

<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v69i2.10446>

Recurrencia de melanoma maligno metastásico con mutación BRAF V600E resistente a inmunoterapia y posterior respuesta a terapia blanco

Recurrence of metastatic malignant melanoma with BRAF V600E mutation resistant to immunotherapy and subsequent response to target therapy.

Paola Scarlett Díaz De Alba,¹ Gilberto Morgan Villela,² Guadalupe Montserrat Gutiérrez Mota,² Felipe de Jesús Ramírez,³ Paulina García de León Flores¹

Resumen

ANTECEDENTES: A lo largo de décadas recientes la incidencia de melanoma cutáneo ha ido en aumento en el mundo en poblaciones con fototipo Fitzpatrick I y II. Los pacientes con enfermedad metastásica han tenido pronósticos desfavorables y las oportunidades terapéuticas han sido limitadas. En melanomas primarios y metastásicos, BRAF es el oncogén mutado encontrado con mayor frecuencia en casi el 50% de los casos. Las metástasis linfáticas regionales son comunes en el melanoma y pueden encontrarse en proximidad al tumor original o a lo largo del trayecto entre el tumor y los ganglios regionales. También se disemina a través de la vía hemática y afecta principalmente los pulmones, el hígado, el cerebro, la piel y los huesos. La tasa de supervivencia a cinco años varía según el grado de afectación ganglionar.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 47 años con diagnóstico de melanoma maligno nodular con mutación del gen BRAF V600E/EC en la región femoral de la pierna derecha, tratado con resección quirúrgica. Tuvo metástasis en el útero y el pulmón. Inicialmente no respondió a la inmunoterapia con pembrolizumab e ipilimumab-nivolumab. Sin embargo, logró una respuesta completa sostenida al recibir terapia dirigida con dabrafenib-trametinib.

CONCLUSIONES: Las terapias inmunológicas han mejorado significativamente la supervivencia de los pacientes con melanoma metastásico; no obstante, la respuesta terapéutica puede variar entre pacientes. La paciente del caso requirió un tratamiento alternativo, como la terapia dirigida, para lograr una respuesta óptima.

PALABRAS CLAVE: Melanoma maligno; inmunoterapia; BRAF; mutación.

Abstract

BACKGROUND: The incidence of cutaneous melanoma has been increasing worldwide over recent decades in populations with Fitzpatrick phototype I and II. Patients with metastatic disease have had poor prognosis and therapeutic opportunities have been limited. In primary and metastatic melanomas, BRAF is the most frequently mutated oncogene found in almost 50% of cases. Regional lymphatic metastases are common in melanoma and may be found in proximity to the original tumor or along the pathway between the tumor and regional nodes. It also can spread through the bloodstream and mainly affect the lungs, liver, brain, skin, and bones. The 5-year survival rate varies according to the degree of lymph node involvement.

¹ Médico pasante del servicio social, Guadalajara, Jalisco, México.

² Médico oncólogo, práctica privada, Guadalajara, Jalisco, México.

³ Médico cirujano, práctica privada, Guadalajara, Jalisco, México.

<https://orcid.org/0009-0004-4129-097X>
<https://orcid.org/0000-0003-1688-7171>

Recibido: marzo 2023

Aceptado: agosto 2023

Correspondencia

Paulina García de León Flores
pau.g96@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:

Díaz-De Alba PS, Morgan-Villela G, Gutiérrez-Mota GM, Ramírez FJ, García de León-Flores P. Recurrencia de melanoma maligno metastásico con mutación BRAF V600E resistente a inmunoterapia y posterior respuesta a terapia blanco. Dermatol Rev Mex 2025; 69 (2): 253-259.

CLINICAL CASE: A 47-year-old female patient with diagnosis of nodular malignant melanoma with BRAF-V600E/EC mutation in the femoral region of the right leg, treated with surgical resection. She presented metastasis in the uterus and lungs. Initially, she did not respond to immunotherapy with pembrolizumab and ipilimumab-nivolumab. However, she achieved a sustained complete response when receiving targeted therapy with dabrafenib-trametinib.

CONCLUSIONS: Immunologic therapies have significantly improved the survival of patients with metastatic melanoma; however, the therapeutic response may vary among patients. The patient described required alternative treatment, such as targeted therapy, to achieve an optimal response.

KEYWORDS: Malignant melanoma; Immunotherapy; BRAF; Mutation.

ANTECEDENTES

La incidencia de melanoma cutáneo ha ido en aumento en el mundo a lo largo de décadas recientes en poblaciones con fototipos I y II de la clasificación de Fitzpatrick. Los pacientes con enfermedad metastásica tienen pronósticos desfavorables y las oportunidades terapéuticas han sido limitadas.¹

La supervivencia a cinco años es variable, depende de la afectación ganglionar; en caso de afectación en sólo un ganglio, la supervivencia es del 70%, que desciende hasta el 30% en caso de estar afectados tres o más ganglios. Los pacientes con enfermedad diseminada al momento del diagnóstico mueren en un tiempo medio de ocho meses.²

Alrededor del 70% llega a metastatizar en los primeros años. Las metástasis linfáticas regionales son comunes en el melanoma y pueden encontrarse cerca del tumor primario o en el trayecto entre el tumor y los ganglios regionales. También puede haber diseminación por vía hemática y

llegar, principalmente, a los pulmones, el hígado, el cerebro, la piel y los huesos.³

En melanomas primarios y metastásicos, BRAF es el oncogén mutado que se encuentra con mayor frecuencia en casi un 50% de los casos.⁴ La determinación de mutaciones del gen BRAF V600 es indispensable en pacientes con melanoma irreseccable en estadios III y IV para el tratamiento dirigido con inhibidores de BRAF.⁴ Debido a las múltiples limitaciones de los inhibidores de BRAF y su asociación frecuente con resistencia y evolución tumoral en los pacientes, se desarrollaron los inhibidores de MEK para ayudar a contrarrestar estos efectos paradójicos. El trametinib es un inhibidor de la señal extracelular activada por mitógenos que regula la activación y la actividad cinasa de las cinasas MEK1 y MEK2.⁵ El tratamiento combinado con inhibidores de BRAF y MEK (dabrafenib-trametinib) aumenta la supervivencia libre de progresión en pacientes con melanoma maligno metastásico BRAF V600E en comparación con la monoterapia. Esta combinación se ha establecido como tratamiento patrón de referencia de estos pacientes.⁵

El ipilimumab fue el primer inhibidor del antígeno 4 asociado con linfocito T citotóxico (CTLA-4) que mostró ser beneficioso para la supervivencia general, altamente favorable con buena respuesta tumoral en pacientes con melanoma en etapas avanzadas.⁶

A diferencia de los tratamientos dirigidos, el objetivo de los inhibidores de puntos de control inmunitarios es activar el sistema inmunitario del paciente para lograr la erradicación del cáncer.⁶ En 2014 pembrolizumab y nivolumab, anticuerpos monoclonales que se unen al receptor de la proteína de muerte celular programada (PD1) y bloquean su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2, demostraron tener buena respuesta, por lo que se aprobaron y agregaron al conjunto de fármacos para el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico.⁷

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 47 años con diagnóstico de melanoma maligno nodular en la región femoral de la pierna derecha, con escala de Breslow de 5.5 mm y Clark IV en 2013, tratado con resección quirúrgica. El 27 de octubre de 2016 se identificó metástasis en el útero; el informe histopatológico de la muestra del útero con anexos reportó: conglomerado ganglionar abdominal que muestra metástasis de un melanoma maligno moderadamente diferenciado que afecta el 90% del conglomerado y permeación linfática tumoral. Por lo anterior, se practicó una intervención quirúrgica el 15 de noviembre de 2016 (histerosalpingooforectomía más linfadenectomía aortocava con resección de las venas y arterias ilíacas). Posteriormente se administraron 29 sesiones de radioterapia coadyuvante. En diciembre de 2016 la exploración por tomografía computada por emisión de positrones (PET-CT) indicó que no se encontraron focos de hipercaptación que sugirieran malignidad; sin embargo, se observaron dos nódulos en el pulmón derecho inespecíficos. En la revisión de

laminillas del 24 de enero de 2017 se reportó un melanoma maligno metastásico con mutación BRAF V600E/EC. El 27 de enero de 2017 la tomografía computada reveló nódulos pulmonares y hepáticos de reciente aparición que no se detectaron en el estudio anterior practicado en 2016. En julio de 2017, el PET-CT no reveló indicios de actividad tumoral. Sin embargo, en el PET-CT efectuado el 11 de septiembre de 2018 (**Figura 1**), se encontraron nuevos nódulos pulmonares hipermetabólicos altamente sugerentes de recurrencia tumoral.

Posteriormente, en una tomografía computada del 6 de agosto de 2019 se observaron múltiples nódulos densos asociados con un proceso metastásico, con un diámetro máximo de 2 cm, que se distribuían de manera difusa en ambos pulmones. El 12 de septiembre de 2019 un nuevo PET-CT mostró que los nódulos pulmonares persistían en comparación con el estudio previo; sin embargo, éstos mostraron un notable incremento en tamaño y en el nivel metabólico. **Figura 2**

El 15 de octubre de 2019 se inició tratamiento con pembrolizumab. La paciente mostró evolución clínica y manifestó lesiones subcutáneas, por lo que el 6 de febrero de 2020 se indicó cambio de tratamiento con 4 ciclos de ipilimumab-nivolumab, que finalizó en junio de 2020; posteriormente se dio tratamiento de mantenimiento con 7 ciclos de nivolumab; sin embargo, se obtuvo una respuesta parcial por lo que el 14 de octubre de 2020 se cambió de esquema con dabrafenib-trametinib.

El **Cuadro 1** muestra un resumen de los medicamentos que se prescribieron a la paciente.

El 14 de enero de 2021 se evidenció un nódulo en el tercio distal del brazo izquierdo, además de otro nódulo en el brazo derecho y la línea axilar anterior derecha, por lo que se tomó una biopsia de estas lesiones, cuyo reporte, recibido el 10 de febrero de 2021, confirmó que eran

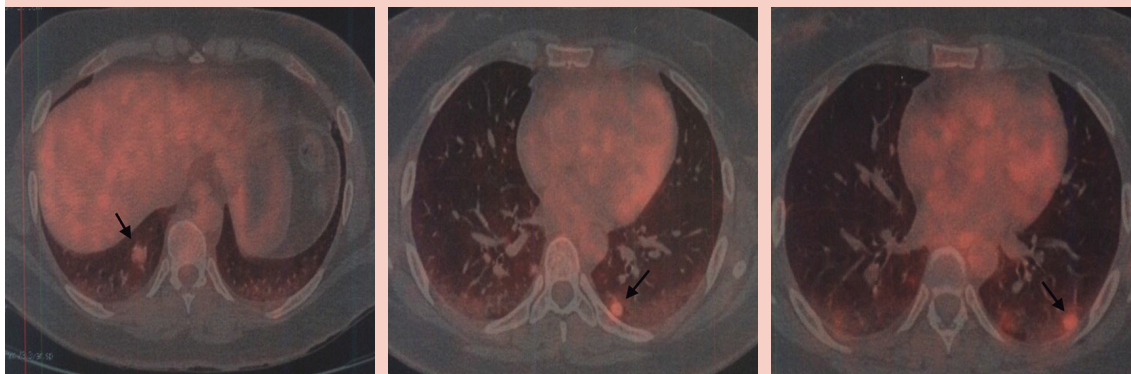


Figura 1. PET-CT, 11 de septiembre de 2018: nuevos nódulos pulmonares hipermetabólicos.

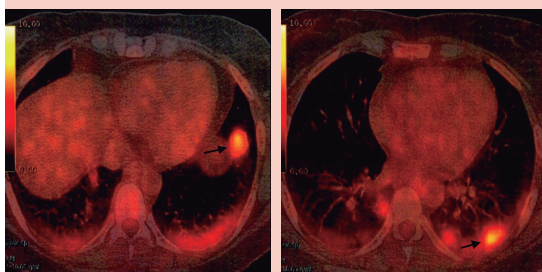


Figura 2. PET-CT, 12 de septiembre de 2019: recurrencia pulmonar al comparar con el estudio previo; persisten los nódulos pulmonares, cuyo tamaño y grado metabólico aumentaron de manera importante.

consistentes con melanoma metastásico. Se indicó tratamiento quirúrgico de esas lesiones.

Al comparar la nueva PET-CT, realizada el 19 de marzo de 2021, con el estudio previo, se encontró que persistía un nódulo pulmonar derecho que se observaba desvitalizado. Asimismo, se advirtieron zonas con concentración anormal del radiofármaco y un probable nódulo subdérmico en la cara interna del codo. En julio de 2021 aparecieron nuevas lesiones en la cara interna del brazo izquierdo; se tomó una biopsia,

cuyo estudio histopatológico confirmó que esas lesiones eran metastásicas, mismas que fueron resecadas y se obtuvo buena respuesta.

Por último, el PET-CT del 23 de junio de 2022 (**Figura 3**) reportó que no había focos de hiper captación o signos radiológicos sugerentes de actividad tumoral macroscópica. La **Figura 4** muestra una línea del tiempo que describe la evolución de la paciente. Actualmente se encuentra en buen estado general y asintomática con buena respuesta al tratamiento.

DISCUSIÓN

En los últimos años, se ha observado un notable avance en la supervivencia de los pacientes con melanoma metastásico gracias a la inmunoterapia y a los tratamientos dirigidos. La supervivencia a cinco años de estos pacientes puede variar desde un 30 a un 70% según el grado de afectación que tenga y de invasión metastásica,² por lo que es de suma importancia el diagnóstico y tratamiento oportunos para mejorar estas cifras.

El tratamiento inicial de la paciente consistió en una intervención quirúrgica seguida de radioterapia coadyuvante. Sin embargo, a medida que

Cuadro 1. Resumen de los medicamentos administrados a la paciente junto con su mecanismo de acción

Estrategia	Medicamento	Mecanismo de acción
Inhibidores de puntos de control inmunitario	Pembrolizumab	Anti-PD1 ⁵
	Ipilimumab-nivolumab	Ipilimumab: anti CTLA-4 ⁵ Nivolumab: anti-PD1 ⁵
	Nivolumab	Anti-PD1 ⁵
Terapia dirigida	Dabrafenib-trametinib	Dabrafenib: inhibidor de BRAF ⁵ Trametinib: inhibidor de MEK ⁵

PD-1: proteína de muerte celular programada 1; CTLA-4: antígeno 4 asociado con linfocito T citotóxico; MEK: proteína MEK.

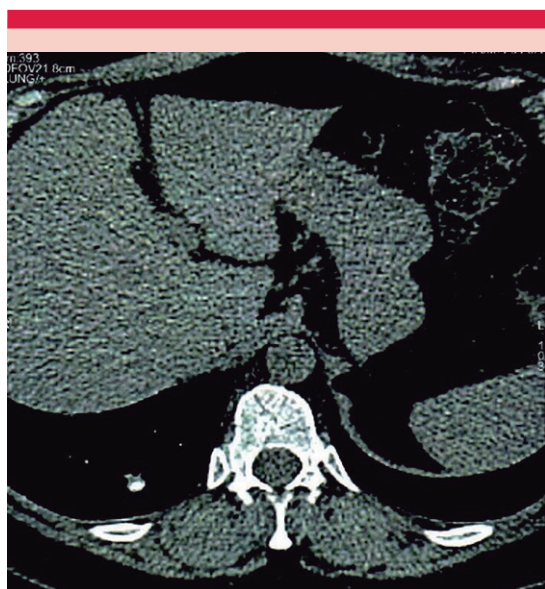


Figura 3. PET-CT, 23 de junio de 2022: no mostró ninguna zona con captación anormal o signos radiológicos sugerentes de actividad tumoral macroscópica.

avanzó el tiempo, se observó la aparición de nuevas metástasis en los pulmones y diversas zonas de la piel. Esto es concordante con la capacidad del melanoma de diseminarse a tra-

vés de la circulación linfática y sanguínea y de afectar, principalmente, los pulmones, el hígado, la piel y los huesos.³

El ensayo clínico Checkmate 037 respaldó que la administración de nivolumab es una alternativa eficaz y segura para pacientes con melanoma irsecable o metastásico que experimentan evolución de la enfermedad después de recibir tratamiento con ipilimumab y si el paciente fue positivo para mutación BRAFV600 después del tratamiento con un inhibidor de BRAF. En la paciente del caso se cambió el tratamiento a cuatro ciclos de ipilimumab-nivolumab y, posteriormente, se prescribió un tratamiento de mantenimiento con nivolumab; sin embargo, se obtuvo una respuesta parcial.⁷

Acorde con la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) y la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), los pacientes con melanoma avanzado con mutación BRAF pueden recibir tratamiento combinado con ipilimumab más nivolumab o monoterapia con nivolumab o pembrolizumab, así como inhibidores de BRAF-MEK.⁵

La paciente del caso recibió diferentes tratamientos a lo largo de su evolución: inmunoterapia con pembrolizumab, ipilimumab-nivolumab y tratamiento de mantenimiento con nivolumab. No obstante, no obtuvo una respuesta completa y se observó avance de la enfermedad con mayor cantidad de lesiones metastásicas. Esto denota que, aunque las terapias inmunológicas han demostrado eficacia en el tratamiento del melanoma metastásico, no todos los pacientes responden de la misma manera y algunos pueden experimentar avance de la enfermedad.

En la paciente del caso se decidió cambiar a una terapia dirigida con inhibidores de BRAF-MEK (dabrafenib-trametinib), que resultó en una respuesta completa sostenida, alivio significativo de los síntomas y mejoría de la calidad de vida

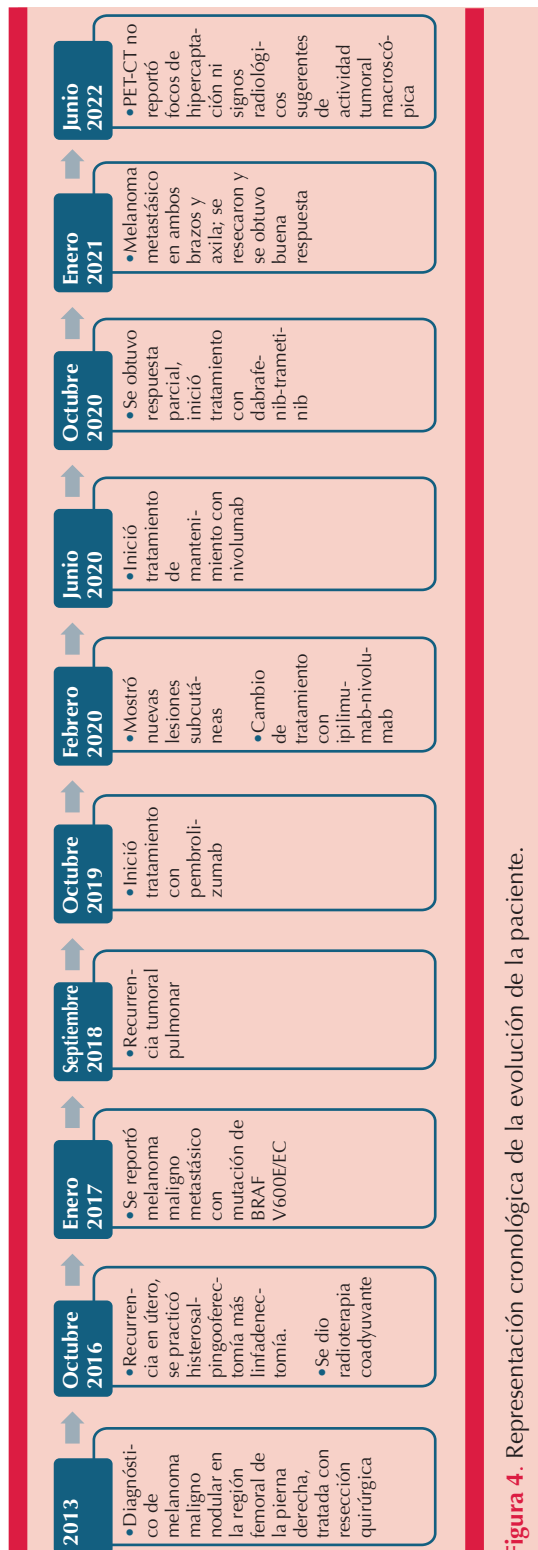


Figura 4. Representación cronológica de la evolución de la paciente.

de la paciente. Este enfoque terapéutico está respaldado por las recomendaciones de la guía ASCO 2020⁸ para el tratamiento del melanoma metastásico. Según estas recomendaciones, cuando existe avance de la enfermedad después de la terapia anti-PD1 de primera línea, puede considerarse administrar un tratamiento combinado de inhibidores de BRAF-MEK en pacientes con melanoma cutáneo metastásico con la mutación BRAF V600.

CONCLUSIONES

El caso comunicado refleja la complejidad y heterogeneidad del melanoma metastásico, así como la importancia de un enfoque terapéutico personalizado. Es importante considerar las características específicas de cada paciente para determinar el tratamiento más adecuado, y tener en cuenta factores como la etapa de la enfermedad, la coexistencia de mutaciones genéticas y la respuesta a los tratamientos previos. La inmunoterapia ha mejorado significativamente la supervivencia de los pacientes con melanoma metastásico, aunque algunos pacientes pueden requerir tratamientos alternativos, como las terapias dirigidas, para lograr una respuesta óptima. A medida que avanzan las investigaciones y se desarrollan nuevas terapias, se espera que se obtengan mejores estrategias terapéuticas que permitan tratar de manera más efectiva a los pacientes con melanoma metastásico.

REFERENCIAS

1. Hugdahl E, Kalvenes MB, Puntervoll HE, Ladstein RG, Akslen LA. BRAF-V600E expression in primary nodular melanoma is associated with aggressive tumour features and reduced survival. *Br J Cancer* 2016; 114 (7): 801-8. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.44>
2. Álvarez A, Yanelis ME. Tratamiento y supervivencia de pacientes con melanoma en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. *Rev Habanera de Cienc Médicas* 2021; 20 (6): e3530.
3. Infante MC, González ME, Infante LJ, del Valle S. Melanoma cutáneo: algunas consideraciones actuales. *MEDISAN* 2019; 23 (1): 146-164.

4. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002; 417 (6892): 949-54. <https://doi.org.10.1038/nature00766>
5. Steininger J, Gellrich FF, Schulz A, Westphal D, Beissert S, Meier F. Systemic therapy of metastatic melanoma: On the road to cure. *Cancers (Basel)* 2021; 13 (6): 1430. <https://doi.org.10.3390/cancers13061430>
6. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363 (8): 711-23. <https://doi.org.10.1056/NEJMoa1003466>
7. Raedler LA. Opdivo (Nivolumab): Second PD-1 inhibitor receives FDA approval for unresectable or metastatic melanoma. *Am Health Drug Benefits* 2015; 8 (Spec Feature): 180-3.
8. Seth R, Messersmith H, Kaur V, Funchain P, et al. Systemic therapy for melanoma: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2020; 38 (33): 3947-3970. <https://doi.org.10.1200/JCO.20.00198>