

# Genotipificación del melanoma

## Genotyping melanoma

► Alicia Quiroga<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Grupo Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología (INC), Bogotá, Colombia.

El melanoma maligno es una neoplasia que ha tenido grandes avances terapéuticos en los últimos años, ya que, a través del estudio de la biología molecular tumoral, se ha logrado, como en muchas otras neoplasias, disponer de diferentes terapias blanco que han modificado el curso de la enfermedad, especialmente en el ámbito metastásico.

Aunque el conocimiento y la identificación de oncogenes y vías de señalización tumoral han sido enormes, la heterogeneidad tumoral tan grande que presenta la entidad y sus diferentes subtipos histológicos han hecho que el estudio molecular sea mucho más complejo.

Las mutaciones de BRAF, presentes en diferentes neoplasias<sup>1</sup>, representan una alteración frecuente en los melanomas, que varía dependiendo de la población estudiada, la cual, en términos generales, está alrededor del 50%, la localización del melanoma y la exposición solar, siendo más frecuente en los pacientes con melanomas cutáneos que tienen una exposición solar intermitente<sup>2</sup>.

En un esfuerzo por conocer la biología tumoral de dicha entidad en Colombia, se propuso realizar un estudio que incluyó 81 pacientes con diferentes características clínicas y melanomas de cualquier localización<sup>3</sup>, en el cual se evaluaron las mutaciones más frecuentes (BRAF, NRAS y cKIT).

Se demostró una menor frecuencia de mutaciones del BRAF (24,7%), aunque esta baja frecuencia de mutaciones se ha documentado en otro tipo de poblaciones, especialmente las orientales; estos hallazgos pueden estar en relación con una mayor edad de la población estudiada y una mayor frecuencia de melanoma de mucosas y de tipo lentiginoso acral. Aunque en el presente estudio la mutación del BRAF V600E representó la totalidad de los casos, cabe resaltar que también se llevó a cabo la determinación de la mutación V600K. A pesar de que es mucho menos usual, la detección de esta es importante, pues puede tener un comportamiento clínico distinto<sup>4</sup> y representa

un blanco terapéutico potencial. Entre los hallazgos de análisis multivariado, igualmente cabe destacar la diferencia estadística de la presencia de mutaciones del BRAF en el sitio del tumor primario y la metástasis, sugiriéndose un evento temprano de la enfermedad, aunque no como un factor único, ya que también se ha documentado en nevus<sup>5</sup>.

Así mismo, las mutaciones de NRAS, halladas en una menor proporción en el estudio (6,1 vs. 15-20%), están en relación con que son menos frecuentes en los pacientes con melanoma de mucosas y lentiginoso acral; sin embargo, su importancia radica en que es la segunda mutación en frecuencia, después del BRAF, en los melanomas cutáneos, y los pacientes que presentan tales mutaciones pueden tener alternativas terapéuticas. Hay estudios en curso que están evaluando terapias *target* para dicha mutación<sup>6</sup> y, adicionalmente, inhibición de la vía *dowstream*, incluyendo inhibidores de MEK y PI3k/Akt.

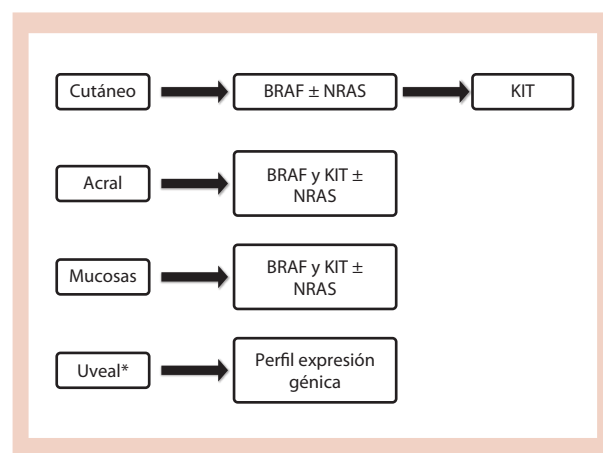
En los pacientes que tienen melanomas cutáneos y no presentan mutaciones de BRAF o del NRAS, que son mutuamente excluyentes, se han encontrado alteraciones de otros componentes de la vía del RAS-BRAF, como un aumento en el número de copias de los genes de la quinasa dependiente de ciclina 4 (CDK4) y ciclina D1 (CCND1)<sup>7</sup>, que también deberían evaluarse, puesto que a futuro son posibles blancos terapéuticos. No obstante, una importante proporción de melanomas cutáneos son debidos a exposición solar que conlleva a activación de vías oncogénicas diferentes.

Las mutaciones en el cKIT son más comunes en los pacientes con melanomas de mucosas y acrales, alrededor del 15-40%; adicionalmente, la literatura reporta una mayor frecuencia de tales mutaciones en los pacientes con melanoma cutáneo con exposición solar<sup>8</sup>. En el presente estudio, se encontró una frecuencia esperada de dichas mutaciones, en la cual el análisis multivariado demostró tener una asociación entre la mutación del cKIT y el sitio de la lesión primaria.

Aunque el estudio incluyó una baja proporción de melanomas uveales, acorde con lo reportado en la literatura, se halló que ninguno de los pacientes tenía mutaciones del BRAF, NAR o cKIT, ya que estos pacientes presentan un espectro diferente de la enfermedad, donde las alteraciones genéticas más habituales son las del GNAQ, GNA11 y BRCA1-associated protein 1 (BAP1); esta última le confiere un alto poder de desarrollar enfermedad metastásica<sup>9</sup>. A diferencia de los melanomas uveales, los melanomas originados en la conjuntiva tienen mutaciones similares a los melanomas de piel, que incluyen en frecuencia mutaciones del BRAF y NRAS.

Estudios de nuestra población nos permiten conocer la frecuencia de las mutaciones comunes y explorar alternativas de la patogénesis de la enfermedad; en nuestro caso, podemos orientar el diagnóstico molecular dirigido según la localización del melanoma para poder ofrecer alternativas de terapia personalizada (figura 1). Sin embargo, una mayor exposición solar en nuestro medio conlleva a activación de vías oncogénicas

**Figura 1.** Determinación de alteraciones genéticas según el tipo de melanoma.



\*Mutaciones frecuentes en GNAQ, GNA11 y/o BAP1.

Fuente: adaptado con autorización de Mar VJ, Wong SQ, Li J, Scolyer RA, McLean C, Papenfuss AT, et al. BRAF/NRAS wild-type melanomas have a high mutation load correlating with histologic and molecular signatures of UV damage. Clin Cancer Res. 2013;19(17):4589-98.

complejas que requiere documentar alteraciones genómicas diferentes y nuevas alternativas terapéuticas a futuro, además de educación a la población y mejores estrategias de prevención.

## Referencias

1. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. Nature. 2002;417(6892):949-54.
2. Maldonado JL, Fridlyand J, Patel H, Jain AN, Busam K, Kageshita T, et al. Determinants of BRAF mutations in primary melanomas. J Natl Cancer Inst. 2003;95(24):1878-90.
3. Carranza H, Archila P, Vargas C, Bernal L, Otero JM, Rodríguez JK, et al. Genotipificación del melanoma en Colombia. Rev Colomb Hematol Oncol. 2013;2(3).
4. Menzies AM, Haydu LE, Visintin L, Carlino MS, Howle JR, Thompson JF, et al. Distinguishing clinicopathologic features of patients with V600E and V600K BRAF-mutant metastatic melanoma. Clin Cancer Res. 2012;18(12):3242-9.
5. Pollock PM, Harper UL, Hansen KS, Yudt LM, Stark M, Robbins CM, et al. High frequency of BRAF mutations in nevi. Nat Genet 2003;33(1):19-20.
6. Ascierto PA, Schadendorf D, Berking C, Agarwala SS, van Herpen CM, Queirolo P, et al. MEK162 for patients with advanced melanoma harbouring NRAS or Val600 BRAF mutations: a non-randomised, open-label phase 2 study. Lancet Oncol. 2013;14(3):249-56.
7. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. N Engl J Med. 2005;353(20):2135-47.
8. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, Bastian BC. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. J Clin Oncol. 2006;24(26):4340-6.
9. Harbour JW, Onken MD, Roberson ED, Duan S, Cao L, Worley LA, et al. Frequent mutation of BAP1 in metastasizing uveal melanomas. Science. 2010;330(6009):1410-3.