



Recomendaciones acerca del diagnóstico y tratamiento oncológico del Melanoma en Uruguay durante la pandemia covid-19

Coordinación: Dahiana Amarillo¹, Daniela de Boni², Virginia Giachero³, Gabriel Krygier¹: Unidad de Melanoma.

1. Servicio de Oncología Clínica. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República.

2. Dermatóloga. Unidad de Melanoma. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República.

3. Cátedra de Cirugía Estética y Reparadora. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República

INTRODUCCIÓN

Con respecto al tratamiento sistémico en melanoma, varias particularidades deben ser tenidas en cuenta en el contexto de la situación sanitaria por COVID-19.

Por un lado, el tratamiento con combinación de agentes anti-BRAF y anti-MEK tiene a la fiebre como efecto adverso hasta en un 40% de los casos según algunos estudios. Esto debe en este contexto, al menos activar la sospecha de infección por SARS-CoV-2, lo cual puede generar dificultades a la hora de manejo y seguimiento de estos pacientes.

Por otro lado, la inmunoterapia puede generar efectos adversos inmunomediados, que en algunas ocasiones generan admisión hospitalaria, uso de corticoides y en ocasiones ingreso a cuidados intensivos, con las implicancias que esto tiene en este contexto sanitario. Además, uno de estos efectos es la neumonitis, que como luego veremos, puede tener una potencial interacción con la COVID-19 severa(1).

Todo esto hace que más que nunca las decisiones sean individualizadas, teniendo en cuenta múltiples factores, principalmente las comorbilidades y edad del pacientes, el estadio de la enfermedad, el contexto sanitario que este atravesando nuestro país, y los tratamientos disponibles.

MANEJO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DEL MELANOMA LOCALIZADO

1. CON GANGLIOS CLÍNICAMENTE NEGATIVOS

Siempre que sea posible debe intentarse reseca la lesión de forma completa, con biopsia excisional con margen mínimo, dejando las biopsias parciales solo para casos de lesiones extensas, donde debe tratar de biopsiarse el sector que impresione tener mayor espesor de Breslow(2).

Para melanoma in situ o en aquellos T1 (menores a 1 mm de espesor de Breslow) en los que se haya realizado la resección completa, la ampliación de márgenes podría ser diferida hasta 3 meses en función de la disponibilidad, situación en cada centro, edad y comorbilidades del paciente y etapa de la epidemia. Esto se justifica en caso de que no haya disponibilidad de recursos, en los que debe primarse el tratamiento de pacientes con tumores de mayor Breslow, y por ende mayor riesgo. Con esto queremos decir que la prioridad siempre será para aquellos con T3-T4 (Breslow mayor a 2mm) o en los que haya enfermedad residual macroscópica (2).

Como ya sabemos, la biopsia de ganglio centinela (BGC) debe discutirse en todos los pacientes con Breslow>1 mm. Si la ampliación se decidió diferir (por los puntos que antes marcamos), recordar que la BGC debe realizarse en conjunto con la misma.



En pacientes que quedan en seguimiento, y se encuentran asintomáticos, se puede diferir el seguimiento imagenológico/clínico hasta 3 meses a partir de lo que se había propuesto (siempre con controles telefónicos intercurrentes) (siempre con controles telefónicos intercurrentes) en función de la situación clínica y epidemiológica (2).

2. MANEJO TERAPÉUTICO DEL MELANOMA CON COMPROMISO GANGLIONAR ESTADIO III.

En caso de compromiso ganglionar clínicamente evidente, si bien algunas guías (2) recomiendan el tratamiento neoadyuvante para diferir la cirugía, dado la evidencia aún incompleta, y que no contamos con el recurso en nuestro medio no lo recomendamos. Creemos que el vaciamiento ganglionar del sector comprometido debe de realizarse a la brevedad posible.

En caso de BGC positiva, recomendamos tener en cuenta los criterios de inclusión del estudio MSLT II (3) para definir la conducta. En dicho estudio no se demostró beneficio en sobrevida melanoma específica con el vaciamiento ganglionar ante BGC positiva en comparación con un seguimiento ecográfico estrecho, aunque si se vio una reducción de las recaídas locales. Recordemos que un 70% de los pacientes incluidos tenían 1 solo ganglio centinela comprometido y con metástasis menores a 1mm. Por lo tanto, recomendamos que puede evitarse el vaciamiento ganglionar en pacientes que cumplan con este criterio de 1 solo ganglio centinela comprometido y con metástasis menores a 1mm, en los cuales se plantea que son candidatos a un seguimiento estrecho, y contamos con un ecografista entrenado para el mismo.

En pacientes que quedan en seguimiento, y se encuentran asintomáticos, se puede diferir el seguimiento imagenológico hasta 3 meses (siempre con controles telefónicos intercurrentes) (siempre con controles telefónicos intercurrentes) en función de la situación clínica y epidemiológica(2).

ADYUVANCIA EN MELANOMA ESTADIO III

El tratamiento adyuvante en melanoma solo mostró beneficio en sobrevida global en caso del Ipilimumab, demostrando ser el nivolumab superior al mismo en sobrevida libre de enfermedad, estando pendientes los resultados en sobrevida global. El pembrolizumab, y el tratamiento antiBRAF-Mek en pacientes con mutación en BRAF V600 mostró beneficio en sobrevida libre de recurrencias (4)

En conjunto con lo que mencionábamos previamente de los efectos adversos de estos tratamientos (4) y la no disponibilidad de estos en nuestro medio se recomienda CONSIDERAR tratamiento adyuvante SOLO en los pacientes con mayor riesgo de recaída y muerte por melanoma (Estadios IIIc y III d), aunque es una decisión que debe tomarse en conjunto con el paciente y teniendo en cuenta sus preferencias, conocidos los riesgos y beneficios. Recordemos que la tasa de sobrevida melanoma específica a 5 años en estadio III es de: 93, 83, 69 y 32% respectivamente para IIIA, B, C y D(5).

En los pacientes en tratamiento, en ausencia de síntomas, puede considerarse espaciar la visita y el control con paraclínica sanguínea (visitas cada 2 meses tratando de priorizar la teleconsulta) (1,2).

Podría considerarse administrar Pembrolizumab 400mg iv cada 6 semanas que tiene una



farmacocinética similar a la administración habitual de 200 mg iv cada 3 semanas (Lala M, et al. *J Clin Oncol* 2018;36(no. 15_suppl):3062-3062.), aunque hay que tener en cuenta que es un solo trabajo, presentado en forma de abstract. Para la decisión es importante tener en cuenta siempre el terreno del paciente y situación epidemiológica.

En pacientes que quedan en seguimiento, y se encuentran asintomáticos, se puede diferir el seguimiento imagenológico hasta 3 meses (siempre con controles telefónicos intercurrentes) (siempre con controles telefónicos intercurrentes) en función de la situación clínica y epidemiológica (2).

TRATAMIENTO EN PACIENTES CON MELANOMA ESTADIO IV O EIII IRRESECABLE

Es importante tener en cuenta, dado el beneficio en sobrevida que tienen los tratamientos para el melanoma en estadio IV (con tasas de SV a 5 años cercanas al 50%) (4), que son tratamientos prioritarios en este contexto de emergencia sanitaria (1,2).

Dado la accesibilidad y cobertura por el Fondo Nacional de Recursos (FNR) en nuestro medio, recomendamos tratamiento con Vemurafenib-Cobimetinib en BRAF mutados y Pembrolizumab en BRAF WT.

Considerar RT encefálica (de preferencia con hipofraccionamiento para acortar tiempos de tratamiento) para control del secundarismo en sistema nervioso central o en otros sitios de riesgo con criterio paliativo.

En los pacientes en tratamiento en ausencia de síntomas, puede considerarse espaciar la visita y el control con paraclínica sanguínea (visitas cada 2 meses tratando de priorizar la tele consulta) (1,2).

Podría considerarse administrar Pembrolizumab 400mg iv cada 6 semanas que tiene una farmacocinética similar a la administración habitual de 200 mg iv cada 3 semanas (Lala M, et al. *J Clin Oncol* 2018;36(no. 15_suppl):3062-3062.), aunque hay que tener en cuenta que es un solo trabajo, presentado en forma de abstract. Para la decisión es importante tener en cuenta siempre el terreno del paciente y situación epidemiológica.

En caso de las segundas líneas, puede ser una opción el uso de inmunoterapia en pacientes BRAF mutados que progresaron a tratamiento anti-BRAF anti-MEK.

No se recomiendan otras opciones más allá del mejor tratamiento de soporte dado el magro beneficio de estas.

CONSIDERACIONES RESPECTO A EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO Y ENFERMEDAD COVID-19

En caso de pacientes en tratamiento con anti BRAF- anti MEK que presenten fiebre, puede considerarse realizar consulta telefónica. En caso de que el paciente NO presente otros síntomas respiratorios ni noción de contacto con alguien portador de enfermedad COVID-19 puede CONSIDERARSE suspender el tratamiento por 48 hrs con aislamiento, control estrecho y monitoreo de síntomas en caso de que no sea posible el testeo para descartar infección por SARS-CoV2 en domicilio (1). Luego se retomará el tratamiento según las recomendaciones de manejo y control de efectos adversos de cada combinación de productos.

El tratamiento con inmunoterapia tiene consideraciones especiales(6). Contrariamente a lo que sucede con tratamiento de quimioterapia, estos pacientes se consideran



inmunocompetentes, pero con alteraciones en sus sistema inmunitario. Uno de los puntos en los cuales se debe tener precaución con el uso de fármacos de bloqueo de puntos de control inmunológico (ejemplo anti PD-1) es que puede haber una posible superposición entre la neumonitis intersticial que puede ocasionarse como efecto adverso inmunomediado con estos fármacos y la producida por COVID-19. Como sabemos ambas entidades son potencialmente mortales, y se desconoce la interacción potencial en la concurrencia. La tasa de incidencia global de neumonitis varía de 2.5 a 5% con monoterapia anti-PD-1 / PD-L1 a 7-10% con terapia de combinación anti-CTLA-4 / anti-PD-1, pero representa hasta un 35% de las muertes tóxicas relacionadas a estos tratamientos (6). Otra de las cuestiones que ha generado duda respecto al uso de anti-PD-1 / PD-L1 es que podría haber una potencial interferencia negativa de estos tratamientos en la patogénesis de COVID-19. El síndrome de liberación de citoquinas es un fenómeno de hiperactivación inmune típicamente descrito en el contexto de la inmunoterapia con células T, incluida la terapia con células CAR-T pero también agentes anti-PD-1, aunque muy raro en estos últimos (6). Paralelamente, uno de los mecanismos más importantes subyacentes al deterioro de la función pulmonar en la enfermedad COVID-19 está representado por la tormenta de citoquinas(7,8), que conduce al síndrome de dificultad respiratoria aguda o incluso a la insuficiencia orgánica múltiple. Está la teoría de que estos fenómenos podrían superponerse, pero no hay evidencia clara, siendo que además este fenómeno en la pandemia COVID-19 se ha descrito de forma tardía, siendo probable que el tratamiento oncológico ya haya sido suspendido. Por todo esto, creemos que se deben extremar los cuidados para evitar contagio en este grupo de pacientes, y realizar un triage exhaustivo que descarte síntomas respiratorios previo a la administración, dado que los beneficios potenciales superarían el riesgo(2).

REFERENCIAS

1. Corrie AP, Gupta A, Harries M, Larkin J, Lorigan P, Middleton M, et al. Guidelines for follow-up and SACT for melanoma during COVID-19 pandemic [Internet]. The Royal College of Radiologists. 2020 [cited 2020 Dec 3]. p. 4–7. Available from: <https://www.rcr.ac.uk/sites/default/files/melanoma-treatment-covid19.pdf>
2. NCCN. Short-term Recommendations for Cutaneous Melanoma Management during COVID-19 Pandemic [Internet]. Vol. 2, Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Resources for the Cancer Care Community. 2020. p. 2–5. Available from: <https://www.nccn.org/covid-19/pdf/Melanoma.pdf>
3. Faries B, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(23):2211–22.
4. Servicio de Oncología Clínica. Facultad de Medicina. Uruguay. Pautado Melanoma 2019 [Internet]. 2019 [cited 2020 Dec 3]. Available from: http://www.oncologiamedica.hc.edu.uy/images/PAUTADO_MELANOMA_2019_2.pdf
5. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long G v., Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* [Internet]. 2017 Nov;67(6):472–92. Available from: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21409>
6. Bersanelli M. Controversies about COVID-19 and anticancer treatment with immune checkpoint inhibitors. *Immunotherapy*. 2020;
7. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death & Differentiation* [Internet]. 2020; Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41418-020-0530-3>
8. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet* [Internet]. 2020;395(10229):1033–4. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)