

reciamuc



DOI: 10.26820/reciamuc/8.(2).abril.2024.855-863

URL: <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/1452>

EDITORIAL: Saberes del Conocimiento

REVISTA: RECIAMUC

ISSN: 2588-0748

TIPO DE INVESTIGACIÓN: Artículo de revisión

CÓDIGO UNESCO: 32 Ciencias Médicas

PAGINAS: 855-863





Terapias combinadas: La sinergia de la radioterapia y la inmunoterapia en cánceres cutáneos

Combined therapies: The synergy of radiotherapy and immunotherapy in skin cancers

Terapias combinadas: a sinergia da radioterapia e da imunoterapia nos cânceros da pele

Yadira Alexandra Mosquera Vinueza¹; Cristina Estefania Chiluzza Villacís²

RECIBIDO: 30/04/2024 **ACEPTADO:** 11/05/2024 **PUBLICADO:** 30/10/2024

1. Médico General; Médico Residente; Investigadora Independiente; Quito, Ecuador; alemosquera84@gmail.com;  <https://orcid.org/0009-0003-0827-5316>
2. Médica; Investigadora Independiente; Milagro, Ecuador; cristinachiluzavillacis@gmail.com;  <https://orcid.org/0000-0002-2747-8683>

CORRESPONDENCIA

Yadira Alexandra Mosquera Vinueza

alemosquera84@gmail.com

Quito, Ecuador

RESUMEN

El melanoma es un tumor extremadamente agresivo y se considera un tumor extremadamente inmunogénico porque, en comparación con otros cánceres, suele presentar una infiltración linfoide bien expresada. El objetivo de este trabajo es realizar una revisión exhaustiva multidisciplinar de la evidencia disponible sobre la combinación de radioterapia e inmunoterapia para el melanoma. De hecho, la radiación puede aumentar la visibilidad de los antígenos tumorales y promover el cebado de las células T, pero también puede ejercer una acción inmunosupresora sobre el microambiente tumoral. La combinación de la radioterapia con la inmunoterapia ofrece la oportunidad de aumentar el potencial inmunostimulante de la radiación. Por lo tanto, proporcionamos la evidencia clínica más reciente sobre la justificación radiobiológica, las técnicas de radioterapia, el momento y el papel tanto en la enfermedad avanzada como en la sistémica (con un enfoque especial en el melanoma ocular y las metástasis cerebrales, hepáticas y óseas) con una atención particular también en pacientes geriátricos. La combinación de inmunoterapia y radioterapia parece ser una opción terapéutica segura, respaldada por una clara justificación biológica, aunque los datos disponibles confirman que la radioterapia se emplea más para la enfermedad metastásica que para la no metastásica. Esta combinación muestra resultados prometedores en términos de supervivencia; Sin embargo, se necesitan más estudios prospectivos, para confirmar dicha evidencia.

Palabras clave: Radioterapia, Inmunoterapia, Cáncer de piel, Melanoma, Terapia.

ABSTRACT

Melanoma is an extremely aggressive tumor and is considered an extremely immunogenic tumor because, compared to other cancers, it usually presents a well-expressed lymphoid infiltration. The aim of this work is to perform a comprehensive multidisciplinary review of the available evidence on the combination of radiotherapy and immunotherapy for melanoma. Indeed, radiation can increase the visibility of tumor antigens and promote T-cell priming, but it can also exert an immunosuppressive action on the tumor microenvironment. Combining radiotherapy with immunotherapy offers the opportunity to increase the immunostimulatory potential of radiation. We therefore provide the most recent clinical evidence on the radiobiological rationale, radiotherapy techniques, timing and role in both advanced and systemic disease (with a special focus on ocular melanoma and brain, liver and bone metastases) with particular attention also to geriatric patients. The combination of immunotherapy and radiotherapy appears to be a safe therapeutic option, supported by a clear biological rationale, although the available data confirm that radiotherapy is used more for metastatic disease than for non-metastatic disease. This combination shows promising results in terms of survival; however, further prospective studies are needed to confirm this evidence.

Keywords: Radiotherapy, Immunotherapy, Skin cancer, Melanoma, Therapy.

RESUMO

O melanoma é um tumor extremamente agressivo e é considerado um tumor extremamente imunogénico porque, em comparação com outros cancros, apresenta geralmente uma infiltração linfoide bem expressa. O objetivo deste trabalho é efetuar uma revisão multidisciplinar abrangente dos dados disponíveis sobre a combinação de radioterapia e imunoterapia para o melanoma. De facto, a radiação pode aumentar a visibilidade dos antígenos tumorais e promover o priming das células T, mas também pode exercer uma ação imunossupressora no microambiente tumoral. A combinação da radioterapia com a imunoterapia oferece a oportunidade de aumentar o potencial imunostimulador da radiação. Por conseguinte, apresentamos os dados clínicos mais recentes sobre a fundamentação radiobiológica, as técnicas de radioterapia, o momento e o papel da radioterapia na doença avançada e sistémica (com especial destaque para o melanoma ocular e as metástases cerebrais, hepáticas e ósseas), prestando também especial atenção aos doentes geriátricos. A combinação de imunoterapia e radioterapia parece ser uma opção terapéutica segura, apoiada por uma lógica biológica clara, embora os dados disponíveis confirmem que a radioterapia é mais utilizada na doença metastática do que na doença não metastática. Esta combinação apresenta resultados promissores em termos de sobrevivência; no entanto, são necessários mais estudos prospectivos para confirmar esta evidência.

Palavras-chave: Radioterapia, Inmunoterapia, Cancro da pele, Melanoma, Terapia.

Introducción

El melanoma es un tumor extremadamente agresivo que representa alrededor del 5% de todos los cánceres y se caracteriza por una incidencia variable en función de factores geográficos y raciales; en los últimos años, se han investigado importantes estrategias terapéuticas biológicas, incluida la focalización de inhibidores de BRAF, MEK y KIT (1). En particular, el melanoma se considera un tumor extremadamente inmunogénico porque, en comparación con otros cánceres, suele presentar una infiltración linfoide. Por esta razón, se han estudiado varios anticuerpos monoclonales que inhiben diferentes dianas, como la proteína 1 de muerte celular programada (PD-1), el ligando 1 de muerte programada (PDL-1) y la proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4). El objetivo de este trabajo es realizar una revisión multidisciplinaria exhaustiva de la evidencia disponible sobre la combinación de radioterapia (RT) e inmunoterapia (IT) para el melanoma.

La respuesta a la IT depende del infiltrado tumoral preexistente y puede mejorarse con la RT, que es capaz de activar una respuesta inmunitaria antitumoral. Además, se ha demostrado que la IT crea sinergia con la activación inmunitaria inducida por la radiación y convierte el micro ambiente inmunosupresor de un tumor en una vacuna in situ, potenciando el efecto abscopal, que se define como la observación clínica de las respuestas tumorales fuera del campo irradiado. La radiación provoca la muerte de una célula cancerosa inmunogénica, lo que resulta en la liberación de moléculas de patrón molecular asociadas al daño (DAMP) como el trifosfato de adenosina (ATP) y la proteína B1 del grupo de alta movilidad (HMGB1) y en la translocación en la superficie de la célula cancerosa de la calreticulina que promueve la fagocitosis. Además, la regulación positiva de la expresión de MHC-I en la superficie tumoral aumenta la presentación de antígenos tumorales (2). En el citosol, los fragmentos de ADN inducidos por la radiación

conducen a la activación del Estimulador de Genes del Interferón (STING) que a su vez regula el interferón tipo I (IFN-I), activando respuestas inmunitarias innatas y adaptativas. La radiación puede aumentar la visibilidad de los antígenos tumorales y promover el cebado de las células T, pero también puede ejercer una acción inmunosupresora sobre el microambiente tumoral. La combinación de RT con IT brinda la oportunidad de aumentar el potencial inmunoestimulador de la radiación, aunque los factores que influyen en el equilibrio final en la inmunomodulación son en su mayoría desconocidos. Las observaciones clínicas sugieren una relación con el sitio irradiado y la estrategia de combinación de tratamiento (3). Datos inmunológicos recientes mostraron que la RT mejora el sistema inmunitario y, en particular, el papel de la dosis por fracción es crucial: de hecho, las dosis superiores a 12-18 Gy inducen la exonucleasa Trex1, que atenúa la inmunogenicidad inducida por la radiación al degradar el ADN citosólico (4).

Metodología

Esta investigación está enfocada en el estudio del uso combinado de la radioterapia e inmunoterapia en cáncer de piel con la finalidad de brindar información a lectores, especialista y estudiantes, en aras de reducir el impacto negativo que este tipo de enfermedad tiene en las personas que la padecen y brindar una mejor calidad de vida, a través, de tratamientos que proporcionen una mayor efectividad.

La revisión se ha centrado en textos, documentos y artículos científicos publicados disponibles en la web, considerando que aquella herencia de la globalización permite acceder a mayor y mejor información a través de las herramientas tecnológicas. El motor de búsqueda ha sido herramientas académicas de la web que direccionan específicamente a archivos con validez y reconocimiento científico, descartando toda información no confirmada o sin las respectivas referencias bibliográficas.

Técnicas: radioterapia de haz externo, radioterapia intervencionista, terapia de protones

La RT rara vez se usa para tratar el melanoma no metastásico, mientras que desempeña un papel importante en la enfermedad metastásica. Alrededor del 15% de los pacientes con melanoma tienen enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico o desarrollarán enfermedad metastásica durante su enfermedad (5).

En muchos estudios retrospectivos se observó una mediana significativa de beneficio de la supervivencia general (SG) en los pacientes que recibieron RT combinada con IT en comparación con IT o RT sola. El momento óptimo y el perfil de toxicidad para la RT en este contexto de tratamiento anti-PD 1 siguen siendo desconocidos, y la experiencia clínica relacionada con esta combinación es escasa (6). Sin embargo, en varios estudios retrospectivos se observó una mediana significativa de beneficio de SG en los pacientes que recibieron IT después de RT10–16 o en combinación en comparación con los pacientes que recibieron IT antes o después de 5 semanas de RT. El tratamiento con RT estereotáctica (SRS) en comparación con RT de haz externo (EBRT) también fue un factor pronóstico estadísticamente significativo de una mejoría de la SG. Por último, el perfil de efectos secundarios de los pacientes que recibieron RT combinada con no pareció ser diferente del de los pacientes que recibieron RT o IT solamente (7).

La terapia con haz de protones (PBT) se está convirtiendo en una alternativa para tratar a los pacientes con cáncer sometidos a RT. Los datos preclínicos y clínicos han demostrado posibles mecanismos inmunosupresores asociados con sus ventajas en la distribución de dosis. Los datos in vitro han demostrado que la PBT y la irradiación de rayos X logran niveles similares de supervivencia de las células de melanoma radiadas. Aun así, solo la PBT induce la inhibición a largo plazo de la migración de las

células de melanoma. Los datos clínicos e in vivo de las respuestas tumorales sistémicas resultantes de la asociación de protones e IT son limitados.

Solo se han publicado unos pocos trabajos clínicos sobre la asociación de la RT intervencionista (IRT-braquiterapia) y la IT. Las ventajas potenciales de la TRI sobre la RHE pueden ser la alta distribución de dosis conforme y la heterogeneidad de la dosis. El estudio preclínico demostró que la IRT induce una respuesta inmunitaria antitumoral, mejorando así la IT (8). Solo tres estudios informaron una combinación de IRT e IT. Dos de ellos implicaban microesferas 90 Y para las metástasis hepáticas combinadas con un bloqueo de doble punto de control o una célula T modificada con receptor de antígeno quimérico dirigida al antígeno CEA (NCT02913417, NCT02416466). En otro artículo, los autores investigan la adición de anti PD-1 a la quimiorradioterapia estándar en pacientes con cáncer de cuello uterino avanzado (NCT02635360).

Tiempo: pre, concomitante, post

Tradicionalmente, la secuencia de tiempo entre la quimioterapia (TC) y la RT en tumores sólidos se ha dividido en secuencial (ya sea neoadyuvante o adyuvante) o concomitante, en particular, la justificación para administrar la TC concomitante es principalmente obtener un mejor control local que mejore los resultados de la RT. Por el contrario, cuando se combinan IT y RT, la razón principal para dicha combinación difiere profundamente; de hecho, la RT administrada desencadena localmente y fomenta el sistema inmunológico para obtener una respuesta sistémica mejorada (6). Al considerar la terapia combinada en tumores sólidos, incluido el melanoma, varios autores han propuesto el uso de la IT de "inducción" antes de la TC; dicha estrategia puede ser atractiva también para la combinación de IT y RT (5).

En cuanto a la combinación de IT y RT, la mayoría de las experiencias clínicas presentes en la literatura muestran que dicha combinación puede utilizarse antes o después de la progresión de la enfermedad cuando el tumor ha conseguido escapar del sistema inmune o durante la inducción, a los pocos días antes o después de la primera dosis de IT. Por esta razón, podemos analizar los resultados de la evidencia actual dividiéndolos en dos categorías principales de combinación de tiempo:

- Combinación de RT e IT después de que el tumor escapa del sistema inmunitario o radioterapia post-escape (PER); en este contexto, no hay un momento exacto para definirlo porque el uso de RT depende del tiempo en que el tumor escapa de la vigilancia del sistema inmunitario.
- Combinación de RT e IT durante la fase de inducción o radioterapia peri-inducción (PIR); en este contexto, las experiencias clínicas disponibles en la literatura, existen experiencias tanto prospectivas como retrospectivas.

Debido a la radio resistencia del melanoma, se necesitan dosis muy altas para obtener una remisión completa, por lo que el uso de la RT como alternativa a la cirugía debe ser evaluado en una discusión multidisciplinaria, considerando la localización y las secuelas del tratamiento.

Localmente avanzado

El melanoma localmente avanzado incluye los estadios IIIB, IIIC y IVM1a irresecables. Varios tratamientos locales son efectivos para el melanoma localmente avanzado irresecable. Sin embargo, los datos sobre la combinación de inhibidores de puntos de control inmunitarios y RT para el melanoma localmente avanzado son limitados.

Theurich et al. realizaron un estudio clínico retrospectivo para probar la eficacia de la combinación de tratamiento tumoral local (RT o electroquimioterapia o RT interna selectiva)

e ipilimumab en 45 pacientes con melanoma avanzado, 8 de ellos (17,7%) con enfermedad en estadio IIIC y 6 (13,3%) con estadio IVM1A. Al considerar a los sujetos sin metástasis en el sistema nervioso central, la SG fue de 117 semanas para los pacientes tratados con ipilimumab y tratamiento local versus 46 semanas con ipilimumab solo (CRI 0,41; IC 95 %, 0,17–0,78, $p = 0,0116$). La adicción de la radioterapia al ipilimumab permitió un mejor desenlace independientemente de la enfermedad metastásica de órganos localmente avanzada (estadio IIIC+IVM1a) o a distancia (estadio IVM1b+c) en el análisis multivariante (HR 0,57; IC 95%: 0,23–1,41, $p = 0,23$) (9).

Otro estudio retrospectivo consideró pacientes tratados con radioterapia peri-inducción (PIR) e ipilimumab. De los 29 pacientes que se sometieron a RT entre la primera y la última dosis de ipilimumab, 3 tenían enfermedad irresecable M0 o M1a. El PIR y el ipilimumab no causaron una tasa inesperada de eventos adversos ni un efecto perjudicial sobre el beneficio de supervivencia inducido por el ipilimumab (8).

En un ensayo de fase II, se realizó radioterapia corporal estereotáctica después de la primera administración de nivolumab en 20 pacientes con melanoma avanzado.(9) En este ensayo se inscribieron siete pacientes (35 %) con enfermedad localmente avanzada. La tasa de respuesta general del 45 % fue similar a la obtenida con nivolumab solo en los controles históricos, excluyendo un efecto abscopal en la población de estos pacientes. Se justifican ensayos prospectivos para establecer la función de la combinación de RT e IT para el melanoma localmente avanzado. En dos estudios prospectivos de fase I (NCT01557114 y NCT01996202) y uno de fase II (NCT01689974) se consideró a pacientes con melanoma localmente avanzado tratados con la combinación de ipilimumab y radioterapia. Todos estos estudios completaron el período de matrícula. Los resultados proporcionarán más datos sobre la seguridad y eficacia de la inmunorradiación en pacientes con melanoma localmente avanzado.

Enfermedad sistémica

Metástasis cerebrales

Las metástasis cerebrales ocurren con una incidencia de 10-40% en el melanoma en estadio avanzado y se asocian con una morbilidad significativa y representan 20-54% de las muertes notificadas por melanoma (3). El tratamiento estándar sigue siendo la resección de las lesiones sintomáticas grandes o la RT, seguida de tratamiento sistémico. La TRS permite una tasa de control local (LC) de hasta el 90 % y una mediana de SG de 5 a 11 meses (6). Recientemente, con la introducción de ipilimumab, ha aumentado el interés por el efecto sinérgico. La RT local puede aumentar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica⁴¹, puede preparar la inmunidad antitumoral a través de la liberación de antígenos tumorales y alterar el microambiente proinflamatorio tumoral. Desgraciadamente, los resultados son a menudo contradictorios. Algunos estudios han reportado el beneficio de la SG o el CL en pacientes que reciben ipilimumab y RT con un pronóstico al menos similar al de los pacientes sin metástasis cerebrales.

Metástasis hepáticas

La frecuencia de metástasis hepáticas en pacientes con enfermedad de melanoma en estadio IV es de 15-20 %, con una supervivencia a 5 años de menos de 10 % (9). Varios estudios han reportado evidencia del efecto inmunogénico con la irradiación local de metástasis hepáticas que reciben inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI). La eficacia de PIR e ipilimumab en el melanoma metastásico en los resultados de la SG se ha notificado en estudios prospectivos y retrospectivos, con una mediana de SG de 19 meses (4-39 meses) (10).

Los eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario (ir-EA) fueron similares a los producidos por el uso de ipilimumab solo. Además, la combinación entre anti PD-L1 y RT parece ser eficaz y segura. La mejor pauta de dosis/fraccionamiento sigue

siendo objeto de debate. Los pacientes que recibieron una dosis por fracción más alta (>3/5 Gy/fx) mostraron mejores resultados clínicos. En cuanto al tiempo, secuenciamiento e intervalo, algunos autores no identificaron una diferencia significativa en las tasas de EA ir. Aunque el aumento de la toxicidad podría estar asociado a la proximidad temporal de los dos tratamientos (11).

Metástasis óseas

Las metástasis óseas son un sitio común de diseminación del melanoma metastásico después del pulmón, el hígado y el cerebro, que se presenta en alrededor del 5-15% de los pacientes con una afectación prevalente del esqueleto axial. El pronóstico es malo y casi similar al de los pacientes que desarrollan metástasis cerebrales o hepáticas. La supervivencia a cinco años es de aproximadamente el 27%, con una mediana de supervivencia de 10 meses (12). Los peores factores de pronóstico para la supervivencia son los pacientes masculinos, el melanoma del tronco, los niveles altos de LDH en el diagnóstico de metástasis óseas, la evidencia de ≥ 3 sitios metastásicos, así como ≥ 5 carnostosis óseas. Las metástasis óseas pueden causar efectos graves y debilitantes, como dolor, compresión de la médula espinal, hipercalcemia y fractura patológica. La RT proporciona una mejoría sintomática del 50-86% en los pacientes de 60-63 años, y la respuesta mejora con dosis totales de 30 Gy. Dado que la RT desempeña un papel en el tratamiento paliativo de la enfermedad metastásica, se ha explorado su uso en combinación con la IT lo que indica una posible mejoría en los resultados clínicos(13). La dosis de RT y el fraccionamiento también pueden desempeñar un papel importante en la maximización de la inducción de la respuesta inmunitaria, incluso si no se confirma el beneficio de supervivencia de grandes estudios prospectivos (14).

En estos últimos años, la introducción de IT ha cambiado la historia natural del melanoma y su panorama terapéutico con una

mayor proporción de presentación oligometastásica teóricamente adecuada para SBRT72 para mejorar la relación terapéutica a través de una mayor destrucción de células tumorales mientras se mantiene una toxicidad estable o disminuida (13).

Un número más significativo de fracciones y un área de tratamiento generalmente mayor con CFRT (≤ 5 Gy/fx) pueden conducir a una linfopenia más sustancial, lo que puede dificultar la erradicación de las células tumorales por los linfocitos T citotóxicos, y esto podría justificar parcialmente un pequeño beneficio de la combinación con IT. Algunos factores que podrían influir en los resultados del tratamiento aún no se han identificado en futuros ensayos clínicos que incorporen RT para la MO, como la mejor secuenciación temporal de RT/IT, y qué dosis de RT sería más "inmunogénica".

Pacientes ancianos: manejo clínico

La rápida expansión de la población envejecida se asocia con un aumento en la incidencia de cáncer de piel y melanoma. Este escenario representa uno de los retos más importantes en el manejo de este cáncer. Por una parte, es cada vez más crucial para el tratamiento eficaz del melanoma. Por otro lado, el envejecimiento se asocia a una desregulación del sistema inmunitario (inmunosenescencia e inflamación), lo que podría alterar la eficacia de los propios tratamientos. Es en el paciente oncológico de edad avanzada donde se produce la verdadera personalización de los tratamientos. En la elección terapéutica se deben tener en cuenta los factores relacionados con el propio paciente, más que con el cáncer. El cumplimiento vinculado a la red social, la polifarmacia, la multimorbilidad, la fragilidad, la esperanza de vida activa y los cambios fisiológicos relacionados con el envejecimiento son los principales factores a tener en cuenta a la hora de elegir el tratamiento en el paciente anciano. A menudo, los pacientes oncológicos de edad avanzada no disponen de una red social capaz de cubrir

las indicaciones o problemas relacionados con los tratamientos. En estos casos, es importante evitar iniciar un tratamiento que los pacientes pueden no completar debido a factores externos. Es necesario un cambio de mentalidad desde la idea de comorbilidades (como la presencia de múltiples patologías además de la principal) a la idea holística de varias enfermedades presentes (agudas y crónicas) en el paciente, cada una de las cuales es capaz de influir en las demás y en el pronóstico del paciente. La fragilidad, la base de la geriatría moderna, es el concepto de un mecanismo homeostático por el cual un paciente frágil, si es sometido a estrés (como tratamientos contra el cáncer), puede precipitar en un estado de discapacidad. Por lo tanto, es esencial identificar al paciente frágil del apto antes de tomar cualquier decisión terapéutica. Plantear la hipótesis de una evaluación de la sarcopenia, estrechamente relacionada con una toxicidad más significativa para los tratamientos, y personalizar las terapias en función de estos datos. Para la esperanza de vida activa, cualquier elección de tratamiento en el paciente mayor debe considerar la esperanza de vida y la calidad de vida del paciente. Estos dos factores no están relacionados con los datos cronológicos de edad, sino con el rendimiento físico y cognitivo del paciente.

Por último, es necesario recordar que, fisiológicamente, el organismo presenta cambios relacionados con el envejecimiento que repercuten en la farmacodinámica y farmacocinética de los fármacos. Así, antes de cualquier decisión, es imprescindible realizar una valoración geriátrica del paciente (a través de una prueba de cribado o de una valoración geriátrica completa) para poder llevar a cabo un tratamiento verdaderamente personalizado.

Conclusiones

El melanoma es un tumor extremadamente agresivo y altamente inmunogénico, caracterizado por una infiltración linfocítica bien

expresada. La combinación de radioterapia (RT) e inmunoterapia (IT) ofrece una oportunidad para aumentar el potencial inmunoes-timulador de la radiación. La radioterapia puede aumentar la visibilidad de los antígenos tumorales y promover la activación de las células T, aunque también puede ejercer una acción inmunosupresora en el microambiente tumoral.

La evidencia clínica más reciente sugiere que esta combinación es una opción terapéutica segura y está respaldada por una clara justificación biológica. Sin embargo, los datos disponibles confirman que la radioterapia se emplea más para la enfermedad metastásica que para la no metastásica. Los resultados prometedores en términos de supervivencia indican que la combinación de RT e IT puede mejorar los resultados de supervivencia, aunque se necesitan más estudios, preferiblemente prospectivos, para confirmar esta evidencia.

En resumen, la combinación de inmunoterapia y radioterapia en el tratamiento del melanoma muestra resultados prometedores y podría representar una estrategia terapéutica eficaz, especialmente en casos de enfermedad avanzada y metastásica. Sin embargo, es crucial continuar investigando para optimizar esta combinación y comprender mejor los mecanismos subyacentes y los factores que influyen en su eficacia.

Bibliografía

- Falcone I, Conciatori F, Bazzichetto C, Ferretti G, Cognetti F, Ciuffreda L, et al. Tumor microenvironment: Implications in melanoma resistance to targeted therapy and immunotherapy. *Cancers (Basel)*. 2020;12(10):2870.
- Demaria S, Formenti SC. The abscopal effect 67 years later: from a side story to center stage. *Br J Radiol*. 2020;93(1109):20200042.
- Simsek M, Tekin SB, Bilici M. Immunological agents used in cancer treatment. *Eurasian J Med*. 2019;51(1):90.
- Tétu P, Allayous C, Oriano B, Dalle S, Mortier L, Lec-cia MT, et al. Impact of radiotherapy administered simultaneously with systemic treatment in patients with melanoma brain metastases within MelBase, a French multicentric prospective cohort. *Eur J Cancer*. 2019;112:38–46.
- Rauschenberg R, Bruns J, Brütting J, Daubner D, Lohaus F, Zimmer L, et al. Impact of radiation, systemic therapy and treatment sequencing on survival of patients with melanoma brain metastases. *Eur J Cancer*. 2019;110:11–20.
- Rodriguez-Ruiz ME, Garasa S, Rodriguez I, Solor-zano JL, Barbes B, Yanguas A, et al. Intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule are induced by ionizing radiation on lymphatic endothelium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;97(2):389–400.
- Kato J, Hida T, Someya M, Sato S, Sawada M, Hori-moto K, et al. Efficacy of combined radiotherapy and anti-programmed death 1 therapy in acral and mucosal melanoma. *J Dermatol*. 2019;46(4):328–33.
- Kim HJ, Chang JS, Roh MR, Oh BH, Chung KY, Shin SJ, et al. Effect of radiotherapy combined with pembrolizumab on local tumor control in mucosal melanoma patients. *Front Oncol*. 2019;9:835.
- Teterycz P, Ługowska I, Koseła-Paterczyk H, Rutkowski P. Comparison of seventh and eighth edition of AJCC staging system in melanomas at loco-regional stage. *World J Surg Oncol*. 2019;17:1–7.
- Sundahl N, Seremet T, Van Dorpe J, Neyns B, Ferdinande L, Meireson A, et al. Phase 2 trial of nivolumab combined with stereotactic body radiation therapy in patients with metastatic or locally advanced inoperable melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019;104(4):828–35.
- Watanabe T, Firat E, Scholber J, Gaedicke S, Heinrich C, Luo R, et al. Deep abscopal response to radiotherapy and anti-PD-1 in an oligometastatic melanoma patient with unfavorable pretreatment immune signature. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2020;69:1823–32.
- Bol KF, Donia M, Heegaard S, Kiilgaard JF, Svane IM. Genetic biomarkers in melanoma of the ocular region: what the medical oncologist should know. *Int J Mol Sci*. 2020;21(15):5231.
- Mazzola R, Jereczek-Fossa BA, Franceschini D, Tubin S, Filippi AR, Tolia M, et al. Oligometastasis and local ablation in the era of systemic targeted and immunotherapy. *Radiation Oncology*. 2020;15:1–13.

Wessely A, Steeb T, Erdmann M, Heinzerling L, Vera J, Schlaak M, et al. The role of immune checkpoint blockade in uveal melanoma. *Int J Mol Sci.* 2020;21(3):879.



CREATIVE COMMONS RECONOCIMIENTO-NOCOMERCIAL-COMPARTIRIGUAL 4.0.

CITAR ESTE ARTICULO:

Mosquera Vinuesa, Y. A. ., & Chiluíza Villacís , C. E. . (2024). Terapias combinadas: La sinergia de la radioterapia y la inmunoterapia en cánceres cutáneos . *RECIAMUC*, 8(2), 855-863. [https://doi.org/10.26820/reciamuc/8.\(2\).abril.2024.855-863](https://doi.org/10.26820/reciamuc/8.(2).abril.2024.855-863)