

# Inhibidor de punto de control inmunitario en melanoma pediátrico. Reporte de caso

Immune checkpoint inhibitor in pediatric melanoma. Case report

► Magda A. Calderón<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Fellow Hematooncología Pediátrica, Universidad Militar, Instituto Nacional de Cancerología (Bogotá, D.C., Colombia).

## Resumen

Se presenta el caso de una paciente femenina de 15 años que desarrolló un melanoma maligno estadio IIID en la región glútea izquierda. La paciente fue sometida a resección local de lesión y biopsia de ganglio centinela. Posteriormente, fue tratada con terapia adyuvante con interferón, desafortunadamente la paciente abandonó el tratamiento, retomándolo cuatro meses después y se documenta progresión de la enfermedad; en ese momento recibió tratamiento con un inhibidor de punto de control inmunitario, presentando una respuesta desfavorable, con progresión de la enfermedad.

Este reporte de caso destaca los hallazgos clínicos de esta patología y presenta controversias relacionadas con el tratamiento con un inhibidor de punto de control inmunitario en el melanoma pediátrico.

**Palabras clave:** cáncer, melanoma, niños, inmunoterapia.

## Abstract

We document a 15-year-old girl who developed a stage IIID malignant melanoma on her left gluteal region. The patient underwent a local excision and sentinel lymph node biopsy, and then she was treated with adjuvant therapy with interferon, unfortunately the patient abandoned treatment, she resumed treatment four months later, and disease progression was detected, she received treatment with a immune checkpoint inhibitor and presented an unfavorable response, with disease progression.

This case report highlights the clinical findings of this condition and presents controversies related to treatment with a immune checkpoint inhibitor in pediatric melanoma.

**Keywords:** cancer, melanoma, child, immunotherapy.

## Introducción

El melanoma cutáneo es la forma más letal de cáncer de piel y es la segunda causa de cáncer en adolescentes y adultos jóvenes entre los 15 y 29 años, su incidencia aumenta con la edad, siendo 1,1 casos por millón entre los niños de 1 a 4 años, hasta 10,1 casos por millón en pacientes entre los 15 y 19 años. Aproximadamente el 2% de todos los melanomas son diagnosticados en pacientes menores de 20 años<sup>1-3</sup>.

El manejo quirúrgico continúa siendo el pilar del tratamiento y la única terapia efectiva para la lesión primaria del melanoma y las metástasis ganglionares. El

melanoma en la población pediátrica debe ser tratado tan agresivamente como en los adultos, teniendo en cuenta que esta entidad es igual de devastadora en ese grupo etario<sup>4,5</sup>.

Debido a su relativa infrecuencia en la población pediátrica, y a la constante aparición de nuevas terapias para el manejo de la enfermedad metastásica, plantea un desafío en el tratamiento de estos pacientes<sup>2,6</sup>.

## Caso clínico

Paciente de 15 años con diagnóstico de melanoma maligno invasivo sobre nevus melanocítico

**Recibido:** 2 de diciembre 2019; **aceptado:** 23 de diciembre de 2019

### DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Magda A. Calderón. Correo electrónico: calderongasca@gmail.com

congénito en la región glútea izquierda tipo BRAF *wild type* (WT), quien fue sometida a manejo quirúrgico con resección de la lesión, realización de colgajo y vaciamiento inguinal izquierdo por hallazgo de ganglio centinela positivo. Con posterior tratamiento adyuvante con interferón 2 alfa-2b, presentando toxicidad dada por la elevación de transaminasas, por lo que la paciente y su familia decidieron abandonar el tratamiento, retomándolo al cabo de cuatro meses; cuando se reinició la administración de interferón, durante la fase de mantenimiento, se documentó progresión de la enfermedad, con compromiso metastásico a la mama derecha, por lo que se efectuó mastectomía, y dos meses después se evidenció compromiso pulmonar. Con intención paliativa se decidió administrar tratamiento con nivolumab, completando dos ciclos, al término de los cuales presentó una nueva progresión de la enfermedad, dada por aumento del tamaño de las lesiones hasta de un 50% y compromiso metastásico cerebral y gástrico; se suspendió el manejo con nivolumab y se indicó manejo con radioterapia en la lesión recidivante de la mama derecha y la masa gástrica, y se planteó la posibilidad de recibir tratamiento con quimioterapia con carboplatino y paclitaxel, sin embargo, debido a la progresión de la enfermedad, la paciente falleció.

### Discusión

Antes del reconocimiento del nevus de Spitz como una entidad separada, el pronóstico del melanoma en la edad pediátrica se consideraba favorable, ya que con frecuencia el nevus de Spitz era erróneamente diagnosticado como melanoma, y el curso de esa clase de nevus es benigno. El melanoma maligno en la población pediátrica es una entidad agresiva, con potencial altamente metastásico<sup>7,8</sup>. Son factores de riesgo conocido para el desarrollo de melanoma maligno, la raza blanca, sexo femenino, edad avanzada y la exposición ambiental a radiación UV<sup>10</sup>, así como el nevus melanocítico congénito<sup>11</sup>.

Los pacientes pediátricos con melanoma en estadio I/II tienen una supervivencia global del 94,5% a 10 años, mientras que la tasa es del 60,1% para los pacientes con enfermedad en estadio III y tan solo del 30% a cinco años en pacientes con enfermedad diseminada<sup>9</sup>.

Aunque la resección quirúrgica de la lesión es uno de los pilares del tratamiento, las estrategias de terapia adyuvante como la radioterapia, quimioterapia, y en los últimos años, los inhibidores de punto de control inmune, como el nivolumab, un anticuerpo monoclonal tipo IgG4 contra el receptor de muerte programada 1 (PD-1), con el que se ha demostrado una mejoría en la supervivencia libre de recurrencia del 70,5% a 12 meses<sup>12,13</sup>.

Si bien el uso de inhibidores de punto de control inmune ha revolucionado la terapia sistémica para el cáncer, con supervivencias a largo plazo sin precedentes en pacientes con ciertos tipos de cáncer avanzado, la identificación de los pacientes candidatos a esta clase de terapia es un reto, así como la caracterización de los pacientes en mayor riesgo de tener complicaciones o eventos adversos graves<sup>14</sup>.

Posterior a la introducción de la terapia con inhibidores de punto de control inmune, diferentes grupos clínicos reportaron datos retrospectivos de pacientes con progresión tumoral acelerada después del inicio de estos medicamentos, sin embargo, se han descrito casos de hiperprogresión en pacientes que reciben medicamentos diferentes a estos<sup>15-17</sup>.

Hasta el momento se postulan cinco mecanismos por los que los inhibidores de punto de control inmune podrían causar hiperprogresión, entre estos: 1. expansión de los linfocitos T reguladores, 2. exhaustión de los linfocitos T, 3. modulación de la respuesta inmune tumoral, 4. aumento de la respuesta inflamatoria y 5. activación de vías oncogénicas<sup>15</sup>.

A la fecha se desconoce la incidencia precisa del fenómeno de hiperprogresión, algunos estudios reportan una incidencia hasta del 14%, como es el estudio de Ferrara y colaboradores<sup>18</sup>, donde 56 de 406 pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de célula no pequeña desarrollaron hiperprogresión, siendo el primer estudio en aportar datos comparativos de hiperprogresión en pacientes que recibían quimioterapia o inhibidores de punto de control inmune, demostrando que puede ocurrir el fenómeno en ambas modalidades de tratamiento, siendo más frecuente en el segundo grupo<sup>15,18</sup>.

Los agentes inhibidores de punto de control inmune pueden precipitar la progresión de la enfermedad, lo que hace necesario y urgente la identificación de factores de riesgo en el paciente para su prevención y/o mitigación<sup>19,20</sup>.

## Referencias

1. Indini A, Brecht I, Del Vecchio M, et al. Cutaneous melanoma in adolescents and young adults. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;e27292.
2. Dean P, Bucevska M, Strahlendorf C, et al. Pediatric melanoma: A 35-year population-based review. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2017;5(3):e1252.
3. Ferrari A, Bisogno G, Cecchetto G, et al. Cutaneous melanoma in children and adolescents: the Italian rare tumors in pediatric age project experience. *J Pediatr*. 2014;164(2):375-82.
4. Larsen A, Jensen M, Krag C. Long-term survival after metastatic childhood melanoma. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2014;2:e163.
5. Albino F, Wood B, Oh A, et al. A case of pediatric melanoma: treatment considerations in advanced disease. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2015;3:e402.
6. Bernal L, Russi A, Lizarazo D, et al. Estrategias de adyuvancia en melanoma: actualización e implicaciones para la práctica. *Rev. Cáncer de Piel*. 2018;1(1):31-4.
7. Ceballos P, Ruiz R, Mihm M. Melanoma in children. *N Engl J Med*. 1995;332:656-62.
8. Rousi E, Koskivuo I, Kaarela O, et al. Clinical and pathological aspects of melanoma among children in Finland. *Acta Derm Venereol* 2016;96:718-20.
9. Paradela S, Fonseca E, Pita S. Prognostic factors for melanoma in children and adolescents. *Cancer*. 2010;116:4334-44.
10. Strouse J, Fears T, Tucker M, et al. Pediatric melanoma: risk factor and survival analysis of the surveillance, epidemiology and end results database. *J Clin Oncol*. 2005;23(21):4735-41.
11. Kinsler V, O'Hare P, Bulstrode N. Melanoma in congenital melanocytic naevi. *Br J Dermatol*. 2017;176(5):1131-43.
12. Robert C, Long G, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without *BRAF* mutation. *N Engl J Med*. 2015;372:320-30.
13. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377:1824-35.
14. Popat S. Hyperprogression with immunotherapy: is it real? Editorial. *Cancer*. 2019;125(8):1218-20.
15. Champiat S, Ferrara R, Massara C. Hyperprogressive disease: recognizing a novel pattern to improve patient management. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(12):748-62.
16. Yilmaz M, Akovali B. Hyperprogression after nivolumab for melanoma: a case report. *J Oncol Pharm Pract*. 2019 May 8:1078155219845436.
17. Ji Z, Peng Z, Gong J. Hyperprogression after immunotherapy in patients with malignant tumors of digestive system. *BMC Cancer*. 2019;19:705.
18. Ferrara R, Mezquita L, Texier M, et al. Hyperprogressive disease in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with PD-1/PD-L1 inhibitors or with singleagent chemotherapy. *JAMA Oncol*. 2018;4(11):1543-52.
19. Borcoman E, Nandikolla A, Long G, et al. Patterns of response and progression to immunotherapy. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2018;38:169-78.
20. Popat V, Gerber D. Hyperprogressive disease: a distinct effect of immunotherapy? *J Thorac Dis*. 2019;11(Suppl 3):S262-5.