

INFORME 8: MINI SESIONES ORALES MELANOMA (IV)

SEPTIEMBRE 2020

1078MO - MIND-DC: A randomized phase III trial to assess the efficacy of adjuvant dendritic cell vaccination in comparison to placebo in stage IIIB and IIIC melanoma patients.

K. Bol et al.

Se trata de un estudio llevado a cabo antes de que los anti-PD1 se convirtieran en tratamiento adyuvante estándar del melanoma en estadio III. Tras la aprobación de los anti-PD1, el ensayo se detuvo, de modo que no llegó a reclutar la población prevista. Los participantes habían sido diagnosticados de un melanoma en estadio IIIB o IIIC y se aleatorizaban a recibir inyecciones de una vacuna de células dendríticas o placebo. Las células dendríticas habían sido cargadas con varios antígenos propios del melanoma: gp100, tirosinasa, MAGE-C2, MAGE-A3 y NY-ESO-1.

La vacuna o el placebo se inyectaban dos veces por semana en la zona de la cadena ganglionar. No hubo diferencias en toxicidad.

Curiosamente, el 6% de los pacientes asignados a placebo sufrieron toxicidad de grado 3-4 asociada al tratamiento (igual que con la vacuna).

La supervivencia libre de recaída a los dos años fue 21% con la vacuna y 25% con placebo, por lo que el estudio resultó negativo. Se observó que la vacuna ponía en marcha una respuesta de linfocitos T específicos.

Este trabajo se une a otros muchos que han fracasado a la hora de emplear vacunas en el tratamiento del melanoma. El éxito de la inmunoterapia moderna parece indicar que la principal causa de que el tumor progrese no es la falta de reconocimiento por parte del sistema inmune, sino la aparición de moléculas (como PD1) que inhiben su actividad. La presentadora sugería que la activación de linfocitos T observada en el trabajo justificaría estudiar en el futuro la combinación de esta vacuna con anti-PD1. Ya hay ensayos de este tipo en marcha, mientras que la investigación con vacunas aisladas está prácticamente abandonada.

El comentario del trabajo corrió a cargo del Dr. Martín Algarra, quien felicitó a los autores por haber sido capaces de organizar un estudio con células dendríticas. La fabricación de éstas es un proceso complejo que requiere de muchos medios y un gran esfuerzo de coordinación.

1079MO - Progression of BRAF mutant CNS metastases are associated with a transcriptional network bearing similarities with the innate PD-1 resistant signature (IPRES).

P. Lau et al.

El trabajo parte de un análisis retrospectivo de 30 pacientes con melanoma BRAF-mutado y afectación cerebral que habían recibido terapia dirigida en primera línea y la combinación de nivolumab-ipilimumab en segunda línea. El

Colaborador Oro



Colaboradores Bronce



INFORME 8: MINI SESIONES ORALES MELANOMA (IV)

SEPTIEMBRE 2020

26% de los pacientes tenían síntomas. Solo un paciente obtuvo una respuesta parcial con la inmunoterapia de segunda línea y la mediana de tiempo hasta la progresión fue de 5 semanas.

A continuación, se realizó una secuenciación de transcriptoma completo en 32 muestras de metástasis cerebrales extirpadas, intentando ver si había diferencias entre las metástasis que previamente no habían recibido tratamiento sistémico y aquéllas que ya habían sido tratadas con inhibidores de BRAF y MEK. Las muestras de tumores con tratamiento previo tenían predominio de firmas de genes que en otro trabajo se habían asociado con la resistencia primaria a anti-PD1. Estas firmas, conocidas bajo el acrónimo IPRES, contienen genes relacionados con la activación de células mieloides y quimioquinas asociadas a macrófagos, angiogénesis y transición epitelio-mesénquima.

En la discusión, la Dra. Gogas comentó trabajos previos que muestran cómo las células de melanoma que invaden el cerebro suelen sobre-expresar el receptor 4 de quimioquina (CCR4), así como metaloproteinasa 2 y heparinasa, que permiten superar la barrera hematoencefálica. Otras alteraciones comunes son la activación de JAK y STAT3, que facilitan la neovascularización. Las IPRES incluyen genes de angiogénesis y transición epitelio-mesénquima, además de los de activación mieloide y quimioquinas ya comentados, de modo que los hallazgos del

trabajo aquí comentado están alineados con lo que indica la literatura.

Aunque cuenta con pocos pacientes, el trabajo sugiere que los mecanismos de resistencia a terapia dirigida e inmunoterapia pueden ser comunes. Además, muestra que los pacientes con metástasis cerebrales que progresan a terapia dirigida tienen pocas posibilidades de responder a la inmunoterapia disponible hoy en día. Quizá se trataba de una población menos seleccionada que la de algunos ensayos clínicos, pero no cabe duda de que las metástasis cerebrales siguen siendo una necesidad no cubierta en el área del melanoma.

Colaborador Oro



Colaboradores Bronce

