



INFORME 4: MELANOMA CUTÁNEO MÁS ALLÁ DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

ABRIL 2021

En la investigación en cáncer más allá de los ensayos clínicos, destacan las siguientes comunicaciones orales y pósters, con combinaciones y nuevas terapias novedosas tanto a nivel pre-clínico como a nivel clínico:

CANCER RESEARCH EXCLUDING CLINICAL TRIALS

Combination Immunotherapies

THOR-707 (SAR444245), a novel not-alpha IL-2 as monotherapy and in combination with pembrolizumab in advanced / metastatic solid tumors: Interim results from HAMMER, an open-label, multicenter phase 1/2 Study

Filip Janku, et al.

THOR-707 (SAR444245) es una molécula de IL-2 humana recombinante que incluye un resto de PEG unido irreversiblemente a un aminoácido nuevo a través de la química de clic para bloquear el dominio de unión alfa mientras conserva la

afinidad casi nativa por las subunidades beta / gamma. En modelos animales, THOR-707 mejoró los beneficios antitumorales de la aldesleucina, pero sin sus efectos secundarios graves, tanto como agente único como combinado con anti-PD1. En este abstract se informa de la seguridad, PK / PD y actividad antitumoral preliminar para THOR-707 como monoterapia y combinado con pembrolizumab en el ensayo de fase 1/2 de HAMMER en curso.

THOR-707 se administró mediante infusión IV como monoterapia Q2W (Cohorte A), Q3W (Cohorte B), o combinado con pembrolizumab 200 mg IV Q3W (Cohorte C); la escalada sigue un esquema 3 + 3 para identificar la dosis máxima tolerada y / o la dosis recomendada de Fase 2. Se incluyeron un total de 28 pacientes: ECOG 0-1; mediana de edad 62 (37-76) años; las líneas medianas de terapias anteriores fueron 3 (1-9; 11 pts tenían anti-PD1 previo). Tipos de tumores más comunes: colorrectal (n = 5), melanoma (n = 4). No se observó toxicidad limitante de la dosis (DLT) o síndrome de fuga vascular (VLS). Los

Colaboradores Bronce



INFORME 4: MELANOMA CUTÁNEO MÁS ALLÁ DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

ABRIL 2021

eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) más comunes fueron síntomas similares a los de la gripe (46,4%), fiebre (46,4%), vómitos / náuseas (35,7%), escalofríos (32,1%), después de la primera dosis y se resolvieron con la atención de apoyo estándar. Toxicidades relacionadas de grado (G) 3-4 en B: 1 erupción G3 (8 µg / kg); Aumento de 1 G4 AST, aumento de 2 G3 en AST / ALT y disminución de 1 G4 en linfocitos (16 µg / kg); Disminución de 2 G4 en linfocitos, 1 G4 CRS con hipertensión G3 (que llevó a la suspensión) y 1 G3 lesión renal aguda (24 µg / kg); C: Disminución de 1 G3 y 1G4 en linfocitos (16 µg / kg). Las células CD8 (efectoras y memoria) y las células NK aumentaron en el ciclo 1 en una mediana (rango) respectivamente de 3,1 (1,04 - 5,91) y 7,93 (1,71 - 26,85) veces y se mantuvieron hasta el siguiente ciclo. No hubo un aumento significativo en los recuentos de Treg CD4 o eosinófilos (un marcador de VLS potencial), 1,89 (0,86 - 5,36) y 1,77 (0,47 - 3,65) veces. No se encontraron anticuerpos anti-fármaco (IL-2 o PEG) ni elevaciones significativas de IL-5. Se

observó un aumento de IL-6 a las 24 horas (a 1000 pg / ml). Tres pacientes han confirmado respuestas parciales: 1 carcinoma de células basales sin tratamiento previo con PD-1; 1 carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello con progresión después de un anti-PD-1 previo, en curso durante más de 9 meses en C (8 µg / kg); 1 carcinoma de células escamosas de origen desconocido, que no responde a anti-PD-1 previo, en curso durante más de 3 meses en B (24 µg / kg). Dos pacientes tuvieron enfermedad estable durante 9 y 6 meses, respectivamente, con cáncer de páncreas (en A, 8 µg / kg) y de próstata (en B, 16 µg / kg); 11 pts permanecieron en tratamiento durante ≥5 ciclos.

Resultados preliminares alentadores con THOR-707 en monoterapia y en combinación con pembrolizumab apoyan la actividad preferencial de IL-2 no alfa, validando modelos preclínicos, con eficacia inicial y un perfil de seguridad tolerable. Continúa el aumento de dosis.

Colaboradores Bronce



INFORME 4: MELANOMA CUTÁNEO MÁS ALLÁ DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

ABRIL 2021

Oncolytic Seneca Valley Virus (SVV) overcomes resistance to checkpoint inhibitor therapies in neuroendocrine and melanoma murine models expressing the receptor for SVV

Paul L. Hallenbeck, et al.

El virus Seneca Valley (SVV-001) es un virus oncolítico que solo se ha probado como monoterapia intravenosa de dosis única en los primeros ensayos clínicos de pacientes con cánceres con propiedades neuroendocrinas (p. ej., NET, NEC). Los datos recientes en los campos de la inmunoterapia y la oncolítica han demostrado que los virus oncolíticos pueden mejorar la eficacia en modelos preclínicos y en ensayos clínicos cuando el agente del virus oncolítico se inyectó por vía intratumoral en combinación con una administración sistémica de un inhibidor del punto de control (CPI). Por lo tanto, se han probado dos modelos de tumores singénicos murinos de origen de neuroblastoma y melanoma que son resistentes a la terapia con CPI. Cuando se inyectó intratumoralmente en estos modelos animales inmunocompetentes, el SVV-001

revirtió la resistencia al CPI y aumentó la eficacia de los inhibidores de puntos de control en ambos modelos tumorales. El SVV-001 infecta las células cancerosas y las células madre del cáncer, mientras que se desconoce si el SVV-001 infecta o inhibe el crecimiento de estos tipos de células críticas adicionales del microambiente tumoral. El SVV-001 posee características que lo convierten en un virus oncolítico ejemplar: 1) su capacidad para dirigirse a tumores sólidos y penetrarlos debido a su tamaño extremadamente pequeño (27 nM); 2) especificidad hacia las células tumorales mediada por la expresión de TEM8; 3) la capacidad de fabricar fácilmente; y 4) capacidad para armar SVV-001 con transgenes antitumorales y la incapacidad de este virus para mutagénesis de inserción.

La adición de terapias inmunes (CPI) puede aumentar sustancialmente los efectos antitumorales en varios cánceres; sin embargo, los cánceres neuroendocrinos y los tumores de SCLC han demostrado ser refractarios a la monoterapia con CPI. Usando el

Colaboradores Bronce



INFORME 4: MELANOMA CUTÁNEO MÁS ALLÁ DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

ABRIL 2021

neuroblastoma murino N1E-115 y el modelo de melanoma B78 diseñado para expresar el receptor TEM8, evaluamos el efecto de combinar la terapia con SVV-001 y CPI usando anticuerpos anti-PD-1. Ambas líneas murinas son resistentes al tratamiento anti-PD-1. Las células N1E-115 expresan endógenamente altos niveles de TEM8, mientras que B78 no lo hace y, por tanto, es resistente a SVV-001. La transfección de TEM8 en B78 hace que las células se vuelvan susceptibles a la infección por SVV-001. Se examinaron los tipos de células infectadas, el infiltrado inmunitario, la replicación del SVV-001 y las respuestas inmunitarias junto con la eficacia. El SVV-001 aumentó la tasa de respuesta de 3 a 6 veces con respecto al CPI solo ($p < 0,01$) o 6 veces con la monoterapia con SVV-001 ($p < 0,01$) y mejoró la supervivencia en los animales tratados con la terapia de combinación. Por lo tanto, se han desarrollado dos modelos murinos singénicos para la inmunoterapia de SVV-001 y hemos demostrado una mejora significativa en la

respuesta antitumoral con la combinación de SVV-001 y anti-PD-1.

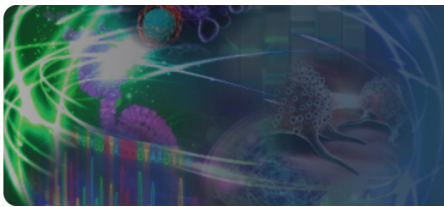
Immune checkpoints

Melanoma patients with multi-Siglec ligands as profiled by HYDRA technology are refractory to PD1 blockade

Adam Petrone, et al.

El bloqueo de los puntos de control de PD1 / PD-L1 y CTLA-4 han revolucionado la terapia del cáncer y conducido a la curación del melanoma metastásico, pero la mayoría de los pacientes desarrollan resistencia primaria y adquirida a estas terapias por lo que el tratamiento de esta población refractaria requiere el descubrimiento de nuevos mecanismos de escape inmunológico. Las lectinas de tipo inmunoglobulina que se unen al ácido siálico (Siglecs) se expresan en la mayoría de los glóbulos blancos del sistema inmunológico, desempeñan funciones críticas en la señalización de las células inmunitarias y sirven como puntos de control inmunitarios

Colaboradores Bronce



INFORME 4: MELANOMA CUTÁNEO MÁS ALLÁ DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

ABRIL 2021

para prevenir respuestas inmunitarias no deseadas. La hipersialización es un sello distintivo del mal pronóstico y se cree que ayuda a los tumores a escapar de la vigilancia inmunitaria. Para estudiar si la hipersialización impulsa el escape inmunológico en el melanoma, perfilamos los sialoglicanos inmunosupresores utilizando construcciones de unión a sialoglicanos de alta afinidad basadas en Siglec denominadas "HYDRA". Se tiñeron secciones seriadas de tumores de melanoma y tejidos sanos con HYDRA-3, -7 o -9 y se puntuaron utilizando el método de puntuación H semicualitativo por un patólogo ciego. HYDRA IHC en tejidos humanos sanos y cancerosos demuestra patrones de unión únicos con melanomas que tienen señales altas para HYDRA-3, -7 y -9. Se estudió más a fondo una cohorte de terapia con inhibidores del punto de control previo al tratamiento (n = 53), que contenía respondedores (n = 30) y no respondedores (n = 23) a la terapia de combinación aPD1 o aPD1 y aCTLA-4. Las secciones seriadas de cada paciente se tiñeron

con HYDRA-3, -7 o -9 y se puntuaron utilizando el método de puntuación H semicualitativo por nuestro patólogo ciego. Se observa que los pacientes con melanoma con ligandos multi-Siglec según los perfiles de los HYDRA tienden a ser resistentes al bloqueo del punto de control de PD-1 y pueden ser candidatos para tratamientos novedosos dirigidos al eje Siglec-Sialoglycan.

Modifiers of the Tumor Microenvironment

PTX-35, a potential first-in-class TNFRSF25 agonist, reduced the suppressive activity of regulatory T cells and enhanced CD4+ T cell effector responses, in the presence of tumor antigens, in a murine melanoma model

Khalid W. Kalim, et al.

Las células tumorales desarrollan múltiples mecanismos para escapar de la vigilancia inmunológica, uno de los cuales es establecer un microambiente tolerogénico mediante el reclutamiento de tipos de células inmunosupresoras como las células T



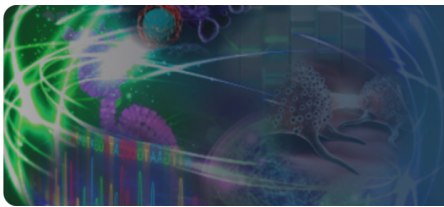
INFORME 4: MELANOMA CUTÁNEO MÁS ALLÁ DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

ABRIL 2021

reguladoras (Tregs). La superfamilia 25 del receptor del factor de necrosis tumoral (TNFRSF25), también conocida como Death Receptor 3 (DR3), es una potente molécula coestimuladora y se expresa preferentemente por células T activadas y experimentadas con antígenos. PTX-35, un posible anticuerpo agonista de TNFRSF25, el primero en su clase, se encuentra actualmente en un ensayo clínico de fase 1 en pacientes con tumores sólidos. El propósito de este estudio fue caracterizar el impacto de la PTX-35 de ratón (mPTX-35) sobre el crecimiento tumoral, así como la estabilidad y funcionalidad de Treg, incluida la propensión de las Tregs a convertirse en subtipos de linfocitos T efectoras CD4 +. En este modelo de melanoma murino, se inyectaron por vía subcutánea a ratones C57BL / 6 células tumorales B16.F10-OVA; a los ratones se les administraron varias combinaciones de mPTX-35, un inhibidor de PD-1 y antígenos tumorales. Cuando se administró mPTX-35 con antígenos tumorales, observamos: (1) reducción en la actividad supresora de Tregs,

como se refleja en la expresión disminuida de CD25 y Nrp1 entre Tregs en la sangre periférica y CTLA-4 en el tumor; (2) estabilidad de Treg comprometida y mayor plasticidad de Treg, incluido un porcentaje aumentado de RORγt + Foxp3 + Tregs inestables y una mayor conversión de Tregs en células RORγt + Foxp3-Th17; (3) aumento de células Th1 efectoras IFNγ + y células Th17 efectoras IL17 + en sangre y microambiente tumoral; y (4) elevación de las células T efectoras IFNγ + CD8 + en la sangre. Es importante destacar que estos cambios en la estabilidad y funcionalidad de Treg se asociaron con un retraso en la progresión del tumor. En conclusión, demostramos que mPTX-35, en presencia de antígenos tumorales, dio como resultado la reprogramación del fenotipo de las células Treg, incluida la reducción de la actividad supresora de Tregs y el aumento de la plasticidad hacia las células inflamatorias Th1 y Th17. PTX-35 tiene el potencial de mejorar la eficacia de los regímenes de tratamiento en los que se liberan antígenos tumorales.

Colaboradores Bronce



INFORME 4: MELANOMA CUTÁNEO MÁS ALLÁ DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

ABRIL 2021

Efficacy of Responder-derived Fecal Microbiota Transplant (R-FMT) and Pembrolizumab in Anti-PD-1 Refractory Patients with Advanced Melanoma

Diwakar Davar, et al.

Previamente se ha demostrado que la composición de la microbiota intestinal se correlaciona con la eficacia anti-PD-1 en pacientes con cáncer humano con melanoma, cáncer de células renales y cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), aunque los organismos precisos difieren considerablemente entre varios estudios. En modelos preclínicos, el microbioma fecal derivado del respondedor y los consorcios de microbioma producen respuestas antitumorales. No se ha evaluado el efecto de la modulación del microbioma en pacientes con melanoma refractario anti-PD-1.

Para evaluar si la resistencia primaria a la inmunoterapia anti-PD-1 podría superarse mediante la modulación del microbioma

intestinal, se ha diseñado un estudio de fase II (NCT03341143) en el que se incluyeron pacientes con melanoma metastásico refractario primario con mejor respuesta de enfermedad estable a corto plazo (≤ 6 meses) o enfermedad progresiva (EP) a la inmunoterapia previa basada en anti-PD-1. Los pacientes recibieron una administración única de trasplante de microbiota fecal derivado del respondedor (R-FMT) junto con pembrolizumab. Los donantes candidatos fueron pacientes con melanoma avanzado tratados con inmunoterapia anti-PD-1 con respuesta duradera parcial o completa (PR, CR). Se continuó con pembrolizumab hasta una toxicidad intolerable o progresión de la enfermedad.

Se incluyeron un total de 16 pacientes con melanoma refractario primario, de los cuales 15 fueron evaluables. La LDH se elevó en 14/15 pts; y la mediana del número de terapias previas fue 2. Los pacientes receptores fueron seromatizados para recibir un solo R-FMT de uno de los ocho donantes candidatos

Colaboradores Bronce



INFORME 4: MELANOMA CUTÁNEO MÁS ALLÁ DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

ABRIL 2021

(5 RC; 3 PR; mediana de SLP 58 meses, rango 43-70). Se administró R-FMT mediante colonoscopia después de la preparación intestinal sin uso de antibióticos. El pembrolizumab se administró por vía intravenosa según la etiqueta. R-FMT / pembrolizumab fue bien tolerado, sin señales de toxicidad inusuales. R-FMT indujo una perturbación rápida y duradera de la microbiota en la mayoría de los pacientes; mientras que 6 de 15 pacientes evaluables tuvieron evidencia de beneficio clínico. La respuesta a R-FMT / pembrolizumab se asoció con una mayor abundancia de taxones que previamente se había demostrado que estaban asociados con la respuesta a anti-PD-1, mayor activación de células T CD8 + y menor frecuencia de células mieloides que expresan IL-8. Los respondedores tenían firmas proteómicas y metabolómicas distintas, y los análisis de la red de transreinos confirmaron que el microbioma intestinal regulaba estos cambios.

En pacientes con melanoma refractario primario anti-PD-1, R-FMT / pembrolizumab cambió el microbioma intestinal y reprogramó el microambiente tumoral para vencer la resistencia a la inmunoterapia anti-PD-1. La respuesta se asoció con la inducción de células T CD8 y la reducción de células mieloides que expresan IL-8.

Modifiers of the Tumor Microenvironment

PTX-35, a potential first-in-class TNFRSF25 agonist, reduced the suppressive activity of regulatory T cells and enhanced CD4+ T cell effector responses, in the presence of tumor antigens, in a murine melanoma model

Khalid W. Kalim, et al.

Las células tumorales desarrollan múltiples mecanismos para escapar de la vigilancia inmunológica, uno de los cuales es establecer un microambiente tolerogénico mediante el reclutamiento de tipos de células inmunosupresoras como las células T



INFORME 4: MELANOMA CUTÁNEO MÁS ALLÁ DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

ABRIL 2021

reguladoras (Tregs). La superfamilia 25 del receptor del factor de necrosis tumoral (TNFRSF25), también conocida como Death Receptor 3 (DR3), es una potente molécula coestimuladora y se expresa preferentemente por células T activadas y experimentadas con antígenos. PTX-35, un posible anticuerpo agonista de TNFRSF25, el primero en su clase, se encuentra actualmente en un ensayo clínico de fase 1 en pacientes con tumores sólidos. El propósito de este estudio fue caracterizar el impacto de la PTX-35 de ratón (mPTX-35) sobre el crecimiento tumoral, así como la estabilidad y funcionalidad de Treg, incluida la propensión de las Tregs a convertirse en subtipos de linfocitos T efectoras CD4 +. En este modelo de melanoma murino, se inyectaron por vía subcutánea a ratones C57BL / 6 células tumorales B16.F10-OVA. A los ratones se les administraron varias combinaciones de mPTX-35, un inhibidor de PD-1 y antígenos tumorales. Cuando se administró mPTX-35 con antígenos tumorales, se observa:

(1) reducción en la actividad supresora de Tregs, como se refleja en la expresión disminuida de CD25 y Nrp1 entre Tregs en la sangre periférica y CTLA-4 en el tumor

(2) estabilidad de Treg comprometida y mayor plasticidad de Treg, incluido un porcentaje aumentado de ROR γ t + Foxp3 + Tregs inestables y una mayor conversión de Tregs en células ROR γ t + Foxp3-Th17

(3) aumento de células Th1 efectoras IFN γ + y células Th17 efectoras IL17 + en sangre y microambiente tumoral

(4) elevación de las células T efectoras IFN γ + CD8 + en la sangre.

Es importante destacar que estos cambios en la estabilidad y funcionalidad de Treg se asociaron con un retraso en la progresión del tumor. En conclusión, en este trabajo se demuestra que mPTX-35, en presencia de antígenos tumorales, da como resultado la reprogramación del fenotipo de las células Treg, incluida la reducción de la actividad supresora de Tregs y el aumento de la

Colaboradores Bronce



INFORME 4: MELANOMA CUTÁNEO MÁS ALLÁ DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

ABRIL 2021

plasticidad hacia las células inflamatorias Th1 y Th17. PTX-35 tiene el potencial de mejorar la eficacia de los regímenes de tratamiento en los que se liberan antígenos tumorales.

Biomarkers Predictive of Therapeutic Benefit

Evaluation of CPa9-HNE - a peripheral biomarker based on neutrophil extracellular traps (NETs) - for predicting outcome in patients with metastatic melanoma treated with anti-PD-1 therapy

Christina Jensen, et al.

Los biomarcadores periféricos asociados con la respuesta y la resistencia a la terapia anti-PD-1 en pacientes con melanoma metastásico representan una necesidad médica no cubierta. La alta actividad de los neutrófilos se asocia con la falta de respuesta a un tratamiento con un inhibidor de los puntos de control inmunológico, entre otros, debido a la liberación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET) que se ha demostrado que

protegen las células tumorales contra los ataques citotóxicos. La elastasa de neutrófilos humanos (HNE) y la calprotectina son los principales componentes de los NET.

Los niveles altos de CPa9-HNE previos al tratamiento predijeron una peor SLP (HR = 3,32, IC del 95% = 1,25-8,82, p = 0,016) y SG (HR = 11,31, IC del 95% = 2,27-56,33, p = 0,003) en comparación con niveles bajos de CPa9-HNE por regresión de Cox univariante. Mediante la regresión de Cox multivariada, se encontró que un CPa9-HNE alto era un predictor independiente de una SLP pobre (HR = 8,22, IC del 95% = 1,30-52,14, p = 0,025) y SG (HR = 76,87, IC del 95% = 4,73-1248,57, p = 0,002) cuando se ajusta para la expresión de PDL1, LDH, mutaciones BRAF y CRP.

Un biomarcador no invasivo de la degradación de calprotectina mediada por HNE (CPa9-HNE) se asoció con una SLP y una SG deficientes en pacientes con melanoma metastásico tratados con terapia anti-PD-1. Estos hallazgos respaldan un vínculo entre la actividad de los neutrófilos / NET y la respuesta

Colaboradores Bronce



INFORME 4: MELANOMA CUTÁNEO MÁS ALLÁ DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

ABRIL 2021

al anti-PD-1 e indican un potencial biomarcador no invasivo prometedor para estratificar a los pacientes con melanoma para la terapia anti-PD-1 en estudios clínicos futuros.

Non-invasive biomarker potential of the fibroblast-derived collagen type III and collagen type XI for predicting outcome in metastatic melanoma patients treated with anti-PD-1 therapy

Christina Jensen, et al.

Los pacientes con tumores excluidos de células T tienen un efecto deficiente sobre la terapia con ICI. La exclusión de células T es impulsada por la señalización de TGF- β regulada al alza y los fibroblastos activados, que producen niveles aumentados de colágenos fibrilares (desmoplasia).

Los biomarcadores no invasivos del colágeno derivado de fibroblastos tipo III (PRO-C3) y el colágeno tipo XI (PRO-C11) que reflejan la actividad de los fibroblastos predicen los resultados de supervivencia en

pacientes con melanoma metastásico tratados con terapia anti-PD-1 independientemente de la EP. Expresión de L1 y estado mutacional de BRAF. Estos hallazgos respaldan el vínculo entre la desmoplasia (fibrosis tumoral) y la mala respuesta a las ICI e indican una promesa de biomarcadores no invasivos basados en colágeno para seleccionar pacientes con melanoma metastásico para la terapia anti-PD-1 al inicio del estudio y, por lo tanto, mejorar la tasa de respuesta.

ECM2 mutation can serve as a potential efficacious predictor of immunotherapy in melanoma patients

Qitao Yu, et al.

Es bien conocido que la transición epitelio-mesenquimatosa (EMT) juega un papel fundamental en la inmunosupresión tumoral y la evasión inmunitaria. En múltiples tumores sólidos, la expresión de PD-L1 fue mucho mayor en "mesenquimales" en comparación con "epiteliales", lo que indica que los pacientes con fenotipos mesenquimales tienen



INFORME 4: MELANOMA CUTÁNEO MÁS ALLÁ DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

ABRIL 2021

más probabilidades de beneficiarse de la inmunoterapia PD-1 / PD-L1. ECM2 codifica una supuesta proteína de la matriz extracelular, que participa en los procesos de reconocimiento de ECM célula-célula y / o célula, por lo que puede afectar a la EMT. Sin embargo, no se ha revelado el valor predictivo de ECM2 en la inmunoterapia contra el cáncer.

En todos los tipos de cáncer analizados, la mutación ECM2 tiene una fuerte conexión con mejores resultados con los inhibidores de puntos de control inmunitarios solo en el cáncer de melanoma. El grupo con mutación de ECM2 se asoció significativamente con una TRO más alta (75,0% frente a 13,9%, $P = 0,013$), SG más prolongada (35,9 meses frente a 8,5 meses, IC del 95%, 0,02-1,09, $P = 0,032$) que el grupo de tipo ECM2. La SLP entre estos dos grupos fue comparable (8,15 meses frente a 2,8 meses, IC del 95%, $p = 0,25$). Además, los pacientes con melanoma que albergaban la mutación ECM2 exhibieron TMB significativamente más alto en comparación con los pacientes de tipo ancho ECM2 en la

cohorte de Van Allen (1279.5 mut / Mb vs 125.5 mut / Mb, $P = 0.0056$). Este estudio demostró que la mutación ECM2 puede servir como un predictor potencial de una respuesta favorable a las ICI en pacientes con melanoma.

Liquid Biopsies: Circulating DNA

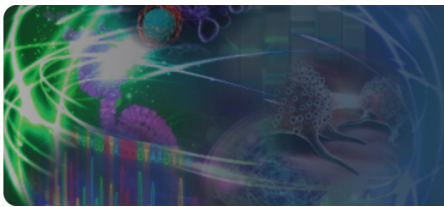
BRAF^{V600} mutation in circulating tumor DNA can predict outcomes in early-stage melanoma

Mohamed Alaa Gouda, et al.

En este abstract se plantea la hipótesis de que la detección de ADN tumoral circulante derivado del plasma (ADNc) de pacientes con melanoma resecaado puede identificar a los pacientes con alto riesgo de recurrencia de la enfermedad.

Un total de 53 pacientes con melanoma resecaable (29 varones [54,7%]; 15 estadio III [28,3%], 22 estadio II [41,5%], 10 estadio I [18,9%], 3 CIS [5,7%]; 25 con BRAF de tejido mutante [47,2%]) y una mediana de edad de 60 años se incluyeron en el estudio. Se

Colaboradores Bronce



INFORME 4: MELANOMA CUTÁNEO MÁS ALLÁ DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

ABRIL 2021

detectó ADNc mutado en BRAFV600E en 25 pacientes (48%) antes de la cirugía y en 17 pacientes (32%) después de la cirugía. La conversión del estado de ctDNA BRAF (de mutante a tipo salvaje) en muestras preoperatorias y postoperatorias se produjo en 11 pacientes (21%). Los pacientes con ADNct detectable en muestras recolectadas después de la cirugía tuvieron más recurrencias de la enfermedad (47,1% [n = 8] frente a 20,6% [n = 7]; P <0,05) y una supervivencia libre de enfermedad más corta (26 meses frente a una mediana de supervivencia no alcanzada; P <0,05), y en la cohorte de pacientes con mutación BRAFV600E confirmada en el tejido tumoral una supervivencia global más corta (35m frente a una mediana de supervivencia no alcanzada; P <0,05). En todos los demás puntos de tiempo de seguimiento estudiados, no hubo diferencias significativas en los resultados entre los pacientes con ctDNA mutado en BRAFV600E y los que no lo tenían.

Los resultados de este trabajo demuestran que el método de PCR digital de

gotas ultrasensibles puede detectar ctDNA en pacientes con melanoma resecable y que los pacientes con ctDNA detectable en muestras de sangre recolectadas después de la cirugía tienen resultados clínicos inferiores.

Clinical Outcomes Research

Characteristics of melanoma diagnosed in patients with underlying HIV infection

Grace Wei, et al.

Los pacientes con melanoma infectados por el VIH se diagnostican con más frecuencia que la población sana, y experimentan una mayor mortalidad específica por cáncer. Los mecanismos subyacentes a estas disparidades en los resultados no se conocen bien y faltan datos que describan la patología tumoral y los resultados no relacionados con la mortalidad para los pacientes con melanoma y VIH.

Ciertas características de la patología del melanoma difieren según el estado del VIH, con una mayor prevalencia de tasa mitótica

Colaboradores Bronce



INFORME 4: MELANOMA CUTÁNEO MÁS ALLÁ DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

ABRIL 2021

elevada (78,9% vs 41,2%, $p = 0,02$) y fase de crecimiento vertical (90% vs 55%, $p = 0,02$) en pacientes con melanoma con VIH. Casi todos los pacientes se sometieron a la escisión de la lesión, pero las complicaciones posteriores al tratamiento fueron mayores en las PVVS (44,8% frente a 24%, $p = 0,09$). Entre los 16 pacientes que recibieron terapia sistémica después de la escisión (VIH + 6; VIH-10), la enfermedad progresiva fue más frecuente en PLWH (100% vs 30%, $p = 0,01$), con una sugerencia adicional de tasas más altas de efectos secundarios graves, definidos como eventos interrumpir la terapia sistémica (66,7% vs 30%; $p = 0,18$). A pesar de estas diferencias en la progresión, la tasa de supervivencia global fue similar en PVVS (79,3%) y pacientes no infectados (82,8%). Estos resultados preliminares sugieren que las PLWH y el melanoma experimentan un curso de enfermedad único. La mayor prevalencia de complicaciones posteriores a la escisión y la progresión de la enfermedad después de la terapia sistémica en particular merecen mayor

atención, ya que se espera que los cánceres relacionados con la edad, como el melanoma, aumenten en la población con VIH.