

Título:

Evaluación de la respuesta de la Inmunoterapia y Terapias Target en pacientes con melanoma avanzado o metastásico manejados en el Hospital Universitario San Ignacio entre 2010 y 2019.

Autor:

Fernando Carlos Asmar Rengifo, Medico y Cirujano, Residente Cirugía General Pontificia Universidad Javeriana

ORCID: 0000-0002-6427-9595

Google Scholar: Fernando C Asmar

CvLAC: Fernando Carlos 1123631596

Tutor:

Sergio Cervera Bonilla: Profesor Instructor - Unidad de Cirugía. Pontificia Universidad Javeriana - Hospital Universitario San Ignacio

Cotutor:

Daniela María Cuadrado : Profesor Asistente - Unidad de Cirugía. Pontificia Universidad Javeriana - Hospital Universitario San Ignacio

Asesor:

Liliana Cuevas López: Profesor Asistente - Unidad de Cirugía. Pontificia Universidad Javeriana - Hospital Universitario San Ignacio

Trabajo de grado presentado como requisito parcial para obtener el título como especialista en Cirugía General

Pontificia Universidad Javeriana

Facultad de medicina

Junio 2022

Pontificia Universidad Javeriana
Bogotá D.C., Junio 2022

CONTENIDO

1.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN	4
2.	MARCO TEÓRICO	4
3.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	6
4.	OBJETIVOS	6
3.1	Objetivo general	6
3.2	Objetivos específicos	6
5.	METODOLOGÍA	7
6.	RECOLECCIÓN DE DATOS	8
7.	RESULTADOS	8
	OBJETIVO GENERAL	9
	OBJETIVO ESPECIFICOS	9
	DISCUSION	9
8.	ASPECTOS ÉTICOS	10
11.	REFERENCIAS	12

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

El melanoma es la neoplasia cutánea con mayor mortalidad responsable de más del 60% de las muertes asociadas a cáncer de piel (1). Alrededor del 20% de los pacientes con melanoma se diagnostican o progresan después de manejo quirúrgico primario a enfermedad avanzada o metastásica, con una supervivencia media cercana al 10% a 10 años tras manejos médicos (2-4).

En la última década se han desarrollado nuevas terapias a partir de estudios tanto del perfil genético de los melanocitos como de la identificación de factores moleculares implicados en la patogénesis de esta neoplasia (5). Dentro de las terapias sistémicas disponibles se encuentran la inmunoterapia y las terapia target (6). Estas terapias emplean anticuerpos dirigidos a ligandos celulares específicos que favorecen la proliferación tumoral o a genes mutados con acción oncogénica. Según varios estudios fase III, tanto la terapia target como la inmunoterapia podrían lograr un aumento tanto en el tiempo de supervivencia y como en el tiempo libre de recaída tumoral o progresión tumoral de los pacientes con melanoma avanzado o metastásico (3,7,8). Sin embargo no hay reportes en la literatura sobre los desenlaces de estas intervenciones farmacológicas en Colombia en términos de supervivencia y progresión tumoral. Teniendo en cuenta la variación en términos de prevalencia de los diferentes subtipos histológicos de melanoma en la región, resulta relevante describir la experiencia colombiana con las nuevas terapias sistémicas disponibles. Por lo tanto, el objetivo de este estudio es describir los resultados en términos de supervivencia global y libre de progresión tumoral tanto de la inmunoterapia como de la terapia Target para el tratamiento de pacientes con melanoma en estadios avanzados en un centro de referencia.

2. MARCO TEÓRICO

El melanoma es un tipo de cáncer derivado de los melanocitos, representa el 95 % de los casos originados en piel, con capacidad metastásica tanto por vía linfática como hemática,

siendo potencialmente fatal (9). Corresponde al 4% de los tumores malignos cutáneos y, a pesar de constituir un pequeño porcentaje, es responsable de cerca del 80% de las muertes por esta patología (10).

El melanoma representa la forma de cáncer de piel con mayor mortalidad y su incidencia ha aumentado significativamente en los últimos años (11). Según el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), para el año 2012 su incidencia anual fue de 232.000 casos (11). Adicionalmente, durante el mismo año fueron reportadas 55.000 muertes en el mundo, siendo así una de las veinte neoplasias más frecuentes a nivel mundial para ambos sexos (11). La epidemiología de la enfermedad varía significativamente por región, debido principalmente a diferencias en el fototipo de piel y en la exposición solar (9).

En Colombia, según datos de la Cuenta de Alto Costo, entre el 2016 y 2017, fueron reportados 3.326 casos de melanoma con una incidencia de 541 casos y 279 muertes asociadas, cifras que han aumentado respecto a los últimos tres años (12). Adicionalmente, según el Instituto Nacional de Cancerología, en Colombia son reportados 152 nuevos casos de melanoma maligno invasivo cada año. De estos casos, el 77% tiene localización primaria en piel (13).

Alrededor del 20% de los pacientes con melanoma se diagnostican o progresan después de manejo quirúrgico primario a enfermedad avanzada o metastásica con pronósticos muy pobres y una supervivencia media cercana al 10% a 10 años tras manejos médicos y menos de 12 meses sin tratamiento (2–4). En los últimos años, la FDA aprobó nuevas terapias que según estudios recientes podrían mejorar la supervivencia (14). Dentro de estas terapias se encuentran la inmunoterapia y las terapias target (6). Con respecto a la inmunoterapia, los inhibidores PD-1 (pembrolizumab y nivolumab) permiten restablecer la respuesta inmune antitumoral al bloquear la interacción entre PD-1 y sus ligandos, PD-L1 y PD-L2 al igual que anticuerpos contra el antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA4) ipilimumab (6). La terapia target va dirigida a la inhibición de genes como BRAF o MEK, responsables de la progresión tumoral (6,15). En estudios clínicos, ipilimumab (anti-CTLA-4) ha mostrado aumentar la supervivencia a dos años hasta un 24% y hasta 57.7% en combinación con nivolumab (anti-PD-1) en pacientes con melanoma avanzado (16). Adicionalmente, en el

ensayo clínico fase III KEYNOTE-006, el grupo de pacientes asignado a pembrolizumab (anti-PD-1) comparado con ipilimumab (anti-CTLA-4) alcanzó tasas de supervivencia global a 1 año de hasta 74% (8,16). Los resultados a largo plazo de este ensayo también muestran que el 91% de los pacientes que finalizaron el protocolo no presentaron progresión tumoral a 2 años (8,16); en el ensayo clínico fase III CheckMate 066 donde compara nivolumab con dacarbazina, se logró una supervivencia global de 72.9% comparado con 42.1% y con medianas de supervivencia libre de progresión de 5.1 vs. 2.2 meses. En pacientes con BRAF mutado, el estudio Combi-V demostró que la combinación dabrafenib con trametinib aumenta la supervivencia global en el primer y segundo año de 74% y 51% vs. 68% y 42% con dabrafenib en monoterapia (17,18).

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la respuesta clínica de los pacientes que recibieron terapia Target y/o Inmunoterapia para melanoma avanzado o metastásico en el Hospital Universitario San Ignacio entre el periodo 2010 y 2018?

4. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

- Describir la respuesta clínica en términos de mortalidad y la supervivencia libre de progresión en los pacientes que recibieron terapia Target y/o Inmunoterapia para melanoma avanzado o metastásico en el Hospital Universitario San Ignacio en el periodo comprendido entre 2010 y 2019.

3.2 Objetivos específicos

- Describir los principales eventos adversos en los pacientes que recibieron terapia Target e Inmunoterapia para melanoma avanzado o metastásico en el hospital Universitario San Ignacio entre el periodo comprendido entre 2010 y 2019.
- Identificar posibles factores pronósticos asociados a la respuesta terapéutica en las diferentes terapias de manejo para melanoma avanzado en el Hospital Universitario San Ignacio.

- Identificar el porcentaje de pacientes con mutaciones BRAF en los pacientes que recibieron terapia Target e Inmunoterapia para melanoma avanzado o metastásico en el hospital Universitario San Ignacio entre el periodo comprendido entre 2010 y 2019

5. METODOLOGÍA

Tipo de estudio: Es un estudio observacional retrospectivo con los pacientes que recibieron Inmunoterapia y Terapia Target para el manejo de melanoma avanzado o metastásico en el Hospital Universitario San Ignacio entre el año 2010 y 2019.

Tamaño de la Muestra: No aplica

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico con confirmación histológico melanoma en estadio III o IV.
- Pacientes mayores de 18 años con diagnósticos con confirmación histológica, que recibieron tratamiento quirúrgico primario y mostraron progresión tumoral durante seguimiento sin posibilidad de manejo quirúrgico de rescate.
- Pacientes que recibieron tratamiento al menos 6 meses o hasta evidencia de progresión o fallecimiento.
- Paciente con seguimiento imagenológico TC o RNM hasta evidenciar progresión y/o muerte.
- Pacientes que recibieron tratamientos previos con quimioterapia o inmunoterapia previa

Criterios de exclusión

- Seguimiento clínico extrainstitucional.

- Abandono del tratamiento establecido.

6. RECOLECCIÓN DE DATOS

Se buscará en la base de datos del registro de estadística del Hospital San Ignacio a todos los pacientes mayores de 18 años que recibieron manejo inmunomodulador con Interferón Alfa, Pembrolizumab, Nivolumab, Ipilimumab o terapias dirigidas a genes mutantes BRAF V600, MEK y KIT con Vemurafenib, dabrafenib, Trametinib, Cobimetinib desde el año 2010 y se seleccionan los pacientes que cumplan criterio de inclusión para el análisis estadístico.

Se construyó una base de datos que será analizada para extraer los resultados de acuerdo a los objetivos propuestos. Se realizará el análisis descriptivo de las variables sociodemográficas y clínicas de la población incluida en el estudio. Para las variables categóricas se utilizarán medidas de frecuencias absolutas y relativas. Para las variables continuas se utilizarán medidas de dispersión y de tendencia central de acuerdo a su distribución. En casos de distribución normal se utilizarán promedios y desviación estándar, para variables con distribución no normal se utilizarán medianas y rangos.

7. RESULTADOS

En la revisión del registro de pacientes con terapia que recibieron manejo inmunomodulador con Interferón Alfa, Pembrolizumab, Nivolumab, Ipilimumab o terapias dirigidas a genes mutantes BRAF V600, MEK y KIT con Vemurafenib, dabrafenib, Trametinib, Cobimetinib desde el año 2010 hasta el año 2019, se encontraron un total de 61 pacientes.

El 21,43% recibió terapia con interferón Alfa 2B, mientras que el 78,57% recibió inmunoterapias o terapias dirigidas con la siguiente distribución. El 30,36% recibió Nivolumab, 23,21% Pembrolizumab, 25% Ipilimumab como terapia inicial. Dos de los pacientes que recibieron adicional a la monoterapia con la confirmación de mutación la adición de dabrafenib y Trametinib.

En total se observó una pérdida de seguimiento en 5 pacientes correspondiente al 8%

de la muestra.

OBJETIVO GENERAL

En los pacientes que recibieron terapia con interferón Alfa 2b se observó una mortalidad de 53.8%. En los pacientes que recibieron inmunoterapia y terapias dirigidas se observó una mortalidad de 27.9%.

La mediana de progresión de la enfermedad se observó a los 7 meses en terapia con Interferón vs 11 meses en terapia dirigida.

OBJETIVO ESPECIFICOS

Efectos Adversos:

En el grupo de interferón el efecto adverso más frecuente es la neurotoxicidad con un presentación en promedio de 30.76%. Seguido de complicaciones gastrointestinales 23.07%.

En el grupo de inmunoterapia la alteración a nivel hepático, por aumento en las enzimas hepáticas se observó en un 18,6%. Siendo grado IV en el 2.3% de los casos. Las complicaciones gastrointestinales se observaron en un 16%, con mayor frecuencia la diarrea. Las complicaciones neurológicas se observaron en un 9.3% la cefalea y neurotoxicidad en 4.65%. Se observó 1 caso de insuficiencia suprarrenal, así como 1 paciente con infecciones recurrentes en piel.

DISCUSION

Desde la llegada de la inmunoterapia y la terapia dirigida para el tratamiento de melanoma avanzado o metastásico, se evidenció una mejoría en el pronóstico de estos pacientes.

En la recolección de datos identificada de los pacientes con melanoma avanzado a pesar de ser un tratamiento reciente, en los últimos 9 años en la institución el 78% de los pacientes recibió inmunoterapia y terapias target, en concordancia con reporte de la literatura internacional como el CheckMate 066, estudio fase III donde compara nivolumab con dacarbazina, se logró una supervivencia global de 72.9% comparado con 42.1% y con medianas de supervivencia libre de progresión de 5.1 vs. 2.2 meses.

En los resultados se observó que estos pacientes que reciben inmunoterapia o terapias dirigidas en caso de mutaciones la mortalidad fue menor respecto a los pacientes con terapias convencionales previas.

En la distribución de los tipos de melanoma. Se observó una mayor presentación del tipo lentiginoso acral. Que tiene un pronóstico peor y un comportamiento de progresión de mayor agresividad.

Los efectos adversos relacionados a la administración de la terapia se observaron en mayor presentación los de tipo de neurotoxicidad con la administración del interferón y la elevación de transaminasas en la inmunoterapia y terapia dirigida, siendo en un solo caso una hepatotoxicidad grado IV. Los síntomas gastrointestinales más frecuentes en la inmunoterapia y terapias dirigidas fue la constipación.

8. ASPECTOS ÉTICOS

La realización de este trabajo de investigación tiene como lineamientos éticos las consideraciones internacionales de consensos internacionales como la declaración de Helsinki postulada por la Asociación Médica Mundial, así como a la Resolución No.008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, el cual clasifica este tipo de estudio como “Investigación sin riesgo” dado que no se realizarán intervenciones clínicas durante el estudio. El objetivo de estudio es primordialmente científico y de interés para la comunidad médica y científica, el cual puede contribuir a la adquisición de nuevo conocimiento.

Este estudio no presenta ningún tipo de riesgo físico ni psicológico para los pacientes a los cuales será aplicado.

La información obtenida tendrá carácter estrictamente confidencial, cuyos fines son netamente investigativos, manteniendo en reserva la identidad de la población a estudio y garantizando el respeto a la confidencialidad de la información de carácter institucional.

El estudio fue realizado por personas idóneas clínica y éticamente. Los investigadores asumen la responsabilidad completa por el trabajo y declaran no tener ninguna clase de conflictos de interés.

9. LIMITACIONES

Es un estudio retrospectivo observacional de tipo descriptivo que conlleva a sesgos por el no control del reporte de las variables.

La poca frecuencia de esta patología hace que recolectar una muestra mayor sea difícil.

La pérdida de seguimiento de los pacientes presenta un sesgo en los resultados.

10. CONCLUSIONES

Se observó que los pacientes con melanoma avanzado o metastásico tratados con inmunoterapia o terapias dirigidas tuvieron menor mortalidad y una mayor supervivencia libre de progresión en comparación a la terapia con interferón.

11. REFERENCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019 Jan 8;69(1):7–34.
2. Corrie P, Hategan M, Fife K, Parkinson C. Management of melanoma. *Br Med Bull*. 2014 Sep 1;111(1):149–62.
3. Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2019 Apr 1;30(4):582–8.
4. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 20;27(36):6199–206.
5. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359–86.
6. Pelster MS, Amaria RN. Combined targeted therapy and immunotherapy in melanoma: a review of the impact on the tumor microenvironment and outcomes of early clinical trials. *Ther Adv Med Oncol*. 2019;11:1758835919830826.
7. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 2019 Aug 15;381(7):626–36.
8. Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, Grob J-J, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2019 Sep;20(9):1239–51.
9. Ali Z, Yousaf N, Larkin J. Melanoma epidemiology, biology and prognosis. *Off J EORTC, Eur Organ Res Treat Cancer*. 2013 Sep;11(2):81–91.
10. Matthews NH, Li W-Q, Qureshi AA, Weinstock MA, Cho E. Epidemiology of Melanoma. *Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy*. Codon Publications; 2017.
11. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov 1;68(6):394–424.

12. Acuña, Lizbeth, Soler, Luis, Valderrama, Fernando, Daza, Maria, Perez, Angela, Fuentes J et al. Boletín Cuenta de Alto Costo Melanoma. 2018;4.
13. Instituto Nacional de Cancerología. Anuario estadístico 2016. 2016.
14. Domingues B, Lopes JM, Soares P, Pópulo H. Melanoma treatment in review. ImmunoTargets Ther. 2018;7:35–49.
15. Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. Ann Oncol. 2019 Apr 1;30(4):582–8.
16. Lugowska I, Teterycz P, Rutkowski P. Immunotherapy of melanoma. Contemp Oncol (Poznan, Poland). 2018 Mar;22(1A):61–7.
17. Robert C, Long G V., Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without *BRAF* Mutation. N Engl J Med. 2015 Jan 22;372(4):320–30.
18. Long G V, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2015 Aug 1;386(9992):444–51.