguimiento estricto, ya que la paciente se encuentra sin síntomas relevantes.

Enero de 2021:

- **Concluye dos años de tratamiento** con pembrolizumab sin otra complicación. Permanece en **respuesta parcial**.

Enero de 2022:

- A los tres años de seguimiento, la paciente no ha requerido ningún otro tratamiento para su patología oncológica.

- La CU está controlada sin requerir tampoco cambios en el esquema terapéutico.



¿POR QUÉ ELEGÍ PEMBROLIZUMAB?

Es conocido el mal pronóstico de los pacientes con elevado volumen de enfermedad y LDH aumentada. Ante esta situación, en los pacientes con tumores con BRAF no mutado se debería considerar el uso de inmunoterapia combinada, de ser factible. Sin embargo, la bibliografía es acotada para demostrar la superioridad de la combinación por sobre la monoterapia, ya que solo se cuenta con un beneficio numérico sin comparación estadística entre estas opciones.

En este caso, se optó por monoterapia con Anti PD-1 por el riesgo de reactivación de la CU. Se señala que dicho riesgo es de 25 % a 40 % para las enfermedades autoinmunes. En esta paciente tratada crónicamente con 5-ASA y con sintomatología habitual leve, se indicó pembrolizumab, considerando el perfil de toxicidad de los Anti PD-1 en los estudios clínicos y en la evidencia de la vida real, dada la seguridad y baja toxicidad (solo 15 % a 17 % de los pacientes desarrollan toxicidad grado 3-4).

Por otro lado, la toxicidad dermatológica, en especial el vitiligo, se ha considerado en muchos casos como predictor de la respuesta a los inhibidores de *checkpoint*. Es en especial en los casos de melanoma donde se ha visto esta asociación, aunque solamente nos podemos valer de datos aislados y de estudios retrospectivos para ello.

Como lo demuestra el estudio Keynote-006, el 38,7 % de los pacientes se encuentran vivos a 5 años y, en aquellos que han terminado el tratamiento por 2 años, la respuesta es sostenida, como ocurrió en esta paciente, en quien se observa respuesta a largo plazo a pesar de la finalización de la terapia activa.

De este caso se desprende que la inmunoterapia en los pacientes con enfermedades autoinmunes es factible y que debe ser individualizada, en particular a la hora de elegir entre monoterapia o combinación. A futuro, el advenimiento de nuevos biomarcadores podrían facilitar la elección del tratamiento.

Abreviaturas: 5-ASA: mesalazina; PET: tomografía por emisión de positrones; TC: tomografía computada.

Referencias: 1. Robert C, Ribas A, Schachter J, *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. 2. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, González R, *et al.* CheckMate 067: 6.5-year outcomes in patients (pts) with advanced melanoma. *JCO* 2021; 39(15_Suppl): 9506-9506. 3. Tison A, Quéré G, Misery L, *et al.*; Groupe de Cancérologie Cutanée, Groupe Français de Pneumo-Cancérologie, and Club Rhumatismes et Inflammations. Safety and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Cancer and Preexisting Autoimmune Disease: A Nationwide, Multicenter Cohort Study. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71(12): 2100-11. 4. Hoa S, Laaouad L, Roberts J, *et al.* Preexisting autoimmune disease and immune-related adverse events associated with anti-PD-1 cancer immunotherapy: a national case series from the Canadian Research Group of Rheumatology in Immuno-Oncology. *Cancer Immunol Immunother.* 2021; 70(8):2197-207. 5. Rakshit S, Molina JR. Immunotherapy in patients with autoimmune disease. *J Thorac Dis.* 2020; 12(11):7032-38. 6. Leonardi GC, Gainor JF, Altan M, *et al.* Safety of Programmed Death-1 Pathway Inhibitors among Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer and Preexisting Autoimmune Disorders. *JCO.* 2018; 36(19):1905-12. 7. Sibaud V. Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors: Skin Toxicities and Immunotherapy. *Am J Clin Dermatol.* 2018; 19(3):345-61. 8. Geisler AN, Phillips GS, Barrios DM, *et al.* Immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 83(5):1255-68. 9. Teulings HE, Limpens J, Jansen SN, *et al.* Vitiligo-like depigmentation in patients with stage III-IV melanoma receiving immunotherapy and its association with survival: a systematic review and meta-analysis. *JCO.* 2015; 33(7):773-81.

Escanea el código QR para acceder de forma directa
a la información para prescribir.



DR 2018 Merck Sharp & Dohme Corp., una subsidiaria de Merck & Co., Inc.,
Kenilworth, NJ, USA.
Todos los derechos reservados. Prohibida su reproducción total o parcial.
MSD ARGENTINA S.R.L. Cazadores de Coquimbo 2841/57, Piso 4 (B1605AZE) -
Munro - Vicente López - Bs. As.
Tel.: 11-6090-7200
www.msd.com.ar // recepcion_argentina@merck.com

3/3/2024 AR-OOC-00041.

