

## Experiencia institucional en pacientes portadores de melanoma irresecable/metastásico con mutaciones infrecuentes de BRAF, tratados con anti PD-1

Pedro Bence, Evelina Rovera, Diego Prost, Anabella Llanos, Martín Krasnapolski, y Gabriela Cinat

Unidad Funcional de Sarcoma y Melanoma, Laboratorio de Biología Molecular, Departamento de Patología, Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, Universidad de Buenos Aires, Argentina

### Resumen

El tratamiento del melanoma avanzado ha mejorado notoriamente en los últimos años, aunque sigue siendo un desafío. Tanto la inmunoterapia como las terapias blanco han demostrado una clara eficacia en el tratamiento de pacientes portadores de tumores BRAF mutados. Alrededor del 50% presenta mutación de BRAF, dentro de las cuales el subtipo v600E representa entre el 80-90% y el v600K el 10-20%. Otras como v600D, v600R y v600M se describen en aproximadamente el 5%. Presentamos la experiencia institucional en este subtipo de pacientes tratados con anticuerpos monoclonales anti PD-1 en el marco de enfermedad avanzada.

**Palabras clave:** melanoma avanzado, anti PD- 1, BRAF mutado

### Abstract

Treatment of advanced melanoma has improved markedly in recent years, although it remains a challenge. Both immunotherapy and targeted therapies have demonstrated clear efficacy in the treatment of patients with mutated BRAF tumors. About 50% have BRAF mutation, and v600E represents between 80-90% and v600K 10- 20%. Others like v600D, v600R and v600M are less than 5%. We present our experience with anti PD-1 in this subgroup of patients with advanced disease treated at our institution.

**Key words:** advanced melanoma, anti PD-1, BRAF mutated

### Introducción

El melanoma es uno de los tumores malignos de piel más agresivos y la causa más frecuente de muerte dentro de los tumores cutáneos. Se produce por la transformación maligna de los melanocitos presentes en la piel, mucosas, ojo, o cualquier otra parte del organismo. Puede aparecer sobre piel sana o sobre un nevo pre existente. Afecta a ambos sexos, con una mediana de presentación a los 56 años, siendo el subtipo histológico más frecuente el extensivo superficial. La ubicación más frecuente en los hombres es el tronco y en las mujeres, los miembros inferiores. La exposición solar inadecuada es el factor etiológico más importante<sup>1</sup>.

Cuando esta enfermedad se diagnostica en estadios tempranos, la resección quirúrgica puede ser curativa en la mayoría de los casos. En cuanto al manejo de la enfermedad metastásica, los avances recientes han llevado a importantes mejoras en el tratamiento. Tanto la inmunoterapia como las terapias dirigidas que inhiben la ruta de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAP), han demostrado modificar favorablemente la evolución de los pacientes portadores de melanoma avanzado BRAF mutado, pero todavía no disponemos de datos prospectivos comparativos entre ambos tipos de tratamiento.

## Experiencia institucional en pacientes portadores de melanoma irreseccable/metastásico con mutaciones infrecuentes de BRAF, tratados con anti PD-1

Pedro Bence, Evelina Rovera, Diego Prost, Anabella Llanos, Martín Krasnapolski, y Gabriela Cinat

Las mutaciones activadoras en BRAF están presentes en aproximadamente 40% a 60% de los melanomas avanzados. Consiste en la sustitución del ácido glutámico por otro aminoácido en posición 600. En líneas generales, las mutaciones más frecuentes en el gen BRAF son la v600E (80-90%) y v600K (10-20%). Existen otras mutaciones poco frecuentes en BRAF como v600D, v600M, v600R- entre otras- que representan menos del 5%<sup>2-5</sup>.

Los melanomas cutáneos derivados del tronco y extremidades, que suelen estar asociados a la exposición de la radiación ultravioleta intermitente aguda, tienen mayores posibilidades de presentar mutaciones en BRAF que el resto. Aquellos que se originan en mucosas y los acrolentiginosos, asociados a bajos índices de exposición a la radiación ultravioleta, tienen un perfil molecular diferente, sólo el 5%-20% de los tumores presentan mutaciones de BRAF2. Son escasos los datos de eficacia con anti PD-1 en pacientes portadores de mutaciones infrecuentes de BRAF. Estudios moleculares han demostrado que se asocian con frecuencia a un gran número de mutaciones somáticas, en gran parte debido al daño ultravioleta por la exposición solar<sup>6</sup>, situación que podría favorecer la respuesta a la inmunoterapia. Basándonos en estas observaciones decidimos comunicar nuestra experiencia con anti PD-1 en los pacientes con melanoma avanzado BRAF mutado v600D, M y R.

### Casos clínicos

Entre enero de 2015 y mayo de 2018 se analizaron en forma retrospectiva las historias clínicas de pacientes portadores de melanoma avanzado con mutaciones infrecuentes en BRAF los cuales fueron tratados en la Unidad Funcional de Sarcoma y Melanoma del Instituto de Oncología Ángel H. Roffo.

La detección de la mutación de BRAF fue realizada con el método de PCR en tiempo real en el Laboratorio de Biología Molecular del Departamento de Patología de nuestro instituto.

Se registraron nueve pacientes con mutaciones infrecuentes de BRAF en un período de tres años. Cuatro de ellos iniciaron tratamiento con anti PD-1 (pembrolizumab 2 mg/kg) cada 21 días, y todos fueron tratados en primera línea por enfermedad avanzada. El resto recibió terapias dirigidas.

Dos de los cuatro pacientes tratados con inmunoterapia presentaron mutación v600D, uno v600R y el otro v600M. La mediana de edad de presentación fue de 60 años, y dos fueron mujeres. En cuanto a los fototipos de piel, un paciente presentó Fitzpatrick tipo I, dos fueron de tipo III y uno con fototipo IV. Dos tenían PS ECOG 0 y dos PS 1 al inicio del tratamiento.

Dos pacientes presentaron localización del tumor primario en el dorso, otro en región de cabeza y cuello y el último en pie izquierdo. Todos presentaron subtipo histológico nodular. En cuanto a la estadificación (AJCC, 7a edición.) uno fue M1a, dos M1b y otro M1c. Todos tenían LDH en rango normal en el laboratorio previo al inicio de pembrolizumab.

En los cuatro pacientes se constató respuesta objetiva, tres con respuesta parcial y uno con respuesta completa. Dos alcanzaron respuesta al mes de tratamiento y otros dos alrededor de los 6 meses de tratamiento. La supervivencia libre de progresión fue de +7, +9, +14 y +22 meses. Si bien el tiempo de seguimiento es corto, ninguno de los pacientes progresó aún.

Uno de los pacientes, de 80 años, tenía múltiples metástasis en partes blandas y pulmonares. Presentó una rápida y

## Experiencia institucional en pacientes portadores de melanoma irresecable/metastásico con mutaciones infrecuentes de BRAF, tratados con anti PD-1

Pedro Bence, Evelina Rovera, Diego Prost, Anabella Llanos, Martín Krasnapolski, y Gabriela Cinat

sostenida respuesta, la cual comenzó a hacerse evidente durante el examen físico previo a la indicación de la segunda aplicación (Figura 1A y 1B).

### Discusión

El tratamiento sistémico del melanoma avanzado debe ser cuidadosamente seleccionado y discutido con el paciente. Si bien es fundamental conocer el estado mutacional de BRAF, la presencia de la misma no determina la elección del tratamiento. Todavía no hay ensayos aleatorizados que comparen la terapia dirigida con inmunoterapia, y no hay información prospectiva sobre la secuencia apropiada de estas terapias para pacientes con mutación de BRAF. En pacientes con mutaciones infrecuentes de BRAF los datos de eficacia, tanto con inhibidores de la vía de la MAP quinasa como con anti PD-1, son escasos. Un análisis exploratorio sugiere que los portadores de la mutación V600K podrían tener una supervivencia libre de progresión menor a aquellos con V600E cuando son tratados con un inhibidor de BRAF<sup>6</sup>.

Existen diferentes genotipos dentro del melanoma BRAF mutado, los cuales podrían estar relacionados con una etiología y un comportamiento clínico diferente. La presencia de la mutación V600K ha sido asociada con el daño acumulativo inducido por la exposición solar, el cual se asocia a mayor número de mutaciones y, en consecuencia, a neoantígenos tumorales. Por esta razón, se presume que son más inmunogénicos. En algunos tumores el número de mutaciones somáticas, entre otros factores, puede predecir qué pacientes tendrán mayores posibilidades de beneficiarse con una inmunoterapia<sup>7,8</sup>. Se ha comunicado mayor prevalencia de las mutaciones V600K en regiones geográficas con alta exposición a los rayos ultravioletas como, por ejemplo, Australia<sup>9</sup>. Con respecto a los melanomas con mutaciones de BRAF no V600E ni V600K, algunos autores han observado que presentan alta carga mutacional<sup>10</sup>.

Si bien son pocos los pacientes analizados, llama la atención la alta tasa de respuestas objetivas obtenidas con anti PD-1. Esto podría correlacionarse con la mayor carga mutacional descrita por otros autores en pacientes con las características mencionadas. La hipótesis de que estos pacientes podrían selectivamente beneficiarse con inmunoterapia debe ser validada en forma prospectiva.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

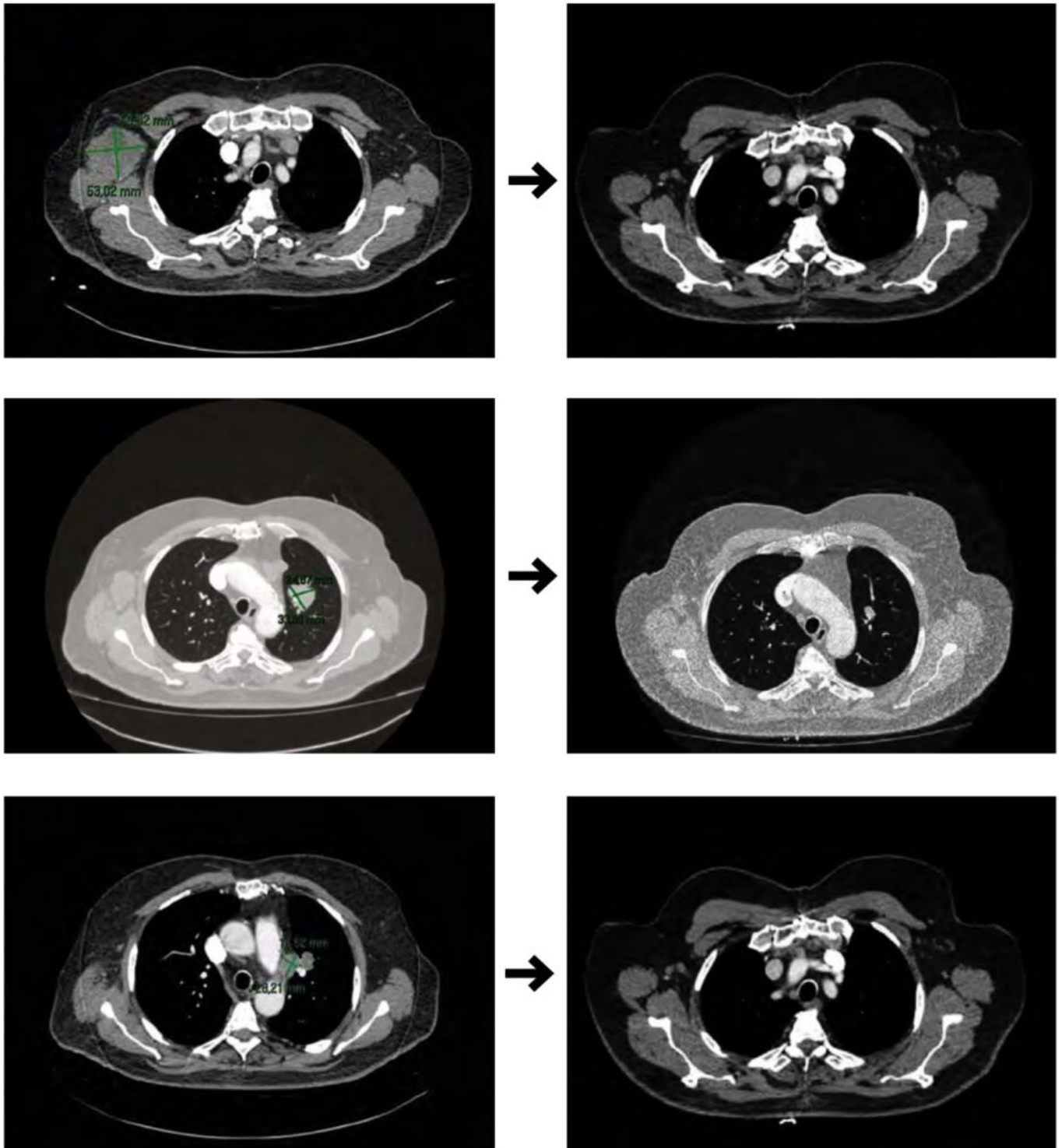
### Figura 1.

**A.** Tomografía axial computarizada pre inicio del tratamiento (1/11/2017).

**B.** Tomografía axial computarizada en la cual se observa máxima respuesta al tratamiento (2/08/2018)

## Experiencia institucional en pacientes portadores de melanoma irresecable/metastásico con mutaciones infrecuentes de BRAF, tratados con anti PD-1

Pedro Bence, Evelina Rovera, Diego Prost, Anabella Llanos, Martín Krasnapolski, y Gabriela Cinat



## Experiencia institucional en pacientes portadores de melanoma irreseccable/metastásico con mutaciones infrecuentes de BRAF, tratados con anti PD-1

Pedro Bence, Evelina Rovera, Diego Prost, Anabella Llanos, Martín Krasnapolski, y Gabriela Cinat

### Bibliografía

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68:7-30.
2. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al. Distinct sets of genetic alteration in melanoma. *N Engl J Med* 2005; 353:2135-47.
3. Wellbrock C, Hurlstone A. BRAF as a therapeutic target in melanoma. *Biochem Pharmacol* 2010; 80: 561-7.
4. Smalley KS, Sondak VK. Melanoma: an unlikely poster child for personalized cancer therapy. *N Engl J Med* 2010; 363:876-8.
5. Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, et al. Prognostic and clinicopathological associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2011; 29:1239-46.
6. Ascierto PA, Minor D, Ribas A, et al. Phase II trial (BREAK-2) of the BRAF inhibitor dabrafenib (GSK2118436) in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2013; 31:3205-11.
7. Snyder A, Makarov V, Merghoub T, et al. Genetic basis of the clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371: 2189-99.
8. Roszik J, Haydu LE, Hess KR, et al. Novel algorithmic approach predicts tumor mutation load and correlates with immunotherapy clinical outcomes using a defined gene mutation set. *BMC Med* 2016; 14:168.
9. Menzies AM, Haydu LE, Visintin L, et al. Distinguishing clinicopathologic features of patients with V600E and V600K BRAF-mutant metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* 2012; 18:3242-9.
10. Garman B, Anastopoulos IN, Krepler C, et al. Genetic and genomic characterization of 462 melanoma patient-derived xenografts, tumor biopsies, and cell lines. *Cell Rep* 2017; 21:1936-52.