

# Tratamiento quirúrgico de rescate en paciente con melanoma metastásico con mutación BRAF V600E



## Rescue surgery in a patient with metastatic melanoma and BRAF V600E mutation

Clásicamente los pacientes con melanoma maligno estadio IV presentaban un pronóstico a corto plazo infausto con una supervivencia media inferior a 6 meses<sup>1</sup>. Sin embargo, gracias a los avances en nuevas dianas terapéuticas se han desarrollado fármacos que permiten aumentar la supervivencia libre de progresión con supervivencias globales superiores a los 2 años<sup>2,3</sup>. Estos fármacos incluyen fármacos inhibidores de la vía de las Mitogen-Activated Protein Kinases (MAPK) e inmunoterapia con anticuerpos que inhiben puntos de control inmune (*immune check-point inhibitors*) que incluyen los inhibidores de CTLA-4, los anti-PD1 y los anti-PD-L1<sup>4-6</sup>.

Este notable incremento en la supervivencia en pacientes con enfermedad avanzada redefine la importancia del tratamiento quirúrgico de las complicaciones de la progresión de la enfermedad, que hasta ahora no aportaba un beneficio claro en la evolución de la enfermedad. Presentamos un caso clínico como ejemplo del papel de la cirugía en combinación con las nuevas dianas terapéuticas para el abordaje de las complicaciones del melanoma metastásico.

Se trata de un varón de 65 años que fue diagnosticado en noviembre de 2012 de melanoma maligno estadio IIIc a partir de la aparición de un conglomerado adenopático axilar sin melanoma primario conocido. Se realizó linfadenectomía axilar radical de los 3 niveles axilares. Posteriormente el paciente no realizó seguimiento y 2 años después acudió a urgencias por un absceso intraabdominal secundario a una perforación de metástasis cecal de melanoma. Se realizó hemicolectomía derecha ampliada con buena evolución posterior. En el estudio de la pieza de hemicolectomía se demostró la presencia de metástasis de melanoma maligno con mutación para BRAF V600E. Tres años después, el paciente

acude a urgencias por oclusión intestinal y anemia grave (hemoglobina de 3,9 g/dl). Se realiza una TC abdominal (fig. 1) donde se observa una oclusión de intestino delgado secundaria a invaginación intestinal en íleon por una tumoración de 24 mm asociada a 4 lesiones intestinales pediculadas a lo largo del intestino delgado (desde ángulo de Treitz hasta íleon distal) sugestivas de metástasis intestinales de melanoma. Dada la buena situación clínica del paciente, la oclusión irreversible por una recidiva intestinal y el conocimiento de una recidiva previa con mutación BRAF, se decide realizar tratamiento quirúrgico para resolver la oclusión intestinal y el posterior tratamiento farmacológico dirigido. En la cirugía se confirman los hallazgos preoperatorios (fig. 2) y se efectúa resección ileal limitada a la invaginación y anastomosis término-terminal sin resección del resto de metástasis conocidas. La anatomía patológica resulta nuevamente positiva para melanoma maligno con mutación de BRAF V600E por lo que se inicia tratamiento con dabrafenib y trametinib. Desde el segundo mes tras el inicio de la terapia dirigida se observa una respuesta radiológica completa mediante TC abdominal con desaparición macroscópica del resto de las lesiones intestinales. Tras 12 meses de tratamiento el paciente persiste asintomático, con respuesta radiológica completa, y buena tolerancia al tratamiento.

Aproximadamente un 40-50% de los melanomas presentan una mutación de la proteína BRAF. Dicha proteína participa en la regulación del crecimiento celular a través de la activación de la vía de las proteínas quinasas activadas por mitógenos MAPK (Ras/Raf/MEK/ERK)<sup>2</sup> que estimula la proliferación celular mediante la activación de la transcripción del ADN celular. La mutación en BRAFV600E produce un cambio

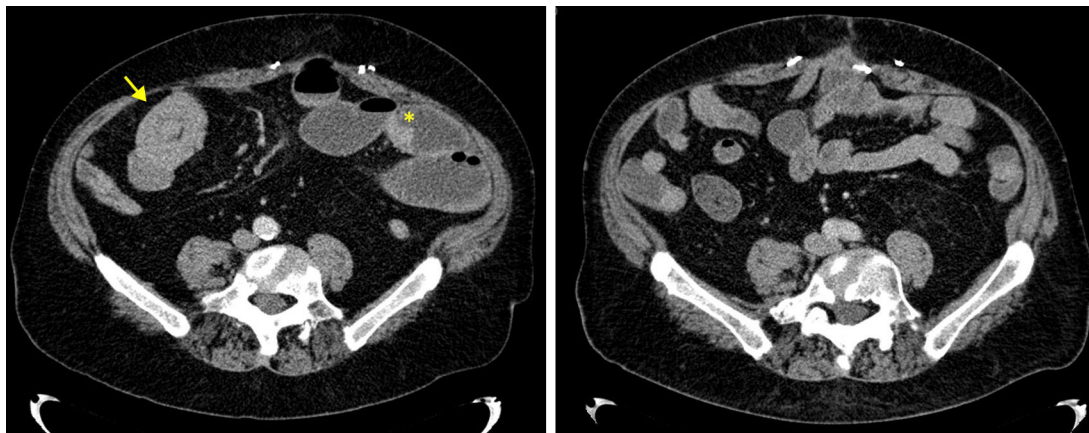


Figura 1 – Tomografía axial del abdomen donde se muestra la invaginación causante de la oclusión intestinal (izquierda, flecha) y la presencia de otros implantes tumorales (izquierda, asterisco). Foto derecha, control a los 12 meses de la cirugía donde se observa la desaparición de las lesiones intestinales de metástasis de melanoma.



**Figura 2 – Fotografía de la cirugía donde se observa la invaginación intestinal secundaria a lesión mural de intestino delgado por metástasis de melanoma.**

de conformación de proteína que conduce a una actividad quinasa constitucionalmente elevada, por lo que la inhibición de las proteínas de esta vía (BRAF y MEK) produce un bloqueo de la proliferación celular<sup>3</sup>. Dos inhibidores de BRAF son dabrafenib o vemurafenib. En pacientes metastásicos, ambos han demostrado ser superiores a la quimioterapia clásica en tasa de respuesta, tiempo libre de progresión y en supervivencia global<sup>7,8</sup>. La combinación con inhibidores de MEK (trametinib o cobimetinib) es superior a cualquier tratamiento individual, demostrando una mejoría significativa de la supervivencia. Es por ello, que actualmente son considerados una de las terapias de elección en pacientes con melanoma metastásico que presenten una mutación de BRAF<sup>6,9</sup>.

Las metástasis intestinales del melanoma son infrecuentes, pero pueden ser causa de invaginaciones, oclusiones o hemorragia digestiva<sup>10</sup>. Históricamente se ha valorado la posibilidad de intervención quirúrgica en aquellos pacientes que era posible la resección de todas las lesiones macroscópicas ya que la existencia de enfermedad residual condicionaba una mala evolución, con una supervivencia media de 4 semanas tras la cirugía<sup>10</sup>. En nuestro caso no era viable la resección de toda la enfermedad intestinal, ya que las lesiones se disponían a lo largo de todo el intestino delgado y la resección tendría que abarcar casi todo el tramo intestinal. Al conocer que el paciente tenía lesión metastásica previa con mutación para BRAF V600E planificamos cirugía focalizada del segmento oclusivo asociada a tratamiento complementario con doble bloqueo farmacológico. Actualmente hemos conseguido triplicar la supervivencia esperada del paciente con esta táctica, que probablemente se alargará dada la involución del resto de las lesiones; resultado en consonancia con recientes estudios clínicos<sup>4</sup>.

En el escenario terapéutico actual del melanoma, la cirugía de las complicaciones secundarias a la evolución de la enfermedad tiene un papel relevante aún en el caso de no conseguirse una resección completa del tumor, en los pacientes a los que se pueda ofrecer estos tratamientos

oncológicos dirigidos con una mayor supervivencia tras resolverse la complicación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Eigentler TK, Caroli UM, Radny P, Garbe C. Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: A systematic review of 41 randomised clinical trials. *Lancet Oncol*. 2003;83:748–59.
2. Ugurel S, Röhm J, Ascierto PA, Flaherty KT, Grob JJ, Hauschild A, et al. Survival of patients with advanced metastatic melanoma: the impact of novel therapies-update 2017. *Eur J Cancer*. 2017;83:247–57.
3. McCain J. The MAPK (ERK) Pathway: Investigational Combinations for the Treatment of BRAF-Mutated Metastatic Melanoma. *PT*. 2013;38:96–108.
4. Zhu Z, Liu W, Gotlieb V. The rapidly evolving therapies for advanced melanoma—Towards immunotherapy, molecular targeted therapy, and beyond. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;99:91–9.
5. Luke JJ, Flaherty KT, Ribas A, Long GV. Targeted agents and immunotherapies: Optimizing outcomes in melanoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14:463–82.
6. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. *N Engl J Med*. 2015;372:30–9.
7. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *N Engl J Med*. 2011;364:2507–16.
8. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: A multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380:358–65.
9. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF - Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371:1867–76.
10. Krige JE, Nel PN, Hudson DA. Surgical treatment of metastatic melanoma of the small bowel. *Am Surg*. 1996;62:658–63.

Maite de Miguel<sup>a</sup>, Jaime Jimeno<sup>a\*</sup>, Joana Vidal<sup>b</sup>, Sonia Segura<sup>c</sup> y Leyre Lorente<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unidad Funcional de Melanoma, Servicio de Cirugía General, Hospital del Mar-IMIM, Parc de Salut Mar, Barcelona, España

<sup>b</sup>Unidad Funcional de Melanoma, Servicio de Oncología, Hospital del Mar-IMIM, Parc de Salut Mar, Barcelona, España

<sup>c</sup>Unidad Funcional de Melanoma, Servicio de Dermatología, Hospital del Mar-IMIM, Parc de Salut Mar, Barcelona, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jaimedjimeno@gmail.com](mailto:jaimedjimeno@gmail.com) (J. Jimeno).

<https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2018.04.009>  
0009-739X/

© 2018 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de AEC.