

Nuevas propuestas en el manejo médico y quirúrgico de metástasis de melanoma a cerebro

New proposals in the medical and surgical management of melanoma-brain metastasis

Autores

- ❖ Daniela Carolina Bonilla Puentes, M.D. -Fundación Universitaria Sanitas-FUS-
dc.bonillapu@gmail.com
- ❖ María Daniela Polanía Tovar, MD- Universidad de la Sabana-
Danipol93@hotmail.com
- ❖ Natalia Imbachi Rebolledo, MD.- Universidad del Cauca-
nathaliaimb@gmail.com
- ❖ Angie Fernanda Urrego Henao, MD. - Universidad del Quindío-
fernandaurregohenao@gmail.com

Recibido: 5/01/2020
Aprobado: 12/04/2020

Resumen

Introducción: El melanoma es la tercera causa más común de metástasis cerebral, después del cáncer de pulmón y cáncer de mama, con un pronóstico de supervivencia limitado y una elevada tasa de mortalidad. En este artículo se realizará una búsqueda de material literario acerca de los avances en el manejo médico y quirúrgico de pacientes con metástasis de melanoma cerebral. A lo largo del estudio, se desarrollarán descripciones de cada una de las posibles modalidades de tratamiento empleadas, avances y comparaciones en los resultados, relacionados con las tasas de respuesta general, supervivencia libre de progresión, supervivencia general y control a largo plazo.

Objetivo: Identificar las nuevas propuestas en el manejo clínico y quirúrgico de pacientes con melanoma metastásico a cerebro.

Método: Se realizó una búsqueda sistemática con las palabras claves en bases de datos PubMed, Cinicalkey, Medscape, Lilacs, The New England Journal of Medicine y Google Academics desde febrero 2018 hasta la fecha. Se encontró una amplia variedad de artículos dentro de los cuales se encuentran revisiones sistemáticas, reporte de casos, estudios retrospectivos, estudios multicéntricos y revisiones bibliográficas, se seleccionaron un total de 40 artículos, los cuales incluían el manejo convencional, avances en inmunoterapia y abordaje quirúrgico de las metástasis de melanoma a cerebro.

Palabras clave: Melanoma, metástasis cerebral, terapia sistémica, tratamiento quirúrgico, inmunoterapia.

Summary

Introduction: Melanoma is the third leading cause of brain metastases, after lung cancer and breast cancer, with a low survival prognosis and a high mortality rate. In this article we

shall undertake a research of literary material about the innovations in the medical and surgical treatment of patients with cerebral melanoma metastases. Throughout this study, we will explore descriptions of each of the possible treatment methods that may be utilized, innovations and comparisons of the attained outcomes, correlated with the general response rate, progression-free survival rate, general survival rate and long-term treatment.

Objective: *Identify new proposals in the clinical and surgical management of patients with metastatic melanoma of the brain..*

Method: *A systematic research was conducted from February 2018 to date utilizing the keywords in PubMed, Cinicalkey, Medscape, Lilacs, The New England Journal of Medicine and Google Academics databases. A wide variety of articles were found, including systematic reviews, case reports, retrospective studies, multicenter studies and bibliographic reviews, a total of 40 articles were selected which included conventional treatment innovations, advances in immunotherapy and surgical approachment in metastases of cerebral melanoma.*

Keywords: *Melanoma, Brain metastases, systemic therapy, surgical resection, surgical treatment, immunotherapy.*

Introducción



El melanoma maligno es un tipo de cáncer de piel. Representa el 4% de todas las neoplasias malignas de piel, caracterizado por su alta tasa de invasión y mortalidad. Aproximadamente el 50% de pacientes con enfermedad avanzada desarrolla metástasis cerebral, la cual es causa de muerte hasta en 94% de los pacientes afectados (3,8, 13,18, 39), con un pronóstico de supervivencia de 4 a 6 meses (1,11,13). Por lo general, las metástasis se presentan de aspecto quístico o en algunas ocasiones poseen comportamiento hemorrágico, afectando principalmente zonas subcorticales, aunque pueden afectar cualquier parte de la sustancia blanca, infra o supratentorial (21).

Lo anterior, justifica la importancia de conocer el abordaje y tratamiento médico en el cual se encuentran inicialmente la resección quirúrgica, radioterapia convencional total de cerebro, para metástasis múltiples y/o la radiocirugía/radioterapia estereotáctica, para un número menor de las mismas. Sin embargo, es ampliamente conocido en la literatura médica la radioresistencia que presentan estos tumores y la neurotoxicidad asociada a estos tratamientos las cuales implica un papel limitado en la supervivencia (8,11). Motivo por el cual, gracias a la alta capacidad inmunogénica *per se* de las metástasis cerebrales, se han diseñado e implementando nuevas terapias inmunológicas, que actúan en puntos de control del ciclo celular (ligando de muerte programada 1 (PD-L1), receptor de muerte celular programada 1 (PD-1), gen de activación de linfocitos 3 (LAG-3); proteína 4 asociada a los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4), junto con inhibidores dirigidos a BRAF/MEK, VEGF-A (7) y a otras mutaciones o alteraciones genéticas

implicadas en la proliferación y bioquímica de las células tumorales del melanoma, generando mayores resultados en la tasa de supervivencia, sintomatología clínica y control de la enfermedad a largo plazo, tanto en su uso individual, como combinado con las terapias convencionales previamente mencionadas.

Es fundamental conocer el perfil histopatológico de cada neoplásica, para de esta forma, guiar la terapia y ofrecer la más adecuada a cada paciente, teniendo en cuenta la amplia variedad de factores que influyen en el resultado y supresión tumoral, como tiempo de inicio del mismo, momento en la combinación de terapias convencionales e inmunoterapia; terapia preferida como tratamiento inicial, toxicidad, tipo de mutación, número de metástasis, presencia de enfermedad sintomática, entre otros. Paradigma actual, que se encuentra en constante investigación y desarrollo.

Tabla 1. Tipos de melanoma, presentación clínica e ilustraciones.

<p>Melanoma de extensión superficial (65%) Mácula con varios pigmentos o placa de borde irregular.</p>	
<p>Melanoma nodular (20%) Mácula con despigmentaciones oscuras, nódulos polipoides o pedunculados, rápido crecimiento, pueden sangrar o ulcerarse. Variante amelanotica (2-8%)</p>	

Melanoma lentigo maligno (10%)

Mácula marrón pardo con focos de asimetría y áreas elevadas.



Lentiginoso acral (2-8%)

Localización en palmas y plantas y uñas.

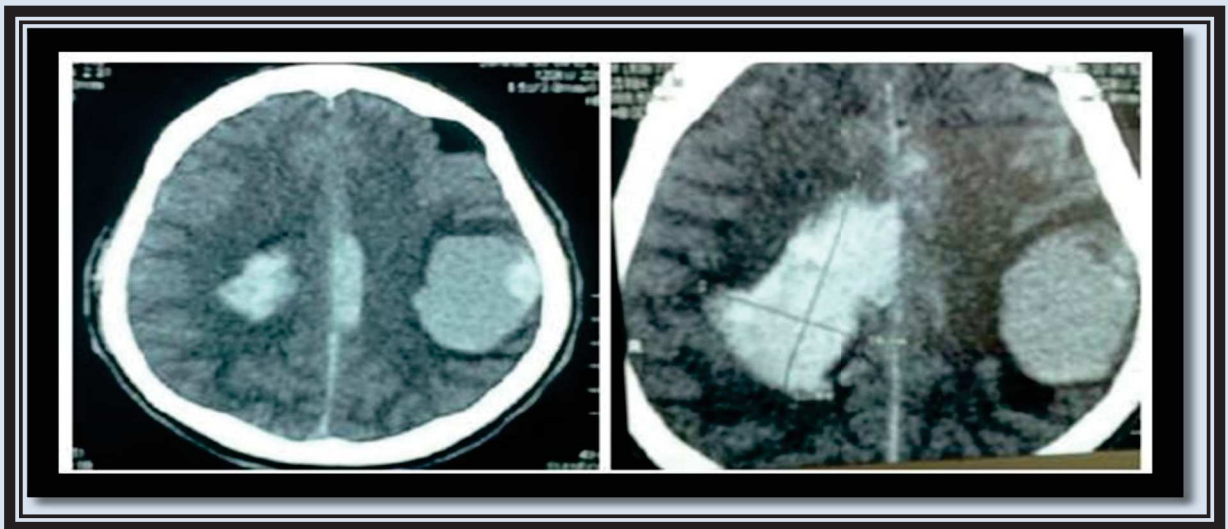
Mácula de color heterogéneo con bordes irregulares. En uña se presenta melanoliquia longitudinal negra o marrón oscuro; y/o lesión irregular debajo de lámina ungueal con extensión pliegue ungueal proximal y/o lateral (signo de Hutchinson).



Fuente: Imágenes A, B, C tomadas c de Galenus 74, revista para los médicos de Puerto Rico. Imagen D tomada de rev.fac.med. vol.67 no.1 Bogotá Jan./Mar. 2019.

Las vías de metástasis del melanoma son linfática y hematológica. Inicialmente, invade ganglios linfáticos regionales, piel y tejido subcutáneo; y posteriormente, aunque puede hacerlo sin el previo compromiso de ganglio linfáticos, se disemina a órganos periféricos (pulmones, hígado, cerebro, hueso e intestinos, en orden de mayor frecuencia, respectivamente) (21). La sintomatología neurológica es la forma más frecuente de las metástasis cerebrales, que en caso de no ser reconocida oportunamente, puede llevar a síntomas irreversibles con disminución de la calidad de vida y progresión de la enfermedad.

Figura 1. Resonancia magnética con hematoma subdural hemisférico izquierdo y una lesión metastásica que afecta completamente las capas meníngeas.



Fuente: Tomada con fines académicos de World Neurosurgery, 2020-02-01, Volumen 134.

A la hora de enfrentarnos ante un paciente con metástasis en el parénquima cerebral secundario a melanoma, las opciones terapéuticas tienen un espectro amplio en continuo desarrollo e interés creciente. Dentro de las posibilidades encontramos: resección quirúrgica, radiocirugía estereotáctica, radioterapia total de cerebro, quimioterapia, inmunoterapia y terapias dirigidas; las cuales, se pueden usar de forma individual o como combinación entre ellas mismas. En la práctica clínica, esta decisión debe ser guiada según las características individuales de cada paciente. Se pueden usar puntuaciones de pronóstico ya existentes y factores pronósticos naturales como: Escala de Karnofsky, edad, actividad del tumor primario, función neurocognitiva, número de metástasis cerebrales y extracraneales, presencia mutación BRAF y el tiempo desde el diagnóstico del tumor primario hasta el desarrollo de lesiones cerebrales (14,18,23,35,40).

Resección quirúrgica

La resección quirúrgica es usada principalmente para proveer tejidos para el diagnóstico anatomopatológico (3). Favorece el alivio de síntomas secundarios a hipertensión intracraneal, mejorando el déficit neurológico, el uso de esteroides y por otro lado, facilita la administración segura de la radioterapia posterior para todo el cerebro. Su beneficio en la supervivencia se describe principalmente en pacientes que presentan enfermedad sistémica controlada, adecuado estado funcional y metástasis cerebrales de melanoma únicas o limitadas (35,40).

La evidencia disponible describe que la resección quirúrgica de metástasis cerebrales únicas reducirá la tasa de recurrencia en el sitio quirúrgico y aumentará la supervivencia general del paciente (mediana de 5 a 22 meses); sin embargo, la recurrencia intracraneal es una preocupación importante en pacientes con melanoma metastásico mostrando tasas que varían del 48% al 55% con tasas de recurrencia local del 20% al 40% (35).

Los abordajes quirúrgicos para las metástasis supratentoriales se realizan a través de la fisura silviana, transcortical, transurcal y transcalloso. En caso de metástasis infratentoriales se realiza a través del vermis, o por la parte medial o lateral del hemisferio cerebeloso (3). Su principal complicación es la afectación leptomenígea, en metástasis de fosa posterior con un alto riesgo de recurrencia local (40,35)

Radiocirugía estereotáctica

La radiocirugía estereotáctica consiste en realizar radiación a dosis únicas y altas con localización precisa de un objetivo de 3 a 3,5cm de diámetro a través de un dispositivo estereotáctico, minimizando el riesgo de daño del tejido nervioso circundante (40). Ofrece una mayor supervivencia general (media de 12.5 meses), una buena tasa de control local, al tiempo que evita los efectos tardíos neurocognitivos (4) y una detención del crecimiento a 1 año de 80-90%, similar a la radioterapia total de cerebro posoperatoria en pacientes con oligometastasis, decisión que se debe tomar según los factores individuales, preferencia del paciente y experiencia del médico (40).

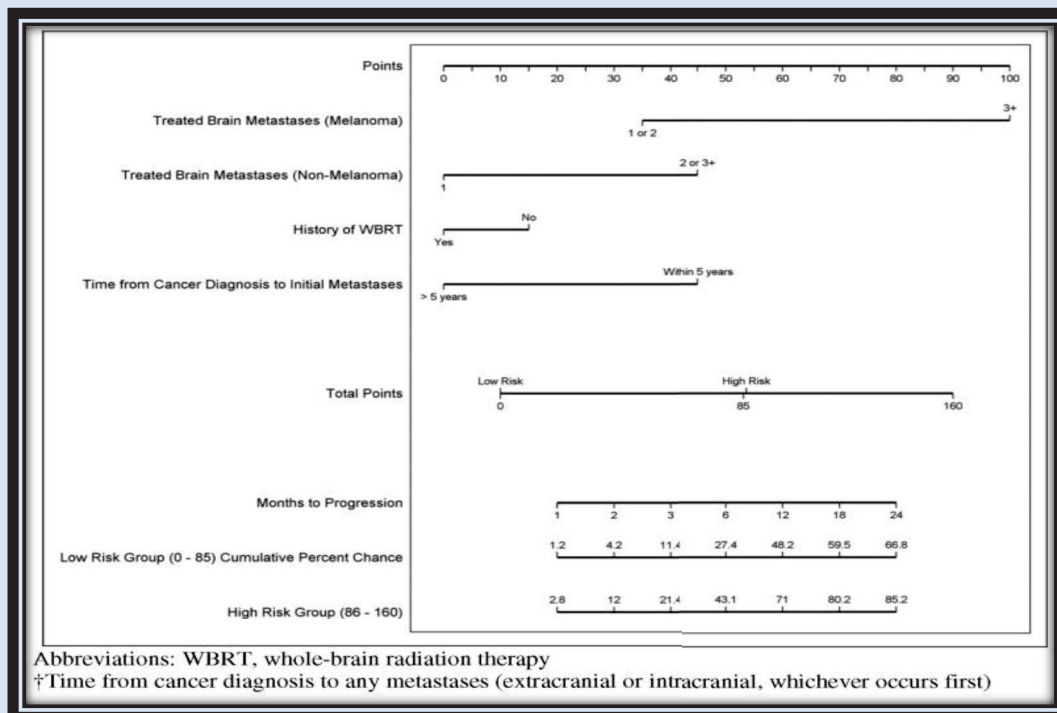
Un estudio retrospectivo, identificó 53 metástasis cerebrales radiorresistentes para melanoma, tratadas en 18 pacientes con radiocirugía. Cuarenta lesiones (75%) demostraron una respuesta completa/parcial y 13 lesiones (24%) demostraron enfermedad progresiva/estable. Además, se encontró que el volumen objetivo más pequeño ($p < 0.001$), la dosis de radiocirugía estereotáctica más grande ($p < 0.001$) y la cobertura ($p = 0.008$) fueron predictores positivos de respuesta completa a la radiocirugía estereotáctica. Por lo cual, concluyen que esta es una opción de gestión eficaz en pacientes con metástasis cerebrales radiorresistentes teniendo en cuenta las limitaciones inherentes al ser un estudio de naturaleza retrospectiva (8-28-36).

Dentro de las complicaciones presentes en 10-40% de los pacientes tratados con radiocirugía estereotáctica, se encuentran reacciones agudas en las primeras dos semanas, secundarias a edema manifestándose con síntomas como cefalea, vómitos, convulsiones y progresión de déficits neurológicos preexistentes. Las complicaciones crónicas presentes en menos del 17% del paciente son: radionecrosis y hemorragias. Lo que implica la posibilidad de uso de esteroides de manera crónica en pacientes con lesiones más grandes (40).

Adicionalmente, esta opción terapéutica requiere de una estrecha monitorización con resonancia magnética, para detectar nuevas metástasis cerebrales mientras son pequeñas, asintomáticos y susceptibles de una terapia de rescate adecuada mejorando los resultados y disminuyendo la tasa de efectos adversos (4). En cuanto al pronóstico, existen herramientas predictivas aplicadas en la práctica clínica. Un estudio retrospectivo, identificó 755 pacientes tratados con radiocirugía estereotáctica en tres instituciones, desde el 1 de enero de 2002 hasta el 30 de junio de 2017, con el objetivo de desarrollar un nomograma predictivo en varios puntos temporales, hasta la progresión intracraneal. Identificaron cuatro factores pronósticos: el número de metástasis cerebrales, histología, antecedentes de radiación previa de todo el cerebro e intervalo de tiempo desde el diagnóstico inicial del cáncer hasta las metástasis.

Según el nomograma realizado (figura 2), el riesgo de progresión intracraneal a los 3 meses después de radiocirugía en el grupo de alto riesgo fue del 21% en comparación con el 11% en el grupo de bajo riesgo; a los 6 meses, fue del 43% frente al 27%. Adicionalmente, se encontró que el 62.1% progresó intracranialmente después de la radiocirugía y una proporción significativa tuvo progresión sintomática (4). Estudio que genera un nuevo interés en la personalización de programas de imágenes de vigilancia post-radiocirugía, potencializando la reducción de costos de atención médica, mejorando la confianza para predecir y, posteriormente, tratar la progresión de la enfermedad asintomática temprana (4).

Figura 2. Nomograma clínico para la predicción del tiempo hasta la progresión intracraneal después de la radiocirugía estereotáctica.



Nota: Los puntos totales acumulados de cada variable pronóstica estratifican a los pacientes en cohortes de alto y bajo riesgo, lo que permite estimar la probabilidad de progresión intracraneal en varios puntos de tiempo en el seguimiento (4).

Fuente: Tomada con fines académicos de J Radiosurg SBRT. 2019; 6(3): 179–187.

Existen dos modalidades de realizar radiocirugía estereotáctica. La primera, es a dosis única, explicada anteriormente y la segunda, realizada a varias fracciones, la cual podría ser más rentable en términos económicos (30). Sin embargo, el fraccionamiento no disminuye la supervivencia libre de progresión, pero sí provee una mejor tasa de control local del 72% a 1 año para pequeñas metástasis cerebrales radiorresistentes (<3 cm), abordadas con 3 o 6 fracciones con una tasa de 7,1% de radionecrosis, lo que indica la posibilidad de radiocirugía con varias fracciones, un tratamiento alternativo, seguro y eficiente en metástasis pequeñas y localizadas en la proximidad de zonas altamente funcionales, como el tronco encefálico o el seno cavernoso (39).

Radioterapia total de cerebro

La radioterapia total de cerebro es usada como método paliativo en pacientes con metástasis simples o múltiples que no son susceptibles de radiocirugía o resección quirúrgica con esperanza de vida pobre, asociándose con una mejor preservación de la función neurocognitiva (40). Se puede administrar radioterapia holocraneana en fracciones en el curso de dos o tres semanas (3).

Dentro de las reacciones secundarias al uso de la radioterapia total se encuentran:

- Lesiones agudas (horas a semanas): somnolencia y cefalea. Reversibles con corticosteroides.
- Lesiones tardías tempranas (1 a 6 meses): somnolencia y desmielinización transitoria. Reversibles con corticosteroides.
- Lesiones tardías (mayor a 6 meses): desmielinización, anomalías vasculares, necrosis sustancia blanca. Irreversibles y progresivas.

Adicionalmente, es frecuente encontrar bibliografía acerca del efecto abscopal que presenta la radioterapia, el cual hace referencia al fenómeno por el cual la irradiación local de una lesión tumoral desencadena la regresión espontánea de la enfermedad metastásica en un sitio distante no irradiado, respuesta que puede estar influenciada por el efecto sinérgico con la inmunoterapia y/o agentes dirigidos (7).

Se encontró un reporte de caso de una paciente de 42 años con melanoma en etapa III de la parte superior derecha de la piel de la espalda. Aproximadamente 5 años después de su diagnóstico, la paciente desarrolló una gran lesión

metastásica en la región pectoral superior derecha de la pared torácica y la axila y desarrolló metástasis cerebrales antes del inicio de la terapia dirigida. Se evidenció una resolución significativa de su gran masa de la pared torácica dentro de las 3 semanas de comenzar su radioterapia craneal para su metástasis cerebral (7). Lo que hace más atractivo, en cierta manera, la realización de radioterapia total de cerebro en las indicaciones establecidas previamente que han mostrado respuestas favorables.

Radioterapia total de cerebro después de radiocirugía estereotáctica o cirugía

La combinación de ambas modalidades terapéuticas en pacientes con lesiones únicas, es superior al empleo de radioterapia total por sí solo, reduciendo el riesgo de recaídas locales y distantes en el cerebro (40-37). Sin embargo, no mejora la supervivencia general y puede llevar a un mayor riesgo de disminución en la función de aprendizaje y memoria a los 4 meses después de ambas intervenciones. La disminución neurocognitiva fue significativamente más frecuente después de radiocirugía más radiación total vs radiocirugía estereotáctica sola (88 vs 61.9%) con un mayor deterioro en el recuerdo inmediato (31 vs 8%), recuerdo retrasado (51 vs 20%) y fluidez verbal (19 vs 2%) (40). Motivo por el cual, La Sociedad Estadounidense de Radioterapia Oncológica recomienda no agregar rutinariamente radioterapia total de cerebro adyuvante a la radiocirugía estereotáctica, para paciente con número limitado de metástasis cerebrales (40).

Radiocirugía estereotáctica posterior a resección quirúrgica

La radiocirugía estereotáctica como posoperatorio tiene un enfoque en la disminución de recaída local y prevención de secuelas cognitivas presentes con la radioterapia total (40), por lo que puede considerarse como un estándar de atención. No obstante, se ha descrito mayor riesgo de radionecrosis con la radiocirugía estereotáctica (9-15%), que con la radioterapia total o radiocirugía estereotáctica sola (2,6%) (40).

Quimioterapia

La quimioterapia tiene un uso limitado en pacientes con metástasis cerebrales, dado la presencia de la barrera hematoencefálica que limita el acceso al Sistema Nervioso Central. Sin embargo, el uso de radioterapia y el comportamiento per se del tumor condiciona en ciertos escenarios al aumento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, generando una mayor exposición a medicamentos sistémicos (40,5). Sin embargo, la tasa de respuesta es baja (10-15%) sin tener una respuesta paralela en la enfermedad sistémica (40).

Los agentes quimioterapéuticos empleados en metástasis cerebrales del melanoma son la fotemustina y la temozolomida, con tasa de respuesta del 5 -

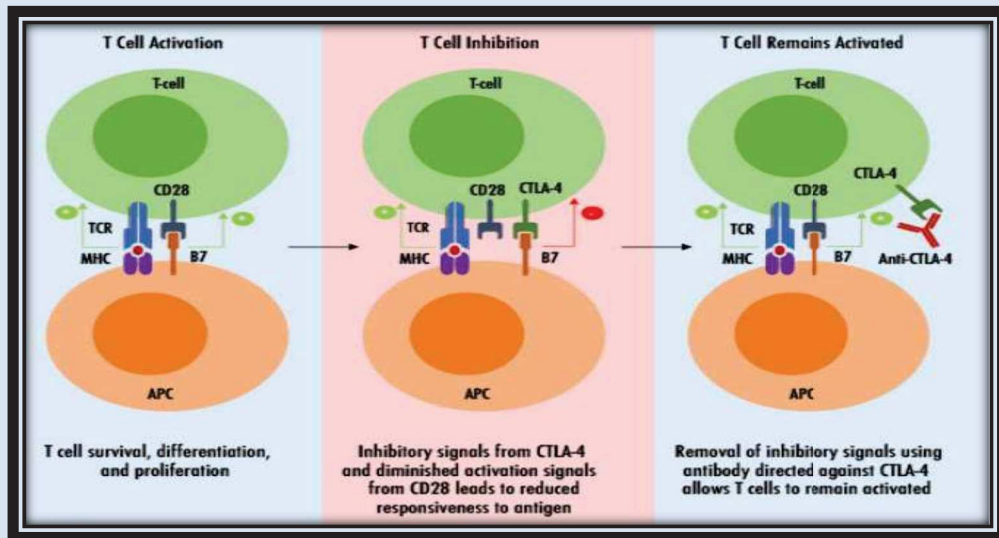
25% y del 6 al 10%, respectivamente (40, 35). Se ha demostrado que el uso en combinación con radioterapia puede mejorar la tasa de respuesta, pero no la supervivencia (40,18). En un estudio, la supervivencia promedio ponderada para la quimioterapia como monoterapia fue de 5,6 meses, mientras que el manejo en conjunto con la radiocirugía resultó en una supervivencia prolongada de 11 meses (17). Por otro lado, el tratamiento con temozolomida sola resultó en una supervivencia libre de progresión de 1.9 meses, que mejoró a 4.7 meses si se combina con radioterapia total (17). En cuanto a presupuesto, el uso de quimioterapéuticos (dacarbazina) implican un menor impacto en el presupuesto comparado con el uso de agentes inmunoterapéuticos (22).

Inmunoterapia

Nuevos agentes dirigidos e inmunoterapéuticos han revolucionado el manejo sistémico del melanoma. Varios ensayos clínicos prospectivos han demostrado que estos agentes, solos o en combinación, pueden prolongar la SLP y la SG40. La inmunoterapia junto con los nuevos agentes dirigidos ha revolucionado el manejo sistémico del melanoma, mejorando los parámetros de supervivencia libre de progresión y supervivencia general al emplearse solos o en combinación. Dentro de los agentes inmunoterapéuticos encontramos los inhibidores del punto de control inmunitario:

- **Ipilimumab**, anticuerpo humano que bloquea al antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos (CTLA-4), el cual es un receptor que se localiza en la superficie de las células T reguladoras y activadas, interactúa con células presentadoras de antígeno a través de un epítipo en el complejo mayor de histocompatibilidad y con los correceptores CD80 Y CD86 proporcionando una señal inhibitoria, lo que reduce la posibilidad de que las células T reaccionen espontáneamente a los autoantígenos (figura 3). Motivo por el cual, al inhibirlo, se explica cómo inmunoterapia para activar de manera no específica el sistema inmunitario en intentos de destruir células tumorales (26,12,18).

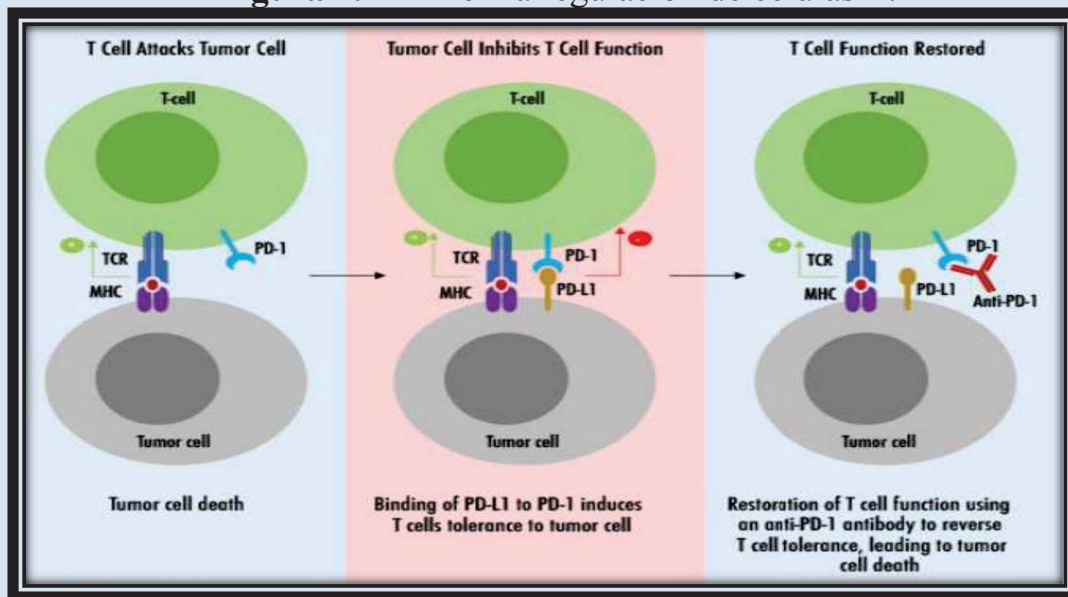
Figura 3. CTLA-4 en la regulación de células T.



Fuente: Tomada de Skin Therapy Letter. 2019; 24(1).

- **Nivolumab y Pembrolizumab** bloquean al receptor de muerte programada 1 (PD-1), conocida como CD279, receptor de superficie en células inmunes involucrado en la regulación negativa del sistema inmunitario adaptativo en la fase efectora (26), interactuante con sus ligandos: PD-L1 en células tumorales y células presentadoras de antígeno, y PD-L2 en células tumorales, monocitos activados y células dendríticas (Figura 4) (5,12,18).

Figura 4. PD-1 en la regulación de células T.



Fuente: Tomado con fines académicos de Skin Therapy Letter. 2019;24 (1).

Los anticuerpos anti-PD-1, Nivolumab y Pembrolizumab, han demostrado tasas de respuesta altamente duraderas (41 y 38%, respectivamente) (26,18) y tasa de supervivencia general a 5 años de 30 a 40% (5). Pembrolizumab mostró una tendencia hacia una mayor efectividad en el entorno de primera línea (38), demostrando en un estudio de pacientes tratados con este inmunoterapéutico, remisiones completas del 25%, la tasa de control de la enfermedad fue del 72%, la mediana supervivencia libre de progresión fue de 8,3 meses en todos los pacientes y 16,9 meses en pacientes sin tratamiento previo (5).

Para Ipilimumab (anti- CTLA-4), se ha demostrado una media de supervivencia de 10.1 meses en el melanoma avanzado e irreseccable (26). Como monoterapia la inmunoterapia ha demostrado, en cuanto a la supervivencia libre de progresión una mediana ponderada de 3,1 meses, y ponderados de 6 meses y 12 meses de tasas de 22% y 21%, respectivamente (17).

Adicionalmente, se revisó un estudio multicéntrico en el que se puede concluir, que la edad como factor clínico no debe excluir a la población adulto mayor (≥ 70 años) de la terapia más efectiva. Se demostró que el perfil de supervivencia y toxicidad en los pacientes mayores es similar al de los pacientes más jóvenes. Por lo tanto, aunque es ampliamente conocido el reto clínico que abarca la decisión del manejo terapéutico en esta población, secundario al proceso fisiológico de inmunosenescencia y comorbilidades asociadas, las estrategias terapéuticas con inhibidores del punto de control pueden ser empeladas según el contexto de cada paciente (10).

En cuanto a la duración de la terapia, los anticuerpos anti-PD-1 muestran una actividad antitumoral duradera en pacientes completando 2 años de terapia y la toxicidad puede ser manejable. Sin embargo, se requieren más estudios para determinar la duración óptima de la terapia (5). Los eventos adversos de la inmunoterapia, se relaciona con el sistema inmune en todos los sistemas (p.ej., enterocolitis inmunomediada, dermatitis, hepatitis, endocrinopatías y neuropatía) (26). Se producen reacciones graves en pacientes bajo monoterapia con nivolumab o pembrolizumab del 10-20% y en más del 50% de los pacientes bajo nivolumab combinados con ipilimumab (5). Estas reacciones pueden afectar la calidad de vida e incluso ser causa de muerte. Motivo por el cual requieren de una detección temprana y manejo oportuno.

Dentro de las directrices recomendadas por la ASCO (American Society of Clinical Oncology) para la gestión de los eventos adversos relacionados con la inmunoterapia se recomienda:

- ✓ Excluir otras causas.
- ✓ Administrar corticoesteroides para las reacciones grado 2.

- ✓ Administrar corticosteroides en dosis altas y posteriormente disminuir durante 4 semanas para reacciones grado 3.
- ✓ Si no se observa mejoría en 48 a 72 horas, se puede intensificar la terapia inmunosupresora (p. Ej., Infliximab) (5).

Por otro lado, se encontró un estudio de reporte de caso de una paciente con antecedente de psoriasis severa de larga data en manejo con terapia biológica, a quien se diagnóstica metástasis cerebral de melanoma maligno reciente. Recibió manejo con neurocirugía y se observa que con terapia secuencial con secukinumab (Anticuerpo de tipo IgG monoclonal que se une selectivamente y neutraliza a la interleuquina 17A) y ustekinumab (anticuerpo monoclonal humano completo, del tipo IgG, que actúa contra las interleucinas IL12 e IL23.) durante casi 2 años. Aparentemente, no se asoció con una recaída del cáncer o cualquier otro evento adverso, sugiriendo como una opción de tratamiento a la terapia biológica para pacientes seleccionados con previa valoración por oncología (2).

Combinación inmunoterapias

La combinación de Nivolumab e Ipilimumab en el melanoma avanzado en comparación con la monoterapia con Ipilimumab ha demostrado mejores resultados, (26,25) logrando una tasa de supervivencia a 5 años del 52% frente al 44% para la monoterapia con nivolumab y frente al 26% para la monoterapia con ipilimumab (5,37). La supervivencia libre de progresión a cinco años fue del 36%, 29% y 8% en los grupos de nivolumab más ipilimumab, nivolumab e ipilimumab, respectivamente (37). Sin embargo, la presencia de eventos adversos graves fue significativamente mayor entre la terapia de combinación (54%) en comparación con la monoterapia con ipilimumab (24%) y frente a nivolumab solo (21%) (26,37). Los eventos adversos más comunes fueron hipotiroidismo (16%) e hipertiroidismo (11%). No se produjeron muertes relacionadas con el tratamiento (5). Estos Efectos pueden ser modificados mediante el ajuste y el uso de dosis reducidas, otra área de investigación que debería explorarse junto con terapia inmunosupresora coadyuvante adecuada (p. Ej., Infliximab) (26,5).

No obstante, la supervivencia general y la supervivencia libre de progresión entre los pacientes que descontinuaron nivolumab más ipilimumab debido a un evento adverso relacionado con el tratamiento, fueron similares a las tasas de supervivencia respectivas en la población general. Esto indica que la interrupción temprana debido a un evento adverso no afecta negativamente la supervivencia a largo plazo (37). La combinación de pembrolizumab con dosis bajas de ipilimumab logró tasas de respuesta altas comparables con menor toxicidad. A pesar de ello, esta combinación aún no está aprobada (5).

Combinación inmunoterapia más radioterapia o radiocirugía estereotáctica y/o resección quirúrgica

Pacientes tratados con una combinación de terapia sistémica (inmunoterapia o terapia dirigida) y radioterapia total, con más de tres metástasis cerebrales, mostraron una mediana de supervivencia general de 7,1 meses, y tasas de supervivencia a 1 y 2 años de 25% y 18%, respectivamente. Teniendo en cuenta una mediana histórica de 2 a 4 meses solo para radioterapia total (23). Las tasas medias de control a 6 y 12 meses fueron similares cuando la radioterapia se combinó con inmunoterapia (79% y 85.4%, respectivamente) o terapia dirigida (86.3% y 82.4%, respectivamente) (17).

Otra revisión retrospectiva soporta este concepto al obtener resultados que demuestran que los pacientes que recibieron tratamiento con inmunoterapia, mejoraron la supervivencia general después del tratamiento con radioterapia total, en comparación con aquellos que no lo hicieron (supervivencia general a los 6 meses del 41% frente al 13%, $p = 0,002$). (24) Adicionalmente, se evidencio en otro artículo, una disminución significativa del 40% en el riesgo de muerte, con una mediana de supervivencia general de 15.3 meses y 6.2 meses en los grupos de radioterapia combinada y radioterapia sola, respectivamente (29).

En cuanto a la asociación de inmunoterapia con anti-PD-1 más anti-CTLA-4 o anti-PD-1 solo combinados con radiocirugía estereotáctica, las tasas de supervivencia a 12 meses son del 100% y 70%, respectivamente (5,39) con tasas de control local más altas (68%-94.8%) (17,18,27,31). Premisa sustentada bajo el concepto del aumento de la respuesta antitumoral al promover la presentación del antígeno y la activación de las células T(5). Estos hallazgos están apoyados con resultados encontrados en otros estudios en donde la mediana de supervivencia libre de progresión ponderada fue de 9.2 meses si se administró radiocirugía antes o durante la inmunoterapia versus 4.2 meses, cuando se administró radiocirugía de manera no concurrente (17). Otro estudio observo una mediana de supervivencia general de 19.7 meses con ambas terapias (23). Y en último estudio adicional, la mediana de supervivencia fue significativamente más larga en pacientes que recibieron terapia combinada versus radiocirugía solo, 52 vs 12 meses, respectivamente. La supervivencia global a 1 año fue del 86% y 67%, respectivamente, y a los 2 años fue del 61% y 21%, respectivamente (32).

Sin embargo, la combinación de ipilimumab y radiocirugía estereotáctica mostro radiográficamente un aumento en el tamaño de las metástasis cerebrales, en pacientes tratados con radiocirugía antes o durante de ipilimumab (mayor de 150% en el 40% de los tumores tratados) comparado con el 10% de las

metástasis tratadas con radiocirugía después de ipilimumab. No obstante, se observó hemorragia en el 42% de las metástasis tratadas. (40) Otras reacciones asociadas incluyen toxicidad cutánea, edema y radionecrosis. (23) Un estudio adicional también evidenció, que en los pacientes con un volumen tumoral agregado $>5 \text{ cm}^3$ tienen un mayor riesgo de muerte intracraneal ($p = 0.05$) y radionecrosis sintomática ($p = 0.03$) (31). Por lo que la asociación entre inmunoterapia y radiocirugía estereotáctica necesita aún de más estudios para poder ser recomendada objetivamente.

Por otro lado, en cuanto al uso combinado de inmunoterapia y resección quirúrgica, se evidenció un estudio de pacientes sometidos a resección completa de metástasis loco regionales o distantes, que fueron tratados con nivolumab o ipilimumab durante un año, tasas de supervivencia sin recurrencia de 1 año del 70,5% con nivolumab y del 60,8% con ipilimumab (5). Otro estudio retrospectivo adicional en cual se identificaron 142 pacientes con metástasis cerebral por melanoma tratados con inmunoterapia entre 2010 y 2016; 79 se sometieron a craneotomía por resección de metástasis intracraneales, los regímenes de inmunoterapia incluyeron la inhibición de CTLA-4, la inhibición de PD-1 o una combinación de estos tratamientos. Se demostró que entre las metástasis cerebrales de melanoma sin tratamiento previo con inmunoterapia, la cirugía seguida de inmunoterapia tuvo una mediana de supervivencia de 22.7 meses (intervalo de confianza del 95%, 12.6-39.2) en comparación con 10.8 meses para pacientes tratados con inmunoterapia sola (intervalo de confianza del 95%, 7.8-16.3) y 9,4 meses, para pacientes tratados con inmunoterapia seguida de cirugía (intervalo de confianza 95%, 4,1 a ∞ ; $p = .12$). Lo que sugiere que el control local inicial con cirugía para la metástasis cerebral de melanoma sin tratamiento previo, puede proporcionar un puente hacia el control sistémico mediado por inmunoterapia (20).

El nivolumab fue aprobado para el tratamiento adyuvante de pacientes sometidos a resección de melanoma y resección de todos los sitios de la enfermedad. El pembrolizumab fue aprobado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma con afectación ganglionar que se sometieron a resección completa (5).

Terapias dirigidas

Las mutaciones BRAF (BRAF V600E, principalmente) se encuentra en el 50% de las metástasis cerebrales de melanoma, dicha mutación conduce a una activación constitutiva de la vía de señalización MAPK (proteína quinasas activada por mitógeno), promoviendo el crecimiento celular, no regulado, invasión y metástasis (40, 11, 13,18). Por lo que la identificación de mutaciones BRAF se hace relevante para el tratamiento terapéutico, dado su posible asociación como factor pronóstico potente en pacientes con melanoma

metastásico a cerebro, sin embargo, con gran variabilidad en diferentes estudios dado su valor multifactorial (11,35).

Dentro de los medicamentos aprobados encontrados en este grupo están: Dabrafenib y Vemurafenib. La supervivencia libre de progresión ponderada para los pacientes tratados con monoterapia específica fue de 3,8 meses, que es similar al tratamiento con inmunoterapia sola, valor que se podría aumentar a 5,5 meses mediante la combinación de inhibidores BRAF/MEK (17). En cuanto a la supervivencia general se ha descrito una mediana ponderada de 7,6 meses, y una tasa de supervivencia general a 12 meses del 56,8% (17).

Sin embargo, existe la resistencia adquirida a los inhibidores BRAF la cual se desarrolla dentro de los 6 a 7 meses de terapia y se debe principalmente a la reactivación de MAPK (40). En un análisis multicéntrico de la resistencia a los inhibidores de BRAF en pacientes con melanoma, se identificó eventos de resistencia en 77/132 (58,3%) de las muestras obtenidas de 100 individuos. No se pudo identificar ningún mecanismo conocido de resistencia en las 55 muestras restantes (41,7%) (7).

Adicionalmente, se ha identificado mutaciones activadoras en cKIT (inhibidores tirosin kinasa) hasta en el 6% de algunos subtipos de melanomas cutáneos, los cuales podrían beneficiarse de los inhibidores de TKI como el imatinib y dasatinib demostrando respuestas clínicas dramáticas que pueden ser avances futuros en terapias dirigidas (40).

Combinación de terapias dirigidas e inmunoterapia o radiocirugía

La combinación de terapias dirigidas e inmunoterapia aún se encuentra en desarrollo. Un estudio de fase III, está investigando la seguridad y la eficacia del anticuerpo anti-PD-1 (spartalizumab) en combinación con el inhibidor de BRAF y el inhibidor de MEK trametinib en pacientes no tratados con melanoma metastásico mutante BRAF V600. El tratamiento con spartalizumab combinado con dabrafenib y trametinib logró una tasa de respuesta general del 75% y una tasa de respuesta completa del 42%. La tasa de supervivencia general a 1 año fue del 86%. La toxicidad parece ser alta. Eventos adversos ocurrieron en el 78% de los pacientes, y los eventos adversos que llevaron a la interrupción de los fármacos ocurrieron en el 17% de los pacientes. La parte global 3 de este estudio, que compara spartalizumab en combinación con dabrafenib y trametinib con dabrafenib y trametinib solo, está en curso (5).

En cuanto a la combinación de inmunoterapia y radiocirugía, diferentes estudios indican un posible efecto sinérgico, que resulta en una tasa de respuesta del 75%, alivio sintomático del 65% con una mediana de supervivencia de 13.7 meses con baja toxicidad (40). En otro estudio retrospectivo, los pacientes tratados con radiocirugía estereotáctica y terapias dirigidas tuvieron una mediana de supervivencia general de 12.9 meses (23).

Sin embargo, el momento óptimo y las propiedades sinérgicas de las combinaciones simultáneas de estas terapias sistémicas y la radiocirugía estereotáctica son deficientes (9). Un estudio de revisión sistemática se centró en los resultados de la terapia utilizando radiocirugía estereotáctica y las inmunoterapias o terapias dirigidas en un esfuerzo por definir el momento óptimo. Definieron la terapia concurrente como radiocirugía estereotáctica dentro de los tres meses de tratamiento con cualquier terapia sistémica. Los puntos finales incluyeron control local, control distante, supervivencia general y toxicidad. Lo que puede ofrecer avances importantes para pacientes con melanoma metastásico intracraneal (9).

Respecto a lo anterior, encontramos un estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico, en el que se identificaron 198 pacientes con estado de mutación BRAF conocido y tratados con radiocirugía estereotáctica entre 2011 y 2015. Se evidencia a la mutación BRAF como factor pronóstico positivo independiente con una razón de riesgo de 0,59. Los pacientes que recibieron inhibidores BRAF después de radiocirugía estereotáctica mejoraron la supervivencia en comparación con los pacientes que la recibieron antes ($P < .001$) o simultáneamente ($P = .007$). El 10.4% desarrolló hematoma intracerebral en comparación con el 3% de los pacientes que no fueron tratados ($P = .03$). (11) Soportando el inicio de la administración de inhibidores BRAF al menos 1 semana después de la radiocirugía estereotáctica.

Inhibición dual de MEK y BRAF

Los inhibidores BRAF / MEK promueven la liberación de antígenos de células cancerosas, la presentación de antígenos cancerosos, infiltración de células T en tumores, reconocimiento de células cancerosas por células T y destrucción de células cancerosas (5). El uso de la terapia dual dirigida (MEK/BRAF) dabrafenib/trametinib mejoró significativamente las tasas de respuesta, la supervivencia general y supervivencia libre de progresión en comparación con el uso solo de inhibidor de BRAF (40, 26, 5), con una mediana de supervivencia general de 10.1-24.3 meses (13).

El tratamiento con monoterapia con dabrafenib confirió una tasa de respuesta del 53%, mientras que el tratamiento con dabrafenib más trametinib mostro a una tasa de respuesta del 69%. Sin embargo, la eficacia está limitada por el desarrollo de resistencia, previamente mencionada, con una mediana de supervivencia libre de progresión de 8,8 y 11 meses para los pacientes tratados con monoterapia con dabrafenib o terapia combinada, respectivamente (18).

Inhibidor angiogénesis

El crecimiento y progresión del melanoma depende de la angiogénesis, previamente se ha demostrado el papel del factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) como un importante impulsor angiogénico en el

melanoma, motivo por el cual, se ha planteado como posible estrategia terapéutica emplear medicamentos dirigidas a la vía VEGF-A para prevenir la recaída y diseminación del melanoma después de la cirugía regional (1). Adicionalmente, se ha demostrado que los niveles de VEGF-A en el líquido cefalorraquídeo tienen valor diagnóstico y pronóstico (1). Dentro de este grupo de medicamentos esta el anticuerpo monoclonal Bevacizumab.

Se encontró un estudio preclínico que incluyó dos modelos de metástasis de melanoma meníngeo que difieren en la expresión de VEGF-A. Se usó bevacizumab como agente terapéutico. Los efectos se evaluaron mediante la supervivencia del huésped, analizando crecimiento tumoral y vascularización en las preparaciones histológicas. Los melanomas meníngeos A-07 mostraron una mayor expresión de VEGF-A que los melanomas meníngeos D-12, mientras que la expresión de ANGPT2 e IL8, dos importantes impulsores de la angiogénesis en el melanoma, fue mucho mayor en los tumores D-12 que en los tumores A-07.

El tratamiento con bevacizumab inhibió la angiogénesis tumoral y la supervivencia prolongada del huésped en ratones con tumores A-07, pero no en ratones con tumores D-12. Los tumores meníngeos A-07 en ratones tratados con bevacizumab compensaron la actividad reducida de VEGF-A regulando al alza un gran número de genes relacionados con la angiogénesis. La mediana de supervivencia de los ratones no tratados fue de 16 días (A-07) y 22 días (D-12). Bevacizumab prolongó la mediana de supervivencia de ratones con tumores A-07 a 21 días ($P < 0,0001$), pero no prolongó la mediana de supervivencia de ratones con tumores D-12 ($P: 0,38$) (1).

De lo anterior podemos concluir que, aunque la supervivencia de los ratones con tumores meníngeos A-07 se prolongó después del tratamiento con bevacizumab, el tratamiento no fue suficiente para bloquear la angiogénesis inducida por el tumor ya que regularon otros genes relacionados con la angiogénesis activando otras vías (1). Lo que con lleva a pensar en que la inhibición combinada de múltiples estimuladores angiogénicos, puede ser necesaria para prevenir la angiogénesis en metástasis meníngeas enfatizando en la necesidad de bloquear múltiples vías angiogénicas, individualizando el tratamiento basado en la firma genética de cada tejido.

Nuevas propuestas de inmunoterapia

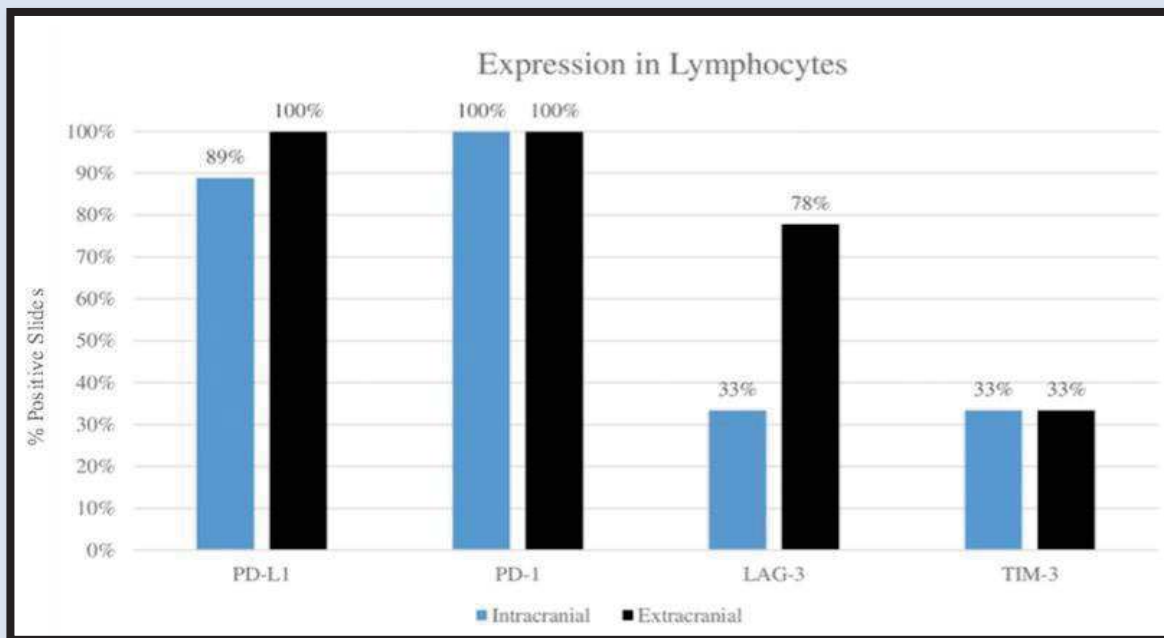
Adicional a los marcadores de punto de control de los cuales ya se habló previamente, se han identificado otros posibles marcadores que intervienen en la supresión inmune mediada por el tumor cerebral como lo son: el gen de activación de linfocitos 3 (LAG-3) y la inmunoglobulina de células T y proteína mucina-3 (TIM-3). Marcadores que se encuentran en investigación para nuevas

combinaciones y estrategias terapéuticas ya que su relación exacta con la supresión inmune mediada por tumor cerebral sigue sin estar clara (6).

Un estudio quiso explorar si existe una expresión diferencial de PD-L1, PD-1, LAG-3 y TIM-3 en el entorno intracraneal en comparación con los tumores en la periferia. Se identificaron nueve pacientes con melanomas extracraneales y metástasis intracraneales compatibles. Los portaobjetos fijados con formalina e incluidos en parafina se tiñeron para PD-L1, PD-1, LAG-3 y TIM-3 mediante inmunohistoquímica. Posteriormente, se realizó un análisis cualitativo para evaluar la tinción de los marcadores en las células neoplásicas y linfocíticas, que eran los dos linajes celulares en cada biopsia. Los resultados fueron: específicamente, en los linfocitos, la expresión de PD-1 se observó en el 100% de los extracraneales y el 100% de los intracraneales, mientras que la expresión de TIM-3 se observó en el 33.33% de los extracraneales y el 33.33% de los intracraneales. Ninguno de los marcadores tiñó las células tumorales, como se esperaba. PD-L1 mostró una ligera variación en la tinción entre sitios, con tinción de linfocitos en el 100% de los portaobjetos extracraneales y el 88.89% de intracraneales, y los mismos porcentajes por sitio para las células tumorales.

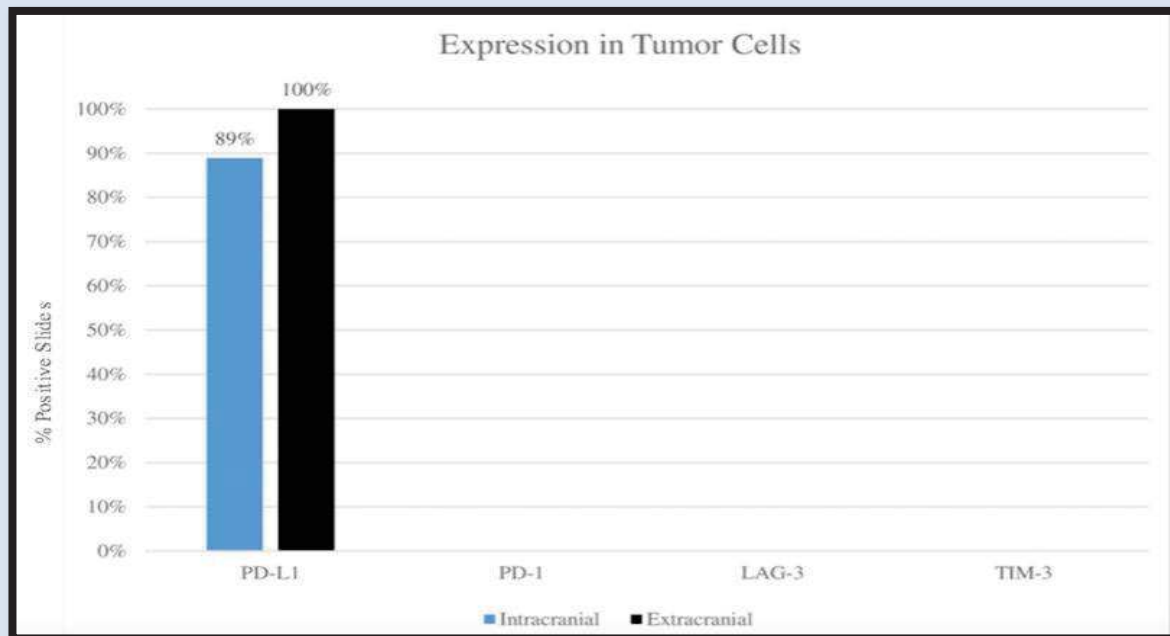
La mayor variabilidad se observó en la tinción de linfocitos LAG-3, con tinción en 77.78% de los portaobjetos extracraneales y 33.33% de los intracraneales. No se observó tinción LAG-3 de células tumorales, como se esperaba (Figura 5 y 6) (6).

Figura 5. Comparación de la expresión del marcador de punto de control inmune entre sitios de tumor extracraneal e intracraneal en linfocitos.



Fuente: Tomada de Cureus . 2019 dic; 11 (12): e6352.

Figura 7. Comparación de la expresión del marcador de punto de control inmune entre sitios de tumor extracraneal e intracraneal en células tumorales.



Fuente: Tomada de Cureus. 2019 dic; 11 (12): e6352.

En el estudio anterior se deben incluir ciertas limitaciones como el pequeño tamaño de la muestra, el análisis de tinción cualitativo, entre otros. Sin embargo, el anterior estudio soporta la idea de la importancia de conocer el fenotipo histológico de cada muestra como posible objetivo terapéutico y marcador pronóstico.

Específicamente, el gen de activación de linfocitos-3 (LAG-3), receptor de células inmunes, regula una ruta de control que limita la actividad de las células T generando la disfunción de las células T y al escape inmunitario del tumor (5). En un estudio de fase 1 / 2a, el anticuerpo anti-LAG-3 en combinación con el anticuerpo anti-PD-1 nivolumab demostró la activación de células T periféricas, con una tasa de respuesta general del 16% y una tasa de control de la enfermedad del 45%. Los eventos adversos graves ocurrieron en el 9% de los pacientes (5).

Otras alternativas en investigación de nuevas combinaciones y terapias inmunomediadas se centran principalmente en grupos con mal pronóstico (alta carga tumoral/niveles LDH, melanoma refractario a anti-PD-1 y metástasis cerebrales) y se encuentran:

- **Bempegaldesleukin** (BEMPEG; NKTR-214) un profármaco de interleucina conjugada (IL) -2. BEMPEG aumenta los linfocitos infiltrantes de tumores, la clonalidad de células T y la expresión de PD-1. Este medicamento, en un estudio en fase I / II en curso,

combinado con nivolumab logró una tasa de respuesta general del 53%, con remisiones completas en el 34% de los pacientes y una tasa de control de la enfermedad del 74%. Las respuestas fueron duraderas con un 80% de respuestas en curso después de una mediana de seguimiento de 12,7 meses. Los eventos adversos más comunes fueron síntomas similares a la gripe, erupción cutánea y fatiga. La terapia tuvo que ser interrumpida por el 9.8% de los pacientes (5).

- **Talimogene laherparepvec (T-VEC)**, virus del herpes simple tipo 1 genéticamente modificado para replicarse en células tumorales, es la terapia contra el virus oncolítico aprobada para pacientes con melanoma metastásico. T-VEC crea un microambiente inmunogénico y puede mejorar la eficacia de los anticuerpos anti-PD-1, en particular en tumores no inmunogénicos. En un estudio de fase Ib de pacientes con melanoma metastásico, tratados con T-VEC por vía intralesional y el anticuerpo anti-PD-1 pembrolizumab, la tasa de respuesta general fue del 67% con una tasa de respuesta completa del 43%. La mediana de supervivencia libre de progresión y supervivencia general no se alcanzaron en el corte de datos. Las tasas de supervivencia libre de progresión y supervivencia general de 36 meses fueron 53.6% y 71%, respectivamente (6).
- **Inhibidores de IDO1** (enzima indoleamina 2,3-dioxigenasa 1). Los tumores pueden evadir la inmunovigilancia a través de la regulación positiva de la (IDO1). En el estudio de fase 1/2 el inhibidor de IDO1 epacadostat en combinación con el anticuerpo anti-PD-1 pembrolizumab fue bien tolerado y mostró una actividad antitumoral alentadora en múltiples tumores avanzados. Un segundo estudio de fase 3, epacadostat más pembrolizumab no mejoró la supervivencia libre de progresión o supervivencia general en comparación con placebo más pembrolizumab (6).

Terapia fotodinámica con ácido 5-aminolevulínico (5-ALA PDT)

La administración exógena de 5-ALA conduce a la acumulación de protoporfirina IX (PpIX), causando daño celular principalmente a las mitocondrias después de la irradiación de luz con rayos X, mediante la formación de radicales libres, terapia también conocida como “terapia radiodinámica” (16).

Se encontró un estudio que demostró la posibilidad de usar rayos X como fuente de energía en lugar de luz. El estudio *in vivo* en ratones utilizó el modelo de melanoma subcutáneo. Mostró que el pretratamiento con 5-ALA mejoró la efectividad de la irradiación de rayos X al actuar como un radiomediador que facilita la acumulación de PpIX en tumores aumentando la producción de

radicales libres (16). Lo anterior deja como opción terapéutica el posible efecto sinérgico entre el 5-ALA PDT y la erradicación, que en conjunto con las inmunoterapias puede mejorar los efectos terapéuticos, tema que aun requiere investigaciones adicionales.

Conclusiones

Las propuestas terapéuticas a la hora de abordar un paciente con metástasis cerebrales secundarias por melanoma están en constante investigación y desarrollo. Las nuevas estrategias guiadas a los puntos de control inmunitario y mutaciones específicas resultan en una mejor respuesta para el paciente, lo que implica conocer el perfil histológico de cada muestra. Premisa que invita a tener una mejor comprensión sobre los mecanismos de invasión cerebral y las características biomoleculares del tumor para encontrar terapias más específicas y efectivas.

Elegir la opción terapéutica para cada paciente se debe realizar de manera individualizada, evaluando índices pronósticos y factores asociados. La resección quirúrgica se reserva para la extracción de muestras, pacientes con enfermedad controlada y metástasis limitadas. La radioterapia total de cerebro es preferible para pacientes no candidatos a manejo quirúrgico o a radiocirugía y/o con factores de pronóstico pobre.

En pacientes sin tratamiento previo, se puede considerar la resección quirúrgica temprana para control local como puente para lograr el control de la enfermedad sistémica con la inmunoterapia. No se recomienda el uso de radioterapia total de cerebro adyuvante a radiocirugía estereotáctica en pacientes con número limitado de metástasis cerebrales.

El tratamiento con terapia sistémica versus el tratamiento con quimioterapia sola, presenta mayores resultados en la supervivencia general y la supervivencia libre de progresión, particularmente, si se combina con radiocirugía estereotáctica. Es importante implementar imágenes de vigilancia post radiocirugía para evaluar nuevas metástasis mientras son pequeñas, asintomáticas y susceptibles a una terapia de rescate adecuada temprana.

La terapia de primera línea en pacientes con melanoma avanzado es un tema de gran controversia, las recomendaciones actuales sugieren la combinación anti-PD-1 más antiCTLA-4 o anti-PD-1 como monoterapia y para pacientes con mutación BRAF usar combinación de la inhibición MEK / BRAF.

El uso combinado de anti-PD-1 más antiCTLA-4 logra una tasa de supervivencia y respuesta más altas a expensas de una mayor toxicidad, aunque con pocos casos de desenlace fatal.

El uso de terapia sistémica (inmunoterapia-terapia dirigida) en conjunto con radiocirugía estereotáctica evidencio mejores resultados al realizarse al

menos una semana después de la radiocirugía, sin embargo, los resultados de los estudios son variables y en algunos casos contradictorios, motivo por el cual se requiere de más estudios que aborden el tiempo ideal de inicio de ambas terapias en conjunto y la toxicidad asociada. Se evidenció mayor efectividad de anti-PD-1 en pacientes que se sometieron a radiocirugía estereotáctica.

El desarrollo de nuevas terapias inmunomoduladores, aún no estudiadas por completo, indican la necesidad del conocimiento de biomarcadores específicos y de la firma genética de cada muestra tumoral para mejorar los resultados prometedores expuestos, como lo son el caso de las terapias antiangiogénicas, anticuerpo anti-LAG-3, Talimogene laherparepvec (T-VEC), Bempegaldesleukin (BEMPEG) e Inhibidores deIDO.

Responsabilidades morales, éticas y bioéticas

Protección de personas y animales: los autores declaramos que, para este estudio, no se realizó experimentación en seres humanos ni en animales. Este trabajo de investigación no implica riesgos ni dilemas éticos, por cuanto su desarrollo se hizo con temporalidad retrospectiva. El proyecto fue revisado y aprobado por el comité de investigación del centro hospitalario. En todo momento se cuidó el anonimato y confidencialidad de los datos, así como la integridad de los pacientes.

Confidencialidad de datos: Los autores declaramos que se han seguido los protocolos de los centros de trabajo en salud, sobre la publicación de los datos presentados de los pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores declaramos que en este escrito académico no aparecen datos privados, personales o de juicio de recato propio de los pacientes.

Financiación: No existió financiación para el desarrollo, sustentación académica y difusión pedagógica.

Potencial Conflicto de Interés(es): Los autores manifiestan que no existe ningún(os) conflicto(s) de interés(es), en lo expuesto en este escrito estrictamente académico.



Referencias

1. Simonsen T, Gaustad J, Rofstad E. Bevacizumab treatment of meningeal melanoma metastases. J Transl Med. 2020.
2. Ghazanfar M, Karlsmark T, Danielsen P, Thomsen S. Sequential treatment with secukinumab and ustekinumab in a patient with severe psoriasis and recent history of cerebral malignant melanoma metastasis. Clin Case Rep. 2019
3. Hodelin E, Cardona M, Maynard G, Maynard R. Aspectos epidemiológicos, clínicos y quirúrgicos de los tumores cerebrales metastásicos. RIC. 2019.

4. Natarajan B, Rushing C, Cummings M. Predicting intracranial progression following stereotactic radiosurgery for brain metastases: Implications for post SRS imaging. *J Radiosurg SBRT*. 2019.
5. Gellrich, Frank Friedrich, et al. Anti-PD-1 and Novel Combinations in the Treatment of Melanoma—An Update. *J. Clin. Medicina*. 2020.
6. Wang JJ, Burger P, Taube J, et al. PD-L1, PD-1, LAG-3, and TIM-3 in Melanoma: Expression in Brain Metastases Compared to Corresponding Extracranial Tumors. *Cureus*. 2019.
7. D'Andrea MA, Kesava Reddy G. Extracranial systemic antitumor response through the abscopal effect induced by brain radiation in a patient with metastatic melanoma. *Radiat Oncol J*. 2019.
8. Mutlay Sayan , Teuta Zoto Mustafayev , Bilgehan Sahin, et al. Evaluation of response to stereotactic radiosurgery in patients with radioresistant brain metastases. *Radiat Oncol J*. 2019.
9. Weaver BD, Goodman JR, Jensen R. Concurrent Radiosurgery and Systemic Therapies for Melanoma Brain Metastases: A Systematic Review. *Cureus*. 2019;
10. Cybulska-Stopa B, Ługowska I, Jagodzińska-Mucha P, et al. Immune checkpoint inhibitors therapy in older patients (≥ 70 years) with metastatic melanoma: a multicentre study. *Postepy Dermatol Alergol*. 2019.
11. Panagiotis Mastorakos, Zhiyuan Xu, James Yu, Judith Hess, Jack Qian, Ajay Chatrath, Davis G Taylor, Douglas Kondziolka, Ronald Warnick, Veronica Chiang, Jason Sheehan, BRAF V600 Mutation and BRAF Kinase Inhibitors in Conjunction With Stereotactic Radiosurgery for Intracranial Melanoma Metastases: A Multicenter Retrospective Study, *Neurosurgery*, April 2019.
12. Lorger M, Andreou T, Fife C, James F. Bloqueo del punto de control inmunitario: ¿cómo funciona en las metástasis cerebrales? *Frente Mol Neurosci*. 2019.
13. Han RH, Dunn GP, Chheda MG, Kim AH. The impact of systemic precision medicine and immunotherapy treatments on brain metastases. *Oncotarget*. 2019.
14. Di Giacomo AM, Valente M, Cerase A, et al. Immunotherapy of brain metastases: breaking a "dogma". *J Exp Clin Cancer Res*. 2019.
15. Peng L, Grimm J, Gui C, et al. Updated risk models demonstrate low risk of symptomatic radionecrosis following stereotactic radiosurgery for brain metastases. *Surg Neurol Int*. 2019.
16. Takahashi J, Nagasawa S, Ikemoto MJ, Sato C, Sato M, Iwahashi H. Verificación de la terapia radiodinámica 5-aminolevurínica utilizando un modelo de metástasis cerebral de melanoma murino. *Int J Mol Sci* . 2019.

17. Van, Opijnen, M.P., Dirven, L., Coremans, I.E., Taphoorn, M.J. and Kapiteijn, E.H, The impact of current treatment modalities on the outcomes of patients with melanoma brain metastases: A systematic review. *Int. J. Cancer*. 2019.
18. Philip Friedlander. *Advances in the Systemic Treatment of Melanoma Brain Metastases*. From the Edited Volume, *Brain and Spinal Tumors, Primary and Secondary*, Edited by Lee Roy Morgan. 2019.
19. Lo, S.N., Hong, A.M., Haydu, L.E. et al. Whole brain radiotherapy (WBRT) after local treatment of brain metastases in melanoma patients: Statistical Analysis Plan. *Trials*, 2019.
20. Alvarez-Breckenridge, C., Giobbie-Hurder, A., Gill, C.M., Bertalan, M., Stocking, J., Kaplan, A., Nayyar, N., Lawrence, D.P., Flaherty, K.T., Shih, H.A., Oh, K., Batchelor, T.T., Cahill, D.P., Sullivan, R. and Brastianos, P.K. Upfront Surgical Resection of Melanoma Brain Metastases Provides a Bridge Toward Immunotherapy-Mediated Systemic Control. *The Oncol*. 2019.
21. Méndez-Mathey Vanessa Elizabeth. Metástasis cerebral de melanoma lentiginoso acral. *rev.fac.med*. 2019 marzo.
22. Corrêa Flávia de Miranda, Guerra Renata Leborato, Fernandes Ricardo Ribeiro Alves, Souza Mirian Carvalho de, Zimmermann Ivan Ricardo. Terapia-alvo versus dacarbazina no tratamento de primeira linha do melanoma avançado não cirúrgico e metastático: análise de impacto orçamentário na perspectiva do Sistema Único de Saúde, 2018-2020. *Epidemiol. Serv. Saúde*. 2019.
23. Ricarda Rauschenber, Johannes Bruns, Julia Brütting,, Dirk Daubner, et al. Impact of radiation, systemic therapy and treatment sequencing on survival of patients with melanoma brain metastases. *European Journal of Cancer*, 2019.
24. D.M. Cannon, L.M. Burt, B.N. Voorhies, Y.J. Hitchcock y D.C. Shrieve. Improved Outcomes in Patients with Melanoma Brain Metastases Treated with Whole-Brain Radiation and Immune Checkpoint Inhibitors. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2019-09-01.
25. By Giuseppe Minniti, MD, PhD, Nadia N. Laack, MD, Lia M. Halasz, MD, Michael D. Chan, et al. Can We Omit Radiation Therapy in the Treatment of Brain Metastases from Melanoma? *Revista Internacional de Oncología Radioterápica, Biología, Física*, 2019-07-01.
26. David Bulir, MD, PhD; Steven Liang, BHSc, PhD (Candidate); Maureen O'Malley, MD, FRCPC; Elaine McWhirter, MD. Update on Immunotherapeutics in the Management of Metastatic Melanoma. *Skin Therapy Letter*. 2019;24(1).
27. H. Brastianos, P. Nguyen, A. Sahgal, E. Eisenhauer, T. Baetz y T.P. Hanna. A Population-Based Study of Melanoma Brain Metastasis Treatment: Has

Progress in Systemic Therapy and Radiation Therapy Improved Patient Outcomes?. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2018-11-01.

28. M.C. Tjong, F. Moraes y D.B. Shultz. Intracranial Control and Radionecrosis in Melanoma Patients with Brain Metastases Treated with Stereotactic Radiosurgery. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2019-09-01.

29. Pauline Tétu, Clara Allayous, Bastien Oriano, Stéphane Dalle, Laurent Mortier, Marie-Thérèse Leccia, Bernard Guillot, et al. Impact of radiotherapy administered simultaneously with systemic treatment in patients with melanoma brain metastases within MelBase, a French multicentric prospective cohort. *European Journal of Cancer*, 2019-05-01.

30. A.M. Burke, M. Carrasquilla, W.C. Jean, B.T. Collins, A. Anaizi, M.B. Atkins, G. Gibney y S.P. Collins. PO-0866 Cost-effectiveness analysis of stereotactic radiotherapy in melanoma brain metastases. *Radiotherapy and Oncology*, 2019-04-01.

31. A.M. Burke, M. Carrasquilla, W.C. Jean, B.T. Collins, A. Anaizi, M.B. Atkins, G. Gibney y S.P. Collins. Volume of Disease as a Predictor for Clinical Outcomes in Patients with Melanoma Brain Metastases Treated with Stereotactic Radiosurgery and Immunotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2019-09-01.

32. Jack M. Qian MD, Dr. James B. Yu, MD Amit Mahajan, Sarah B. Goldberg MD, MD Harriet M. Klugery Veronica LS Chiang MD. Frequent Use of Local Therapy Underscores Need for Multidisciplinary Care in the Management of Patients with Melanoma Brain Metastases Treated With PD-1 Inhibitors. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2019-12-01.

33. N. Harandi, A. Goel, A.J. Huang, K.E. Huang, R.E. Abendroth, J.W. Lee, M. Kashani-Sabet y K. Kim. Outcomes for Advanced Melanoma with Brain Metastases Treated with Stereotactic Radiosurgery (SRS) with and without Anti-PD1/PDL1 Therapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2018-11-01.

34. G.L. Jensen, P.K. Allen, I. Glitza, Y. Wang y J. Li. Impact of the Timing of Brain Radiation in Melanoma Patients with BRAF Mutations Who Developed Brain Metastases. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2019-09-01.

35. Daniele Armocida, Francesco Marzetti, Alessandro Pesce, Alessandro Caporlingua, Luca D'Angelo y Antonio Santoro. Purely Meningeal Intracranial Relapse of Melanoma Brain Metastases After Surgical Resection and Immunotherapy as a Unique Disease Progression Pattern: Our Experience and Review of the Literature. *World Neurosurgery*, 2020-02-01.

36. W.R. Kennedy, S. Acharya, M. Mahmood, T.A. DeWees, S.M. Perkins, J. Huang, C. Tsien, C.G. Robinson y C.D. Abraham. Improved Local Control with Internal Dose-Escalation for Melanoma Brain Metastases Treated with Stereotactic Radiosurgery. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2018-11-01.
37. James Larkin, FRCP, Ph.D., Vanna Chiarion-Sileni, MD, Rene Gonzalez, MD, Jean-Jacques Grob, MD, Piotr Rutkowski, MD, Ph.D., et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2019.
38. Matteo S. Carlino, Georgina V. Long, Dirk Schadendorf, Caroline Robert, Antoni Ribas, Erika Richtig, Marta Nyakas, et al. Outcomes by line of therapy and programmed death ligand 1 expression in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab or ipilimumab in KEYNOTE-006: A randomised clinical trial. *European Journal of Cancer*, 2018-09-01.
39. Lesueur P, Lequesne J, Barraux V, Kao W, Geffrelot J, Grellard JM, Habrand JL, Emery E, Marie B, Thariat J, Stefan D. Radiosurgery or hypofractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases from radioresistant primaries (melanoma and renal cancer). *Radiat Oncol*. 2018 Jul 28.
40. Franchino F, Rudà R, Soffietti R. Mechanisms and Therapy for Cancer Metastasis to the Brain. *Front Oncol*. 2018 May 24.