

curso on-line
ONCOLOGÍA MÉDICA

MELANOMA



eoncología

www.e-oncologia.org 

e-oncologia@iconcologia.net 

Institut Català d'Oncología 

Índice:

Autoría **4**

Introducción **5**

MÓDULO 1

Epidemiología, factores de riesgo, histopatología y biología molecular

Objetivos **7**

1.1 Epidemiología del melanoma **8**

1.2 Etiología y factores de riesgo **13**

1.3 Histopatología y patogénesis **18**

1.4 Biología molecular y melanoma familiar **27**

1.5 Prevención y screening **32**

Ideas clave **41**

MÓDULO 2

Diagnóstico, tratamiento y seguimiento del melanoma localizado y de alto riesgo

Objetivos **44**

2.1 Síntomas y Signos **45**

2.2 Diagnóstico, estadificación y pronóstico **46**

2.3 Tratamiento quirúrgico del melanoma localizado **54**

2.4 Tratamiento adyuvante sistémico en melanoma de alto riesgo **68**

2.5 Neoadyuvancia **91**

2.6 Seguimiento de melanoma de alto riesgo	100
Ideas clave	105
MÓDULO 3	
Tratamiento quirúrgico, radioterápico y médico del melanoma metastásico	
Objetivos	108
3.1 Tratamiento quirúrgico y radioterápico de melanoma metastásico	109
3.2 Tratamiento médico del melanoma metastásico	117
3.3 Manejo de toxicidades por inmunoterapia y terapia dirigida	184
3.4 Metástasis cerebrales	192
Ideas clave	203
MÓDULO 4	
Melanoma extracutáneo: melanoma de mucosas y ocular	
Objetivos	205
Introducción	206
4.1 Melanoma de mucosas	207
4.2 Melanoma ocular	215
Ideas clave	227
GLOSARIO	228
BIBLIOGRAFÍA	238

Autora:

Dra. Eva Muñoz

Departamento de Oncología médica, Unidad de tumores cutáneos.
Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona.

Introducción:

El melanoma es un tumor maligno de incidencia creciente a nivel mundial cuya causa no está completamente comprendida, pero con un gran número de factores de riesgo asociados a su desarrollo, algunos de los cuales están ligados a comportamientos sociales de la población como la exposición solar.

Aunque el diagnóstico precoz es muy frecuente, a día de hoy el tratamiento quirúrgico no es suficiente para los pacientes de alto riesgo; a su vez, en situaciones de enfermedad avanzada la mortalidad por esta enfermedad era muy elevada si bien en los últimos años se han producido unos avances terapéuticos muy significativos que han cambiado radicalmente el paradigma de esta enfermedad, con un gran impacto pronóstico y que están modificando radicalmente el abordaje terapéutico tanto a nivel de enfermedad localizada como de enfermedad avanzada.

Este curso aporta información actualizada a nivel básico, clínico y translacional sobre el melanoma maligno, con el objetivo de facilitar la formación continuada a Médicos Internos Residentes y especialistas en Oncología Médica en esta área de la Oncología que tanto ha cambiado en estos últimos años.

Objetivos:

- Conocer los aspectos epidemiológicos y factores de riesgo del melanoma, así como las diferentes posibilidades de prevención.
- Evaluar y conocer las bases genéticas del melanoma.
- Poder abordar el correcto diagnóstico y estadiaje, así como el pronóstico de los pacientes afectos de melanoma.
- Conocer las principales opciones terapéuticas para el manejo de los pacientes en estadios tempranos con melanoma de alto riesgo y de los pacientes en el contexto metastásico.
- Establecer las perspectivas futuras de desarrollo en melanoma: neoadyuvancia, combinaciones, secuencias, biomarcadores...
- Abordaje otros melanomas menos frecuentes: melanomas extracutáneos de mucosas y ocular.

MÓDULO 1

Epidemiología, factores de riesgo, histopatología y biología molecular



El melanoma es un tumor maligno originado en los melanocitos. Representa sólo 4% de todos los tumores malignos de la piel, pero es responsable, aproximadamente, de 80% de todas las muertes por cáncer de la piel. En las últimas décadas, su incidencia ha aumentado considerablemente en el mundo, y se ha convertido en un problema de salud pública. Presenta una de incidencia creciente a nivel mundial, con un rápido aumento en países desarrollados desde los años 50 relacionado principal y directamente con la exposición solar por motivos estéticos y de ocio, por lo que alrededor del 81% de los casos se localizan en países desarrollados. Hoy

se considera la quinta neoplasia maligna más común en hombres y la sexta en frecuencia en mujeres, asociada a una alta morbilidad y mortalidad, por el alto riesgo de metástasis nodal regional y a distancia, por ello es de vital importancia un buen conocimiento sobre la epidemiología y los diferentes factores de riesgo asociados de cara a fomentar actitudes de prevención por parte de los sanitarios. A su vez, una mayor comprensión sobre la histopatología y la biología del melanoma puede ayudar a favorecer un diagnóstico precoz, siendo este un factor crucial en la supervivencia de los pacientes.

Objetivos específicos:

Conocer los aspectos epidemiológicos y factores de riesgo del melanoma, así como las diferentes posibilidades de prevención.

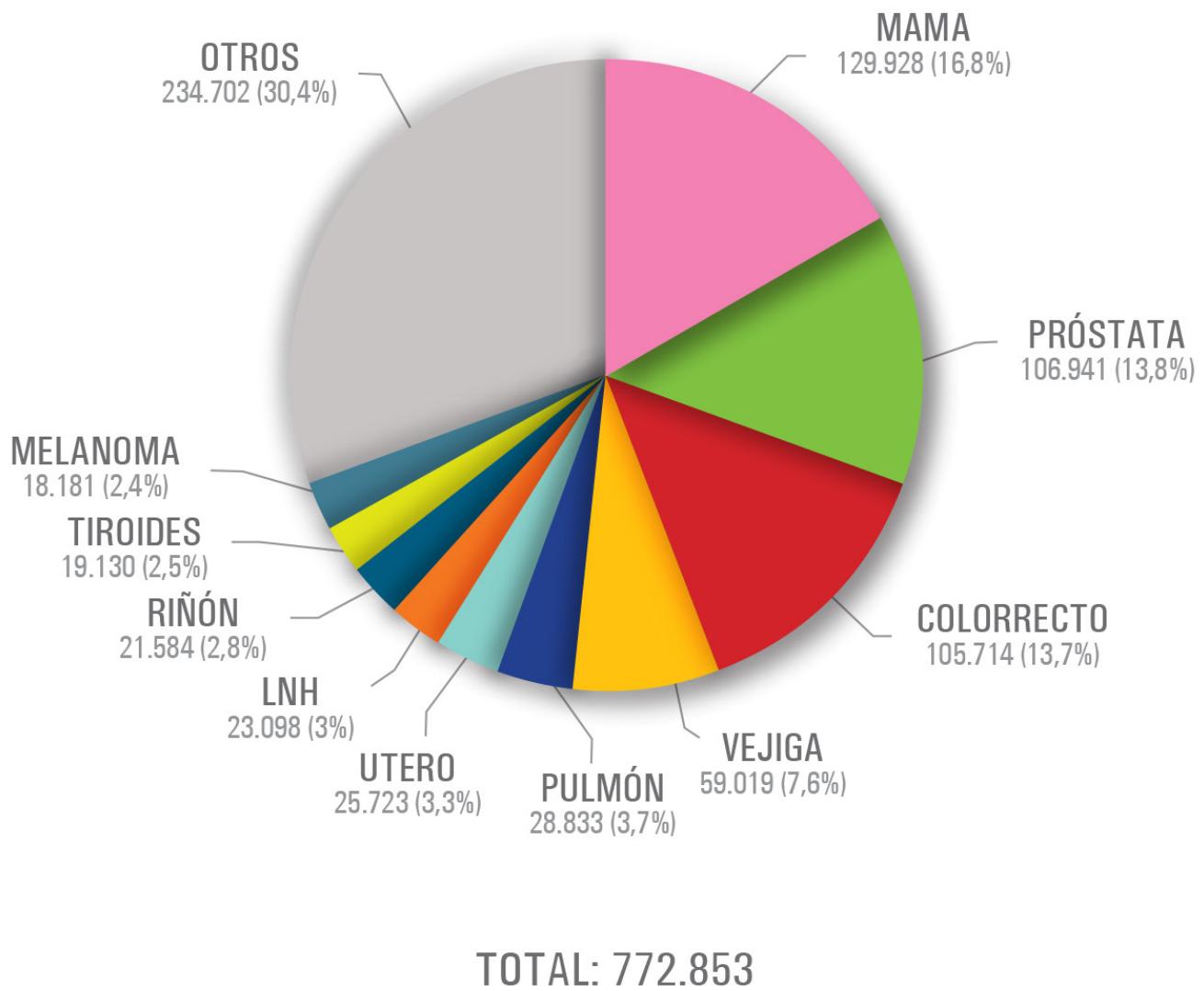
Evaluar y conocer las bases genéticas del melanoma.

1.1 Epidemiología del melanoma

El melanoma es una proliferación maligna de los melanocitos que en la mayoría de las ocasiones (>95%) se desarrolla en la piel. El melanoma cutáneo en el hombre ocupa el quinto lugar de cáncer más frecuente y en la mujer el séptimo lugar a nivel mundial; es a su vez más predominante en la raza blanca, detectándose más del 80% de los casos en Australia, Norteamérica y Europa. Aquí la población es de piel clara y en estas áreas existe un índice elevado de radiación ultravioleta. Actualmente se diagnostican unos 160.000 casos al año en todo el mundo (79.000 hombres y 81.000 mujeres), lo que representa aproximadamente el 1,5% de los tumores en ambos sexos. En Europa, se diagnostican aproximadamente 60.000 nuevos casos al año (26.100 en varones y 33.300 en mujeres), lo que representa el 1 % de todos los cánceres, y contrariamente a lo que ocurre en el resto del mundo, en Europa es más frecuente entre las mujeres. La mayor incidencia se registra en países con fuerte irradiación solar y con una población blanca no autóctona, lo que sucede en Australia, Nueva Zelanda, USA y Sudáfrica, siendo más frecuente en el norte y en el oeste (población con piel muy blanca, expuesta al sol sobre todo en verano); mientras que en todas estas zonas la frecuencia del melanoma tiende a estabilizarse, e incluso a disminuir, sigue aumentando en el sur y el este de nuestro continente.

Principios básicos de epidemiología en melanoma en España

En España se diagnostican cerca de 5.500 casos anuales. Como en el resto de Europa, es un tumor más frecuente entre las mujeres (2,7% de los cánceres femeninos) que entre los hombres (1,5%). La incidencia en nuestro país se puede considerar alta (tasa ajustada mundial en 2002: 5,3 nuevos casos/100.000 habitantes/año en hombres y 5,5 en mujeres), con un ascenso muy importante, especialmente desde los años 90. Se registran casos prácticamente a cualquier edad, aunque la mayoría se diagnostican entre los 40 y los 70 años, si bien la edad promedio de una persona con diagnóstico de melanoma es de 45 años. El melanoma es muy raro en la infancia o en la adolescencia; aun así, la incidencia de estos casos ha aumentado en las últimas décadas. Aproximadamente, 1% a 4% de los casos nuevos de melanoma ocurren en pacientes menores de 20 años y 0,3% corresponden a pacientes menores de 14 años; la proporción más alta ha sido reportada en Australia, donde el porcentaje de pacientes menores de 15 años con diagnóstico de melanoma se encuentra entre 0,3% y 0,9%. En España, las muertes por melanoma suponen el 2% de todas las muertes por cáncer.

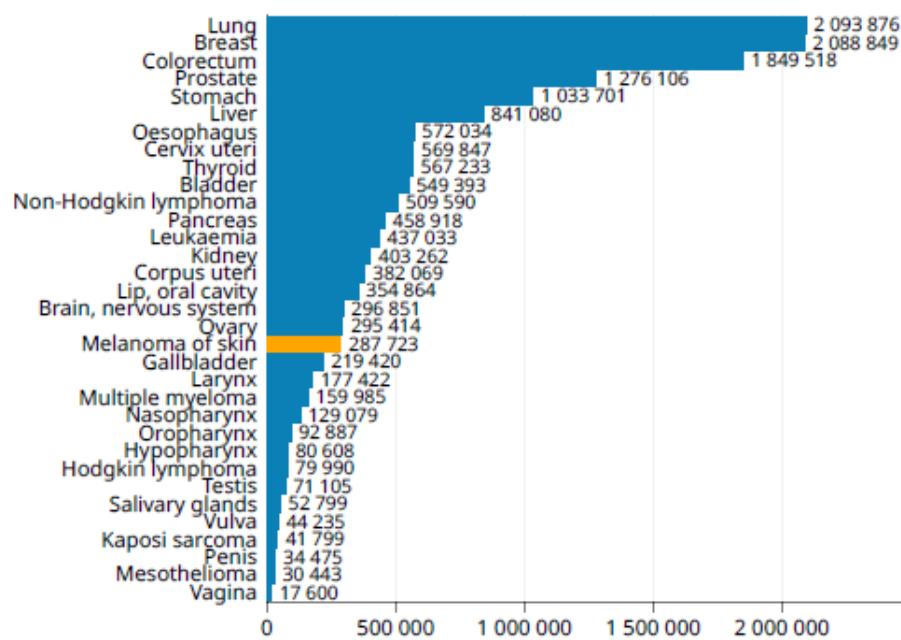


Estimación de la prevalencia de tumores en España para el año 2018 (población general) (prevalencia a los 5 años).

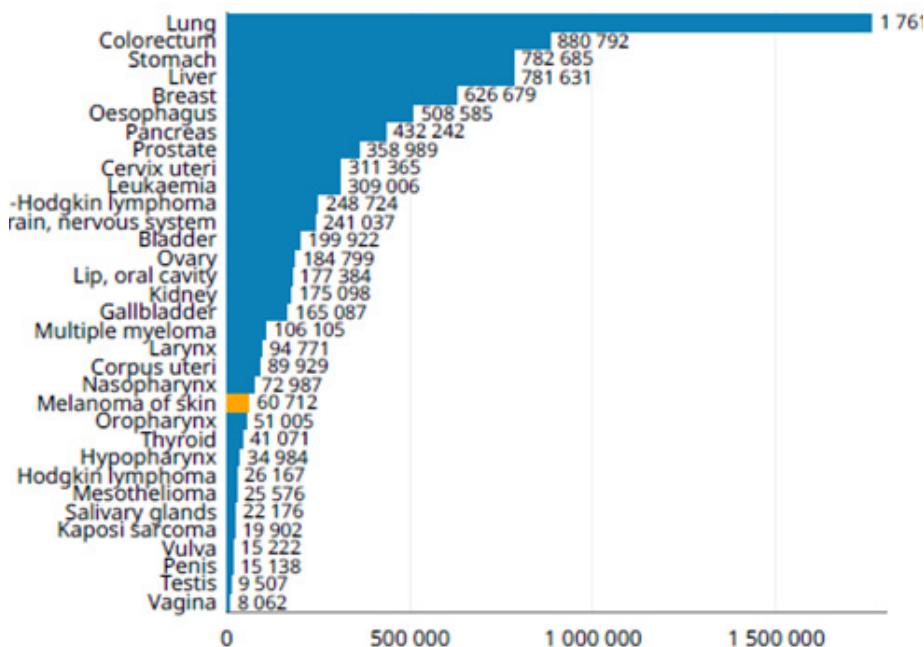
Aproximaciones a un modelo global de epidemiología: GLOBOCAN

El Global Cancer Observatory (GCO) es una plataforma web interactiva desarrollada por el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés), un órgano que forma parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Esta herramienta

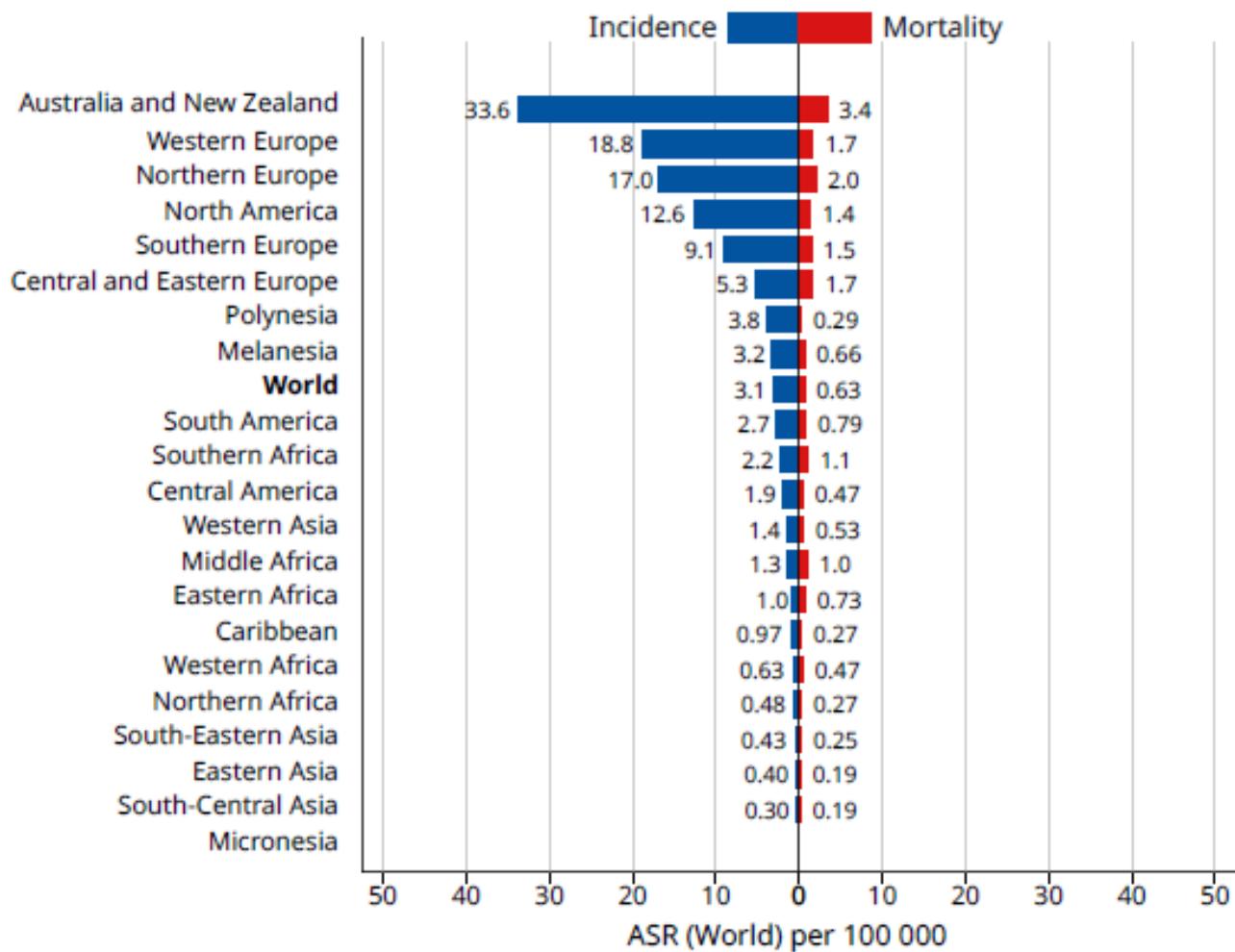
presenta estadísticas globales sobre el cáncer para informar el control y la investigación del cáncer. La plataforma se centra en la visualización de los indicadores para ilustrar la escala cambiante, el perfil epidemiológico y el impacto de la enfermedad en todo el mundo.



Number of new cases in 2018, both sexes, all ages



Number of deaths in 2018, both sexes, all ages



*Age standardized (World) incidence and mortality rates,
melanoma of skin*

Ejemplo:

El melanoma es el ejemplo más claro de cáncer en el que la detección temprana juega un factor crucial en la supervivencia, pues los pacientes con diagnóstico en los estadios más tempranos tienen una probabilidad de 100% de sobrevivir de su enfermedad, contrario a los pacientes que se detectan en estadios avanzados en los cuales el pronóstico es bastante pobre. En realidad, la supervivencia a cinco años en el estadio I es de 93%, diferente a la supervivencia del estadio IV, la cual es tan sólo de 11%.

Definición:

La **prevalecia** es la proporción de la población que está sujeta a esta enfermedad en un periodo o en un momento determinado e incluye a todas las personas que habiendo sido diagnosticadas de esta enfermedad en el pasado (reciente o lejano) están vivas, estén curadas o no. La prevalencia se encuentra determinada por la supervivencia, es decir, la prevalencia es más elevada en los tumores con mayor supervivencia, mientras que los tumores con supervivencia más corta podrían tener una menor prevalencia, aunque se diagnostiquen más frecuentemente.

La **mortalidad** es el número de fallecimientos ocurridos en un periodo concreto en una población determinada. Suele expresarse como el número de fallecimientos por año o como el número de fallecimientos por 100.000 personas por año.

Conclusión:

El melanoma es un tumor cuyo origen está en unas células en la piel llamadas melanocitos. No es el tumor cutáneo más frecuente sin embargo sí que es el que se asocia a una mayor mortalidad. Su incidencia está en aumento a nivel mundial, sobre todo en relación a la piel expuesta al Sol, ya sea por una exposición continuada (por ejemplo, personas que trabajan al aire libre en zonas de exposición solar, como el campo) o ya sea por exposiciones intermitentes (quemaduras solares en playa, piscina, o cualquier lugar cuando se toma el sol, por ejemplo).

1.2 Etiología y factores de riesgo

La identificación de los factores de riesgo para el desarrollo de melanoma es fundamental y permite optimizar la prevención primaria y el reconocimiento precoz. Se pueden dividir en factores del individuo, factores genéticos y factores ambientales.

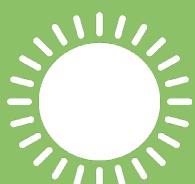
Principios básicos sobre la etiología y los factores de riesgo en melanoma

La causa del melanoma no está completamente comprendida, sin embargo hay un gran número de factores asociados con el melanoma, los cuales presentan una mayor o menor evidencia.

Historia familiar



Exposición solar prolongada



Piel clara que se quema con facilidad



Historia de quemaduras



Color de pelo rubio o pelirrojo



Cabina de bronceado



Historia de quemaduras



Color de pelo rubio o pelirrojo



Fuerte evidencia

Factores que dependen de la persona:

Historia personal previa de melanoma

El principal factor de riesgo para la aparición de un melanoma primario es la presencia de un melanoma previo ya que se estima que de 1% a 12% de los individuos que han presentado un melanoma desarrollarán un segundo melanoma primario. Este último dato no es válido para los melanomas acrales ni para los originados en las mucosas.

Melanoma familiar y otras afecciones hereditarias

Se sabe que los cambios, llamados mutaciones, en genes específicos como CDKN2A, CDK4, P53, y MITF pueden provocar melanomas, pero estos son poco frecuentes. Muy pocas familias con antecedentes de melanoma en realidad transmiten estas mutaciones genéticas de generación en generación. Los científicos están buscando otros genes y factores ambientales que podrían afectar el riesgo de una persona de desarrollar melanoma y otros cánceres. Las personas con afecciones genéticas hereditarias específicas, como xerodermia pigmentosa, retinoblastoma, síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de Werner, y ciertos síndromes de cánceres hereditarios de mama y ovario, tienen un mayor riesgo de desarrollar melanoma.

Piel clara y/o sensibilidad al sol

Las personas de tez clara, cabello rubio o colorado, ojos azules, y pecas tienen un mayor riesgo de desarrollar melanoma. Este riesgo también es más alto en las personas que tienden a quemarse la piel en vez de broncearse.

Historia familiar de melanoma

Alrededor del 10 % de las personas con melanoma tienen antecedentes familiares de la enfermedad. Si una persona tiene un familiar cercano (padres, hermanos, o hijos) al que le diagnosticaron melanoma, su riesgo de desarrollar melanoma es de 2 a 3 veces mayor que el riesgo promedio. Este riesgo aumenta si varios miembros de la familia que viven en lugares diferentes recibieron un diagnóstico de melanoma. Por lo tanto, se recomienda que los familiares cercanos de una persona con melanoma se examinen la piel en forma habitual.

Número de lunares y/o lunares displásicos

Las personas con muchos lunares o lunares inusuales, denominados nevos displásicos o lunares atípicos, presentan un mayor riesgo de desarrollar melanoma. Los nevos displásicos son lunares grandes que tienen forma y color irregulares.

Inmunodeficiencia o inmunosupresión

Las personas que tienen el sistema inmunitario debilitado o usan determinados medicamentos que inhiben la función inmunitaria corren un mayor riesgo de desarrollar cáncer de piel, incluido melanoma.

Ojos azules o verdes y pelo rubio o pelirrojo

Factores que dependen del ambiente y del estilo de vida:

Exposición al sol

La exposición a la radiación ultravioleta (UV) de los rayos del sol desempeña un papel importante en el desarrollo del cáncer de piel. Las personas que viven a grandes alturas o en áreas con luz solar intensa durante todo el año tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de piel. Las personas que pasan mucho tiempo al aire libre durante el mediodía también tienen mayor riesgo. Debe evitar el bronceado recreativo al aire libre para reducir el riesgo de cáncer de piel. El melanoma parece estar asociado más directamente con la exposición a la radiación ultravioleta B (UVB) del sol, pero la información más reciente indica que la radiación ultravioleta A (UVA) también puede influir en el desarrollo del melanoma y de otros tumores cutáneos. Mientras que la radiación UVB produce quemaduras solares y no penetra a través de las ventanas del automóvil u otros tipos de vidrio, la radiación UVA tiene la capacidad de atravesar el vidrio y puede causar envejecimiento y arrugas en la piel, además de cáncer de piel.

Localización geográfica

La radiación ultravioleta es mayor en las zonas geográficas más próximas al Ecuador. Esto indica que las personas de piel clara sufren más melanomas cuanto más cerca residen del Ecuador. También hay que tener en cuenta la manera en la que cada individuo se expone a la luz solar. El riesgo es mayor si se da una exposición intermitente frente a exposición continua, y quemaduras solares, especialmente en los primeros años de vida.

Débil evidencia

Factores que dependen de la persona:

Historia personal de cáncer de piel no melanoma

Alto nivel socioeconómico

Raza u origen étnico

Las tasas de melanoma son aproximadamente 20 veces más altas en las personas de raza blanca que en las personas de raza negra. Sin embargo, una persona de cualquier raza u origen étnico puede desarrollar melanoma.

Edad

La mediana de edad en que se diagnostica melanoma a las personas es un poco más de 50 años. La mediana es el punto intermedio, por lo tanto, alrededor de la mitad de las personas tienen menos de 50 años cuando se les diagnostica melanoma y aproximadamente la otra mitad tiene más de 50. El melanoma ocurre en adultos jóvenes con más frecuencia que muchos otros tipos de cáncer.

Sexo masculino

Inmunosupresión no farmacológica

Factores que dependen del ambiente y del estilo de vida:

Lámparas bronceadoras

Las personas que usan camas solares, salones de bronceado, o lámparas solares tienen un mayor riesgo de desarrollar todos los tipos de cáncer de piel. Se desaconseja en absoluto el uso de camas solares en interiores.

Obesidad

Definición:

Un **factor de riesgo** es todo aquello que aumenta la probabilidad de que una persona desarrolle cáncer. Si bien los factores de riesgo pueden influir en el desarrollo del cáncer, la mayoría no es una causa directa de esta enfermedad. Algunas personas con varios factores de riesgo nunca desarrollan cáncer, mientras que otras personas sin factores de riesgo conocidos desarrollan cáncer. Conocer los factores de riesgo y hablar con el médico al respecto puede ayudarlo a tomar decisiones más informadas sobre las opciones de estilo de vida y atención médica.

Conclusión:

Si bien epidemiológicamente se ha demostrado la importancia de la predisposición genética en el desarrollo del melanoma, también se ha contrastado que los factores ambientales tienen un papel muy relevante en su etiopatogenia, fundamentalmente las diferentes formas de exposición solar.

1.3 Histopatología y patogénesis

PRINCIPIOS BÁSICOS DE HISTOPATOLOGÍA EN MELANOMA

El método de referencia en el diagnóstico del melanoma continúa siendo el estudio histopatológico. La descripción histopatológica debe reportar información útil para poder establecer la estatificación, el tratamiento y el pronóstico adecuado del melanoma. Durante las primeras fases de la enfermedad, las células tumorales del melanoma están confinadas en la epidermis y, se denomina fase de extensión radial.

Fase de crecimiento radial

En esta fase, que puede durar meses o años, sólo sobreviven las células intraepidérmicas que invaden hasta la capa basal y espinosa de forma radial, de manera que la capacidad de metastatizar es teóricamente nula, y la extirpación quirúrgica sería curativa.

Fase de crecimiento vertical

Se produce la propagación de las células tumorales hacia la profundidad de la dermis reticular y tejido subcutáneo (Niveles III, IV y V de Clark). El tumor adquiere por tanto la capacidad de metastatizar.

Invasión ganglionar ordenada

Ganglio a ganglio, sin existir por lo general saltos. Los ganglios ilíacos, paráorticos y mediastínicos se consideran metastásicos.

Diseminación hematógena

Explica las metástasis en pulmón, hígado, cerebro... y otros órganos.

Sin embargo, tras estas fases iniciales puede iniciarse una fase de crecimiento de vertical en la cual es posible la extensión tanto regional como a distancia:

Nevus congénito o adquirido sin atipias.

Nevus displásico.

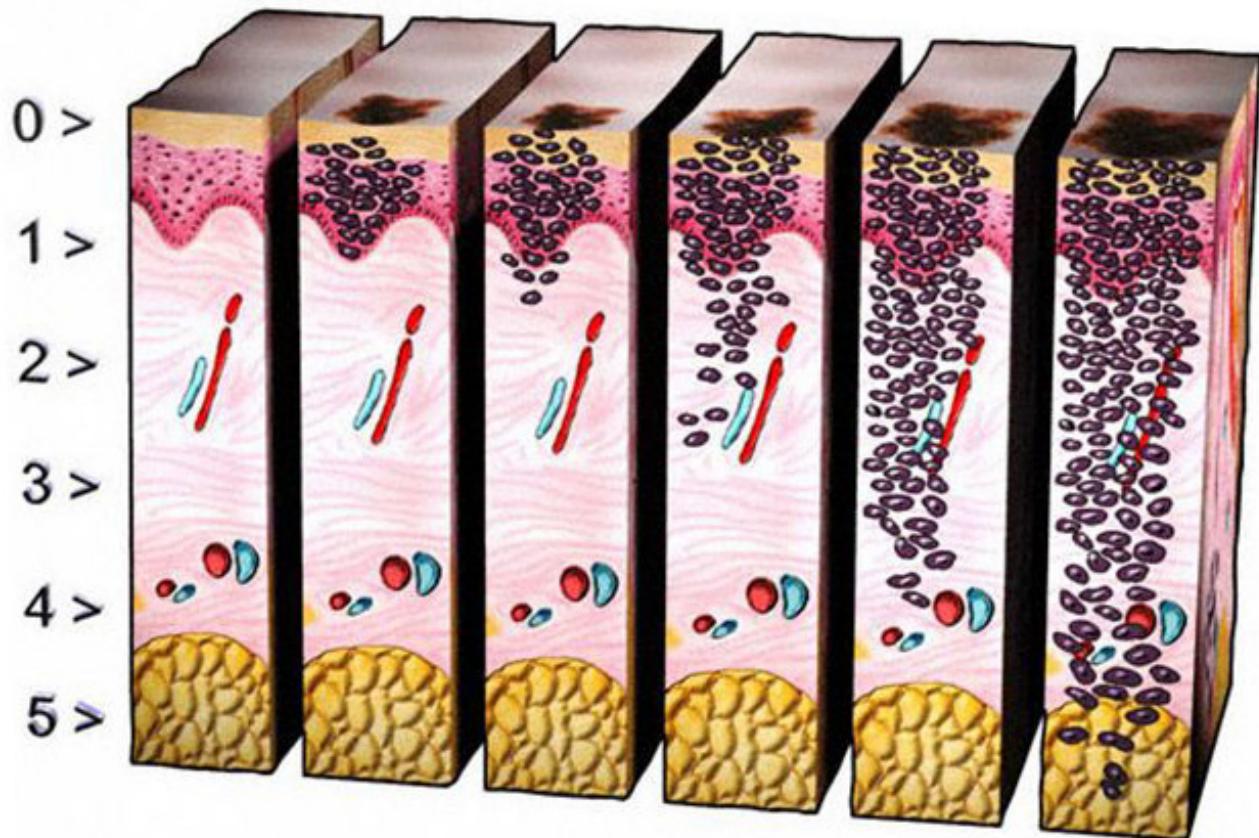
Melanoma sin capacidad invasiva.

Melanoma con capacidad invasiva.

Melanoma diseminado.

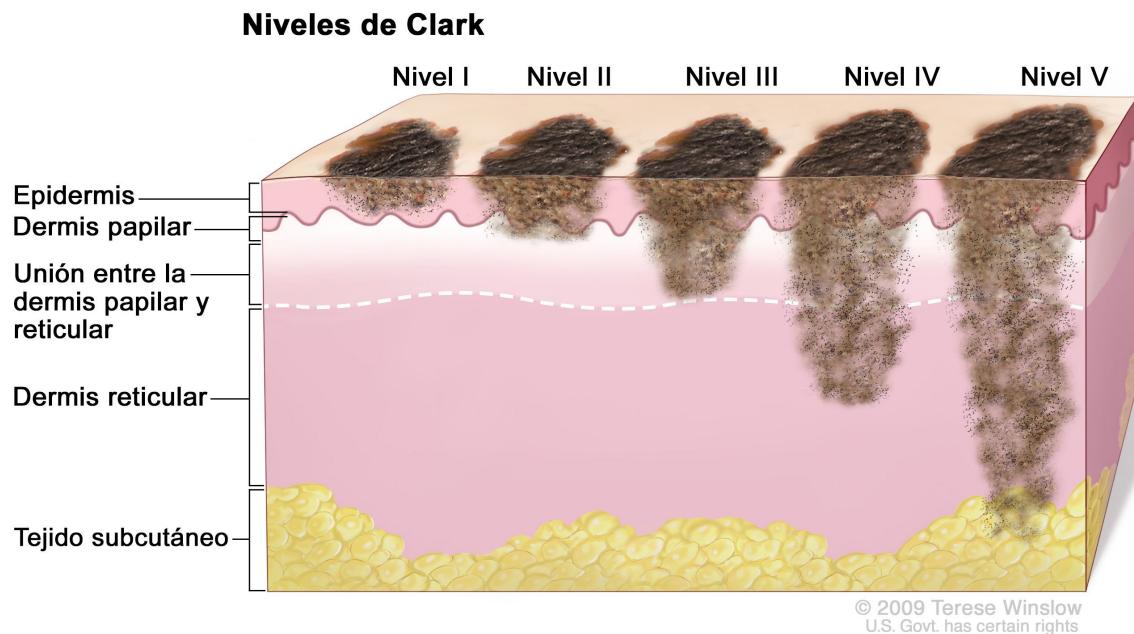
Dentro de los factores histológicos tenemos:

Índice de Breslow: es el que mejor predice la supervivencia del paciente, dicho índice marca la profundidad de invasión del tumor desde el estrato granuloso de la epidermis:



1. Menor a 1mm
2. 1-2 mm
3. 2-4 mm
4. Mayor a 4 mm

Niveles de invasión de Clark: su influencia en el pronóstico se ha visto desfasada por el índice de Breslow que resulta más exacto:



Nivel I: Epidérmico (melanoma in situ) – Supervivencia del 98% a 5 años.

Nivel II: Epidérmico, con invasión dérmica – Supervivencia del 96% a 5 años.

Nivel III: Afectación de la dermis papilar – Supervivencia del 94% a 5 años.

Nivel IV: Afectación de la dermis reticular – Supervivencia del 78% a 5 años.

Nivel V: Infiltración de grasa subcutánea – Supervivencia del 44% a 5 años.

Ulceración: Se considera un factor de mal pronóstico, con una supervivencia a 5 años menor del 5% cuando el diámetro de la úlcera es mayor a 6mm.

Actividad mitótica: Mide el grado de replicación de las células tumorales, por lo que cuando mayor actividad mitótica, el tumor crecerá más rápido y tendrá peor pronóstico.

Satelitosis microscópica: Nos indica que las células tumorales han infiltrado estructuras cercanas como vasos o la grasa, lo que empeora el pronóstico.

Infiltración vascular o linfática: Indica con certeza la capacidad de metastatización del tumor. Con frecuencia hay falsos positivos, por lo que su valor pronóstico es poco práctico.

Clark et al. describieron y propusieron la clasificación de los melanomas según su fase de crecimiento horizontal (radial) o vertical. En el momento del diagnóstico, el melanoma de extensión superficial, el lentigo maligno o el melanoma lenticinoso de las extremidades se pueden presentar en fase de crecimiento radial o vertical, mientras que el melanoma nodular, generalmente, se diagnostica en fase de crecimiento vertical. La medida del índice de Breslow se realiza con un calibrado, midiendo en forma vertical el grosor del melanoma, desde la capa granulosa de la epidermis hasta donde se observen células tumorales en profundidad. Si la epidermis está ulcerada, la medición debe realizarse desde la base de la úlcera y desde la capa granulosa y deben informarse las dos medidas. Los melanomas invaden la dermis papilar inicialmente, esto corresponde al nivel de Clark II. En este nivel, su capacidad de producir metástasis es mínima. En 40% a 50% de los melanomas los fenómenos de regresión se presentan en esta fase.

El fenómeno de regresión se observa al microscopio en tres etapas: la primera consiste en la destrucción de las células del melanoma por el infiltrado mononuclear que las rodea; la segunda consiste en la pérdida de los mononucleares y el inicio de fibroplasia, y la tercera es la fibrosis tumoral ya establecida; en las tres etapas es común la presencia de melanófagos. Esta regresión puede ser parcial, focal o multifocal y raramente es completa. Cuando el tumor invade por completo la dermis papilar y llega al límite de la dermis papilar/reticular, las células tienden a confluir y forman placas o nódulos o pequeños nidos celulares individuales. Este modelo histológico constituye el nivel de Clark III y marca el inicio de la fase de crecimiento vertical. La secuencia de invasión a la dermis reticular y a la hipodermis corresponde a los niveles de Clark IV y V.

El número de mitosis por mm² se debe estimar con un método de calibración estándar por patólogos entrenados. Se puede considerar de manera general que un mm² equivale de 3 a 10 campos de 40X.37 Diferentes estudios han demostrado que la respuesta inflamatoria del huésped se correlaciona con su pronóstico. Se pueden reportar tres tipos de respuesta: "ausente", cuando existe infiltración local alrededor del tumor pero sin infiltrar o traspasar el tumor; "débil", cuando se presenta infiltración escasa focal en la base y el interior del tumor e "intenso", si se presenta un infiltrado denso en toda la base y el interior del tumor.37,51 En una placa histológica se puede observar la aparición de nódulos conformados por células tumorales mayores de 0,05 mm en la dermis y la hipodermis, separados del tumor principal, que se denomina microsatelitosis.

APROXIMACIONES A LA PATOGÉNESIS DEL MELANOMA

El melanoma se produce como resultado de complejas interacciones de factores genéticos y ambientales. El riesgo individual para el desarrollo de este tumor está determinado por la presencia de mutaciones heredadas o polimorfismos en los genes asociados a melanoma y por la magnitud de la exposición solar aguda o crónica recibida a lo largo de la vida.

Los principales genes reconocidos en el melanoma son el CDKN2A y el CDK4, involucrados en el control del ciclo celular. Como se ha comentado previamente, en el 20% a 50% de los casos familiares de melanoma se encuentran mutaciones en CDKN2A. Los polimorfismos en el receptor MC1R, clave en la formación de melanina en respuesta a la radiación ultravioleta, también están asociados con incremento en el riesgo de melanoma. Se han encontrado mutaciones en PTEN, un gen involucrado en la inducción de proteínas supresoras del ciclo celular y de la apoptosis, en 30% a 60% de los melanomas no familiares.

TIPOS HISTOLÓGICOS DE MELANOMA

Los cuatro subtipos clásicos del melanoma cutáneo son en orden decreciente de frecuencia: melanoma de extensión superficial, melanoma nodular, lentigo maligno melanoma y melanoma lentiginoso acral. También existen numerosos subtipos menos frecuentes a nivel extracutáneo como son el melanoma de mucosas y el melanoma ocular.

Melanoma de extensión superficial

Es la variedad más común y supone alrededor del 70% de los melanomas cutáneos. La edad media en el momento del diagnóstico es de 44 años y tiene una evolución que oscila entre 1-5 años. Puede aparecer en cualquier zona del cuerpo, siendo más frecuente en el torso en los varones y en extremidades inferiores en las mujeres. Aproximadamente, un 50% de los pacientes tienen historia de nevus benigno en la zona. Se trata de una lesión de bordes asimétricos, irregulares y sobreelevados. Un dato característico de este tumor es la presencia de una coloración blanco grisáceo en el centro de la lesión.

Melanoma lentiginoso acral

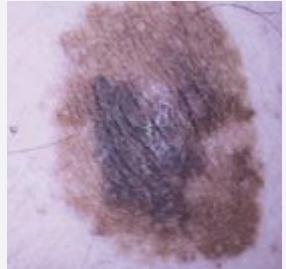
Es el menos frecuente, representando el 2-8% de los melanomas, aunque es la forma más frecuente en personas de raza negra o asiáticos. Se localiza especialmente en la palma de las manos, planta de los pies y región periungueal. Generalmente se observa en personas mayores, con una media de edad de 65 años. Es un tumor muy agresivo, con gran tendencia a metastatizar y una elevada mortalidad.

Melanoma nodular

Es el segundo tipo en frecuencia, representando el 10-15% de todos los casos de melanoma. También es la forma más agresiva y con mayor tendencia a metastatizar. Puede desarrollarse en cualquier zona del cuerpo, siendo más frecuente en el torso en los varones y en las piernas en las mujeres. Se da en edades comprendidas entre los 45-55 años. Aparece sobre la piel normal y con menor frecuencia sobre un nevus preexistente. Es una lesión hemisférica, sobreelevada, de color azul negruzco uniforme, marrón rojizo o negro grisáceo y rodeada de piel normal. Aunque en un 5% de los casos se consideran amelánicas, siempre existe alguna zona de color oscuro en su interior. Tiene un crecimiento muy rápido, sin fase de crecimiento radial, y por ello es invasivo desde el primer momento.

Lentigo maligno melanoma

También denominado lentigo de Hutchinson, es más frecuente en la cara y las zonas expuestas al sol en el anciano, en la séptima u octava décadas de la vida. Supone el 4-15% de todos los melanomas. Su lesión precursora, el lentigo maligno, es una mácula irregular y pigmentada heterocrómica que crece lentamente. Presenta una fase de crecimiento radial larga (de 5 a 15 años, o incluso más) y, cuando empieza la fase de crecimiento de vertical, la lesión se engrosa de forma característica y se transforma en placas sobreelevadas con pequeños nódulos. Por tanto, se habla de lentigo maligno cuando la lesión está limitada a la epidermis, y de lentigo melanoma maligno cuando se hace invasivo. El riesgo de transformación de un lentigo maligno en un melanoma infiltrante es muy variable, oscila entre un 2,2 y un 30%.

Tipo de melanoma	Frecuencia raza blanca	Área corporal preferente	Crecimiento radial	Factores ambientales predisponentes	Particularidades
 Extensión superficial	70%	Mujer: miembros inferiores Varón: espalda	SI	Exposición solar intermitente	Melanoma más frecuente
 nodular	10-15%	6°	Tronco, cabeza y cuello	Probable relación exposición solar	Los amelanocíticos se confunden con lesiones banales
 Sobre lentigo maligno (LLM)	5-10%	7°-8°	Cara	Exposición solar crónica	Muy lento crecimiento
 Lentiginoso acral	5-12%	7°	Palmas, plantas, subungueal	No relación con exposición solar	Tardan en ulcerarse progresivamente capa córnea 70% negros, 45% asiáticos

Los melanomas extracutáneos también se clasifican en diferentes grupos ya que se trata de una agrupación muy heterogénea de tumores con claras diferencias patogénicas. Se pueden clasificar en los siguientes grupos: melanoma ocular, de mucosas y de otros órganos.

Melanoma ocular

El melanoma de úvea es la neoplasia primaria más frecuente del ojo, con una alta incidencia de metástasis siendo muy frecuentes en el hígado. Se localizan con poca frecuencia en el iris (suponen un 8%) y fundamentalmente en cuerpo ciliar y coroides, siendo el 12 y 80% respectivamente.

Melanoma de mucosas

Tiene un pronóstico peor que el melanoma cutáneo, principalmente en relación con su diagnóstico tardío, ya que se localiza en zonas poco visibles. La mediana de edad en la presentación es la séptima década de vida, y es más frecuente en la mujer.

Clasificación de los melanomas extracutáneos

Melanoma ocular

Melanoma uveal o coroide

Melanoma del iris

Melanoma de la conjuntiva

Melanoma de la órbita

Melanoma de mucosas

Cabeza y cuello: cavidad oral, mucosa nasosinusal y faringe/laringe

Tráquea, bronquios y pulmón

Tubo digestivo

Anorrectal

Genitourinario

Melanoma de otros órganos y tejidos

Melanoma meníngeo

Definición:

Índice de Breslow

Medida de la profundidad hasta la que creció un melanoma en la piel. El grosor del tumor (profundidad) habitualmente se mide desde el tope del tumor hasta las células tumorales más profundas. Si el tumor tiene úlceras (la piel está rota), se mide desde la base de la úlcera hasta las células tumorales más profundas. El grosor de Breslow se usa para ayudar a determinar el estadio del cáncer ya que los tumores más gruesos se relacionan con tasas de supervivencia más bajas.

Conclusión:

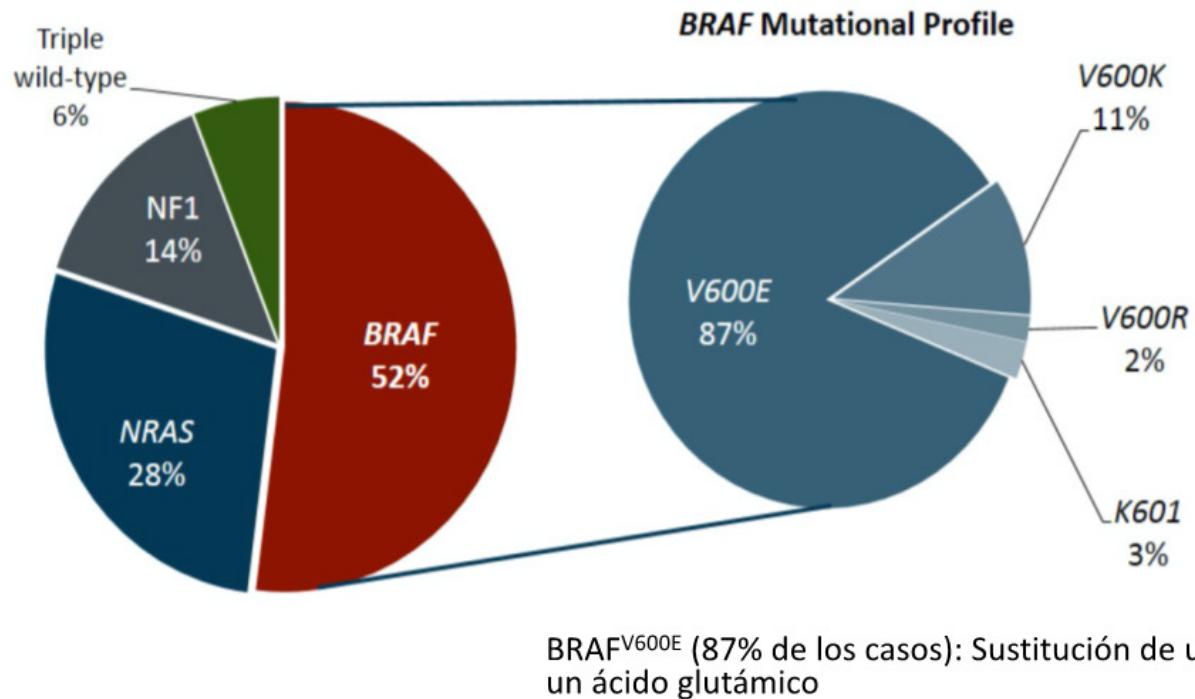
El método de referencia en el diagnóstico del melanoma continúa siendo el estudio histopatológico de la lesión sospechosa. La descripción histopatológica debe reportar información útil para poder establecer la estatificación, el tratamiento y el pronóstico adecuado del melanoma, especialmente el índice de Breslow y la presencia o no de ulceración en la muestra analizada.

1.4 Biología molecular y melanoma familiar

PRINCIPIOS BÁSICOS DE BIOLOGÍA MOLECULAR EN MELANOMA

En la proliferación y transformación maligna de los melanocitos se han involucrado mutaciones activadoras de los oncogenes N-RAS y BRAF, que inducen la activación no controlada de las cinasas de proteínas activadas por mitógenos (MAP cinasas) que conllevan a la prolife-

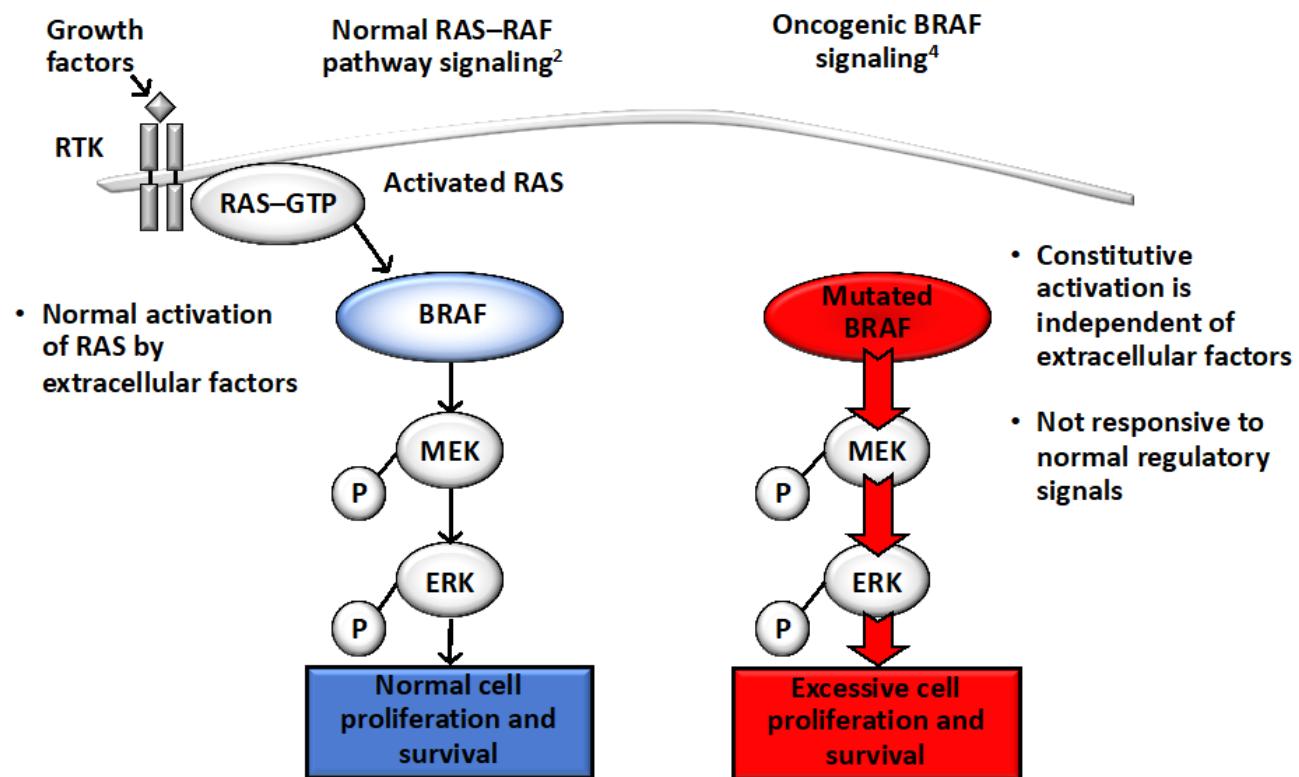
ración y senescencia celular. Las mutaciones N-RAS se han detectado en 15% a 20% de los pacientes con melanoma; por el contrario, la mutación del gen BRAF se encuentra presente en 50% de todos los melanomas y hasta en 80% de los melanomas no inducidos por daño solar.



Perfil de mutaciones en el melanoma

La mutación de BRAF parece ser un evento adquirido, que ocurre inicialmente en los melanomas invasivos e induce la expansión clonal y la progresión tumoral. Sin embargo, la mutación de BRAF no es un evento decisivo en el desarrollo del cáncer, sino que facilita la transformación maligna mediante la adquisición de estímulos oncogénicos sucesivos. Esto explica por qué las mutaciones de BRAF son tan frecuentes en nevus melanocíticos (70-80%), en melanomas en fase de crecimiento vertical o metastásicos (40-50%) Y sin embargo son infrecuentes en melanomas en fase de crecimiento radial o *in situ* (6-10%). Cuando se desarrollan mutaciones de BRAF en melanomas invasivos, estas inducen la activación de MEK, y subsecuentemente la de ERK, dando lugar a la oncogénesis a través de la promoción del crecimiento celular y la inactivación de la apoptosis. Las mutaciones más frecuentemente observadas

en el gen BRAF son la V600E (40-60%) y la V600K (20%), y son mucho más raras las V600D, V600E2, V600R, V600A, V600G y K601E. Las mutaciones o aberraciones genómicas están presentes en la mayoría de los melanomas, lo que puede conducir a la activación de la vía MAPK. Teniendo en cuenta que aproximadamente la mitad de los melanomas presentan una mutación activadora en BRAF y que esta mutación parece un evento precoz en el desarrollo del tumor y ha permitido el desarrollo de fármacos que inhiben específicamente esta proteína mutada, podemos explicar la necesidad de su determinación en la práctica clínica diaria. Los melanomas que se originan en las mucosas, regiones acrales y en la piel crónicamente expuesta al sol no suelen presentar mutaciones en BRAF. Sin embargo, pueden albergar mutaciones (10%) y/o amplificaciones (25%) del gen KIT.

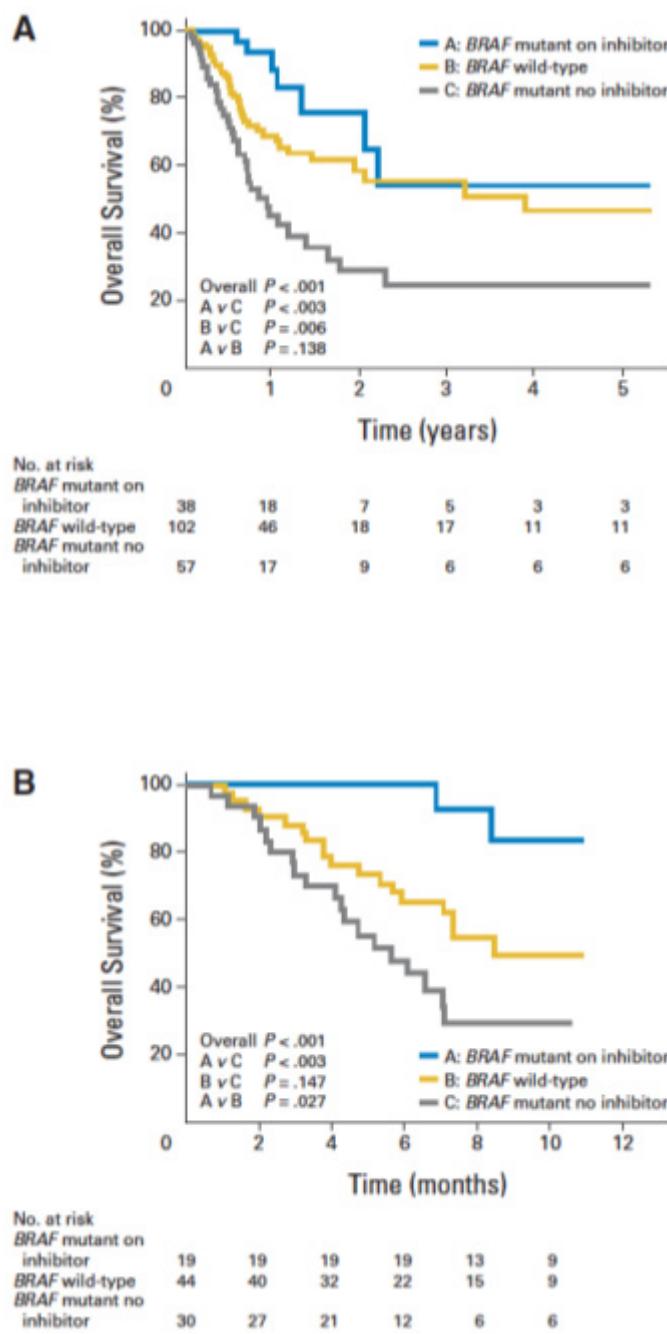


RTK = receptor tyrosine kinase; GTP = guanosine triphosphate; ERK = extracellular signal-related kinase; MEK = MAP (mitogen-activated protein).

2. Garnett MJ, et al. *Cancer Cell* 2004;6:313–9.
4. Wan PTC, et al. *Cell* 2004;116:855–67.

Vía de la MAP Cinasa

Previo a la aparición de las nuevas terapias en melanoma, BRAF se ha asociado a un mal pronóstico en los pacientes portadores de dicha mutación. Con la aparición de la inmunoterapia y la terapia dirigida, a día de hoy se considera que el pronóstico de los pacientes BRAF mutados y WT no es significativo al revertir dichos tratamientos el peor pronóstico inicial de los pacientes BRAF mutados.



KIT es un receptor transmembrana con actividad tirosina quinasa. La unión con su ligando, el factor de células madre (stem cell factor, SCF), induce la dimerización y la autofosforilación del receptor, que da lugar a la activación de las vías de señalización de MAPK y PI3K-proteína quinasa B (AKT) que median la supervivencia y la proliferación celular. Dada la actividad de los inhibidores de KIT, como imatinib y sunitinib en el tratamiento de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST), se ha desarrollado una estrategia similar en melanoma portadores de mutación de KIT. Sin embargo, el tipo de mutaciones y la frecuencia con la que se detectan en los exones es diferente. Además, el número aumentado de copias de KIT que se ha observado en estos melanomas es un evento raro en los GIST, lo que anticipa que la actividad clínica de estos agentes en los pacientes con melanoma con el gen KIT mutado sea inferior.

MELANOMA FAMILIAR

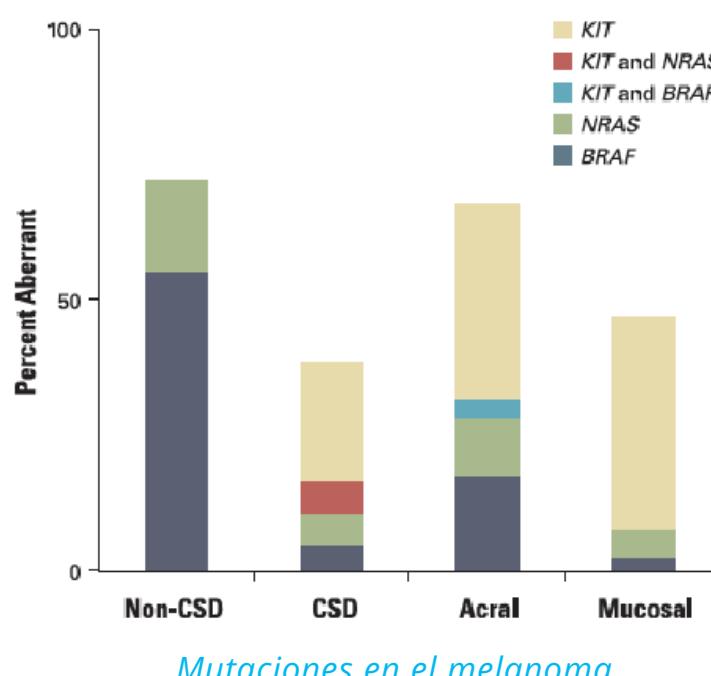
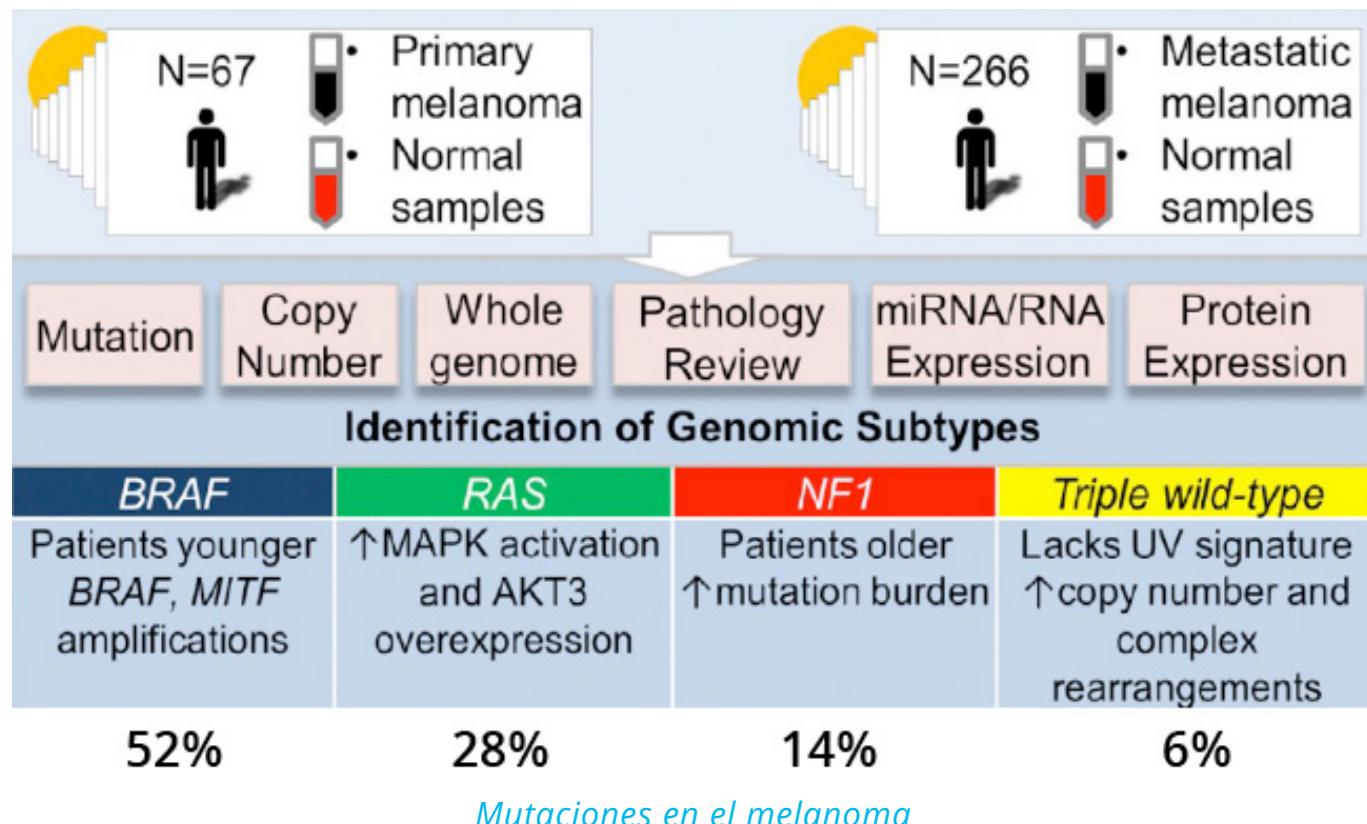
El riesgo de padecer la enfermedad es ocho veces superior al de la población general si hay un familiar de primer grado afectado. Se calcula que el 10% de los pacientes con melanoma tienen algún antecedente familiar.

El llamado síndrome de melanoma familiar es muy poco frecuente, pero está bien caracterizado. El pronóstico y la histología son similares a los casos esporádicos de melanoma, pero en los casos familiares parece existir una tendencia a la aparición temprana, escaso grosor y desarrollo de múltiples primarios. Los melanomas de estas personas suelen ser más superficiales que los de la población general y, por tanto, tienen mejor pronóstico. Puede asociarse a la aparición de un cáncer de páncreas y al astrocitoma.

MÓDULO 1 Epidemiología

La anomalía genética más frecuente en estas familias es una mutación en p16 (CDKN2A) un 20% y la segunda en frecuencia es la mutación en CDK4. Se cree que hay otro gen de predisposición al melanoma en el locus 1p36, y parece que también podría estar involucrado p19, en el denominado síndrome de melanoma- astrocitoma. El gen CDKN2A se

encuentra en el locus 9p21 y codifica la proteína p16. Esta proteína inhibe CDK4 y CDK6, dos cinasas dependientes de ciclinas que tienen como función mantener el ciclo celular. La función normal de p16 sería detener el ciclo en caso de que apareciera una anomalía genética y por tanto la mutación en su gen permitiría la proliferación de células aberrantes.



Definición:

Prueba genética de BRAF en melanoma

Busca un cambio, conocido como mutación, en un gen llamado BRAF, quien a su vez produce una proteína que ayuda a controlar la reproducción celular.

Conclusión:

El melanoma es un tumor que tiene una gran complejidad molecular, siendo el tumor, o uno de los tumores, con mayor proporción de mutaciones. Estudiar algunas de estas mutaciones es importante a la hora de establecer estrategias de tratamiento, siendo sin lugar a dudas hoy en día fundamental el estudio de la presencia o ausencia de mutaciones en el **oncogen BRAF**, sobre todo cuando el melanoma se presenta con metástasis (ya sea en ganglios, ya sea en otros órganos).

1.5 Prevención y screening

PRINCIPIOS BÁSICOS DE PREVENCIÓN DEL MELANOMA

PREVENCIÓN PRIMARIA

Reducimos el riesgo disminuyendo la exposición a UV: evitar la exposición solar o artificial (camas bronceadoras) brusca, intensa y directa, sobre todo entre las 11-16 horas, con el objetivo de evitar las quemaduras. Evitar la exposición solar directa en la infancia, ya que, es en esta etapa cuando el sol tiene más influencia en aumentar el riesgo de cáncer de piel a lo largo de la vida.

Usar factor de protección alto, y que proteja frente a UVA y UVB. Surten efecto a la media hora de su aplicación, por lo que habría que ponerla treinta minutos antes de la exposición y repetir a las dos horas. No estamos protegidos en la sombra, ya que los UV se reflejan, por lo que también se puede provocar quemaduras solares. Y hay que tener también cuidado en los días nublados, porque, a pesar de no notar calor en la piel (efecto causado por la radiación infrarroja), sí que pueden pasar los rayos UV.

Ropa: usar camisetas, mejor oscuras, tejido tramado o con protección UV certificada. Usar gafas de sol con protección UV garantizadas, y sombreros de ala ancha.

Radiación solar

Las medidas de prevención primaria van dirigidas fundamentalmente hacia los factores ambientales o externos, y muy especialmente hacia la exposición solar, por lo que la fotoprotección es la base primordial de este tipo de prevención. Existen dos tipos fundamentales de exposición solar:

La **exposición solar intermitente** es aquella que está originada por exposiciones relativamente intensas durante actividades de ocio, como deportes al aire libre o durante las vacaciones en zonas soleadas.

La **exposición solar crónica** indica un patrón continuo de exposición solar y suele hacer referencia a la exposición solar ocupacional.

Las quemaduras solares se caracterizan por una respuesta inflamatoria inducida por una exposición solar aguda a la radiación solar intensa. Se consideran exposiciones solares intensas aquellas que producen ampollas o dolor en la piel al menos 48 horas. El riesgo de padecer un melanoma ha sido determinado en un metaanálisis que demuestra como la exposición solar intermitente, junto con antecedentes de quemaduras solares, desempeñan un papel considerable como factores de riesgo para el desarrollo del melanoma:

La forma de exposición solar parece tener relación con la variedad clínicopatológica de melanoma; así, la exposición solar intermitente o las quemaduras solares parecen predisponer más a padecer un melanoma de extensión superficial o un melanoma nodular, mientras que la exposición acumulada podría predisponer más a la forma de lentigo maligno melanoma.

El melanoma lentiginoso acral no parece estar relacionado con la exposición solar.

Las mutaciones en el gen BRAF ocurren especialmente en melanomas que aparecen en áreas de exposición solar intermitente y son raras en melanomas que aparecen en zonas de exposición crónica, como en la cara, o en zonas de exposición muy reducida, como en las palmas, plantas y mucosas.

El aumento de riesgo de aparición de melanoma en relación con la latitud y grado de sensibilidad a la exposición solar confirman que mediante una reducción de ésta conseguiremos una disminución de la incidencia del tumor. Dicha incidencia en las personas de raza blanca se relaciona directamente con la exposición solar, especialmente en fases precoces de la vida, y depende en gran medida de la latitud. La exposición solar más perniciosa es la efectuada de modo intermitente y en regiones cercanas al ecuador.

La radiación solar está constituida fundamentalmente por tres tipos de radiación: radiación infrarroja (56%), radiación visible (39%) y radiación ultravioleta (5%). Esta última comprende tres rangos de longitud de onda:

UVC: esta radiación es filtrada por la capa de ozono en la estratosfera y no llega a la tierra.

UVB: comprende solamente el 3,5 % de la radiación ultravioleta.

UVA: supone el 96,5% de la radiación ultravioleta.



Conoce cómo funciona el sol

La cantidad de radiación solar que alcanza la superficie terrestre, tanto UVB como UVA, depende de diferentes factores ambientales como la latitud (mayor irradiación en zonas próximas al ecuador), altitud (mayor irradiación en las zonas de mayor altura), de la estación del año (mayor irradiación durante los meses de verano), de la hora del día (mayor intensidad de irradiación entre las 10:00 y las 16:00 horas), de la nubosidad y de la capa de ozono.

Fotoprotección

Evitar o reducir la exposición a radiación ultravioleta, fundamentalmente con el empleo de fotoprotectores, constituye uno de los pilares en la prevención del melanoma. Las medidas de fotoprotección y el uso de cremas para reducir la quemadura solar son fundamentales en

Existen dos tipos de fotoprotección que no son incompatibles entre sí y que se complementan:

Medidas de protección física (sombreros y ropas).

Los fotoprotectores propiamente dichos. Los fotoprotectores tópicos aplicados sobre la piel actúan absorbiendo y dispersando la radiación ultravioleta. Entre ellos podemos distinguir dos tipos: los filtros físicos o inorgánicos y los filtros químicos u orgánicos:

- Los filtros físicos actúan como barrera física y filtrando el 99% de la luz visible y ultravioleta. Se utilizan principalmente para zonas muy sensibles y en condiciones ambientales con gran intensidad de radiación solar, como la exposición en la playa o en la nieve; su espectro de acción es más amplio que los filtros químicos y provocan menos reacciones irritantes o alérgicas, pero tienen el inconveniente de que son poco estéticos y pueden manchar la ropa. Los más utilizados son el dióxido de titanio y el óxido de cinc; otros son el carbonato de calcio, el carbonato de magnesio y el óxido de magnesio.
- Los filtros químicos filtran y disminuyen la radiación que llega a la piel por absorción. Aunque no son opacos, resultan prácticamente inapreciables tras su aplicación, por lo que son mucho más aceptados desde el punto de vista cosmético. Los más utilizados son: los filtros UVB (ácido paraaminobenzoico-PABA, salicilatos, ácido cinámico) y los UVA (benzofenonas, antranilatos).

La eficacia de los fotoprotectores frente a la radiación ultravioleta se mide principalmente con el FPS:

- Protección baja (FPS 6-14).
- Protección media (FPS 15-29).
- Protección alta (FPS 30-59).
- Protección muy alta (FPS ≥ 60 , en el envase 50 +).

la prevención de este tumor. La protección física con ropa adecuada, tanto en niños como adultos, ha sido eficaz para reducir el número de nevus en los primeros y el de melanomas en los segundos.

PREVENCIÓN SECUNDARIA

Se basa en los programas de cribado, y podemos considerar:

Programas de detección masiva

Que abarca un amplio segmento de la población.

Programas de detección en individuos de alto riesgo

Donde la frecuencia del melanoma puede ser elevada; constituyen el método más eficaz de detección sistemática. Aquí se incluirían personas con fototipo claro, antecedentes de quemaduras solares y nevus múltiples.

Los métodos de actuación para facilitar la detección precoz incluyen, identificar poblaciones de alto riesgo, formar a los profesionales sanitarios, principalmente a los médicos de atención primaria, y aumentar los conocimientos de la población general sobre los factores de riesgo.

Autoexploración:

Es fundamental conocer los signos de sospecha, para poder asegurar un tratamiento precoz. La autoexploración ha de ser metódica, revisando todas las partes del cuerpo, sin olvidar cuero cabelludo, labios, palmas, plantas, espacios entre los dedos y genitales. La mayor rentabilidad diagnóstica se alcanza con tres reglas que deberían enseñarse en las campañas de prevención de melanoma aisladamente o complementando a la clásica regla ABCD:

- 1 Conocimiento de lesiones por imágenes.
- 2 Explorar a los pacientes teniendo en cuenta el concepto del patito feo, es decir, insistir en aquellas lesiones diferentes morfológicamente de un grupo de múltiples lesiones más o menos parecidas.
- 3 Incidir en el esfuerzo por reconocer los cambios sobre las imágenes.

Existen unas normas establecidas sobre la técnica de autoexploración de los lunares cutáneos:

- El momento ideal de realizarla es después de la ducha.
- Se utilizará un espejo de cuerpo entero y un espejo de mano.
- Se examinará el cuerpo de frente y de espaldas al espejo y después, levantando los brazos, examinaremos el lado derecho y el izquierdo.
- Posteriormente se examinarán los brazos, antebrazos y palmas de las manos.
- Después examinaremos la parte posterior de piernas y pies, incluyendo plantas y espacios interdigitales.
- Con la ayuda del espejo de mano exploraremos la parte posterior del cuello y cuero cabelludo, apartando el cabello, y por último la zona lumbar de la espalda, nalgas y genitales.

Signos de alarma

Las campañas de información a la población general se basan en los principales signos de alarma que deben tenerse en cuenta al observar una lesión pigmentada. Existen dos métodos: los Criterios ABCDE y la Lista de los 7 puntos de Glasgow.

Criterios ABCDE

- A Asimetría (una mitad es diferente a la otra)
- B Bordes irregulares (festoneados o mal delimitados)
- C Color no homogéneo (policromo, variado en diferentes áreas)
- D Diámetro (superior a 6 mm)
- E Evolución (cambio de tamaño, forma, color o aparición de otros signos o síntomas: inflamación, prurito, sangrado)

A		ASIMETRÍA: las dos mitades del lunar no encajan
B		BORDES: los bordes son irregulares o desiguales
C		COLOR: se presentan múltiples manchas que cambian (negras, marrones, rojas, bronceadas, azules o rosas)
D		DIÁMETRO: mayor de 6 mm
E		EVOLUCIÓN: cambios en el aspecto y los síntomas, como sangrado, supuración o picor

Los 7 puntos de Glasgow

Consta de siete criterios, 3 mayores (criterios 1 a 3) a los que se asigna un valor de 2 puntos y 4 menores (criterios 4 a 7) a los que se asigna un valor de 1 punto. Se considera una lesión sospechosa de malignidad si tiene 3 o más puntos.

Criterios mayores:

- 1 Cambio de tamaño
- 2 Cambio de forma
- 3 Cambio de color
- 4 Diámetro superior a 6 mm
- 5 Inflamación
- 6 Sangrado
- 7 Cambios de sensibilidad (prurito, dolor)

Otras técnicas de seguimiento

Seguimiento fotográfico

En los pacientes que presentan muchos nevus, y algunos de ellos atípicos, resulta a veces difícil identificar precozmente un melanoma, por lo que resulta muy útil en estos casos realizar un seguimiento fotográfico periódico que nos permitirá detectar cambios en las lesiones por sutiles que sean en cuanto a cambio de tamaño, forma o color, así como la aparición de lesiones nuevas. Dicho seguimiento puede también evitar en ocasiones la realización de una biopsia innecesaria de lesiones que puedan tener algún signo de sospecha, pero que evolutivamente se comprueba que se mantienen estables.

Dermatoscopia

Es a día de hoy una herramienta esencial para el dermatólogo en el diagnóstico precoz del melanoma.

Mapeo corporal

Podemos almacenar en un soporte informático las imágenes clínicas y dermatoscópicas de los lunares, lo que permite una valoración mucho más objetiva, y más práctica y cómoda que las clásicas fotografías, a los 6 meses o al año en las revisiones periódicas.

Microscopía confocal

Es un método diagnóstico innovador por medio del que puede hacerse una evaluación *in vivo*, con resolución cuasihistológica de los estratos más superficiales de la piel. Este procedimiento nos permite obtener imágenes en tiempo real incluso de procesos dinámicos, como el flujo de eritrocitos en capilares cutáneos. Su mayor importancia la ha tomado en la diferenciación de lesiones melanocíticas con alto potencial de malignidad y en el ámbito de la investigación.

APROXIMACIONES AL SCREENING EN MELANOMA

Tras la realización de una historia clínica completa y una exploración cutánea exhaustiva de los pacientes basándonos en los criterios anteriormente descritos, podremos clasificarlos en tres grupos de riesgo: alto, medio y bajo.

Bajo

Paciente con antecedente personal de melanoma o con un familiar de primer grado con melanoma y que no tenga ninguna de estas características: más de 50 nevus, presencia de nevus atípicos, presencia de daño actínico y fototipos I o II. La periodicidad de la visita clínica es anual.

Medio

Paciente con antecedente personal de melanoma o con un familiar de primer grado con melanoma y que tenga alguna de las características del grupo anterior, así como pacientes de 50-100 nevus. La periodicidad de la visita clínica es cada 6 meses.

Alto

Paciente que presenten alguna de las siguientes características: más de 100 nevus, múltiples nevus atípicos. La periodicidad de la visita clínica es cada 3-4 meses.

En todos los casos en que existan factores de riesgo más o menos elevados se recomienda adoptar una serie de medidas mínimas:

Información a los pacientes sobre las medidas adecuadas de fotoprotección según sus características individuales.

Adiestramiento a los enfermos para realizar la autoexploración cutánea con una periodicidad mensual; ello incluye el conocimiento de los signos de alarma descritos anteriormente.

Control dermatológico con sistema informático de dermatoscopia digital siempre que sea posible y comprobación de cualquier variación en las lesiones.

Si el punto anterior no es posible, se aconseja la realización de fotografías corporales, guardadas en el historial clínico, para el control por parte del personal sanitario en las visitas de vigilancia correspondientes, y copia a disposición del paciente como ayuda para la autoexploración.

Al menos utilización de un dermatoscopio manual durante el examen cutáneo.

Grupos de riesgo	Tipos de pacientes	Periodicidad de la visita clínica
Bajo	<p>Antecedente personal de melanoma o con un familiar de primer grado con melanoma y que no tenga ninguna de estas características:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Más de 50 nevus • Presencia de nevus atípicos • Presencia de daño actínico • Fototipos I o II 	Anual
Medio	<p>Antecedente personal de melanoma o con un familiar de primer grado con melanoma y que tenga alguna de las características del grupo anterior, así como pacientes con 50-100 nevus.</p>	Cada 6 meses
Alto	<p>Pacientes con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Más de 100 nevus. • Múltiples nevus atípicos 	Cada 3-4 meses

Definición:

Entendemos por **detección precoz de la enfermedad** la que se produce en una fase previa a la que se daría en la práctica clínica habitual en Oncología, es decir, cuando el enfermo consulta al médico al advertir una lesión localmente avanzada.

La **prevención primaria**: evita la adquisición de la enfermedad (vacunación, eliminación y control de riesgos ambientales, educación sanitaria, etc.). La **prevención secundaria**: va encaminada a detectar la enfermedad en estadios precoces en los que el establecimiento de medidas adecuadas puede impedir su progresión.

Conclusión:

Es preciso resaltar la importancia de las medidas preventivas tanto primarias, eliminando factores de riesgo posibles, como secundarias, detección precoz, en las que intervienen profesionales sanitarios diversos, así como destacar las medidas al alcance de la población en general como, por ejemplo, la autoexploración.

ideas clave



El melanoma es un tumor cuyo origen está en unas células llamadas melanocitos. Estas células producen la melanina, que es el pigmento que da color a nuestra piel y que permite protegerla de los rayos ultravioleta.

En España se diagnostican al año unos 6.179 casos nuevos al año de melanoma de piel. Es uno de los tumores que más está aumentando en incidencia en occidente, debido probablemente a los hábitos de exposición solar y quizás también a una mayor concienciación de la población que consulta más a sus dermatólogos ante aparición de lesiones en la piel.

La gran mayoría de melanomas suceden en la piel expuesta al sol, ya sea por una exposición continuada (por ejemplo, personas que trabajan al aire libre en zonas de exposición solar, como el campo) o ya sea por exposiciones intermitentes (quemaduras solares en playa, piscina, o cualquier lugar cuando se toma el sol, por ejemplo). Hay también un mayor riesgo de melanoma en las personas que usan cabinas de rayos UVA artificiales.

Existe una regla sencilla, el ABCDE, que resume las características de sospecha de una lesión cutánea pigmentada:

- A** Asimetría. La lesión NO es redondeada.
- B** Bordes. Los bordes son irregulares.
- C** Color. La lesión presenta distintos colores, no homogéneos.
- D** Diámetro. El tamaño de la lesión es mayor de 6 mm.
- E** Evolución. Cualquiera de las características anteriores ha presentado cambios en el tiempo.

Aproximadamente un 7% de los casos de melanoma tienen algún criterio de riesgo familiar, pero esto no significa que todos esos casos tengan un factor hereditario, ya que conocemos en torno a un 20-25% de las causas genéticas que están detrás de los casos que tienen factores de riesgo hereditario, que son:

- Múltiples casos en la familia, sobre todo relacionados en primer grado (padres, hijos, hermanos).
- Múltiples melanomas en un mismo individuo.
- Asociación a otros tumores, tales como el cáncer de páncreas.

ideas clave



Los genes que habitualmente se estudian en personas con estas características son:

- CDKN2A: relacionado con melanoma y en algunos casos con cáncer de páncreas.
- CDK4: relacionado con melanomas (más raro encontrar mutaciones en este gen).
- M1CR: relacionado con la pigmentación cutánea, sus mutaciones son factor de riesgo y aumentan el riesgo en personas que además tienen mutaciones en CDKN2A.
- El melanoma es un tumor que tiene una gran complejidad molecular, siendo el tumor, o uno de los tumores, con mayor proporción de mutaciones. Estudiar algunas de estas mutaciones es importante a la hora de establecer estrategias de tratamiento, siendo sin lugar a dudas hoy en día fundamental el estudio de la presencia o ausencia de mutaciones en el oncogen BRAF, sobre todo cuando el melanoma se presenta con metástasis (ya sea en ganglios, ya sea en otros órganos). Esta mutación se estudia en el tumor (no en el paciente), y puede ser realizada en el tumor primario o en alguna metástasis si la hubiera. Entre un 40-50% de los pacientes tienen en su melanoma mutación en BRAF, siendo la más frecuente la mutación BRAF V600E, seguida de la BRAF V600K, las cuales son detectadas por la inmensa mayoría de equipos dedicados a este diagnóstico molecular. Si bien la presencia de esta mutación estaba asociada a quizá un peor pronóstico, la importancia de conocer la misma es, como se verá más adelante, saber si en determinadas circunstancias en las que hay metástasis el paciente se puede beneficiar o no de un tratamiento específico.

MÓDULO 2

Diagnóstico, tratamiento y seguimiento del melanoma localizado y de alto riesgo



Para el correcto abordaje del melanoma es vital el rápido diagnóstico ya que la detección temprana del melanoma maligno sigue siendo el factor clave en la reducción de mortalidad por este tipo de cáncer. En este módulo repasaremos las claves para un diagnóstico precoz del melanoma, las diferentes técnicas quirúrgicas y sus peculiaridades (márgenes de seguridad, técnica del ganglio centinela y necesidad de linfadenectomía) y las diferentes opciones de tratamiento adyuvante que puede ayudar a eliminar cualquier célula cancerígena remanente, y minimizar el riesgo de que vuelva a aparecer la enfermedad. Esto puede consistir en el uso nuevas terapias como

la inmunoterapia basada en agentes anti-PD1 o bien la terapia dirigida para aquellos pacientes portadores de una mutación en BRAF, con la combinación de agentes inhibidores de BRAF y MEK. Finalmente abordaremos la importancia de un seguimiento estrecho en melanoma de alto riesgo ya que tiene un papel clave en el pronóstico de la enfermedad, no solo porque la resección quirúrgica de enfermedad oligo-metastásica tiene su indicación curativa, sino también por la reciente incorporación de nuevos tratamientos médicos activos en melanoma metastático.

Objetivos específicos:

Conocer los signos y síntomas que pueden llevar a un diagnóstico rápido en melanoma localizado.

Abordar un correcto estadiaje, así como el pronóstico de los pacientes afectos de melanoma.

Estadificación y conocer su valor pronóstico de los diferentes estadios en melanoma.

Evaluar y conocer las técnicas quirúrgicas en melanoma localizado: resección quirúrgica, márgenes de resección, técnica del ganglio centinela, linfadenectomía.

Conocer las principales opciones terapéuticas para el manejo de los pacientes en estadios tempranos con melanoma de alto riesgo.

2.1 Síntomas y Signos

SÍNTOMAS Y SIGNOS

El melanoma puede formarse en cualquier parte del cuerpo, en la piel normal o en un lunar existente que se vuelve canceroso, si bien aparece con mayor frecuencia en el rostro o el tronco de los hombres afectados. En las mujeres, este tipo de cáncer más a menudo se desarrolla en la parte inferior de las piernas. Tanto en los hombres como en las mujeres, el melanoma se puede producir en la piel que no ha sido expuesta al sol.

La regla del ABCDE, comentada ya previamente en modulo 1, nos puede ayudar a distinguir un lunar normal de un melanoma:

- A** Asimetría: que la mitad de un lunar no es igual que la otra mitad.
- B** Bordes irregulares: bordes desiguales. Irregulares, borrosos o dentados.
- C** Color: los colores más peligrosos son los rojizos, blanquecinos y azulados sobre lesiones de color negro.
- D** Diámetro: cuando el lunar mide más de 6 milímetros o aumente de tamaño (mayor de 6 mm).
- E** Evolución: si el lunar experimenta cambios en cuanto a tamaño o forma.

El melanoma puede afectar a las personas de todos los tipos de piel; en las personas con tonos de piel más oscura, el melanoma tiende a producirse en las palmas de las manos o las plantas de los pies, o bajo las uñas de los pies o las manos.

Los síntomas del melanoma por lo general no son dolorosos. La primera señal del melanoma con frecuencia es un cambio en el tamaño, forma, color, o sensación de un lunar existente.

Los signos de melanoma incluyen los siguientes:

- Un área grande y amarronada con pintitas más oscuras.
- Un lunar que cambia de color, tamaño o sensación, o que sangra.
- Una lesión pequeña con un borde irregular y partes que aparecen de color rojo, rosa, blanco, azul o azul oscuro.
- Una lesión dolorosa que pica o arde.
- Lesiones oscuras en las palmas de las manos, las plantas de los pies, las yemas de los dedos de las manos o los pies, o en el recubrimiento de las mucosas de la boca, la nariz, la vagina o el ano.

DIAGNÓSTICO INICIAL

El diagnóstico del melanoma está basado en una evaluación patológica y clínica de una lesión sospechosa. El crecimiento o cambio de la lesión en la piel es la descripción más fácil que el paciente puede proporcionar al médico para ayudar en determinar qué lesiones se les debería hacer una biopsia, puesto que el diagnóstico del melanoma está basado en una evaluación patológica y clínica de una lesión sospechosa.

Al diagnóstico de la enfermedad: el 82-85% de los pacientes presentan enfermedad local, un 10-13% enfermedad regional, y un 2-5% enfermedad metástasica.

Conclusión:

Los síntomas del melanoma son silentes si bien hay una serie de signos basados en regla del ABCDE, que nos pueden ayudar a distinguir un lunar normal de un melanoma.

2.2 Diagnóstico, estadificación y pronóstico

El diagnóstico de melanoma se basa en las exploraciones, algunas de las cuales ya se han comentado en apartados previos, y que se indican a continuación:

Exploración médica

El médico plantea preguntas al paciente, especialmente en relación con los posibles factores de riesgo y sobre la evolución del lunar o los lunares sospechosos. También se realiza una exploración de los lunares sospechosos y del resto de la piel. Según se mencionó anteriormente, un lunar sospechoso presenta las características 'ABCD'. Además de ello, el médico también palpa los ganglios linfáticos en la ingle, la axila, el cuello... dependiendo de la localización de los lunares sospechosos.

Dermoscopia

Consiste en utilizar un pequeño dispositivo denominado dermoscopio o dermatoscopio que ilumina y amplía los puntos de la piel para una exploración más precisa.

Exploración histopatológica

Tras la extirpación del lunar completo y se basa en la exploración en laboratorio de las células tumorales mediante la disección del tumor. Esto confirmará el diagnóstico de melanoma, y en este momento el tumor debe extirparse por completo (proceso conocido como biopsia de piel) y, a continuación, enviarse al laboratorio. En primer lugar, se inyecta anestesia local en la zona que va a extirparse, a continuación, se extirpa el lunar sospechoso asegurándose de que se retira también parte del tejido normal alrededor y debajo del tumor. Es muy importante que tanto la extirpación del lunar como la exploración en laboratorio la realicen profesionales con experiencia en melanoma.

Cuando se confirma el diagnóstico de melanoma, es necesaria la estadificación del paciente. Esta es determinada por el grosor, las características histológicas del melanoma y la extensión locoregional de la enfermedad. La estadificación permite evaluar el riesgo de metástasis ganglionar y sistémica del melanoma, que aumenta de acuerdo al grosor de la lesión.

PRINCIPIOS BÁSICOS DE ESTADIFICACIÓN EN MELANOMA

Una vez que el dermatólogo, tras sospecha de diagnóstico de melanoma ha realizado una biopsia de piel y esta es positiva para melanoma, existe una información inicial que va a ser importante para los siguientes pasos de lo que denominamos estadificación. Esta estadificación sigue los criterios internacionales llamados AJCC en su actual edición número 8.

De forma resumida, hay 4 estadios posibles del melanoma: I, II, III y IV. La clasificación en cada uno de estos estadios va a depender de tres factores que se denominan TNM. T hace referencia a la extensión local del propio melanoma, N hace referencia a los ganglios (y a unas metástasis especiales, llamadas en tránsito) y M a las metástasis en otros órganos.

T: características del melanoma

Esta información preliminar se encuentra en el informe de anatomía patológica y, junto a la exploración física y posiblemente una serie de pruebas de imagen (dependiendo del riesgo inicial del melanoma y de los protocolos existentes en cada centro), guiará los seguimientos posteriores y los tratamientos en caso de que estos sean necesarios.

La información básica que aparecerá en un informe de anatomía patológica es la siguiente:

Espesor de Breslow

Es la medición de la capacidad invasora en profundidad del melanoma y se mide en milímetros. A mayor índice de Breslow, mayor riesgo de afectación de ganglios y/o de metástasis a distancia. También nos orientará a qué tamaño debe tener una posterior ampliación de márgenes (en una segunda intervención, para estar seguros de que se extirpa todo el melanoma) así como de la necesidad de realizar o no el ganglio centinela. Si este espesor es 0, se denomina melanoma in situ (Tis).

Ulceración

Es la presencia o no de erosión en la capa epidérmica. Su presencia se asocia a un peor pronóstico.

Satelitosis microscópicas

Son nidos de células tumorales separados del tumor primario pero que no se pueden detectar con la exploración física. Se correlacionan con un peor pronóstico y actualmente ya se consideran iguales en términos de estadificación que las metástasis en tránsito, por lo tanto su presencia hace que el melanoma se clasifique como **estadio III** (ver siguientes apartados).

Existe también información adicional que, si bien no se utiliza en la actual clasificación de la AJCC 8, es muy frecuente encontrar en los informes.

Niveles de invasión de Clark

Existen 5 niveles, siendo su interpretación más subjetiva. Actualmente ya no se utiliza para la estadificación, pero en la mayoría de informes aparece como una información adicional.

Índice mitótico

Es una medida de la proliferación del melanoma, y se mide por número de mitosis por mm². Sigue teniendo importancia pronóstica (a mayor número de mitosis, peor pronóstico) pero ya no se utiliza para la estadificación del melanoma.

Subtipo histológico

Describe el tipo de melanoma, siendo el más frecuente el de extensión superficial, aunque también pueden describirse otras formas como el nodular, el lentiginoso acral, el desmoplásico u otros, si bien tampoco cambian la clasificación.

Infiltración linfocitaria

La presencia de linfocitos en el melanoma (una clase de células de nuestro sistema inmune) se ha asociado con mejor pronóstico.

Invasión perineural

Es más frecuente en el melanoma desmoplásico y tiene mayor frecuencia de recurrencia local.

Regresión

Aparentemente confiere peor pronóstico.

Los datos previos se obtienen al extirpar el melanoma, pero como luego se realiza ampliación de márgenes y en algunos casos determinación de ganglio centinela, algunos de estos casos pueden cambiar y por tanto, modificar la estadificación final del melanoma.

CLASIFICACIÓN T	SIGNIFICADO
TX	No se ha podido determinar el grosor
T0	No se ha podido determinar que haya melanoma o el melanoma ha regresado espontáneamente
Tis	Melanoma <i>in situ</i> , está confinado en la primera capa de la piel sin atravesarla
T1	El melanoma mide 1 o menos milímetros. Se divide en a y b
T1a	El melanoma mide menos de 0.8 milímetros y no tiene ulceración.
EN ESTOS CASOS DE ARRIBA ES DONDE HABITUALMENTE NO SE REALIZA GANGLIO CENTINELA	
EN LOS SIGUIENTES CASOS ES DONDE SE REALIZA HABITUALMENTE GANGLIO CENTINELA	
T1b	El melanoma mide menos de 0.8 milímetros y tiene ulceración. O bien el melanoma mide más de 0.8 a 1 milímetros sin ulceración
T2	El melanoma mide entre más de 1 y 2 milímetros (inclusive) Si no presenta ulceración, es T2a Si la presenta, es T2b
T3	El melanoma mide entre más de 2 y 4 milímetros (inclusive) Si no presenta ulceración, es T3a Si la presenta, es T3b
T4	El melanoma mide más 4 milímetros Si no presenta ulceración, es T4a Si la presenta, es T4b

Significado de la T en el informe de melanoma

APROXIMACIONES A UNA ESTADIFICACIÓN EN MELANOMA

Antes de proceder a una cirugía definitiva, dependiendo de sobre todo de los factores reflejados en la anatomía patológica, puede ser necesaria la realización de pruebas para descartar metástasis. No existe un claro consenso en qué pruebas realizar, sobre todo en los casos en los que el melanoma está localizado en la piel y no hay sospecha de que haya metástasis en la exploración física o ante los síntomas que presente el paciente. En los melanomas que son de mejor pronóstico (índice de Breslow menor de 0.8 mm sin ulceración o en melanoma *in situ*), si la exploración física es normal y no hay síntomas de sospecha de metástasis, habitualmente no es necesario hacer pruebas complementarias.

Cuando el melanoma tiene más factores de riesgo que recomiendan la realización de ganglio centinela es cuando habitualmente se hacen otras pruebas complementarias antes. La mayor parte de guías de sociedades científicas recomiendan ser conservador en la realización de pruebas complementarias en pacientes con melanoma localizado y sin síntomas de sospecha. Según existan más características de riesgo (por ejemplo, un mayor grosor en el índice de Breslow) o según estén establecidos los protocolos en los distintos hospitales, pueden realizarse alguna de las siguientes pruebas:

Ecografía ganglionar

Para descartar que haya ganglios vecinos sospechosos. Si hay sospecha, a veces hay que hacer una punción para su análisis patológico.

TC corporal

Habitualmente se realiza en casos de melanomas con grosor al menos intermedio-alto (a partir de 2 mm) y ulcerados, ya que en estos hay más riesgo de metástasis.

PET-TC

Si bien es capaz de detectar metástasis en lugares a los que otras pruebas no llegan, también tiene una mayor probabilidad de detectar lesiones que luego no son malignas y en estos estadios iniciales quizá sea menos eficiente que las otras pruebas.

Si se ha determinado que no hay sospecha de metástasis ni en los ganglios vecinos ni en otros órganos, y el melanoma tiene una serie de características de riesgo (habitualmente melanoma T1b, T2, T3 y T4), se debe realizar la técnica del ganglio centinela, que se abordará ampliamente en el siguiente apartado. Tanto en caso de que se haga linfadenectomía posterior, como si no se realiza, tendremos ya el siguiente paso de la estadificación TNM, en este caso la N.

CLASIFICACIÓN N	SIGNIFICADO
NX	No se ha podido determinar el estado de los ganglios
N0	No hay afectación del melanoma en los ganglios
N1	Hay solo un ganglio afectado. Este puede ser N1a: se ha detectado por el ganglio centinela N1b: se ha detectado por la exploración física
N1c	No hay ganglios afectados, pero se ha detectado metástasis en tránsito, satélites o microsatélites (ver*)
N2	Hay 2 o 3 ganglios afectados. Puede ser N2a: se han detectado por el ganglio centinela N2b: se ha detectado por la exploración física
N2c	Hay un ganglio afectado (independientemente de cómo se detecte) y además hay metástasis en tránsito, satélites o microsatélites (ver*)
N3	Este subgrupo es más complejo, y comprende N3a: hay cuatro ganglios afectados detectados por el ganglio centinela N3b: hay cuatro ganglios afectados detectados por la exploración física, o hay cualquier número de ganglios en forma de conglomerado.
N3c	N3c: cualquier número superior a 2 ganglios, independientemente de cómo se detecten, o cualquier número de ganglios si estos están en forma de conglomerado, en los que se añaden metástasis en tránsito, satélites o microsatélites (ver*)

Significado de la N en el informe de anatomía patológica

Ya sea durante el seguimiento clínico o con pruebas radiológicas, o ya sea en el diagnóstico inicial (también clínico y con pruebas radiológicas), se puede dar el caso de que se diagnostiquen metástasis, es decir, aparición de lesiones en zonas u órganos del cuerpo a distancia de donde estaba el melanoma originalmente. También puede darse la circunstancia de que el melanoma se presente o recaiga en la misma zona donde se diagnostica, pero este sea imposible de extirpar (es lo que llamamos melanoma localmente avanzado irresecable). La tercera letra del TNM, la M, sirve para clasificar las metástasis del melanoma, y puede tener implicaciones a la hora de realizar tratamientos, especialmente en los casos de metástasis cerebrales.

Las pruebas complementarias son útiles para la detección precoz de las metástasis clínicamente ocultas, sobre todo a partir del estadio III, siendo especialmente relevantes para una correcta estadificación y un tratamiento sistémico adecuado precoz. No se ha demostrado que esto incida directamente en una mejora de la supervivencia de los pacientes y hay que tener en cuenta la proporción de falsos positivos. Se recomienda realizar una serie de pruebas, entre las que se encuentran pruebas radiológicas (TC de cuerpo entero incluyendo TC cerebral y/o resonancia cerebral, o bien PET-TAC), así como una analítica completa de sangre que incluya un parámetro que se llama LDH. La LDH es importante, ya que cuanto más elevado esté, nos indica que puede haber un peor pronóstico y establece una clasificación propia dentro de la letra M (0 si es normal, 1 si está elevada).

CLASIFICACIÓN M	SIGNIFICADO
M0	Se han podido descartar con pruebas de imagen y exploración física la presencia de metástasis
M1a	Las metástasis están en la piel, en el tejido graso, en los músculos o en ganglios que están lejos del territorio ganglionar del melanoma. - M1a0 si LDH normal - M1a1 si LDH elevada
M1b	La o las metástasis está en el pulmón (puede haber también metástasis del tipo M1a, pero no del tipo M1c) - M1b0 si LDH normal - M1b1 si LDH elevada
M1c	La o las metástasis está en cualquier órgano distinto a las que hay en M1a y/o distinto al pulmón (por ejemplo hígado, bazo, páncreas, aparato digestivo, etc), con la excepción del cerebro - M1c0 si LDH normal - M1c1 si LDH elevada
M1D	La o las metástasis está en el cerebro, independientemente de que haya en sitios como M1a o M1b - M1d0 si LDH normal - M1d1 si LDH elevada

Significado de la M en la clasificación del melanoma

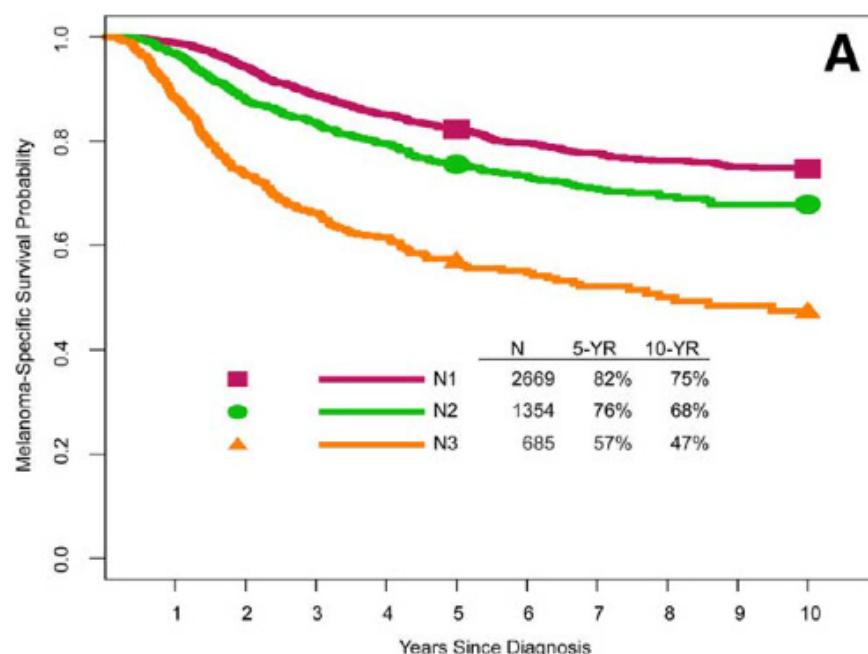
PRONÓSTICO DEL MELANOMA CUTÁNEO

A la hora de valorar un melanoma es necesario tener en cuenta una serie de factores pronósticos que van a determinar la evolución de la enfermedad, la supervivencia del paciente y la respuesta a los distintos tratamientos.

El estadio es el factor más importante en el momento del diagnóstico, teniendo un claro reflejo de la supervivencia. En estadios localizados, el espesor tumoral (índice de Breslow) y la ulceración son los principales factores pronósticos; a su vez, el número de ganglios afectados y la infiltración microscópica frente a la afectación macroscópica son los principales factores que influyen en el estadio III. En el melanoma metastásico la localización, el número de órganos afectados y la elevación de la LDH son los factores que influyen en la supervivencia. También hay que tener en cuenta que el estudio de las características ge-

néticas (mutaciones en C-KIT y en BRAF) del melanoma ha permitido descubrir nuevas características del tumor permitiendo individualizar a los pacientes y determinar su pronóstico y tratamiento más adecuado.

A los 5 años el porcentaje de supervivientes diagnosticados de melanoma es de aproximadamente un 90% en todos los estadios conjuntamente (un 98% con enfermedad localizada, un 62% con enfermedad regional y un 20% con enfermedad metastásica). Pacientes con melanomas de un espesor mayor de 4 mm (T4-IIIB o IIC) tienen riesgo de un 50% mayor de recaída, y pacientes en estadio III tienen un riesgo de entre un 50-85% de recaída. En cuanto al estadio IV, los sitios más comunes de metástasis son los nódulos linfáticos, los pulmones y el cerebro.



Definición:

La **clasificación TNM** de tumores malignos es un estándar reconocido mundialmente para clasificar el grado de propagación del cáncer, siendo el sistema de clasificación de la extensión anatómica de los diferentes cánceres tumorales. La **T** se refiere al tamaño y extensión del **tumor** principal. El **tumor** principal se llama de ordinario el **tumor** primario. La **N** se refiere a la extensión de cáncer que se ha diseminado a los **ganglios** (o nódulos) linfáticos cercanos. La **M** se refiere a si el cáncer se ha metastatizado; es decir, si ha tenido **metástasis**.

Conclusión:

Después del diagnóstico de melanoma, se debe averiguar si el cáncer se ha propagado y si es así, a qué distancia. Este proceso se llama estadificación (o determinación de la etapa) y permite conocer la extensión del melanoma, su gravedad y sus opciones terapéuticas. También aporta información. El sistema de estadificación que se emplea con más frecuencia para el melanoma es el sistema TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC).

2.3 Tratamiento quirúrgico del melanoma localizado

La cirugía para extirpar el tumor es el tratamiento primario que se usa para el melanoma en cualquier estadio localizado. La cirugía indicada para la erradicación de este tumor, también conocida como escisión radical amplia, es el manejo adecuado del melanoma cutáneo primario, en estadios I-III, e incluyendo los casos con metástasis regional nodal. El objetivo fundamental es la extirpación tanto del tumor visible como microscópico, y de satélites microscópicos y macroscópicos. Este tipo de cirugía requiere el cumplimiento de 2 aspectos: que la resección del tumor primario incluya un margen periférico de piel normal medido a partir del borde visible de cualquier pigmentación residual, tejido lesional o cicatriz de la biopsia, y que el margen profundo de la escisión se extienda hasta la fascia muscular. Después de realizar el manejo quirúrgico del melanoma, el siguiente paso es la estadificación de los ganglios linfáticos regionales.

PRINCIPIOS BÁSICOS DE CIRUGÍA EN MELANOMA LOCALIZADO

La cirugía es el único tratamiento del melanoma que se realiza con intención curativa y es el tratamiento de elección del melanoma primario. La exéresis debe incluir tanto el melanoma como un margen de piel normal circundante, así como tejido celular subcutáneo. Los márgenes de resección son diferentes en función del espesor en profundidad de la lesión y de los factores de riesgo. El tipo de intervención dependerá tam-

bién de la localización anatómica de la lesión. Es recomendable emplear la biopsia escisional para la confirmación del diagnóstico del melanoma y como primer tratamiento del tumor primario. Sin embargo, en algunas circunstancias como tumores grandes en la cara o las partes acras la biopsia escisional puede conllevar grandes defectos quirúrgicos que obliguen al desplazamiento del tejido circundante o la cobertura mediante un injerto. En estos casos se puede emplear una biopsia incisional para la confirmación diagnóstica. Se ha demostrado que la realización de ésta no se relaciona con un empeoramiento de la supervivencia o con un mayor riesgo de metástasis.

Para melanoma *in situ* es suficiente un margen libre de la lesión de 0,5 cm si bien no existen ensayos clínicos aleatorizados que comparan los resultados de una extirpación con márgenes de 5 mm vs 10 mm en los casos de melanoma *in situ*. La recomendación de la extirpación con 5 mm de márgenes en los casos de melanoma *in situ* fue basada en un consenso de expertos, aunque algunos trabajos posteriores sugieren que ésta podría ser válida. Sin embargo, los márgenes de 5 mm podrían no ser adecuados en algunos contextos clínicos.

Cuando el tumor ya es invasivo, el tamaño de los márgenes libres varía en función del espesor en milímetros. La ampliación de márgenes, que de forma ideal se realiza a la vez que el ganglio centinela (si este está indicado), sigue las siguientes recomendaciones:

INDICE DE BRESLOW (GROSOR)**MARGEN QUIRÚRGICO RECOMENDADO**

In situ	0.5 - 1 cm
Menor o igual a 1 mm	1 cm
Mayor de 1 a 2 mm	1 - 2 cm
Mayor de 2 mm	2 cm

Situaciones clínicas especiales

Aún hay interrogantes en cuanto a cuál debería ser el manejo correcto de pacientes con melanoma primario en algunas situaciones clínicas, como por ejemplo su localización subungueal, el melanoma acral o el manejo adecuado de las pacientes embarazadas con diagnóstico de melanoma. No obstante, las recomendaciones de expertos son una herramienta en la cual se puede basar el manejo de estos casos.

Melanoma subungueal

Es una variante poco común del melanoma en personas de raza blanca, en quienes la prevalencia es del 3%, contrario a la prevalencia del melanoma subungueal en pacientes de raza negra, en quienes es del 15-35%. La localización más frecuente de esta entidad es en el primer dedo tanto de manos como de pies (75%). Clínicamente se presenta como una melanoniquia longitudinal de novo o previa con cambios en los últimos meses. El signo de Hutchinson —pigmentación de la piel periungueal— es altamente sugestivo de melanoma. El melanoma amelánico se presenta de forma atípica al melanoma convencional, como un nódulo eritematoso frecuentemente ulcerado en la región subungueal asociado a onicólisis y distrofia de la lámina ungual con ausencia de pigmento. Ante cualquiera de estos signos el paso a seguir es la toma de biopsia para confirmación histológica. La biopsia longitudinal que incluya en lo posible toda la pigmentación (escisional), como en

otros subtipos de melanomas, es la técnica ideal para el estudio de una lesión en que el melanoma se encuentra como diagnóstico diferencial. Esta debe incluir tejido del lecho ungual y en profundidad llegar hasta periostio.

Los márgenes para la escisión radical amplia se basan en las guías de acuerdo al Breslow y factores histológicos adversos. Si el melanoma es in situ, los márgenes recomendados son de 5 mm, incluyendo lecho y matriz proximal y reconstrucción con injerto de espesor parcial. Si se trata de un melanoma subungueal invasivo en extremidad inferior, la amputación a nivel de la articulación metatarsofalángica es el manejo más adecuado. Sin embargo, cuando se trata de un melanoma subungueal invasivo que compromete una extremidad superior, se prefiere amputación a nivel de la articulación distal a la lesión, utilizando márgenes de 1 cm, con el objetivo de dar al paciente un manejo más conservador y que permita una mejor funcionalidad de la mano.

Las indicaciones de biopsia de ganglio centinela en el melanoma subungueal se apoyan en las guías de manejo del melanoma convencional basadas en el grosor del melanoma y en la presencia o no de ganglios palpables.



Melanoma acral plantar

La importancia de este subtipo clínico de melanoma es el pobre pronóstico al que se encuentra asociado debido al diagnóstico tardío. Es fundamental una alta sospecha clínica del médico tratante adicional a un entrenamiento en dermatoscopia, ya que esta herramienta es de gran utilidad para decidir la toma de biopsia de una lesión melanocítica plantar.

La biopsia en estos pacientes debe ser escisional. Sin embargo, cuando las lesiones son muy grandes se podría recurrir a la biopsia incisional. El manejo definitivo se basa en el estadio de la enfermedad y el manejo recomendado por las guías de melanoma ya establecidas para sus equivalentes en grosor e histología en otras localizaciones cutáneas. Se recomienda la linfadenectomía terapéutica para el caso del melanoma primario con ganglios clínicamente positivos.

La reconstrucción de los defectos en plantas se fundamenta en la localización en la superficie plantar, el estadio

de la enfermedad, comorbilidades y estilo de vida del paciente. En pacientes con defectos localizados en sitios de no apoyo, sedentarios, comorbilidades y/o enfermedad metastásica asociada se prefiere realizar un cierre primario del defecto o con injerto de piel parcial o total. Para defectos en puntos de apoyo de la superficie plantar las opciones de reconstrucción son colgajos de rotación, avance o colgajos musculocutáneos libres, preferiblemente realizados por cirujano plástico reconstructivo.



Lentigo maligno

Ante la lesión en la cara sugerente de lentigo en quien se sospechan cambios malignos, el proceso a seguir es la toma de biopsia para confirmar el diagnóstico. No obstante, el método adecuado para la biopsia es un reto, ya que usualmente se trata de lesiones que tienen bordes mal definidos y que son grandes para una zona estéticamente muy sensible como la cara. Según las guías de manejo del melanoma, el método más acertado para la toma de biopsia es la muestra escisional, siendo la biopsia incisional o por rasurado frecuentemente subóptima. Sin embargo, una opción aceptable es realizar la biopsia incisional profunda o por sacabocado de la zona que clínicamente se vea más profunda. La biopsia por rasurado puede comprometer la evaluación histopatológica completa del tumor y la medida adecuada del Breslow, por lo que no usamos esta técnica para el diagnóstico de melanoma en nuestros pacientes.

Ya confirmado el diagnóstico de lentigo maligno, se procede a la resección del tumor con márgenes de 5 mm para el lentigo maligno de cabeza y cuello son usualmente subóptimos, por lo cual se recomienda utilizar una técnica de resección por estadios que permita la evaluación exhaustiva de los márgenes. De confirmarse la presencia de un lentigo maligno invasivo, se procede a la estadificación de acuerdo con el Breslow. Para la estadificación de lentigo maligno melanoma se utiliza la linfogammagrafía con coloide de tecnecio de sulfuro. Esta sustancia reemplaza las tinciones azules que son utilizadas de rutina, ya que en esta localización son innecesarias y se asocian a un riesgo remoto de discromía permanente de la piel, necrosis y anafilaxis. Si se confirma micrometástasis, se debe proceder a la linfadenectomía de finalización más parotidectomía superficial si las micro-metástasis afectan ganglios peri-parotídeos.

Melanoma y embarazo

El melanoma durante el embarazo tiene una prevalencia de hasta el 31% de todos los cánceres que se presentan en este estado, y es una neoplasia con una alta morbilidad y con un riesgo no despreciable de metástasis a la placenta y al feto. Es conocido que el embarazo no afecta de forma significativa la agresividad del melanoma en cuanto a metástasis y a sobrevida se refiere; sin embargo, es conveniente concienciarse de que pueden ocurrir en el embarazo, y en caso de enfrentarnos a esta situación, dar un manejo correcto y rápido. La biopsia de pa-

cientes embarazadas con sospecha de melanoma debe ser como en todos los casos escisional, y se recomienda realizarla bajo anestesia local con lidocaína sin epinefrina. Después de confirmar el diagnóstico, la estadificación puede hacerse de forma segura con una radiografía de tórax y deshidrogenasa láctica o con RMN o ecografía abdominal si es un melanoma con Breslow grueso o adenopatías palpables. Los márgenes de escisión son los mismos que si se tratara de una mujer no embarazada. La biopsia de ganglio centinela es segura con tecnecio de sulfuro coloide.

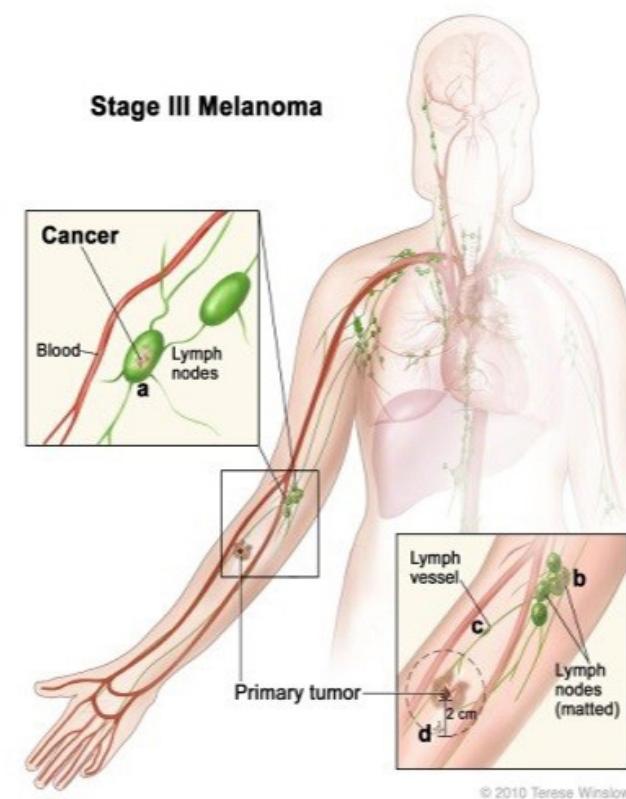
APROXIMACIONES A LA TÉCNICA DEL GANGLIO CENTINELA

Sabemos que, si un melanoma produce metástasis fuera de la piel, el sitio más probable por el que empiezan son los ganglios, y el primero en afectarse siguiendo el camino de los vasos linfáticos se llama ganglio centinela. Si somos capaces de analizar ese ganglio, y este es negativo (es decir, no tiene tumor), podemos establecer con un muy alto grado de seguridad que no hay metástasis en los demás ganglios.

En el año 2006, Morton et al. publicaron los resultados del estudio Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial. Éste es el estudio más importante publicado hasta la fecha sobre la influencia de la biopsia selectiva del ganglio centinela en el pronóstico de los pacientes con melanoma primario. En este estudio se incluyó a 1.269 pacientes con melanoma primario de espesor intermedio, entre 1,2 y 3,5 mm.

La mitad de los pacientes con melanoma primario fueron sometidos a una biopsia selectiva del ganglio centinela, y en el caso de que se detectasen micrometástasis en el estudio histológico se les practicaba una linfadenectomía completa de la cuenca afectada. En la otra mitad se realizó sólo extirpación del melanoma y seguimiento clínico, practicándose linfadenectomía cuando se detectó recaída ganglionar.

El estudio estadístico mostró que la supervivencia relacionada con el melanoma a los 5 años era prácticamente la misma en ambos grupos. Sin embargo, existía una discreta ventaja, que resultó ser estadísticamente significativa, en la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años, a favor del grupo tratado con biopsia selectiva del ganglio centinela ($78,3 \pm 1,6\%$ frente a $73,1 \pm 2,1\%$).



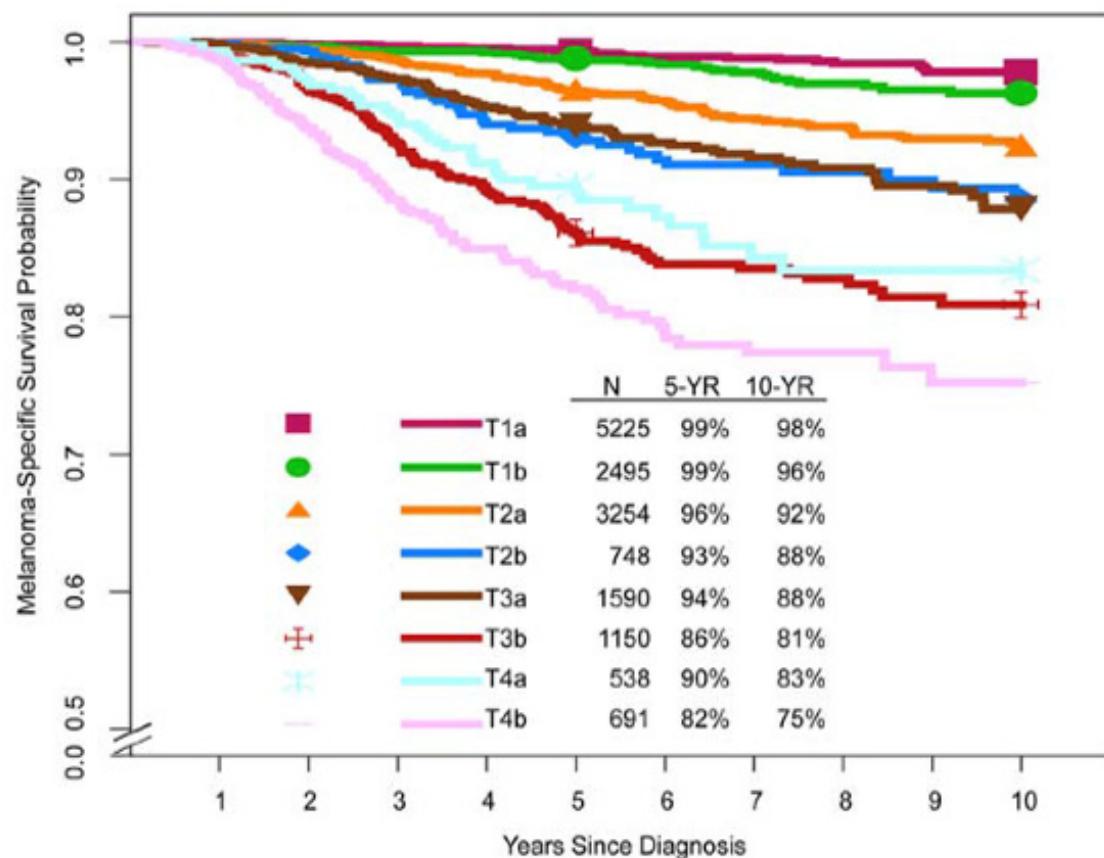
© 2010 Terese Winslow
U.S. Govt. has certain rights.

Influencia del ganglio centinela en la supervivencia y control local de la enfermedad

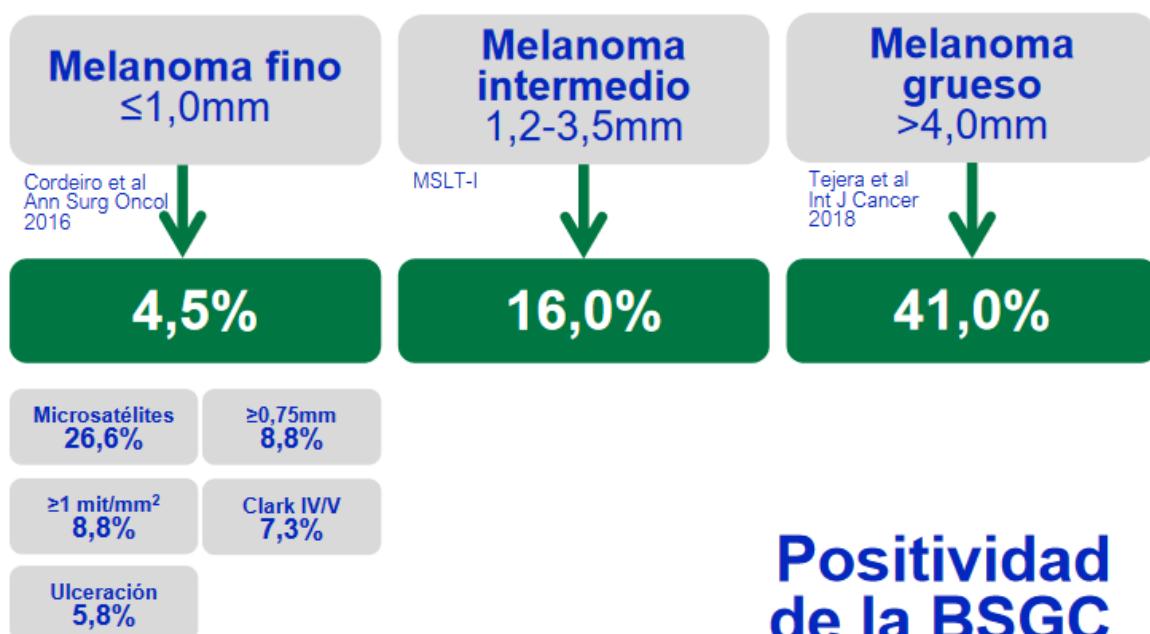
Recomendaciones sobre la indicación de realización de la biopsia del ganglio centinela en melanoma localizado

La biopsia selectiva del ganglio centinela está recomendada para pacientes con melanomas $> 1\text{mm}$ de espesor de Breslow y en melanomas con espesor de Breslow $\leq 1\text{mm}$, pero con ulceración, mitosis o signos de regresión, en donde se estima que el 12% de los pacientes presenta un ganglio centinela positivo.

A continuación, se muestran las curvas de supervivencia asociadas al índice de Breslow según la AJCC v8:



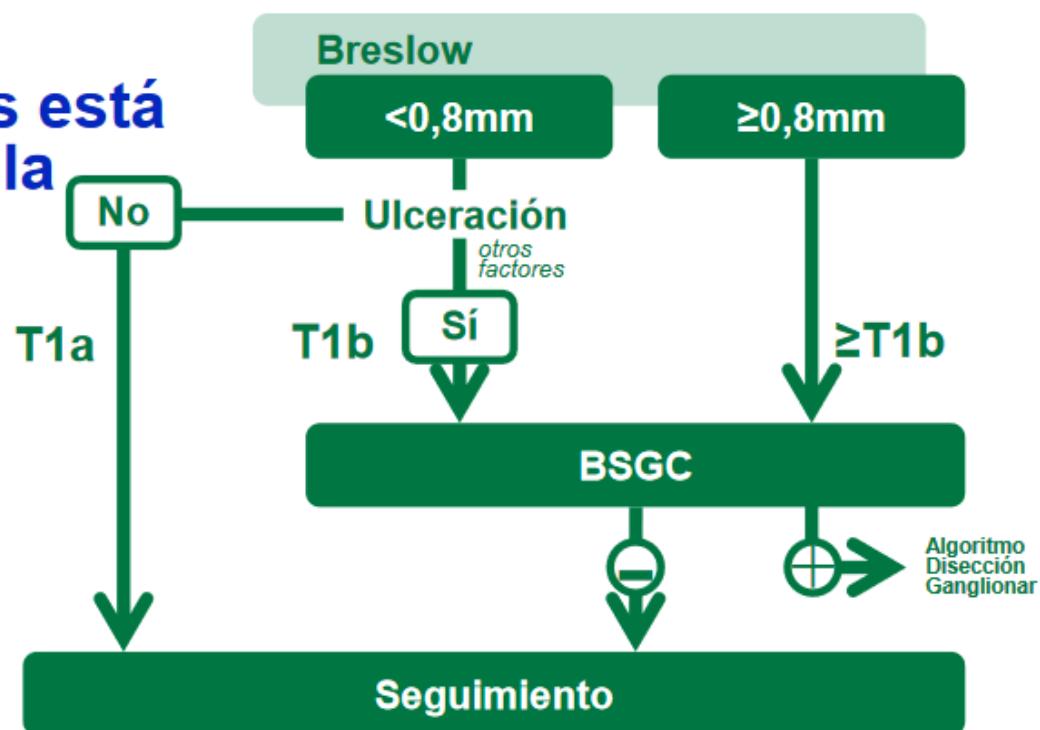
En función del grosor del índice de Breslow existe una mayor o menor probabilidad de que la BSGC salga positiva. Se clasifica ese riesgo en función de si el melanoma se considera fino, intermedio o grueso:



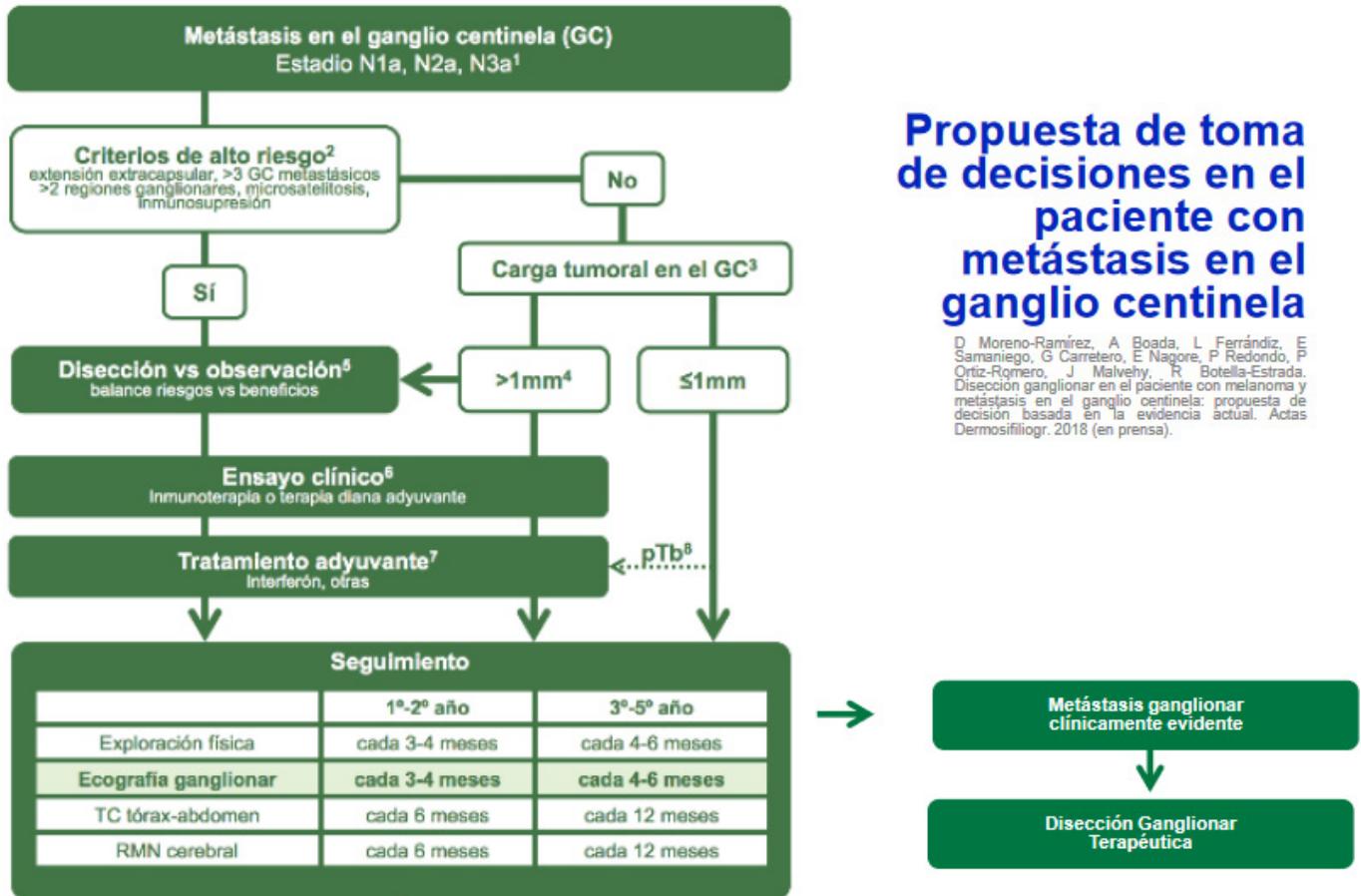
En el caso de los melanomas sin ulceración con menos de 0.8 mm de grosor, no se recomienda el mapeo del ganglio linfático centinela. Esto se debe a que la probabilidad de que el cáncer se haya diseminado a los ganglios linfáticos es muy baja. Sin embargo, la BSGC puede considerarse para los melanomas que tienen entre 0.8 y 1.0 mm de grosor si hay signos de que este es más agresivo, como la ulceración o la cantidad de células que se dividen (mitosis).

¿En qué pacientes está indicada la BSGC?

ASCO Guidelines 2018
NCCN Guidelines 2018



Es importante saber que el ganglio centinela se realiza sólo en situaciones en las que no hay sospecha en la exploración física o en las pruebas radiológicas de que los ganglios (u otros órganos) estén afectados. En caso de que haya una sospecha clara de que haya ganglios que estén afectados (por ejemplo, que se palpen bultos en las zonas en las que están esos ganglios), habitualmente se puede realizar una prueba intermedia, que es una biopsia de dichos ganglios (que puede a su vez, necesitar la ayuda de una prueba de radiología, como por ejemplo una ecografía). Si esta es positiva para presencia de melanoma, la técnica del ganglio centinela no se realiza, y se valora dependiendo de las circunstancias de cada paciente y de la presencia o no de metástasis en otros lugares del cuerpo, hacer cirugía consistente en la resección de todos los ganglios del área concreta del cuerpo en donde está ese ganglio (linfadenectomía).



El uso de la biopsia de ganglio centinela en algunos subtipos de melanoma es controversial; por ejemplo, para el melanoma desmoplásico puro se ha demostrado una baja incidencia de metástasis nodal (0-4%); sin embargo, en otros se han encontrado tasas de metástasis regionales hasta del 14%, y para el melanoma desmoplásico mixto es más alta (25%) que para el melanoma desmoplásico puro, semejante a la del melanoma no desmoplásico. Algunos autores, sin embargo, consideran que el riesgo de metástasis ganglionar del melanoma desmoplásico es suficiente justificación para realizar la biopsia del ganglio centinela si se encuentra en estos tumores un Breslow de 1 mm o mayor.

A pesar de la alta precisión de la biopsia del ganglio centinela para la detección de micrometástasis ganglionares, hay algunos casos en los que la utilización de esta técnica es subóptima, como por ejemplo en pacientes a quienes ya se les realizó la escisión radical amplia y cierre del defecto, cuando la infogammagrafía demuestra más de 2 cuencas ganglionares de drenaje, en melanomas cercanos o sobre la cuenca de drenaje ganglionar, melanomas de cabeza y cuello en donde la infogammagrafía mapea un ganglio centinela intraparotídeo, cuando hay metástasis ganglionar a distancia confirmada, cuando la infogammagrafía es negativa y en quienes la expectativa de vida es limitada, debido a un melanoma avanzado, o a otras comorbilidades.

Técnica de realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela

Una de las aportaciones de la biopsia selectiva del ganglio centinela sobre las técnicas de linfadenectomía profiláctica previas es la identificación de la cuenca, o cuencas, de drenaje linfático mediante la infogammagrafía preoperatoria.

La biopsia selectiva del ganglio centinela es una técnica multidisciplinar en la que participan las especialidades de radiología, medicina nuclear, cirugía y anatomía patológica. En primer lugar, es muy importante la valoración ecográfica, con punción y citología si procede, de las áreas ganglionares donde se presupone a priori el drenaje linfático según la localización del tumor. Como es sabido, existe una elevada discordancia entre la exploración clínica de las áreas ganglionares y el resultado histopatológico posterior. En todos los pacientes se realiza una infogammagrafía preoperatoria para identificar la cuenca de drenaje linfático, así como cualquier área en tránsito de captación ganglionar o de drenaje linfático aberrante. El tiempo que debe transcurrir entre la realización de la linfoescintigrafía y la realización de la cirugía varía dependiendo del tamaño de la partícula del coloide utilizado, pues esto determinará un tiempo de paso mayor o menor hasta los ganglios linfáticos de drenaje. Una de las rutinas más frecuentes supone la utilización de partículas filtradas de sulfuro coloidal marcado con Tc-99m. La inyección del coloide radiactivo marcado con Tc-99m aumenta considerablemente los casos en los que se puede identificar el ganglio centinela y facilita mucho su identificación, especialmente en zonas como el cuello o la cabeza, con estructuras vitales cercanas, o en una axila con componente adiposo importante, donde es

difícil buscar un pequeño canal azulado. Por el contrario, el colorante azul facilita la identificación del ganglio centinela cuando el melanoma primario se encuentra localizado cerca de su cuenca de drenaje linfático, ya que en este caso la radiactividad emitida por la zona de inyección del coloide radiactivo ejerce un efecto de pantalla que dificulta la detección del ganglio centinela. Con este procedimiento el ganglio centinela puede identificarse de forma correcta 4-5 horas tras la inyección intradérmica del fármaco radiactivo sin que se produzca un paso excesivo del coloide a otros escalones ganglionares no centinelas. No obstante, es muy importante el estudio infogammagráfico dinámico en varias fases, lo que permite diferenciar los ganglios centinelas de los que son secundarios, así como los drenajes múltiples. El especialista de medicina nuclear marca en la piel con tinta indeleble el punto de localización del ganglio centinela.

Estudio histológico del ganglio centinela

El estudio histológico minucioso y con las técnicas adecuadas es una parte fundamental de la técnica del ganglio centinela. Un gran número de micrometástasis quedan sin diagnosticar si se realiza un estudio histológico convencional del ganglio centinela. Se han utilizado múltiples técnicas para su estudio, pero hasta el momento no existe un consenso sobre cuál es el análisis histológico óptimo.

Un estudio publicado por investigadores del Memorial Sloan Kettering Cancer Center en 2005 arrojó una serie de esclarecedores datos sobre el rendimiento de las técnicas histológicas utilizadas en el estudio del ganglio centinela:

1 En primer lugar, la mera revisión de las laminillas originales con las que se estudió el ganglio centinela mostró metástasis en un número significativo de casos, lo que implica que el estudio con H/E debe ser muy cuidadoso.

2 El resto de casos se sometieron a un estudio patológico intensivo, lo que supuso la realización de niveles cada 50 micras hasta agotar el ganglio, cortando tres laminillas en cada nivel, de las cuales una se procesó con H/E y el resto con inmunohistoquímica (proteína S-100 y HMB-45).

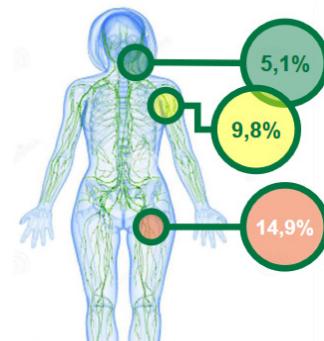
3 Las tinciones inmunohistoquímicas fueron capaces de detectar un número importante de ganglios metástaticos (10%) en los que la tinción con H/E no había mostrado metástasis.

4 Aunque la S-100 fue la tinción más sensible para detectar micrometástasis (86%), seguida de la HMB-45 (81%) y de la H/E (52%), ninguna de ellas detectó todos los casos de metástasis, por lo que resulta aconsejable realizar las tres.

5 La posibilidad de detectar micrometástasis es proporcional al número de niveles realizados, es decir a lo exhaustivo del estudio del ganglio. Así, mientras la realización de 20 niveles (1 nivel cada 50 micras) permitía la detección del 100% de las micrometástasis, cuando se realizaron tres niveles sólo se detectaron el 42% de los ganglios

Complicaciones de la biopsia del ganglio centinela

Aunque la biopsia del ganglio centinela es un procedimiento poco invasivo, no está exento de complicaciones, y dentro de estas se encuentran las de la herida quirúrgica (infecciones, dehiscencia, etc.) linfedema (< 5%), formación de seroma, reacciones al medio de contraste (< 1%) y resultados falsamente negativos (5-15%).



11,3%

complicaciones

Seroma	5,1%
Infección	2,9%
Linfedema	1,3%
Hematoma	0,5%
Lesión nerviosa	0,3%

Complications of sentinel lymph node biopsy for melanoma. A systematic review of the literature Moody et al. EJSO 2016

PAPEL ACTUAL DE LA LINFADENECTOMÍA QUIRÚRGICA EN MELANOMA LOCALIZADO

Hasta hace pocos años, cuando a un paciente se detectaba en su ganglio centinela afectación por melanoma, se le ofrecía completar la cirugía con la linfadenectomía. Esta intervención consiste en extraer mediante cirugía el resto de ganglios de la zona específica del cuerpo en el que estaba el ganglio centinela (por ejemplo, ingle, axila o cuello).

El impacto de la disección ganglionar inmediata, en pacientes con metástasis en la BSGC, ha sido estudiado en 2 ensayos clínicos, el Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-II¹²⁴ y el DeCOGSLT125, que no han demostrado que la disección

ganglionar del paciente con BSGC positiva mejore la supervivencia frente al seguimiento periódico mediante ecografía ganglionar y disección completa en el momento en que se identifica alguna metástasis ganglionar. En estos estudios se ha descrito una mayor frecuencia de secuelas, principalmente linfedema, en los grupos de pacientes sometidos a disección inmediata frente a los pacientes sometidos a observación ecográfica posterior a una BSGC positiva. Además, ambos ensayos han demostrado que entre el 75% al 88% de las disecciones inmediatas que se realizan no identifican metástasis ganglionares adicionales.

1. La LND no aumenta la supervivencia

- 1) La linfadenectomía tras BSGC+ no incrementa la MSS ni la MDFS (DeCOG y MSLT-II).
- 2) El grupo de observación tiene mayor riesgo de recidiva local y menor SLR (MSLT-II).
- 3) El incremento de RL no se traduce en una disminución de la SG (MSLT-II).

Trial	Arm	SN (%)			SN Size ≤1mm	DMFS	MSS	OS	DFS/RFS	RND/NDFS
		1	2-3	>3						
MSLT-II ¹	Obs	81	18,5	0,5	65,5%	HR: 1.10 (0,92-1,31) P = 0,31	86%		63%	77%*
	CLND	82	16,9	1,1	66,8%		86%		68%	92%*
DeCOG ^{2,3}	Obs	67,8	28,8	3	67,8%	55,8%		62,8%	48,6%	56%
	CLND	72,5	22,1	2,5	63,7%	55,5%		61,9%	48,7%	58,5%

MSLT-II

→ Datos a 3 años

DeCOG-SLT

→ Datos a 10 años

¹Faries MB et al. N Engl J Med 2017;376:2211-22.

²Leiter U et al. Lancet Oncol. 2016;17:757-767.

³Presented By Ulrike Leiter at 2018 ASCO Annual Meeting

Se ha observado que, en determinados casos, la ampliación de la cirugía (linfadenectomía) no aporta beneficios adicionales al paciente. Por ello la decisión de ampliar o no la cirugía requiere la valoración pormenorizada de varias circunstancias. La guía NCCN hace referencia a los resultados del MSLT-II y DeCOG para resaltar que ninguno de los dos estudios ha demostrado mejorar la supervivencia por melanoma de los pacientes sometidos a disección ganglionar inmediata, comparados con aquellos que fueron sometidos a seguimiento ecográfico. No obstante, la última versión de esta guía mantiene la recomendación de seguimiento ecográfico o disección ganglionar inmediata en pacientes con metástasis en el ganglio centinela, en función de factores adicionales que ayuden

a predecir la presencia de metástasis de ganglios no centinela (carga tumoral número de ganglios centinela positivos, espesor de Breslow y ulceración del tumor primario). De la misma forma, las recomendaciones de la American Academy of Dermatology insisten en la discusión multidisciplinar sobre la indicación de disección ganglionar o seguimiento ecográfico en estos pacientes. En cualquier caso, si se opta por no hacer esta segunda cirugía (linfadenectomía), debe acompañarse de un seguimiento específico por parte del equipo médico acorde a un protocolo estrecho de seguimiento que incluya periódicamente la exploración física con dermatoscopia y la realización de una ecografía en el territorio de drenaje de la lesión.

IMPORTANCIA DE LA CARGA TUMORAL GANGLIONAR EN MELANOMA LOCALIZADO

En pacientes con metástasis ganglionar de melanoma la carga tumoral en los ganglios ha sido identificada como un factor predictor de supervivencia libre de recurrencia y supervivencia específica por melanoma. En este sentido, la última edición de la clasificación TNM de la American Joint Committee on Cancer mantiene la afectación ganglionar (N) como un componente fundamental en la estadificación y pronóstico de estos pacientes. Otros factores patológicos, como la afectación ganglionar extracapsular, continúan siendo de interés para la toma de decisiones en cuanto a la necesidad de radioterapia adyuvante.

Las guías NCCN y de la German Society of Dermatology y Dermatologic Cooperative Oncology Group coinciden en el interés pronóstico de la carga tumoral del ganglio centinela, por lo que reco-

miendan la inclusión de esta información en el informe anatómopatológico del paciente con metástasis ganglionar. Esta recomendación se basa en los numerosos estudios que han analizado el impacto de la carga tumoral del ganglio linfático (microscópica vs macroscópica, número de ganglios, etc.) sobre la supervivencia libre de enfermedad y global del paciente con melanoma. Estos estudios se han basado principalmente en bases de datos unicéntricas y multicéntricas, en general con amplios tamaños muestrales.

La clasificación de la American Joint Committee on Cancer, en su edición de 2017, incluyó los siguientes criterios relacionados con la afectación ganglionar para la definición del estadio "N": número de ganglios metastásicos, metástasis clínicamente oculta (identificada me-

diente BSGC) o clínicamente detectada (mediante exploración física o estudios de imagen) y presencia de conglomerado adenopático. En cuanto a la carga tumoral, la supervivencia específica por melanoma a los 10 años oscila entre el 75% en pacientes con un solo ganglio linfático (N1) hasta el 47% en pacientes con 4 o más ganglios metastásicos (N3). La dimensión máxima del implante metastásico como medida de la carga tumoral, se asoció con una supervivencia específica por melanoma a los 10 años del 96% para micrometástasis inferiores a 0,2 mm, del 89% para metástasis de entre 1,0 y 2,0 mm, y del 64% en pacientes con metástasis superiores a 4,0 mm¹⁵⁰. Igualmente, la presencia de al menos dos ganglios adheridos forman-

do un conglomerado clasifica el estatus ganglionar en un estadio N3b, con una supervivencia específica del 57% a los 10 años.

Finalmente, los ensayos clínicos sobre inmunoterapia adyuvante han demostrado beneficio terapéutico en pacientes con enfermedad ganglionar clínicamente evidente (estadios IIIB/IIIC), y en pacientes con enfermedad clínicamente oculta (estadio IIIA) con carga tumoral en el ganglio centinela superior a 1 mm. Por todo esto, los hallazgos patológicos observados en la metástasis ganglionar, particularmente la carga tumoral, representan en la actualidad un factor crítico también para la toma de decisiones terapéutica.

TRATAMIENTO DE LA RECURRENCIA LOCAL

El melanoma recurrente localmente está asociado en la mayoría de los casos a metástasis sistémicas, lo cual disminuye dramáticamente la sobrevida a 10 años (< 5%) de estos pacientes. El mayor indicador pronóstico de recurrencia local y muerte en pacientes con melanoma es el Breslow inicial, asociado a otros factores adversos histológicos como la ulceración y la mitosis. Clínicamente se presenta como un nódulo azul subcutáneo, de tamaño variable pero usualmente de 2 a 5 cm de diámetro, que comúnmente se presenta en la vecindad de la escisión del melanoma primario (metástasis satélite) o en ruta a la cuenca de drenaje linfático regional (metástasis en tránsito). En estos casos el diagnóstico se debe realizar con un BACAF o con biopsia escisional bajo anestesia local. Al confirmar el diagnóstico de melanoma recurrente el paso siguiente es realizar estudios de extensión de imagenología (TC, RMN o PET/TC) y biopsia de ganglio

centinela, si es candidato, para re-estadificación, evaluación de síntomas y definir manejo.

Idealmente, en los pacientes con melanoma recurrente (local, satélite y/o en tránsito) se debe obtener tejido para el análisis genético del tumor, lo que es especialmente importante para valorar el uso de terapias blanco o se plantea su inclusión en un estudio clínico. Si se confirma la ausencia de enfermedad regional nodal, se recomienda escisión quirúrgica con márgenes negativos y cierre primario del defecto en lo posible. Los pacientes con recurrencia en tránsito resecable pueden beneficiarse de la biopsia de ganglio centinela, adicional a la escisión radical amplia, y reconstrucción del defecto con injerto o colgajo. Aunque no es claro todavía si los márgenes de resección deben ser amplios en las recurrencias, sí es claro que se debe dejar margen de piel normal.

Definición:

El **ganglio centinela** es el primer ganglio de un grupo de ganglios linfáticos que recibe el drenaje linfático del tumor primario.

El **signo de Hutchinson** es la pigmentación de la piel periungueal y es altamente sugestivo de melanoma.

Conclusión:

El tratamiento del melanoma localizado y regionalmente metastásico es fundamentalmente quirúrgico. El término escisión local amplia implica la utilización de márgenes periféricos de 1 a 2 cm a partir de cualquier pigmentación residual o cicatriz, esto según el Breslow y la localización anatómica del melanoma. La biopsia de ganglio centinela es un procedimiento mínimamente invasivo que provee información sobre pronóstico del paciente y que, además, identifica los pacientes en quienes es más útil la realización de linfadenectomía de finalización, por lo que ha desplazado la utilización de la linfadenectomía programada y actualmente no se recomienda realizar de rutina. Los pacientes que más se benefician de la biopsia de ganglio centinela son pacientes con melanomas de 1-4 mm sin evidencia clínica o radiológica de compromiso ganglionar regional, aunque las indicaciones se han extendido a más escenarios clínicos.

Finalmente, el melanoma debe ser considerado una de las malignidades cutáneas más agresivas debido a altas tasas de metástasis regional y a distancia; requiere un diagnóstico temprano para ofrecer un tratamiento oportuno y disminuir así la morbilidad con la cual está asociada esta neoplasia.

2.4 Tratamiento adyuvante sistémico en melanoma de alto riesgo

TRATAMIENTO ADYUVANTE EN LA ERA INTERFERÓN

En el tratamiento adyuvante los resultados más interesantes previo a las nuevas terapias que posteriormente se revisarán, se han obtenido con interferón alfa (INF) tanto en estadios II como en los estadios III. Existe consenso general en que el beneficio del tratamiento adyuvante con interferón es mayor en la supervivencia libre de recurrencia que

en la supervivencia global, donde los resultados de los ensayos clínicos presentan una heterogeneidad y unos resultados variables en los sucesivos estudios con INF en adyuvancia, que en muchos casos han llevado a una confusión respecto a cuál sea la mejor actitud terapéutica tras la extirpación del tumor primario.

ESTADIO (AJCC)	TRATAMIENTO	EFECTO INFORMADO		NIVEL DE EVIDENCIA/REF
		Tiempo libre de recurrencia	Supervivencia global	
Metástasis linfáticas regionales clínicamente detectables (III N1 b-3)	Interferon-alfa	Sí	No determinado	Ib / 1
Metástasis linfáticas regionales clínicamente no detectables (III N1 a-2)	Interferon-alfa (altas dosis)	Sí	No	Ib / 1
No metástasis linfáticas	Interferon alfa (bajas dosis)	Sí	No	Ib / 4, 5

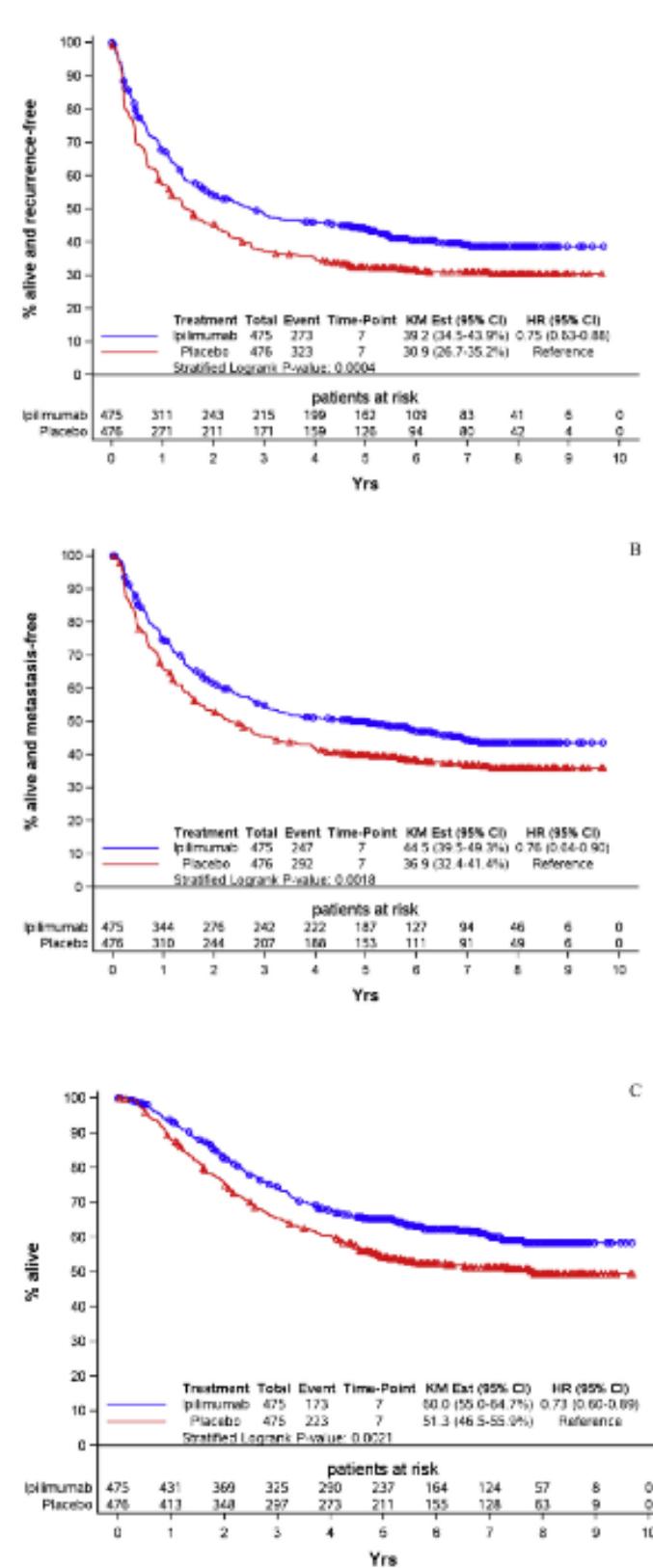
Ib = Evidencia obtenida en al menos un estudio randomizado.

Resumen del beneficio con INF en el tratamiento adyuvante del melanoma

Actualmente el uso de interferón ha caído en desuso no considerándose hoy un tratamiento estándar a ofrecer a los pacientes en la práctica clínica.

APROXIMACIONES AL PAPEL DE IPILIMUMAB EN ADYUVANCIA

En estudio de la EORTC con Ipilimumab frente a placebo (E1609, NCT 01274338) se incluyeron un total de 951 pacientes con melanoma cutáneo en estadio III (excluyendo metástasis de ganglios linfáticos de 1 mm o metástasis en tránsito) con resección adecuada de los ganglios linfáticos para recibir infusiones intravenosas de ipilimumab 10 mg / kg o placebo, cada 3 semanas para 4 dosis, luego cada 3 meses hasta por 3 años. La mediana de seguimiento de la supervivencia global (SG) fue de 6,9 años. La supervivencia libre de recaída (SLR) (razón de riesgo [HR]: 0,75, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,63e0,88; P < 0,001), CPOS (HR: IC del 95%: 0,76, 0,64e0,90; PZ0,002) y SG (HR: 0,73, IC del 95%: 0,60e0,89; PZ0,002) el beneficio observado en el grupo de ipilimumab fue duradero con una diferencia absoluta del 8,7% a los 7 años para la SG. El beneficio fue consistente en todos los subgrupos, no obstante, la toxicidad de Ipilimumab en este estudio ha sido considerable y más de la mitad de los pacientes no completaron el tratamiento, con el 54% de los pacientes presentaron toxicidad grado 3-4. Tan solo un tercio de los pacientes completó un año de tratamiento y en Europa la EMA nunca ha dado su aprobación pese a ser el primer fármaco en demostrar un beneficio claro en adyuvancia tanto en riesgo de recaída como en supervivencia global, a la espera de los resultados de los estudios con anti-PD1 y iBRAF+iMEK.



FÁRMACOS ANTI-PD1 Y ADYUVANCIA

A día de hoy disponemos de la aprobación de dos fármacos anti-PD1 para el tratamiento sistémico del melanoma adyuvante. A continuación, se comentarán sus datos clínicos basados en sus ensayos fase III pivotales.

Nivolumab en adyuvancia en melanoma

Tanto la FDA como la EMA han aprobado nivolumab adyuvante en adultos con melanoma con afectación de los ganglios linfáticos o enfermedad metastásica que hayan sido sometidos a resección completa.

Ensayo clínico CA209-238: CHECKMATE-238

Es un ensayo clínico: fase III aleatorizado, doble ciego, en pacientes adultos diagnosticados de melanoma estadio IIIB-IIIC-IVM1A-M1B-M1C (clasificación AJCC 7) resecados completamente. La primera comunicación del ensayo clínico CA209-238 se realizó simultáneamente en el congreso ESMO 2017 y en la publicación de Weber et al en NEJM. En términos de eficacia, la última actualización disponible en el momento de la realización de este curso, fue comunicada en ESMO 2020, tras un seguimiento a 4 años.

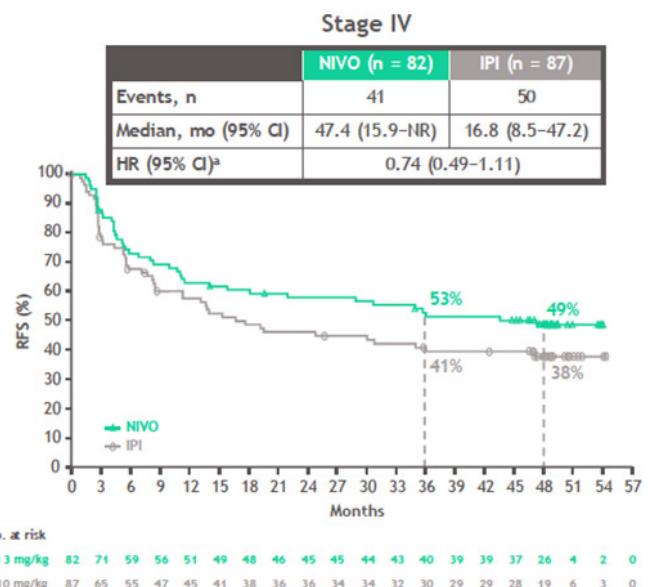
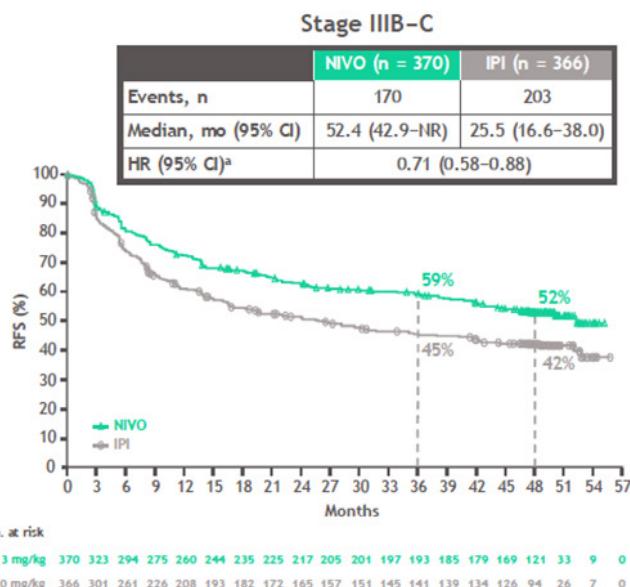
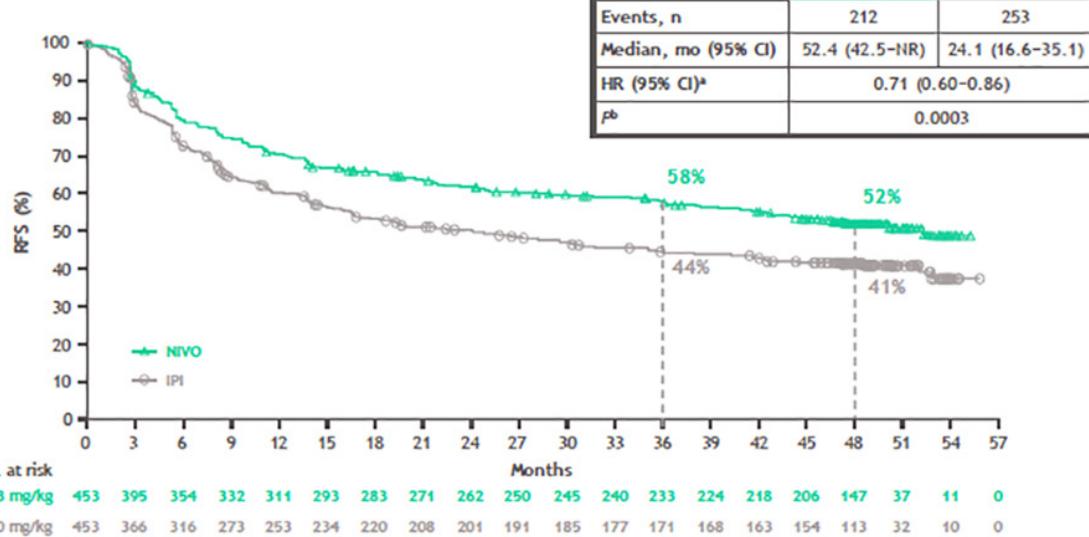
Se incluyeron 906 (453 en cada rama) pacientes que recibieron nivolumab 3 mg/kg IV cada 14 días x 1 año versus ipilimumab 10 mg/Kg IV cada 21 días x 4 dosis seguido de 10 mg/kg cada 12 semanas hasta un año o hasta recaída, muerte, toxicidad inaceptable o retirada de consentimiento por parte de paciente. El objetivo principal del estudio es la supervivencia libre de recaída (SLR) evaluada por el investigador, entendida como primera recurrencia (local o a distancia), nuevo melanoma o muerte; como objetivos secundarios

están la supervivencia global (SG), SLR según expresión de PD-L1, seguridad, calidad de vida, y tiempo libre de metástasis.

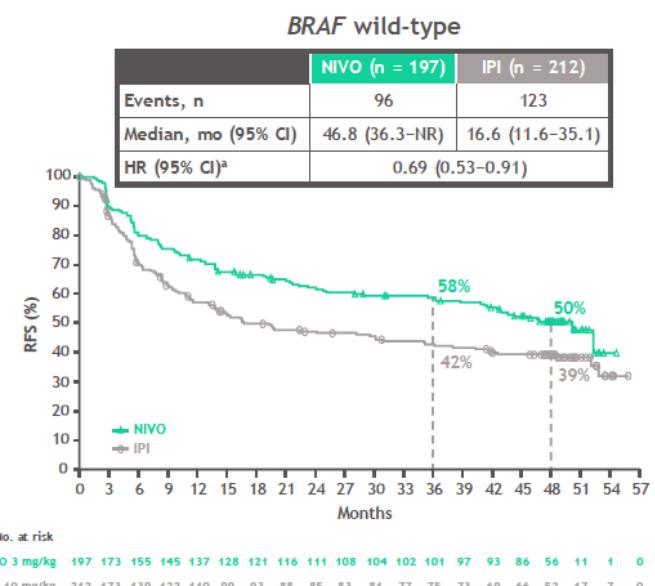
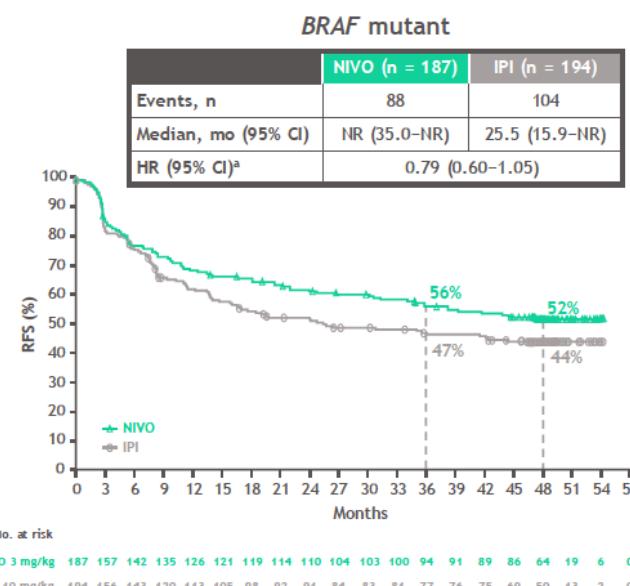
Los principales criterios de inclusión y de exclusión comprenden: Criterios de inclusión: pacientes adultos o al menos con 15 años de edad con melanoma cutáneo, acral o mucoso estadio IIIB-IIIC-IVM1A-M1B-M1C resecados completamente, con ECOG 0-1. La inclusión era independiente del estado de BRAF; criterios de exclusión: pacientes con melanoma ocular, pacientes con corticoterapia crónica.

Se objetiva una RFS para el brazo de nivolumab con 36 meses de seguimiento del 52% (HR, 0.71) frente al 41% en el brazo control con ipilimumab, estando la supervivencia global todavía no reportada. Dicho beneficio de nivolumab frente a ipilimumab se objetiva en todos los subgrupos de pacientes, independientemente del estadio y del estado mutacional de BRAF.

MÓDULO 2 Melanoma localizado de alto riesgo



Subgroup analysis: 48-month RFS by disease stage IIIB-C and stage IV



Subgroup analysis: 48-month RFS by BRAF mutation status

Un aspecto de especial relevancia en la adyuvancia es la evaluación de la toxicidad. No debemos olvidar que, si bien por una parte el melanoma de alto riesgo de recaída es motivo suficiente para el abordaje adyuvante, un porcentaje nada desdeñable de pacientes pudieran estar curados sólo con cirugía, por lo que al contrario que en la enfermedad metastásica (en la que la muerte es casi una certeza si no hay tratamiento), en el caso de la enfermedad adyuvante estamos tratando riesgos, y por ello la toxicidad es muy relevante. En comparación de

los efectos secundarios de nivolumab e ipilimumab en el ensayo CA209-238 cabe a destacar:

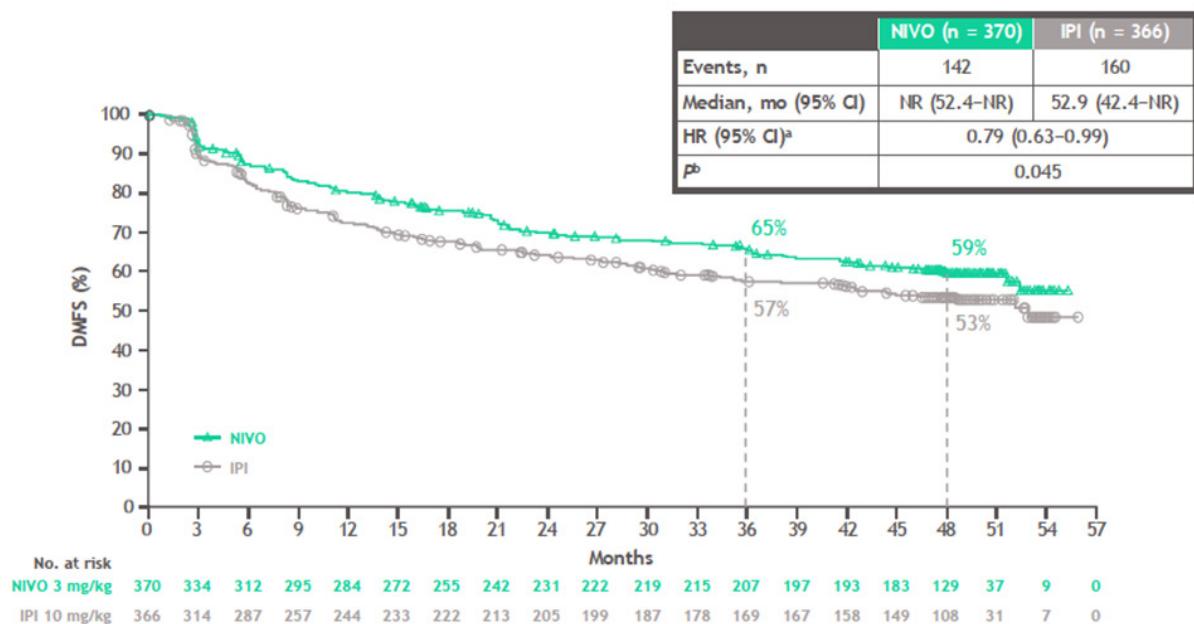
14.4% de efectos grado 3-4 relacionados con nivolumab frente a 45.9% con ipilimumab.

7.7% de tasa de abandonos por toxicidad de nivolumab frente a 41.7% con ipilimumab.

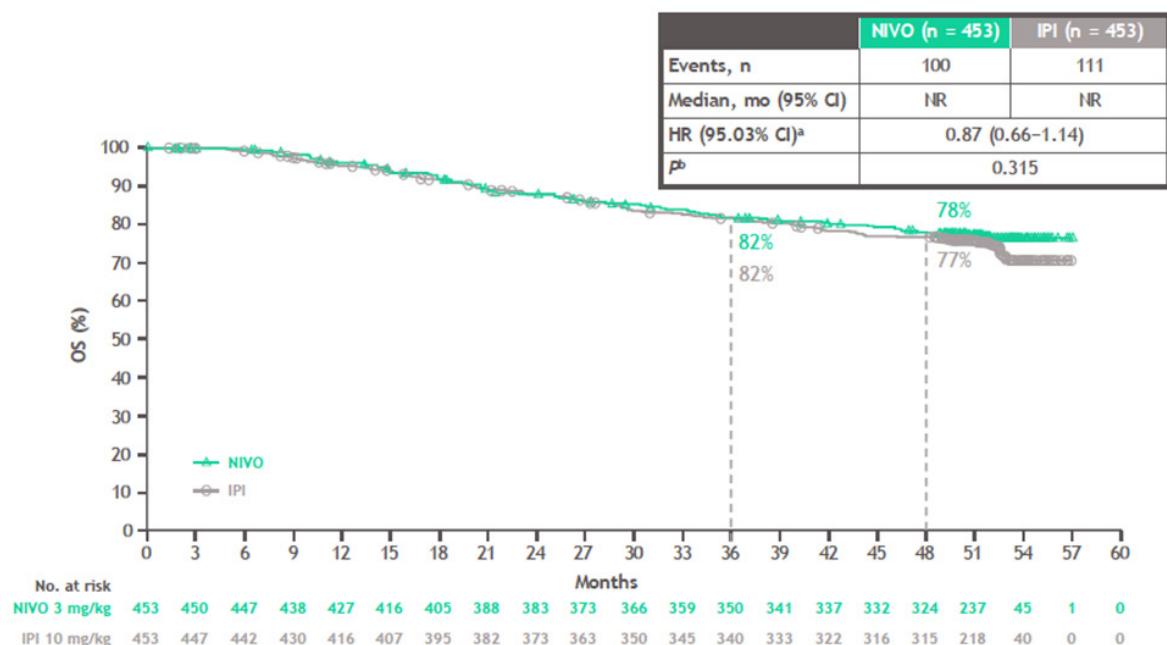
TRAE ^a	Nivolumab (n = 452), n (%)		Ipilimumab (n = 453), n (%)	
	Any grade	Grade 3-4	Any grade	Grade 3-4
Any	18 (4.0)	3 (0.7)	25 (5.5)	7 (1.5)
Arthralgia	2 (0.4)	0	1 (0.2)	0
Colitis	2 (0.4)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
Diabetic ketoacidosis	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Diarrhea	1 (0.2)	1 (0.2)	4 (0.9)	1 (0.2)
Maculopapular rash	1 (0.2)	0	2 (0.4)	1 (0.2)
Pneumonitis	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Pruritus	1 (0.2)	0	3 (0.7)	0
Vitiligo	1 (0.2)	0	2 (0.4)	0
Fatigue	0	0	2 (0.4)	0
Increased lipase	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)
Pyrexia	0	0	2 (0.4)	0
Bone marrow failure	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
Immune thrombocytopenic purpura	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
Rash	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
Secondary adrenocortical insufficiency	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)

Otro aspecto importante es la calidad de vida de los pacientes. Nivolumab, en el ensayo CA209-238, no provocó un empeoramiento de calidad de vida significativo en las escalas EQ-5D utility index, EQ-5D VAS y EORTC QLC-C3.

Así mismo, la supervivencia libre de metástasis a distancia, aunque el potencial de este end-point subrogado es difícil de valorar, fue de forma descriptiva más favorable para nivolumab que con ipilimumab (HR 0.79) sin que sepamos aún si esto se traduce en mejor calidad de vida o mejor supervivencia global.

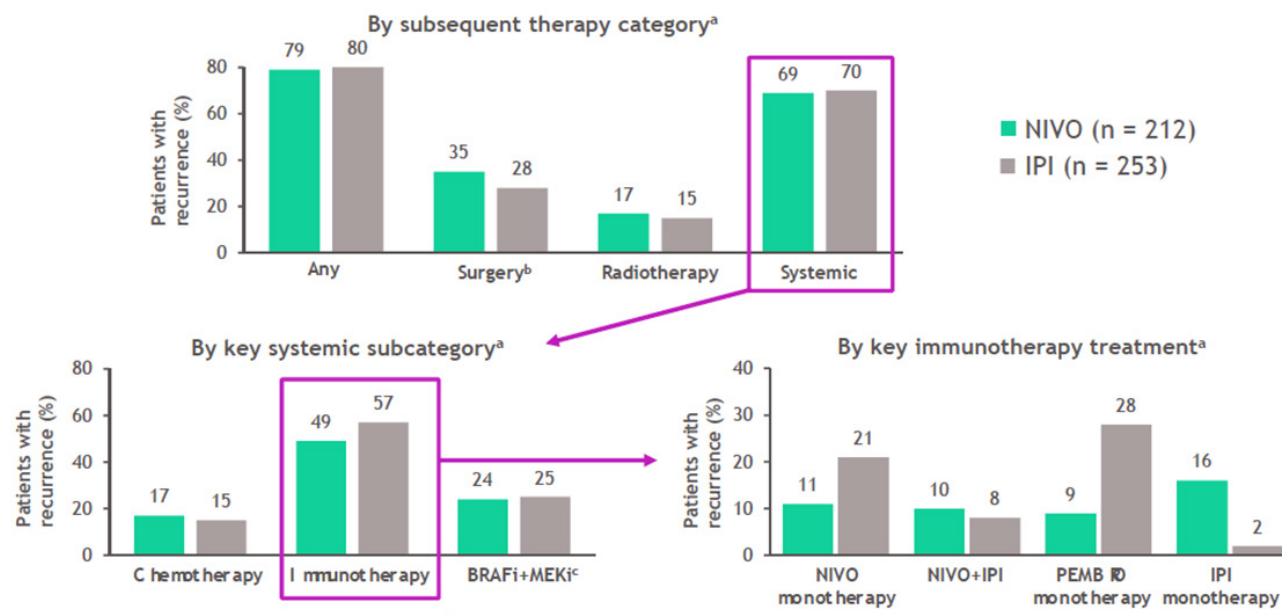


Como gran novedad de dato presentado de este estudio, en la actualización de ESMO 2020 se han presentado por primera vez datos de supervivencia de un fármaco anti-PD1 en adyuvancia, dentro del ensayo clínico Checkmate-238.



211 of 302 anticipated events (approximately 73% power)

No se objetivan diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos si bien hay que tener en cuenta que más pacientes del brazo de ipilimumab recibieron terapias subsecuentes a la progresión, incluyendo tratamiento con inmunoterapia (57% para el brazo de ipilimumab y 49% para el brazo de nivolumab).



^aSome patients received > 1 post-protocol therapy type/agent; ^bIncluded diagnostic checks and biopsy; ^cDabrafenib and trametinib and/or cobimetinib and vemurafenib. PEMBRO, pembrolizumab.

Subsequent therapy in patients with recurrence

A modo de resumen, nivolumab, durante un máximo de tratamiento de un año, ha demostrado superioridad ante ipilimumab a dosis altas en términos de supervivencia libre de enfermedad, y con un perfil de seguridad más favorable, en melanoma estadio IIIB-C y IV resecados (según clasificación AJCC 7u 8). Cabe destacar que esta superioridad se da ante un fármaco que ya demostró superioridad frente a placebo, y es independiente de factores moleculares tales como estado mutacional de BRAF o la expresión de PD-L1, o de factores pronósticos tales

como la ulceración o la carga tumoral ganglionar. Estamos a la espera de datos maduros de supervivencia global, pero incluso si estos no pudieran demostrar finalmente superioridad frente a ipilimumab como se objetiva en los datos presentados a 4 años de seguimiento, su perfil de seguridad lo haría una mejor opción siendo a día de hoy una de las opciones estándar de tratamiento para pacientes afectos de estadio III o IV resecado que precisan recibir un tratamiento adyuvante.

Pembrolizumab en adyuvancia en melanoma

Tanto la FDA como la EMA han aprobado nivolumab adyuvante en adultos con melanoma con afectación de los ganglios linfáticos o enfermedad metastásica que hayan sido sometidos a resección completa.

Ensayo clínico KEYNOTE 054

El ensayo clínico pivotal KEYNOTE 054 en el que se basa la indicación es un ensayo clínico fase III aleatorizado doble ciego que compara pembrolizumab 200 mg dosis total cada 3 semanas durante un máximo de 1 año (o hasta progresión o muerte o toxicidad inaceptable) frente a placebo en pacientes con melanoma estadio IIIA-IIIC de la AJCC 7 resecados.

Se aleatorizaron 1019 pacientes a recibir pembrolizumab (514) o a placebo (505), estando los grupos muy bien balanceados respecto a las características basales. Como datos clave de criterios de inclusión a la hora de interpretar los resultados:

Los pacientes debían ser mayores de edad.

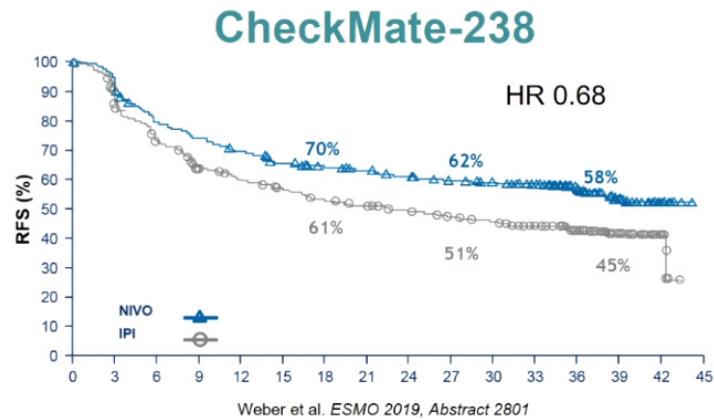
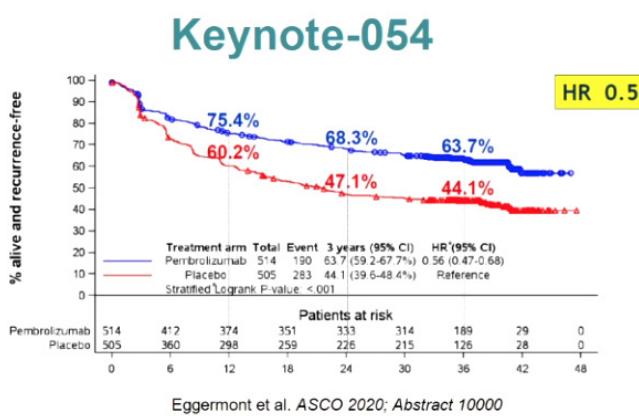
Debían tener melanoma cutáneo o de origen desconocido (uveal o mucoso eran excluidos) estadio III de la AJCC 7, con las siguientes peculiaridades.

- Para la estadificación final, los pacientes debían haber realizado una linfadenectomía completa, lo cual hoy en día tras los resultados del estudio MSLT-II (4) en pacientes con ganglio centinela positivo va a ser menos frecuente.
- En los casos de estadio IIIA, estos deben tener en el ganglio afecto al menos una carga tumoral de >1mm. Esto contrasta con la indicación más generalista de "afectación ganglionar" que se refiere en la ficha técnica de pembrolizumab y que describiremos más adelante.
- Debían tener muestra para PD-L1, pudiendo realizarse en ganglio (preferible) o en primario (en ausencia de muestra ganglionar).
- El estado de BRAF debía ser conocido.

Los pacientes eran estratificados para las siguientes variables clave: estadio IIIA vs IIIB vs IIIC con 1-3 ganglios vs IIIC >4 ganglios; región geográfica. El objetivo principal era "relapse free survival" (RFS) medida por el investigador y RFS en pacientes con melanoma PD-L1 positivo. Los objetivos secundarios fueron la "distant metastases free survival" (DMFS) y la "overall survival" (OS) así como la toxicidad y la calidad de vida. Un aspecto peculiar de este estudio es que en los pacientes que progresaran se les ofrecía abrir el ciego y, en caso de haber recibido placebo, se les ofrecía tratamiento con pembrolizumab a la misma dosis hasta progresión (máximo 2 años); y en el caso que

hubieran recibido pembrolizumab y esta recurrencia fuera más allá de los 6 meses tras fin de tratamiento, también se les ofrecía este tratamiento. No disponemos aún de resultados de estos "cross-over".

En el brazo de pembrolizumab, a los 3'5 años de seguimiento (datos más recientes presentados en ESMO 2020) el 63.7% de pacientes estaban libres de recurrencia respectivamente frente al 44.1% en la rama de placebo, lo que conlleva a una HR para RFS de 0.56 (IC 95% 0.43-0.74) en favor de pembrolizumab, estadísticamente significativa.



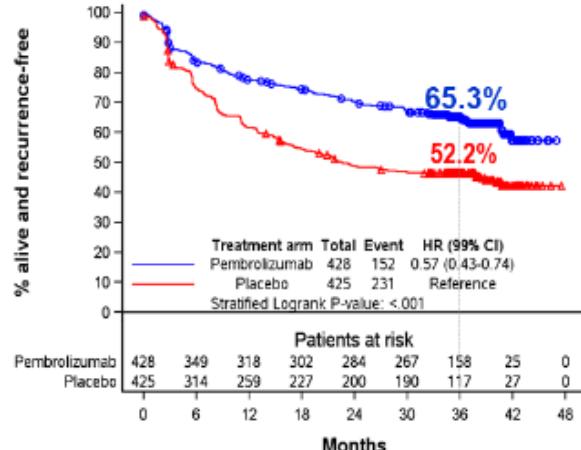
Anti PD-1 Antibody in the Adjuvant Setting

Dicho beneficio se mantenía tanto en la población PD-L1+ y PD-L1-, por lo que este biomarcador no nos sirve para saber quién se beneficia, al menos en términos de RFS, de pembrolizumab. En el estudio KEYNOTE-054, si bien la población no estaba estratificada según el estado de BRAF, el beneficio de pembrolizumab frente a placebo se mantiene independiente de la presencia o ausencia de mutación, siendo prácticamente extrapolables los HR de ambas poblaciones (HR 0.57 en BRAF mutado, 0.64 en BRAF nativo. Tampoco se encontraron diferencias cuando se estratificaba por otros grupos de interés, tales como el estadio AJCC 7, ulceración, número de ganglios afectos o carga metastásica en los mismos, sexo o edad.

MÓDULO 2 Melanoma localizado de alto riesgo

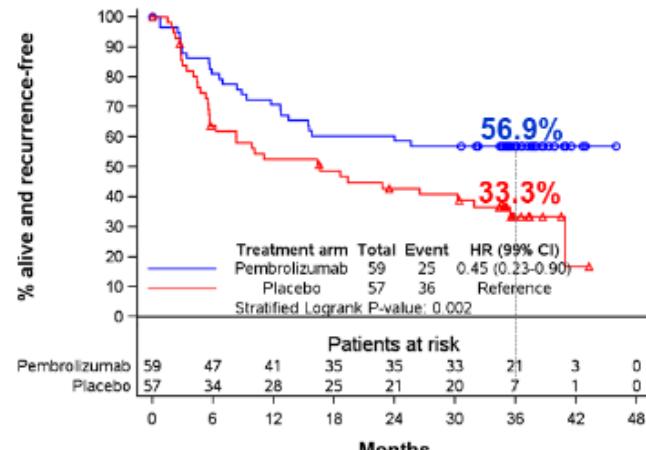
PD-L1 positive (n=853)

HR 0.57



PD-L1 negative (n=116)

HR 0.45

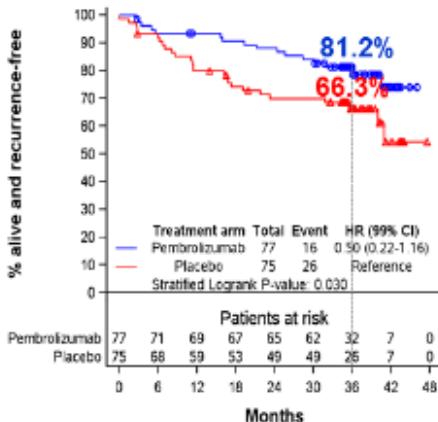


*Stratified by stage given at randomization

Recurrence-Free Survival according to PD-L1 expression

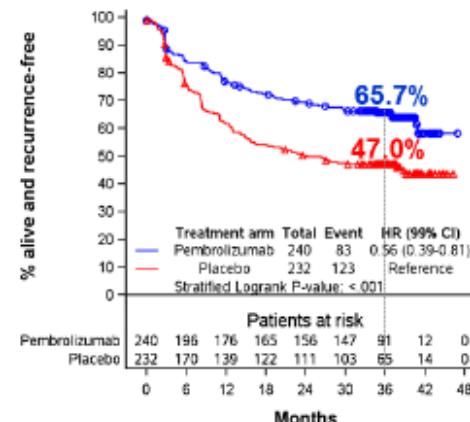
Stage IIIA (n=152)

HR 0.50



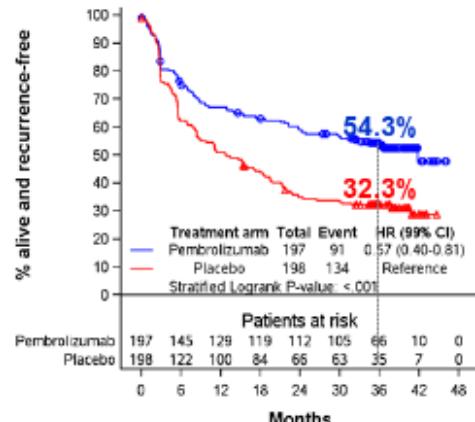
Stage IIIB (n=472)

HR 0.56



Stage IIIC (n=395)

HR 0.57

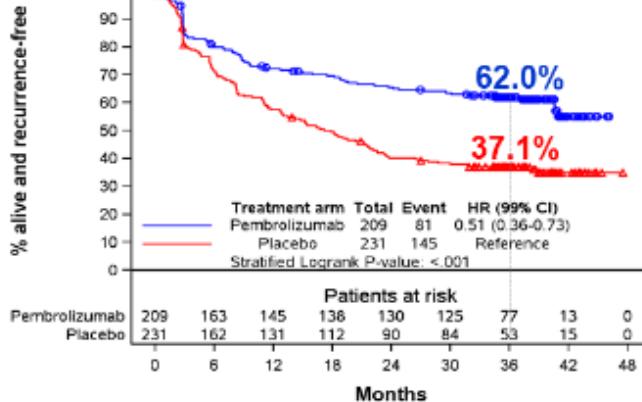


*Stratified by stage given at randomization

Recurrence-Free Survival according to AJCC-7 staging

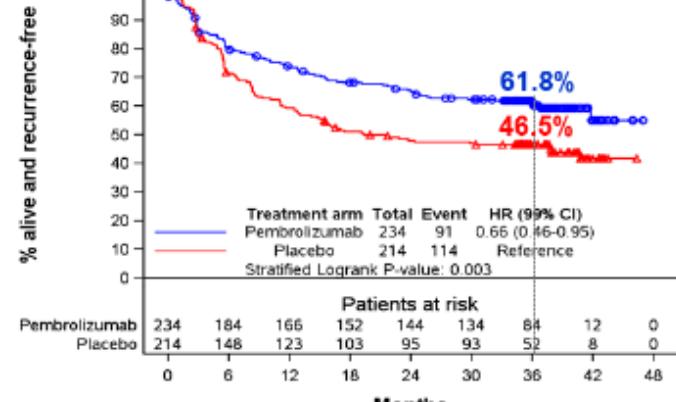
BRAF-mutated (n=440)

HR 0.51



BRAF-WT (n=448)

HR 0.66



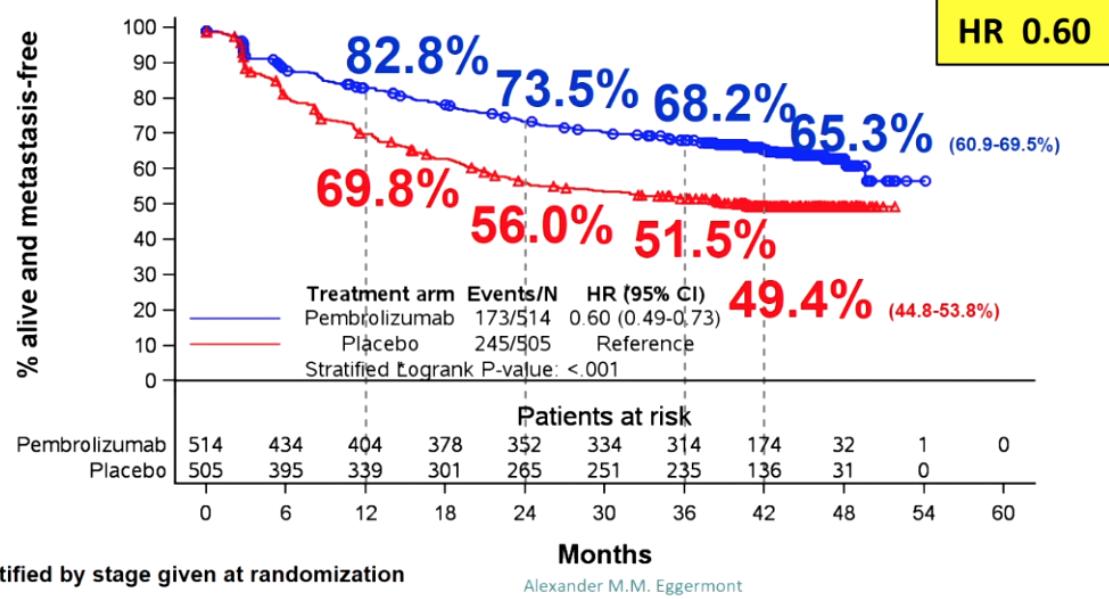
*Stratified by stage given at randomization

RFS according to BRAF-V600 E-K mutation status

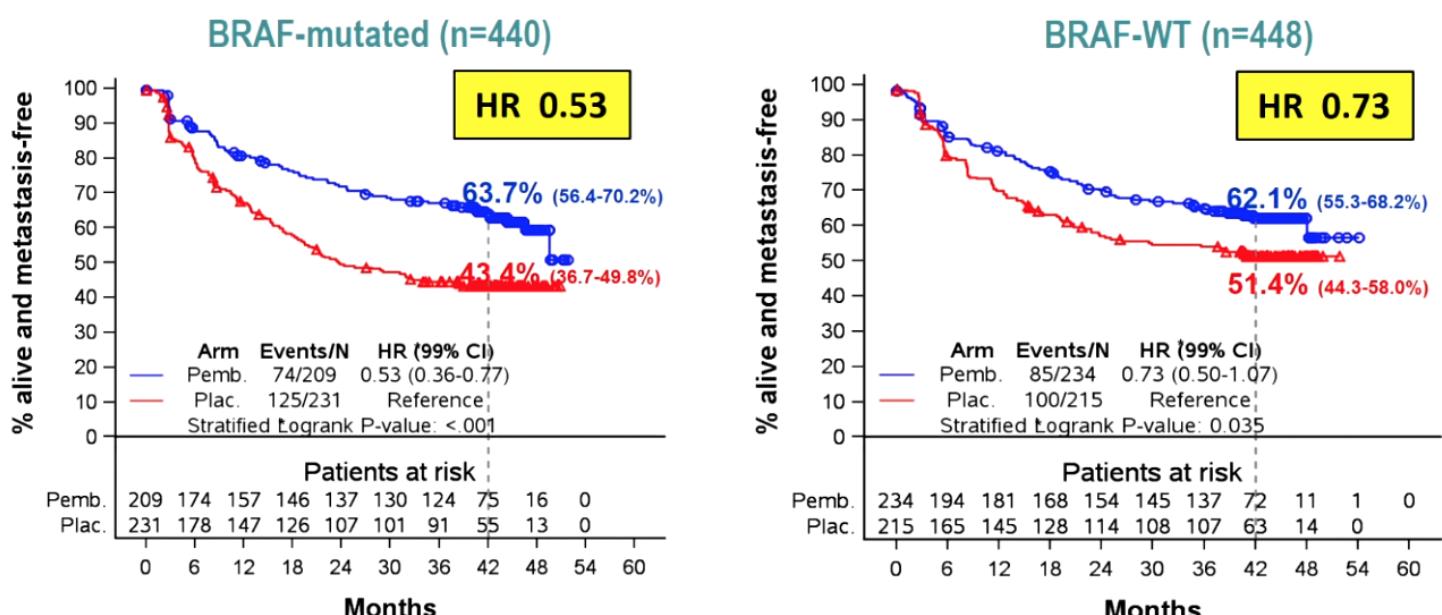
MÓDULO 2 Melanoma localizado de alto riesgo

El estudio KEYNOTE-054 tenía entre sus objetivos secundarios la DMFS, la OS, la seguridad y la calidad de vida. En cuanto a DMFS, se han presentado datos a seguimiento a 3'5 años en ESMO 2020 objetivando:

- **Cut-off date** (3-Apr-2020); median follow-up: 3.5 years; 418 DMFS events (423 planned: ~87% power in the ITT population; targeted HR=0.725)
- **Final DMFS analysis:** split 1-sided $\alpha=0.025$: 0.014 for the overall ITT population, 0.02 for the PD-L1+ subgroup; if both results are positive results, present the 2-sided 95% CI for the HR



Y dicho beneficio en DMFS se objetiva independientemente del estatus mutacional de BRAF tal y como se muestra en la siguiente gráfica:



*Stratified by stage given at randomization

DMFS according to BRAF-V600 E/K mutation status

En general se puede establecer que pembrolizumab tuvo un perfil de seguridad muy similar al que se ha descrito ampliamente en los múltiples ensayos con este fármaco; el porcentaje de pacientes que abandonó la terapia debido a efectos secundarios fue del 13.8%. En cuanto a la tasa de efectos secundarios G3-4, quizás los más importantes a la hora de tener en cuenta el impacto en la toxicidad, fue del 14.7% (atribuidos a pembrolizumab).

	Pembrolizumab (N=509)		Placebo (N=502)	
	Grade ≥1 N(%)	Grade ≥3 N(%)	Grade ≥1 N(%)	Grade ≥3 N(%)
ANY IRAE	192 (37.7)	39 (7.7)	45 (9.0)	3 (0.6)
ENDOCRINE DISORDERS	119 (23.4)	8 (1.6)	25 (5.0)	0 (0.0)
RESPIRATORY / THORACIC DISORDERS	30 (5.9)	5 (1.0)	8 (1.6)	0 (0.0)
VITILIGO OR SEVERSE SKIN REATIONS	27 (5.3)	3 (0.6)	8 (1.6)	0 (0.0)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	21 (4.1)	11 (2.2)	4 (0.8)	2 (0.4)
HEPATOBILIARY DISORDERS	9 (1.8)	7 (1.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
OTHER IMMUNE-RELATED ADVERSE EVENTS	17 (3.3)	6 (1.2)	5 (1.0)	0 (0.0)

Por último, se han comunicado los resultados de calidad de vida reportados por los pacientes. Estos fueron recogidos mediante los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y EQ-5D-3L, en el momento basal, y después cada 12 semanas x 2 años y cada 6 meses durante 4 años. Es lógico que en un contexto adyuvante, en el que no existen (o no deberían existir) síntomas de la enfermedad, no haya mejora de los parámetros de calidad de vida de pembrolizumab frente a placebo, pero tampoco hay un empeoramiento significativo de los mismos, por lo cual, desde la perspectiva del paciente (o más bien la perspectiva que nos dan los cuestionarios), pembrolizumab no supone un menoscabo en su calidad de vida al menos durante la adyuvancia, estando pendientes de datos a más largo plazo.

En resumen, pembrolizumab a dosis de 200 mg IV cada 21 días durante un máximo de un año es uno de los tratamientos de elección en los pacientes con melanoma estadio III resecado, (ya sea según clasificación de la AJCC 7 u 8), siendo a día de una de las opciones estándares de tratamiento para estadios III de melanoma resecado.

FÁRMACOS INHIBIDORES DE BRAF Y MEK Y ADYUVANCIA

En resumen, dabrafenib 150 mg cada 12h y trametinib 2 mg/24h VO durante un año para pacientes con melanoma estadio III resecado con mutación en BRAF V600E o K, demuestran beneficio clínico y estadísticamente significativo en términos de aumento del tiempo libre de recaída en la población global del estudio y en los subgrupos predefinidos y de interés clínico, así como una tendencia (en análisis interno) a mayor supervivencia global, pendiente de confirmación formal con un mayor seguimiento).

Ensayo clínico COMBI-AD

El ensayo clínico pivotal COMBI-AD, es un ensayo clínico fase III aleatorizado doble ciego que compara dabrafenib 150 mg cada 12h y trametinib 2 mg/24h VO frente a doble placebo durante un máximo de 1 año (o hasta progresión o muerte o toxicidad inaceptable) en pacientes con melanoma estadio IIIA-IIIC de la AJCC 7 resecados y presencia de mutación en el oncogén BRAFV600E o K.

Se aleatorizaron 438 pacientes a dabrafenib + trametinib y 432 a doble placebo, estando los grupos adecuadamente balanceados respecto a las características basales del mismo. Los criterios de inclusión más relevantes de cara a extrapolar los resultados fueron:

Los pacientes debían ser mayores de edad.

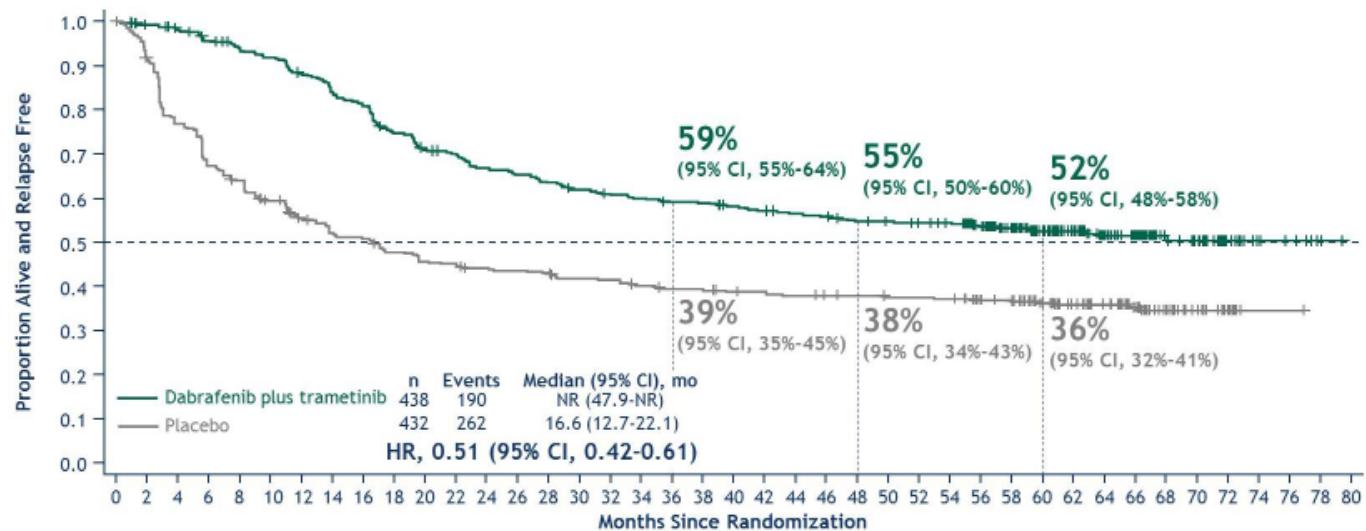
Debían tener melanoma cutáneo con mutación en el oncogén BRAFV600 E o K estadio III de la AJCC 7, con las siguientes peculiaridades:

- Era obligatorio realizar una linfadenectomía completa para la clasificación final, lo cual hoy en día tras los resultados del estudio MSLT-II (5) en pacientes con ganglio centinela positivo va a ser menos frecuente.
- Debían pasar menos de 12 semanas desde la fecha de última cirugía de estadificación a fecha de aleatorización.
- En los casos de estadio IIIA, estos deben tener en el ganglio afecto al menos una carga tumoral de >1mm. Esto contrasta con la indicación más generalista de "afectación ganglionar/estadio III" que se refiere en la ficha técnica.
- Estaba contraindicado el tratamiento sistémico previo, así como la radioterapia adyuvante.
- Podían incluirse pacientes con metástasis en tránsito (hubo un 12% en el grupo de tratamiento y un 8% en el grupo control).

Los pacientes eran estratificados para las siguientes variables clave: estadio IIIA vs IIIB vs IIIC y el tipo de mutación de BRAF (V600E vs K).

El objetivo principal era “relapse free survival” (RFS). Los principales objetivos secundarios fueron la “overall survival” (OS), del cual de momento sólo se dispone de análisis interino y la “distant metastases free survival” (DMFS) así como la toxicidad.

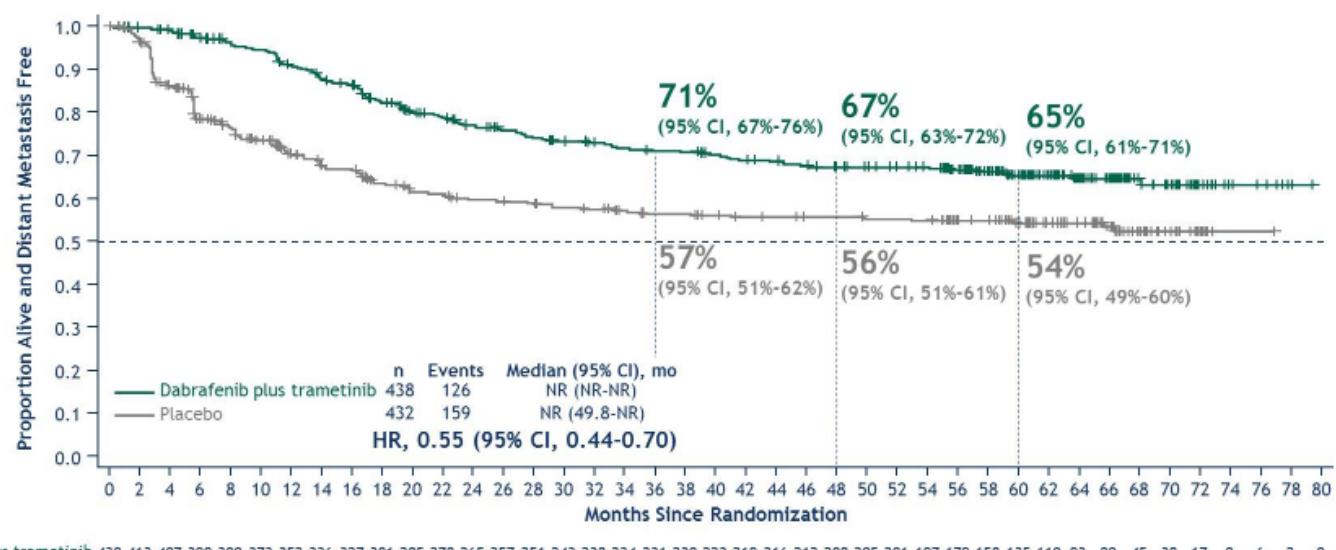
Los datos de eficacia más recientes se mostraron en ASCO 2020 tras 5 años de seguimiento. En el brazo de la combinación, la RFS fue del 52%, frente al 36% objetivado en el brazo control, siendo esta diferencia estadísticamente significativa, con un HR de 0.51 (CI 95%; 0.42-0.61; p < 0.001).



Relapse-Free Survival

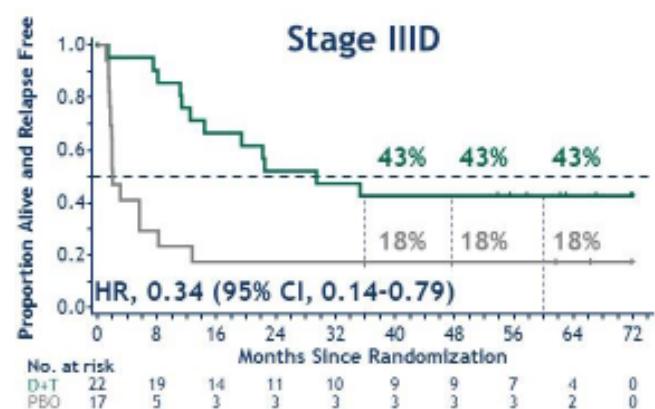
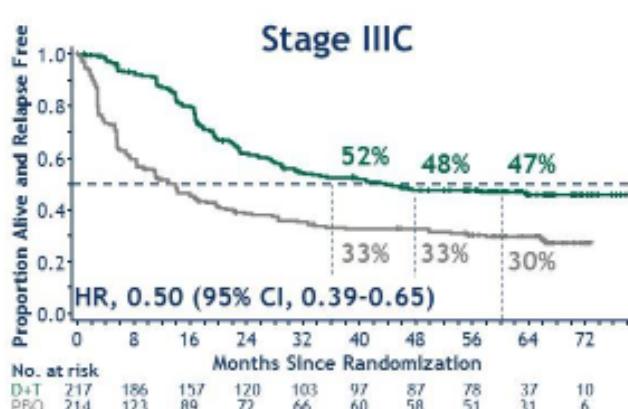
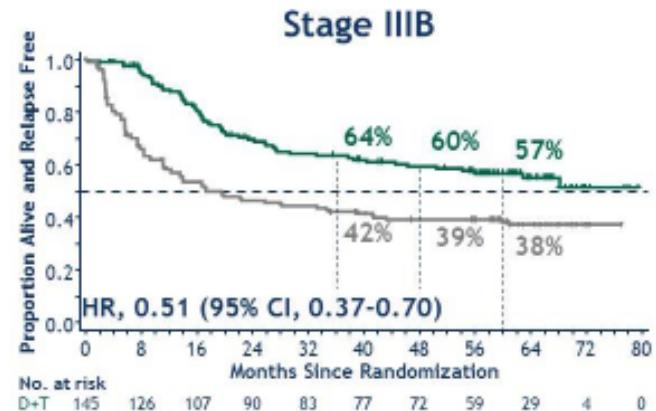
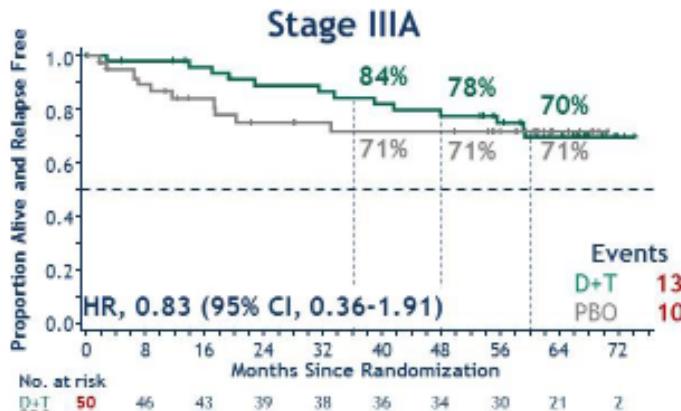
El estudio predefinió una serie de análisis interinos para la supervivencia global, que, si bien era un objetivo secundario, es un objetivo del máximo interés. Un 86% de los pacientes tratados con dabrafenib + trametinib a los 3 años estaban vivos frente al 77% en el brazo control (HR= 0.57; 95% CI, 0.42 a 0.79; P = 0.0006). Este hallazgo es exploratorio y aún no podemos asegurar, hasta análisis final pendiente, este aumento de SG.

Para el objetivo secundario de DMFS, que en algunos estudios de adyuvancia se apunta como subrogado de OS, el 65% de los pacientes tratados con dabrafenib y trametinib se mantenían vivos y sin metástasis a distancia a los 5 años frente a un 54% en la rama control que recibía tratamiento con placebo.



Distant Metastasis-Free Survival Distant Metastasis as First Relapse Only

No se encontraron diferencias cuando se estratificaba por grupos de estratificación (estadios IIIA vs B vs C, BRAFV600E vs K) ni en otros grupos de interés, tales como el estadio AJCC 8, ulceración, número de ganglios afectos o carga metastásica en los mismos, sexo o edad.



Relapse-Free Survival: AJCC 8

El estudio COMBI AD tenía entre sus objetivos secundarios la seguridad y también analizaba la calidad de vida. Estos aspectos son de especial importancia en la adyuvancia, sobre todo la seguridad, ya que estamos en el terreno de la disminución de riesgos y no en el terreno del tratamiento de una certeza como sucede en la enfermedad metastásica. En general se puede establecer que dabrafenib + trametinib tuvo un perfil de seguridad muy similar al que se ha descrito ampliamente en los múltiples ensayos con este fármaco.

De los efectos secundarios relacionados con dabrafenib + trametinib, un 41% fueron de G3-4, destacando la pirexia (5%) y la hipertensión (6%). El porcentaje de pacientes que abandonó la terapia debido a efectos secundarios fue del 26%, y un 38% tuvo que reducir dosis.

Adverse Events (Safety Population).*				
Adverse Event	Dabrafenib plus Trametinib (N=435)		Placebo (N=432)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
	number of patients (percent)			
Any adverse event	422 (97)	180 (41)	380 (88)	61 (14)
Pyrexia	273 (63)	23 (5)	47 (11)	2 (<1)
Fatigue	204 (47)	19 (4)	122 (28)	1 (<1)
Nausea	172 (40)	4 (1)	88 (20)	0
Headache	170 (39)	6 (1)	102 (24)	0
Chills	161 (37)	6 (1)	19 (4)	0
Diarrhea	144 (33)	4 (1)	65 (15)	1 (<1)
Vomiting	122 (28)	4 (1)	43 (10)	0
Arthralgia	120 (28)	4 (1)	61 (14)	0
Rash	106 (24)	0	47 (11)	1 (<1)
Cough	73 (17)	0	33 (8)	0
Myalgia	70 (16)	1 (<1)	40 (9)	0
Elevated alanine aminotransferase	67 (15)	16 (4)	6 (1)	1 (<1)
Influenza-like illness	67 (15)	2 (<1)	29 (7)	0
Elevated aspartate aminotransferase	63 (14)	16 (4)	7 (2)	1 (<1)
Pain in limb	60 (14)	2 (<1)	38 (9)	0
Asthenia	58 (13)	2 (<1)	42 (10)	1 (<1)
Peripheral edema	58 (13)	1 (<1)	19 (4)	0
Dry skin	55 (13)	0	32 (7)	0
Dermatitis acneiform	54 (12)	2 (<1)	10 (2)	0
Constipation	51 (12)	0	27 (6)	0
Hypertension	49 (11)	25 (6)	35 (8)	8 (2)
Decreased appetite	48 (11)	2 (<1)	25 (6)	0
Erythema	48 (11)	0	14 (3)	0
Adverse event leading to dose interruption	289 (66)	NA	65 (15)	NA
Adverse event leading to dose reduction	167 (38)	NA	11 (3)	NA
Adverse event leading to discontinuation of study regimen	114 (26)	NA	12 (3)	NA

* Listed are adverse events that were reported in more than 10% of the patients who received combination therapy with dabrafenib plus trametinib. NA denotes not applicable.

Se han comunicado los resultados de calidad de vida reportados por los pacientes. Estos fueron recogidos mediante EQ-5D-3L en el momento basal, durante el tratamiento y durante el seguimiento. En un contexto adyuvante, en el que no deberían existir síntomas de la enfermedad se aspira a que no haya un empeoramiento significativo de los mismos. En este caso desde la perspectiva del paciente (con la limitación que tiene captar esa perspectiva

a través de cuestionario), no hay un empeoramiento significativo en la calidad de vida en los pacientes tratados con dabrafenib + trametinib.

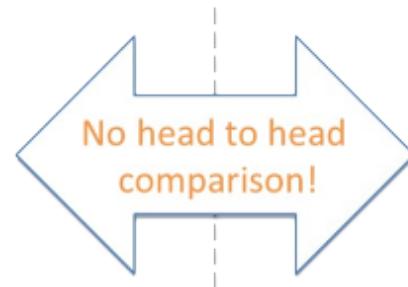
En resumen, dabrafenib 150mg/12h VO + trametinib 2 mg/24h VO durante un máximo de un año es uno de los tratamientos de elección en los pacientes con melanoma estadio III resecado y mutación en BRAF, (ya sea según clasificación de la AJCC 7 u 8).

CARACTERÍSTICAS COMPARADAS ENTRE LOS DIFERENTES FÁRMACOS EN ADYUVANCIA EN MELANOMA

Actualmente tanto nivolumab como pembrolizumab como dabrafenib + trametinib cuentan con indicación en adyuvancia en melanoma IIIA-B-C resecado (nivolumab también tiene indicación para estadio IV resecado), siendo el uso de la combinación de dabrafenib + trametinib únicamente para la población BRAF mutada.

No existe comparación directa entre ambos tratamientos, y además en el ensayo de la combinación de terapia dirigida se incluían pacientes estadios IIIA y no se incluían pacientes con estadio IV (situación contraria para ambos grupos en el ensayo CA209-238 con nivolumab), por lo que las comparaciones han de hacerse, más si cabe en este caso, con mayor precaución. En el ensayo KEYNOTE-054, se incluían pacientes con melanoma estadios IIIA (con afectación >1 mm si era sólo el ganglio centinela)-B-C resecados parecidos a los criterios del ensayo COMBI-AD en población BRAF mutada, con un brazo placebo en ambos ensayos, pero en el estudio de pembrolizumab se permitía un cross-over.

Por todo ello, debemos concluir lo siguiente referente a los diferentes fármacos:



Summary of high-risk melanoma adjuvant studies based on RFS analysis

Nivolumab > Ipilimumab > Placebo
(anti-PD-1) (anti-CTLA-4)

Pembrolizumab > Placebo
(anti-PD-1)

Dabrafenib + trametinib > Placebo
(BRAFi) (MEKi)

Y añadir que a día de hoy, la elección del tratamiento adyuvante en un paciente afecto de melanoma estadio III o IV re-

secado se basa en "El arte de la elección" siendo ésta una decisión centrada en el paciente y en función del comportamiento biológico del tumor primario, el perfil de toxicidad de cada fármaco, las comorbilidades del paciente, la elección de planificación futura de los tratamientos en caso de recaída de la enfermedad y las propias preferencias del paciente.

Clasificación AJCC7 vs AJCC 8 y el problema de la definición de ganglio afecto

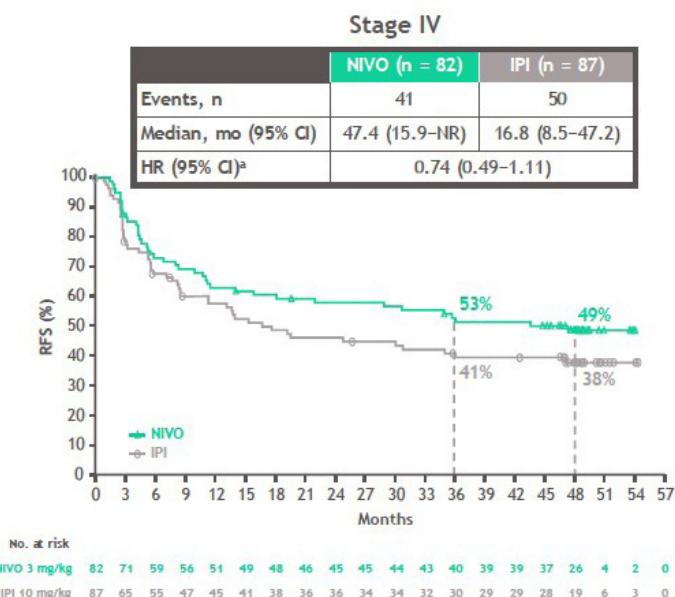
Las tres opciones actuales modernas de terapia adyuvante (dabrafenib + trametinib, nivolumab y pembrolizumab) se enfrentan al problema de que, en la época en la que los ensayos fueron diseñados, se usaba la clasificación AJCC7, frente a la que actualmente se usa, la AJCC8. La ventaja de esta última quizás esté en una mejor discriminación de los estadios III

en cuanto a pronóstico, incluyendo un nuevo estadio (IIID) aunque aún no resuelve el problema de los estadios IIIA, a los que incluye independientemente de la carga tumoral ganglionar, el cual es un factor pronóstico bien conocido.

Sea como fuere, se ha analizado el potencial impacto de esta reclasificación analizando qué sucedería si se reclasificaran los pacientes según esta nueva norma en los 3 ensayos clínicos: CHEC-KMATE-238, KEYNOTE-054 Y COMBI-AD. Desde un punto de vista muy pragmático, podemos decir que el beneficio de los fármacos es independiente de qué clasificación usemos, teniendo la AJCC8 un valor pronóstico (estadios IIIA y IIID sobre todo) pero no predictivo. Por tanto, a la hora de tomar decisiones sobre un tratamiento en adyuvancia podemos usar cualquiera de las dos, siendo la clasificación recomendable la más reciente AJCC 8.

TRATAMIENTO ADYUVANTE PARA EL ESTADIO IV RESECIDO

El tratamiento de elección aprobado a día de hoy para los pacientes afectos de melanoma en estadio IV en los que se consigue una resección completa de la metástasis es el uso de nivolumab durante 1 año en base al ensayo Checkmate 238 comentado previamente. En esta población de pacientes se objetiva un beneficio en RFS para nivolumab (49%) frente a ipilimumab (38%) tras 4 años de seguimiento según los datos actualizados en ESMO 2020 para este ensayo clínico.



El tratamiento adyuvante de nivolumab más ipilimumab mejoró la SSR en un ensayo de fase II doble ciego controlado con placebo (INMUNED). En este estudio, 167 pacientes con melanoma en estadio IV sin evidencia de enfermedad después del tratamiento con cirugía o radioterapia fueron asignados al azar a inmunoterapia adyuvante con cuatro ciclos de nivolumab más ipilimumab seguidos de la monoterapia de mantenimiento con nivolumab; monoterapia con nivolumab; o placebo. En todos los grupos de tratamiento, la terapia de mantenimiento se continuó hasta un año, toxicidad inaceptable o recurrencia de la enfermedad. En una mediana de seguimiento de 28 meses, la combinación de nivolumab más ipilimumab mejoró la SLR en comparación con el placebo (RFS de dos años 70 versus 14%, HR 0,23, IC del 97,5%: 0,12-0,45) y nivolumab en monoterapia (RFS de dos años 70 versus 42 por ciento, HR 0,40, 97,5% IC 0,20-0,79).

La monoterapia con nivolumab también mejoró la SLR en comparación con el placebo (RFS de dos años 42 frente al 14%, HR 0,56, IC del 97,5%: 0,33-0,94). Entre los que tenían una mutación BRAF V600, la combinación también mejoró la RFS en comparación con la monoterapia con nivolumab (HR 0,17, IC del 95%: 0,05 a 0,57) y placebo (HR 0,07, IC del 95%: 0,02 a 0,23). Los datos de supervivencia general son inmaduros. Las toxicidades de grado ≥ 3 fueron más altas para la inmunoterapia combinada que para nivolumab solo (71 versus 27%). Para aquellos que no pueden tolerar las toxicidades potenciales de la combinación de nivolumab más ipilimumab, alternativamente se plantea en este estudio en uso de la monoterapia adyuvante con nivolumab durante un año, que tiene un perfil de toxicidad más manejable y cuenta con aprobación regulatoria como terapia adyuvante en pacientes con enfermedad en estadio IV completamente resecada.

TRATAMIENTO DE LA RECAÍDA EN CASO DE TRATAMIENTO PREVIO ADYUVANTE

Para los pacientes que recurren con enfermedad metastásica después de la terapia adyuvante inicial, las opciones incluyen el tratamiento con una terapia sistémica activa alternativa o la inclusión en un ensayo clínico. En los siguientes módulos de este curso se comentarán.

Datos de estudios retrospectivos y prospectivos demuestran que los pacientes que recaen después de la terapia dirigida adyuvante pueden responder a la inmunoterapia posterior a tasas similares a las del entorno sin tratamiento previo.

El mayor estudio publicado que describe el patrón de recurrencia, el manejo y los resultados de los pacientes que recurren con la terapia adyuvante con PD1 incluye pacientes consecutivos de 16 centros que recidivaron habiendo recibido terapia adyuvante PD1 para melanomas en estadio III / IV resecados. Se examinaron las características de la recurrencia, el manejo y nueve resultados; los pacientes con melanoma de las mucosas se analizaron por separado. La recurrencia del melanoma ocurrió en 147 (17%) de ~ 850 pacientes tratados con un fármaco

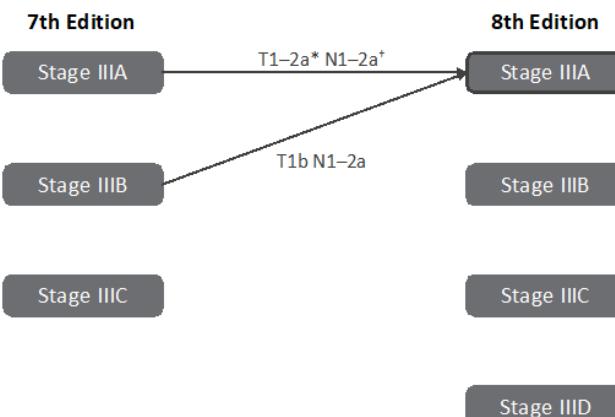
anti-PD1 adyuvante. En 12 pacientes con melanoma cutáneo ($n = 136$), la mediana del tiempo hasta la recurrencia fue de 4,6 meses (rango 13: 0,3-35,7); 104 (76%) recurrieron durante (ON) el tratamiento adyuvante con un fármaco anti-PD1 después de una mediana de 3,2 meses, y 32 14 (24%) después de la interrupción del tratamiento adyuvante (OFF) después de una mediana de 12,5 meses, incluidos 21 15 (15%) que cesaron temprano por toxicidad. Cincuenta y nueve (43%) recurrieron con enfermedad loco regional 16 solamente y 77 (57%) con enfermedad a distancia. De los que recurrieron localmente, 22/59 (37%) 17 recurrieron posteriormente a distancia. Ochenta y nueve (65%) pacientes recibieron terapia sistémica después de 18 recurrencias. De los que recurrieron al tratamiento con un fármaco anti-PD1 adyuvante ON, ninguno (0/6) respondió al retratamiento con un fármaco anti-PD1 solo; 19 8/33 pacientes evaluables (24%) respondieron a ipilimumab (solo o en combinación con PD1), 20 y 18/23 (78%) respondieron

a inhibidores de BRAF / MEK. De aquellos que recurrieron al tratamiento con un fármaco anti-PD1 adyuvante en un periodo OFF 21 PD1, 2/5 (40%) respondieron a la monoterapia con un fármaco anti-PD1, 2/5 (40%) respondieron a la terapia basada en ipilimumab 22 y 9/10 (90%) respondieron a los inhibidores de BRAF / MEK.

A modo de conclusión podemos decir que la mayoría de los pacientes que recidivan temprano a pesar del tratamiento con un fármaco anti-PD1 adyuvante desarrollan metástasis a distancia. En aquellos que recurren a la terapia anti-PD1 adyuvante ON, existe una actividad mínima de la monoterapia adicional de retratamiento con anti-PD1, pero el ipilimumab (solo o en combinación con un fármaco anti-PD1) y los inhibidores de BRAF / MEK tienen utilidad clínica. El retratamiento con fármaco anti-PD1 puede tener actividad en pacientes seleccionados que recurren a al tratamiento adyuvante con un fármaco anti-PD1.

Ejemplo:

A continuación, se muestran varias tablas a modo de ejemplo con la conversión de los diferentes estadios de AJCC v7 a v8:

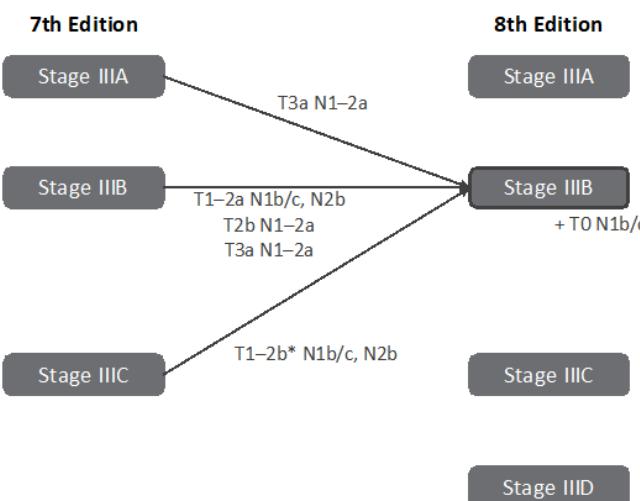


Summary of changes:

- Stage IIIA now includes all T1b tumors previously classified as stage IIIB

5-Year Survival Rates:

- 78% by 7th Edition criteria
- 93% by 8th Edition criteria



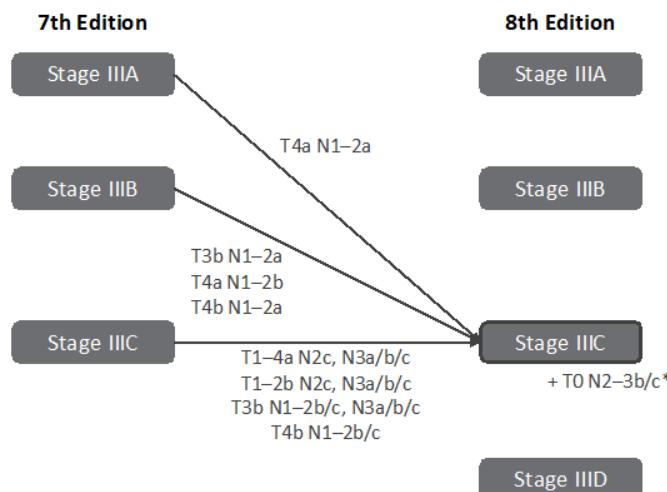
Summary of changes:

- Patients with no evidence of primary tumor (T0) and N1b/c nodal involvement are now classified as stage IIIB
 - These patients were not previously classified
- Stage IIIB now includes all T3a tumors previously classified as stage IIIA
- Stage IIIB now includes T1–2b tumors with N1b/c or N2b nodal involvement previously classified as stage IIIC

5-Year Survival Rates:

- 59% by 7th Edition criteria
- 83% by 8th Edition criteria

*T1–2b includes subcategories T1b and T2b.

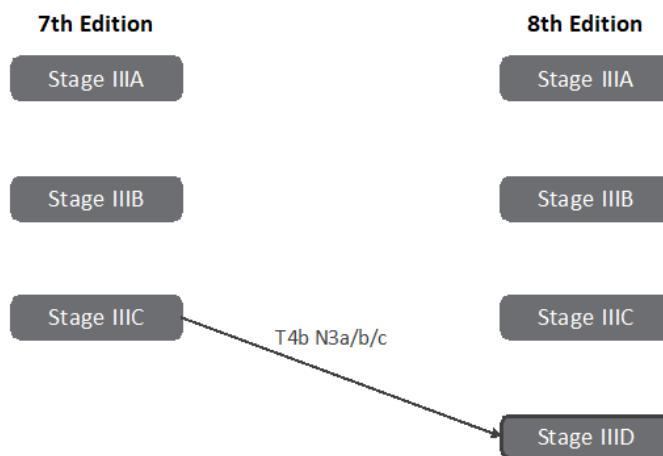


*N2-3b/c includes subcategories N2b, N2c, N3b, and N3c.

- Summary of changes:**
- Patients with no evidence of primary tumor (T0) and N2b/c or N3b/c nodal involvement are now classified as stage IIIC
 - These patients were not previously classified
 - Stage IIIC now includes all T4a tumors previously classified as stage IIIA
 - Stage IIIC now includes all T3b and T4a/b tumors previously classified as stage IIIB

5-Year Survival Rates:

- 40% by 7th Edition criteria
- 69% by 8th Edition criteria



- Summary of changes:**
- Stage IIID is now introduced for T4b tumors with any N3 nodal involvement, previously classified as stage IIIC

5-Year Survival Rate:

- 32% by 8th Edition criteria

Definición:

La **adyuvancia** es el tratamiento que se administra después del tratamiento principal para reducir la probabilidad de recurrencia del cáncer al destruir cualquier resto de células cancerosas. En melanoma comprende el uso de la terapia dirigida con iBRAF+iMEK y/o la inmunoterapia que se administran siempre después de la cirugía.

Conclusión:

La elección de estrategias terapéuticas en el manejo adyuvante del melanoma constituye un reto en el escenario de la práctica actual del oncólogo. El abordaje tradicional de adyuvancia con interferón (IFN) mostraba un beneficio en la supervivencia global restringido únicamente a los tumores ulcerados, además de presentar una alta frecuencia de eventos adversos que comprometen la adherencia, extinguiéndose su rol al hacerse disponible la terapia antiPD-1 o terapia dirigida combinada para el manejo adyuvante del melanoma de alto riesgo. A su vez, la elección entre inmunoterapia y terapia combinada BRAF/MEK en pacientes BRAF mutado representa un reto en la actualidad, dado que no se cuenta con un estudio comparativo directo entre ambas opciones terapéuticas, por lo que el tratamiento de elección en pacientes con estadio III o IV resecado es el uso de un fármaco anti-PD1 o bien la combinación de iBRAF+iMEK en pacientes BRAF mutados. A falta de biomarcadores, la elección del tratamiento adyuvante debe ser una decisión individualizada y centrada en el paciente.

2.5 Neoadyuvancia

El tratamiento clásico del melanoma, tal y como se ha comentado en el capítulo anterior, consiste en extirpar lo antes posible el tumor primario y sus metástasis cuando las tiene y sean resecables. Esto es lo habitual para las metástasis linfáticas y pocas veces es posible para las metástasis viscerales.

El concepto de neoadyuvancia es distinto a todo lo expuesto previamente ya que se trata de aplicar el tratamiento antes de extirpar el melanoma primario o sus metástasis, generalmente linfáticas. Con el tratamiento neoadyuvante se pretende reducir su el tamaño de la lesión, para facilitar su extirpación posterior o hacer desaparecer parte de las lesiones en muchos casos (facilitando su extirpación quirúrgica posterior), así como valorar si el tratamiento es más eficaz a largo plazo que si se hubiera seguido el orden tradicional, es decir, extirpación inicial del tumor primario y sus metástasis linfáticas e inmunoterapia adyuvante posterior.

¿Cuáles son los beneficios y objetivos potenciales del tratamiento neoadyuvante?

La eficacia terapéutica potencial del tratamiento puede determinarse **para cada paciente**.

Permite reducir la carga tumoral antes de la cirugía, siendo un tratamiento eficaz para reducir rápidamente el tumor: **reduce la extensión de la cirugía requerida**.

Utiliza los datos de **respuesta patológica como potencial marcador de resultados para una supervivencia global y libre de recaídas**.

Ofrece una **mejor idea del pronóstico basado en la respuesta al tratamiento** neoadyuvante.

Puede **inducir una respuesta de células T más fuerte** y más amplia específica del tumor.

Permite la **identificación más fácil de un biomarcador basal** debido a poblaciones de pacientes más homogéneas: **facilita la comprensión de los mecanismos de respuesta a la terapia**.

Perfil de toxicidad fácilmente manejable o predecible.

PRINCIPIOS BÁSICOS DE NEOADYUVANCIA EN MELANOMA

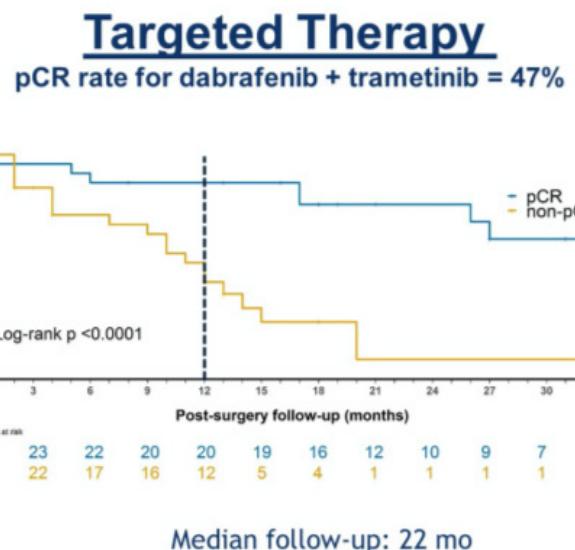
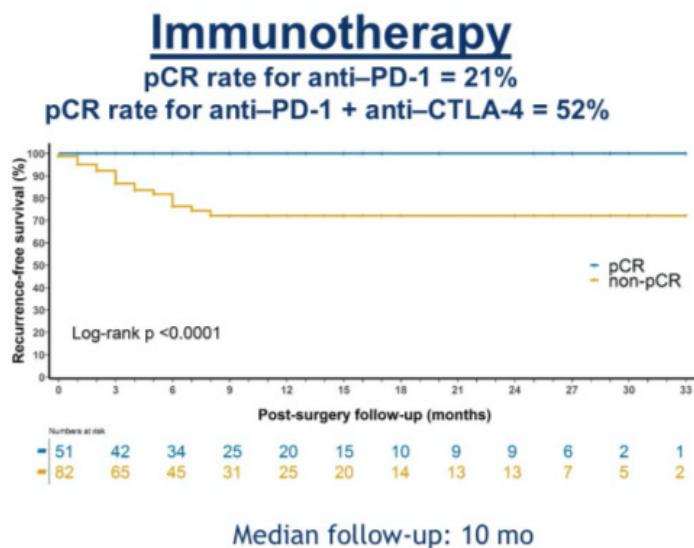
El papel de la inmunoterapia neoadyuvante en pacientes con melanoma en estadio III resecado está evolucionando, y a día de hoy a la espera de los resultados de los ensayos clínicos que lleven a la aprobación de diferentes tratamientos en el contexto neoadyuvante, a los pacientes candidatos a neoadyuvancia se les debe ofrecer la oportunidad de ser incluidos dentro de ensayos clínicos, si es posible.

Los datos iniciales de los ensayos de fase II son prometedores para la combinación de iBRAF+iMEK neoadyuvante en

pacientes BRAF mutados, y sobre todo para la combinación de nivolumab más ipilimumab neoadyuvante en pacientes BRAF mutados y no mutados, que produce tasas de respuesta patológica entre el 70 y el 80 por ciento, puede reducir la morbilidad quirúrgica y su perfil de efectos adversos a la dosis de ipilimumab 1mg/kg + nivolumab 3mg/kg es asumible. Sin embargo, se necesitan más estudios que demuestren un claro beneficio en supervivencia antes de incorporar el tratamiento neoadyuvante ya sea con inmunoterapia o con terapia dirigida en la práctica clínica habitual.

¿Cuáles son los tratamientos neoadyuvantes potenciales?

Neoadjuvant Therapy 2020

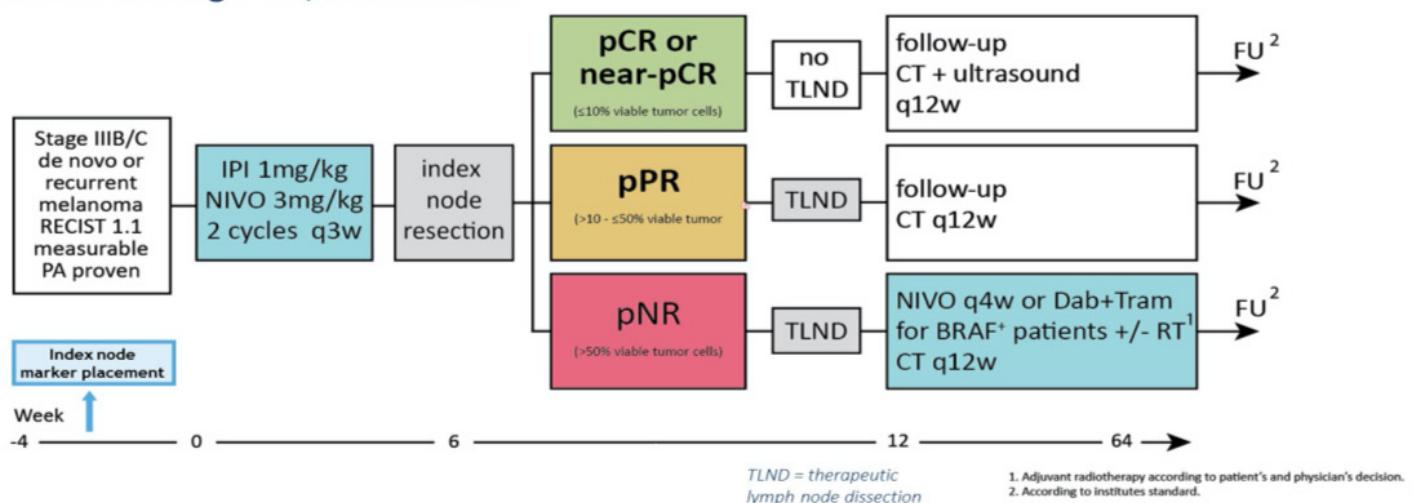


Menzies AM, et al. ASCO 2019. Abstract 9503.

INMUNOTERAPIA Y NEOADYUVANCIA EN MELANOMA

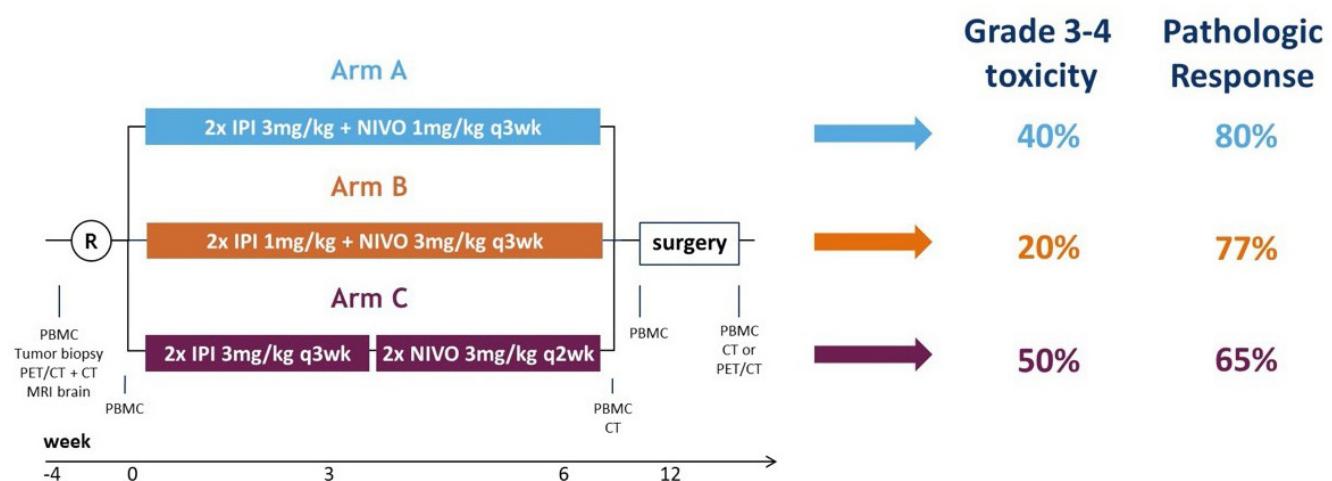
En un ensayo de fase II abierto (PRADO), 99 pacientes con melanoma en estadio IIIB o IIIC y un ganglio linfático índice (ILN) con enfermedad medible en las imágenes de tomografía computarizada (TC) fueron tratados de forma neoadyuvante con la combinación de nivolumab (3 mg / kg cada tres semanas) e ipilimumab (1 mg / kg cada tres semanas) hasta dos dosis seguidas de la resección de la ILN marcada.

Personalized Response-driven Adjuvant therapy after Combination of Ipilimumab and Nivolumab in stage IIIB/C melanoma



PRADO: Study design

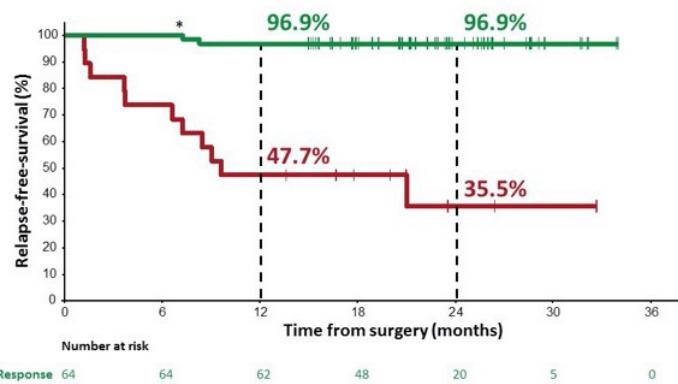
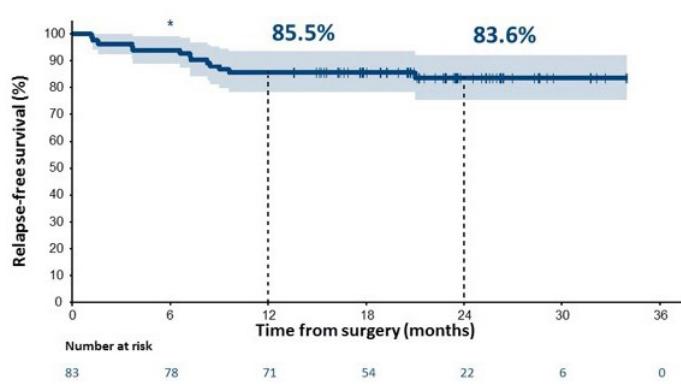
Esta estrategia de tratamiento neoadyuvante se había establecido previamente mediante un ensayo aleatorizado de fase II (OpACIN-neo), el cual tenía el siguiente esquema de tratamiento:



The OpACIN-neo study identified neoadjuvant IPI 1 mg/kg + NIVO 3 mg/kg as the optimal treatment scheme

El claro beneficio objetivado dentro del ensayo fase II (OpACIN-neo), dio pie a buscar nuevos diseños como el del estudio PRADO.

- **OpACIN-neo:** After a median follow-up of 24.6 months, only 1/64 (2%) patients with pathologic response has relapsed



(near-)pCR = (near) pathologic complete response, pPR = pathologic partial response, pNR = pathologic non-response

Rozeman et al., abstract 10015, ASCO 2020

Promising RFS after 2 years follow-up and pathologic response predicts outcome

Dentro del ensayo clínico PRADO, los pacientes fueron tratados mediante un enfoque personalizado basado en respuestas basadas en la tasa de respuesta patológica de la ILN. Los pacientes con ≤10 por ciento de células tumorales viables (es decir, respuesta patológica completa [pCR] o casi pCR) no recibieron cirugía adicional (p. Ej., Disección total de los ganglios linfáticos [TLND]) y fueron observados; aquellos con entre el 10 y el 50 por ciento de células tumorales se clasificaron como que tenían una respuesta parcial patológica [pPR] y recibieron TLND seguido de observación; aquellos con > 50 por ciento de células tumorales se clasificaron como que tenían una falta de respuesta patológica [pNR] y recibieron TLND seguida de terapia sistémica adyuvante (ya sea nivolumab o la combinación de dabrafenib más trametinib en pacientes con un tumor con mutación BRAF V600):

En toda la población del estudio, se observaron respuestas patológicas (pCR) con el tratamiento de inmunoterapia combinada en 70 pacientes (71%), incluidos 60 pacientes con un pCR o casi pCR (61%) y 10 pacientes con un pPR (10%); a su vez, se observó pNR en 20 pacientes (21%).

La tasa de respuesta radiológica general fue del 45%, e identificó con precisión a siete pacientes (7%) que desarrollaron enfermedad metastásica a distancia antes de la resección de ILN, lo que influyó en sus estrategias de tratamiento posteriores; sin embargo, la evaluación por imágenes generalmente subestimó el grado de respuestas patológicas, siendo ésta objetivada en una mayor frecuencia en el momento de la cirugía, mostrando así que a día de hoy existe una limitación y una discordancia entre respuesta radiológica y respuesta patológica:

PRADO	Total cohort (n=99) ¹	PRADO	Total cohort (n=99)
pRR	70 (71%)	ORR	45 (45%)
pCR	49 (50%)	CR	14 (14%)
Near-pCR	11 (11%)	PR	31 (31%)
pPR	10 (10%)	SD	38 (38%)
pNR	21 (21%)	PD	13 (13%)
Not evaluable ²	1 (1%)	Not done ¹	3 (3%)
Distant metastases	7 (7%)		

1. 3 patients did not have a week 6 CT-scan due toxicity.

2. In two patients the pathologic response was based on the TLND.

2. One patient did not undergo surgery due to toxicity. This patient had a radiologic response.

Pathologic and Radiologic Response

La tasa de eventos adversos inmunomediados dentro del ensayo PRADO de grado ≥ 3 fue del 22% en las primeras 12 semanas:

Adverse event	All grade (%)	Grade 3-4 (%)	Adverse event	All grade (%)	Grade 3-4 (%)
Any adverse event	96 (97)	22 (22)	Serum lipase increased	8 (8)	3 (3)
Fatigue	54 (55)	—	Dry skin	7 (7)	—
Rash	47 (47)	3 (3)	Fever	7 (7)	—
Pruritus	27 (27)	—	Colitis	6 (6)	4 (4)
Alanine aminotransferase increased	22 (22)	7 (7)	Creatine kinase increased	6 (6)	1 (1)
Hyperthyroidism	22 (22)	—	Dry eye	6 (6)	—
Diarrhea	21 (21)	5 (5)	Dyspnea	5 (5)	—
Aspartate aminotransferase increased	20 (20)	5 (5)	Serum amylase increased	4 (4)	1 (1)
Nausea	18 (18)	1 (1)	Myocarditis	2 (2)	2 (2)
Dry mouth	16 (16)	—	Ggt increased	2 (2)	1 (1)
Hypothyroidism	16 (16)	—	Cholangitis	1 (1)	1 (1)
Arthralgia	15 (15)	—	Confusion	1 (1)	1 (1)
Headache	13 (13)	1 (1)	Myelitis transversa-like syndrome	1 (1)	1 (1)
Myalgia	10 (10)	—			
Infusion related reaction	8 (8)	—			

Adverse events that occurred in ≥ 5 patients or were grade 3-4 are displayed in the table

Inimmune-related AEs within the first 12 weeks

Utilizando inmunoterapia neoadyuvante, se omitió la TLND en 59 de 99 pacientes (60%). Además, en comparación con los pacientes tratados con TLND, los que se sometieron únicamente a la cirugía de los ganglios linfáticos índice informaron tasas reducidas de eventos adversos quirúrgicos (81% frente al 41%) y una mejor calidad de vida.

TERAPIA DIRIGIDA Y NEOADYUVANCIA EN MELANOMA

Los primeros reportes de casos que utilizaron vemurafenib neoadyuvante y dabrafenib documentaron resultados prometedores en pacientes con melanoma operable en estadio III. La combinación de dabrafenib y trametinib neoadyuvante se ha probado en varios ensayos de fase II. 35 pacientes con melanoma voluminoso en estadio IIIB / C BRAF V600E / K mutado. Se administró una dosis estándar de dabrafenib y trametinib durante 12 semanas antes de la linfadenectomía terapéutica seguida de 40 semanas como terapia adyuvante. En el momento de la evaluación quirúrgica, 17 pacientes habían alcanzado una RCp (52%) y 16 tenían una RC residual (48%). No se observó progresión de la enfermedad durante el período de terapia neoadyuvante. En un período de seguimiento medio de 12,1 meses (IC del 95%: 8,8 a 14,8 meses), se observó recurrencia de la enfermedad en 12 pacientes (36%), y 4 pacientes tuvieron recurrencia mientras se sometían a terapia adyuvante dirigida.

De manera similar, un ensayo publicado recientemente demostró la seguridad y eficacia de la terapia combinada neoadyuvante y adyuvante con dabrafenib y trametinib en comparación con la cirugía estándar de atención (SOC) en pacientes con melanoma con mutación en estadio III, oligometastásico o en estadio IV BRAFV600E o BRAFV600K. Se asignó al azar a 21 pacientes en una proporción de 1: 2 a cirugía inicial y consideración para terapia adyuvante estándar (grupo SOC) o terapia neoadyuvante con dabrafenib más trametinib durante 8 semanas seguidas de cirugía y hasta 44 semanas de terapia adyuvante con dabrafenib más trametinib. Los pacientes que recibieron terapia dirigida neoadyuvante y adyuvante tuvieron un riesgo 60 veces

menor de recaída después de la cirugía en comparación con los pacientes que se sometieron a cirugía SOC (la mediana de supervivencia sin eventos fue de 19,7 meses frente a 2,9 meses, respectivamente, cociente de riesgo 0,016, $p < 0,0001$), y el ensayo se detuvo temprano porque alcanzó el objetivo principal de mejorar la SLR con tratamiento neoadyuvante. En el grupo que recibió dabrafenib neoadyuvante y trametinib, la respuesta radiológica general se observó en 11 (85%) de 13 pacientes evaluables (2 RC, 9 PR y 2 enfermedad estable), y los 13 pacientes lograron el control radiográfico de la enfermedad. Entre los 12 pacientes del grupo de terapia neoadyuvante que se sometieron a cirugía, 7 (58%) lograron RCp y 2 (17%) lograron una respuesta parcial patológica. Los pacientes con una RCp tuvieron una supervivencia libre de metástasis a distancia significativamente más prolongada. A pesar de las limitaciones del número de pacientes estudiados, el ensayo proporcionó una importante prueba de concepto para respaldar la justificación del uso de la terapia dirigida neoadyuvante en pacientes con melanoma resecable quirúrgicamente de alto riesgo con una mutación BRAF hereditaria. Los datos también mostraron un perfil de toxicidad manejable del régimen combinado, similar al informado en estudios de pacientes con melanoma metastásico, siendo fiebre y escalofríos los eventos adversos más comunes.

Los estudios de biomarcadores realizados en este ensayo proporcionaron información valiosa para comprender los determinantes de la respuesta al fármaco tumoral. La caracterización molecular reveló que los pacientes que alcanzaron un pCR tenían una positividad pERK basal significativamente menor

de melanoma no viable dentro del tejido muestrado en comparación con los pacientes que no lograron pCR. Curiosamente, la expresión de TIM-3 (inmunoglobulina de células T y dominio de mucina que contiene-3) y LAG-3 (gen 3 de activación de linfocitos) aumentó significativamente en las células T dentro de los tumores basales que no lograron un pCR en comparación con los tumores

con pCR. Esto puede respaldar la idea de agregar en un futuro, la inmunoterapia con inhibidores de puntos de control a la terapia dirigida neoadyuvante con dabrafenib y trametinib en un esfuerzo por aumentar las respuestas y retrasar la recaída superando los mecanismos de resistencia de las células T mediados por puntos de control.

EVALUACIÓN PATOLÓGICA DE MUESTRAS DE MELANOMA RESECADAS DESPUÉS DE LA TERAPIA NEOADYUVANTE

Es de vital importancia que la comunidad científica que aborda el tratamiento y a la investigación en melanoma se organicen en torno a los principios básicos de la terapia neoadyuvante para lograr un impacto significativo en el avance de los resultados clínicos y el descubrimiento científico necesario para la aceptación de un enfoque neoadyuvante en el pilar de la terapia del melanoma.

Con la pCR emergiendo como el criterio principal de valoración en numerosos ensayos neoadyuvantes, es fundamental estandarizar los enfoques para la evaluación de la respuesta tumoral patológica, a fin de facilitar la comparación de los resultados en diferentes ensayos clínicos.

El Consorcio Internacional de Melanoma Neoadyuvante ha preparado pautas de consenso para el examen patológico y la notificación de muestras quirúrgicas de pacientes con melanoma en estadio

IIIB / C / D o oligometastásico en estadio IV del AJCC (octava edición) tratados con inmunoterapia neoadyuvante con fármacos anti-checkpoint o bien con terapias dirigidas. Se han establecido, como se ve en la imagen inferior, unos criterios comunes a la hora de definir el grado de respuesta patológica en los lechos tumorales que incluye pCR (ausencia completa de tumor viable residual), respuesta patológica mayor / casi pCR (<10% del tumor viable), respuesta patológica parcial (< 50% del tumor viable), y falta de respuesta patológica (> 50% del tumor viable). También se han establecido unos objetivos comunes a la hora de diseñar un ensayo clínico de neoadyuvancia, así como unas consideraciones estadísticas que deben regir el diseño y análisis de los datos obtenidos en dichos ensayos clínicos. Además, en estas guías también se proporcionan patrones histopatológicos de muestras después del tratamiento neoadyuvante.

Panel 1: The International Neoadjuvant Melanoma Consortium recommendations for neoadjuvant melanoma clinical trial design

Cohort and treatment duration

- Stage III, RECIST measurable, resectable melanoma, and confined to lymph nodes
- Patients with resectable in-transit metastases or oligometastatic stage IV as unique cohorts
- No previous radiotherapy to the nodal basin
- Randomised trials stratified by stage for studies with clinical endpoints
- 6–8-week duration of neoadjuvant therapy
- Adjuvant therapy to complete 1 year of systemic therapy in total

Endpoints

- Safety: drug toxicity, need for supportive medications, surgical delays or complications, and quality-of-life assessments
- Radiological: RECIST 1.1 response evaluation at completion of neoadjuvant therapy
- Pathological: standardised reporting of pathological response with adherence to definition of pathological complete response, non-pathological response, near complete or major pathological response, and , pathological partial response
- Survival: relapse-free survival, event-free survival, and distant metastasis-free survival as key survival endpoints
- Exploratory translational or biomarker evaluations incorporated into all trials

Statistical considerations

- Randomised trials stratified by stage for studies with clinical endpoints

Other study considerations

- Rigorous collection of data on perioperative morbidity and ease of surgical resection
- Longitudinal biospecimen collection and subsequent analysis to provide insights into predictors of response and mechanisms of resistance

Panel 2: Biospecimen analysis prioritisation

Prioritisation of analysis platforms is highly dependent upon sample availability, mechanism of therapeutic intervention, site capabilities, and funding. The International Neoadjuvant Melanoma Consortium makes the following recommendations for the consideration of investigators, customisable to these variables:

Tumour tissue

- Formalin-fixed paraffin-embedded: single-stain immunohistochemistry (IHC), multiplex-IHC, and extraction of analytes for other analyses as appropriate (eg, DNA, RNA)
- Snap frozen: RNA sequencing, whole-exome sequencing, T-cell or B-cell receptor sequencing and other analyses as appropriate (methylation studies, targeted sequencing panels)
- Roswell Park Memorial Institute or single-cell suspensions: flow cytometry, mass cytometry, single-cell sequencing, or use as supplement material for assays done on snap frozen samples

Blood

- Peripheral blood mononuclear cells: genomic DNA or flow cytometry
- Plasma or serum: exosomal and cytokine analyses, and cell-free DNA

Microbiome

- 16S rDNA gene sequencing or whole-genome sequencing

Definición:

Se define como **tratamiento neoadyuvante** (también llamado preoperatorio o primario) aquel tratamiento que se administra como primer paso para reducir el tamaño del tumor antes del tratamiento principal que generalmente consiste en cirugía.

Conclusión:

La terapia neoadyuvante se implementaría idealmente en el manejo del melanoma en pacientes con enfermedad localmente avanzada con el objetivo de permitir la resección quirúrgica definitiva con complicaciones mínimas, reducir el riesgo de recurrencia y prolongar la supervivencia específica del melanoma. La terapia neoadyuvante eficaz que puede conducir a una tasa significativa de pCR puede minimizar la extensión de la cirugía necesaria. Al brindar acceso a bioespecímenes antes y después de la terapia, es probable que dichos estudios proporcionen percepciones mecánicas notables y hallazgos de biomarcadores que pueden tener impactos importantes y duraderos. En el desarrollo de fármacos, estos estudios pueden permitir conocimientos importantes sobre el melanoma y su respuesta biológica e inmunológica a los nuevos regímenes terapéuticos que se están probando.

2.6 Seguimiento de melanoma de alto riesgo

Pese al claro aumento de incidencia de melanoma en los últimos años, a día de hoy no existe un claro consenso sobre el seguimiento de los pacientes tras la resección de un melanoma primario. A su vez, la identificación de metástasis es estadios iniciales es crucial ya que el diagnóstico temprano aumenta las posibilidades de recibir un tratamiento adecuado, incluso basado en nuevas opciones de tratamiento o en en-

sayos clínicos, con un posible impacto en la supervivencia global del paciente. Se han desarrollado múltiples estudios prospectivos con la intención de estandarizar el seguimiento de los pacientes y de ellos se extraen dos tendencias: aquellos clínicos que creen que el seguimiento estrecho es innecesario, y aquellos otros que creen que un seguimiento estrecho puede incluso impactar en la supervivencia de los pacientes.

PRINCIPIOS BÁSICOS DE SEGUIMIENTO EN MELANOMA DE ALTO RIESGO

Los estadios IIB y IIC han demostrado tener un riesgo de recurrencia similar a los estadios III por lo que deberían tener un protocolo de seguimiento idéntico para todos ellos. El riesgo de recurrencia de los pacientes afectos de melanoma en estadio II a III aumenta significativamente en los dos primeros años, presentando a los 3 años un riesgo similar a los estadios I, por lo tanto, es muy importante que el seguimiento intensivo de los pacientes tenga lugar en los primeros años tras el diagnóstico con el fin de poder identificar recurrencias tempranas.

Las principales exploraciones a realizar son la autoexploración del paciente junto con una exploración física con dermatoscopia por parte del dermatólogo, la realización de un TC toraco-abdomino-pélvico o un PET-TC, así como un análisis sanguíneo completo.

El mayor riesgo de desarrollo de metástasis cerebrales tiene lugar en los dos primeros años tras el diagnóstico. Pese a la realización de una RMN cerebral no se ha validado en ningún estudio prospectivo, su mayor rentabilidad parece tener lugar si se realiza durante estos dos primeros años tras el diagnóstico de melanoma primario.

El melanoma de origen desconocido o melanoma de primario oculto representa el 3% de los casos diagnosticados, y merece una mención especial de cara a su diagnóstico y seguimiento que debe hacerse siempre dentro de un comité multidisciplinar. La minuciosa exploración física, la revisión histopatológica junto con la determinación de BRAF y la realización de TC tóraco-abdomino-pélvico o un PET-TC deben ser incluidas como las primeras exploraciones a realizar.

Finalmente, otra entidad que tampoco tiene un consenso de seguimiento del melanoma en pacientes embarazadas. El melanoma es el tumor maligno más frecuentemente hallado durante el embarazo, siendo su incidencia de hasta el 31% de todos los tumores que se diagnostican durante el embarazo. Existe la creencia de que el cambio hormonal que tiene lugar durante el embarazo podría favorecer el desarrollo de melanoma;

recientemente se han comunicado dos largos estudios epidemiológicos desde el Reino Unido que apoyan la teoría que tras el embarazo se aumenta el riesgo de melanoma, pese a que hay otro estudio sueco que no lo demuestra, y en cambio otra revisión demuestra que el cambio hormonal del embarazo no aumenta el riesgo de melanoma ni empeora su pronóstico.

RECOMENDACIONES DE SEGUIMIENTO EN EL PACIENTE CON MELANOMA DE ALTO RIESGO

En fases iniciales (estadio I) parece que las pruebas complementarias no son coste-efectivas. Las pruebas más coste-efectivas en el seguimiento del paciente con melanoma son la anamnesis y la exploración física, ya que la mayoría de las recurrencias son loco regionales y detectadas por el propio paciente, y las pruebas complementarias, además de costosas, tienen falsos positivos y parecen no mejorar la supervivencia global de los pacientes.

Hay diversos estudios de casos y controles que analizan la supervivencia en función de en qué momento se detectan las metástasis. Esta podría ser mayor en las metástasis detectadas por el propio paciente en la autoexploración que en casos sintomáticos, o en los casos detectados en la exploración física o pruebas de imagen. Por otro lado, la media de supervivencia es mayor en los pacientes a

los que se les diagnostica la metástasis siendo asintomáticos frente a los casos sintomáticos. Algunos estudios de casos y controles sin embargo no encuentran diferencias entre las recaídas sintomáticas y asintomáticas ni entre los casos con metástasis detectadas por el propio paciente frente a las detectadas por el médico. Otros estudios prospectivos de cohortes sí demuestran una mayor supervivencia global con el diagnóstico precoz de las metástasis cuando aún son resecables.

En cuanto a las pruebas de imagen cerebral, la guía NCCN recomienda su realización a partir del estadio IIIC debido a la morbilidad que pueden provocar las metástasis cerebrales cuando son sintomáticas y a la mejor respuesta a los tratamientos cuando la carga tumoral es menor, aunque sin demostrar realmente una mayor supervivencia.

En pacientes con ganglio centinela positivo con micrometástasis a los que no se les practica el vaciamiento ganglionar, la realización de ecografía ganglionar periódica supone el estándar de tratamiento, ya que es el empleado en los ensayos clínicos en los que se basa la recomendación de no realizar linfadenectomía: estudio ecográfico cada 4 meses durante los dos primeros años y posteriormente cada 6 meses a partir del tercer año.

En algunos estudios retrospectivos longitudinales el PET-TAC no se ha mostrado eficaz para el diagnóstico precoz de las metástasis. Sin embargo, su utilidad podría radicar en su valor predictivo negativo, siendo especialmente importante a partir del estadio III aunque sin influir en la expectativa de vida del paciente.

La radiografía de tórax detecta pocos casos de metástasis, y en los casos en los que lo hace suelen ser irresecables, sin mejorar por tanto la supervivencia, como se demuestra en estudios de cohortes y post hoc de ensayos clínicos. Lo mismo ocurre con las pruebas de laboratorio si no se acompañan de una clínica y/o pruebas radiológicas compatibles.

Un análisis prospectivo a 10 años de 290 pacientes con los estadios IIB, IIC y III evaluó las tasas de detección de imágenes con TAC toraco-abomino-pélvico y resonancia magnética cerebral cada 6 meses durante 5 años tras el diagnóstico, seguido de una radiografía de tórax anual hasta el año 10. Casi 40% de los pacientes desarrollaron metástasis en una mediana de 1,4 años. Las pruebas de imagen detectaron el 56,7% de recurrencias (principalmente viscerales), en comparación con 41,5% de las recurrencias detectadas inicialmente por el paciente o el examen físico. La mayoría de las recurrencias detectadas clínicamente fueron cutáneas.

En estadios iniciales la mayoría de las recaídas suelen ser locas regionales, y por tanto detectables en la autoexploración o con la exploración física. Todas las guías establecen que la exploración física y la anamnesis son esenciales en el seguimiento antes que las pruebas complementarias. Sin embargo, a partir del estadio IIB algunas guías como la NCCN o la de la AAD sí consideran que pueden resultar útiles. Entre las pruebas disponibles sí parece que la radiografía de tórax tiene altas proporciones de falsos positivos y la guía australiana aconseja disminuir la frecuencia con la que se realiza esta prueba²⁶. Las metástasis a distancia ocurren con más frecuencia a partir del estadio IIB-III y en estos casos sí podría ser útil la realización de pruebas complementarias para detectar la enfermedad avanzada que aún no ha provocado clínica. Aunque no hay estudios que demuestren claramente diferencias entre las metástasis detectadas por la exploración física y anamnesis y las detectadas por pruebas complementarias, en términos de supervivencia, parece que aquellos pacientes con metástasis diagnosticadas antes de que provoquen clínica sí podrían tener una mayor supervivencia global. En este sentido, disponer de técnicas sensibles y específicas como el PET-TAC o el TAC para diagnosticar precozmente estas metástasis e iniciar un tratamiento adecuado, sobre todo con la llegada de las nuevas terapias dirigidas e inmunoterapia, podría resultar especialmente útil en melanomas de riesgo (a partir de estadios IIB-III).

Recomendaciones de seguimiento en el paciente con melanoma

	Estadio IA	Estadio IB-IIA	Estadio IIB-III	Estadio IV
1º-2º año	Exploración física c6m	Exploración física c4m Ecografía ganglionar c6m	Exploración física c3m Eco-ganglionar c4m TCscan+RM cerebral c6m PET-TC c12m LDH S100B c3m	Seguimiento individualizado en función del plan terapéutico
3º-5º año	Exploración física c12m	Exploración física c6m Ecografía ganglionar c12m	Exploración física c4m Eco-ganglionar c6m TCscan+RM cerebral c12m PET-TC c12m LDH S100B c6m	En pacientes libres de enfermedad aplicar seguimiento recomendado en estadio IIB-III
5º año		Exploración física c12m	Exploración física c12m Ecografía ganglionar c12m	

Definición:

Un objetivo de la atención de **seguimiento** en cáncer es detectar una recurrencia. El tipo y los años de seguimiento deberían ser distintos para cada paciente según su riesgo de recidiva y la clasificación molecular de su lesión. Un cáncer recurrente es aquel que reaparece después del tratamiento. El cáncer vuelve a aparecer porque áreas pequeñas de células cancerosas pueden permanecer sin ser detectadas en el cuerpo.

Conclusión:

El programa de seguimiento y vigilancia de una persona con antecedentes de melanoma se basa en el riesgo de recurrencia de una persona y es personalizado. En general, los exámenes físicos y de la piel se realizan cada 3 a 6 meses durante los primeros 2 a 3 años, y a partir de entonces, una vez al año. Se puede recomendar una radiografía de tórax, una tomografía computarizada, una IRM, y/o una exploración por PET-TC si el melanoma tiene más probabilidades de volver. Por lo general, no se aconseja la realización de estudios durante la atención de seguimiento en personas que se tratan por melanoma en la etapa inicial.

ideas clave



Para los pacientes con resección completa de un melanoma cutáneo, la decisión de recomendar o no terapia adyuvante depende del riesgo de recurrencia de la enfermedad, según el estadio en el momento del diagnóstico, junto con una consideración de la edad del paciente, la comorbilidad y las preferencias personales.

Los pacientes con estadio III o estadio IV completamente resecado de la octava edición del AJCC tienen un riesgo significativamente mayor de recurrencia y muerte por melanoma, y la inmunoterapia adyuvante y las terapias dirigidas han demostrado mejorar la SSR en estos pacientes.

Aunque en todos estos ensayos clínicos pivotales se requirió linfadenectomía como criterio de inclusión, se desconoce el impacto de evitar una linfadenectomía en los resultados del tratamiento adyuvante, dejando la decisión de realizarla o no antes en el contexto de una discusión con el paciente.

Los pacientes en estadio IIIA AJCC v7 se incluyeron en los ensayos COMBI-AD y Keynote 054 con los criterios de inclusión de ganglios linfáticos centinela > 1 mm; Las aprobaciones regulatorias de la FDA, EMA y AEMPS admiten extender el uso del tratamiento sistémico adyuvante a todos los estadios III, pero no hay evidencia clara de su uso en IIIA con < 1 mm.

Para los pacientes con melanoma en estadio III, generalmente está indicada la inmunoterapia adyuvante con nivolumab o pembrolizumab; dabrafenib y trametinib podrían ser una alternativa para pacientes con mutación BRAF V600. Además, para pacientes con un estadio IV completamente resecado, también está indicado el uso adyuvante de nivolumab.

La selección de un agente específico depende en gran medida del estado de la mutación BRAF y los perfiles de toxicidad (nivel de evidencia III / IV, grado de recomendación B).

ideas clave



Para los pacientes que recurren con enfermedad metastásica después de la terapia adyuvante inicial, las opciones incluyen el tratamiento con una terapia sistémica activa alternativa o la inclusión en un ensayo clínico.

El programa de seguimiento y vigilancia de una persona con antecedentes de melanoma se basa en el riesgo de recurrencia de una persona y es personalizado. En general, los exámenes físicos y de la piel se realizan cada 3 a 6 meses durante los primeros 2 a 3 años, y a partir de entonces, una vez al año. Se puede recomendar una radiografía de tórax, una tomografía computarizada, una RMN, y/o una exploración por PET-TC si el melanoma tiene más probabilidades de volver. Por lo general, no se aconseja la realización de estudios durante la atención de seguimiento en personas que se tratan por melanoma en la etapa inicial.

MÓDULO 3

Tratamiento quirúrgico, radioterápico y médico del melanoma metastásico



A lo largo de este módulo vamos a abordar el tratamiento integral del melanoma metastásico, el cual ha experimentado un cambio radical en los últimos años sobre todo tras la introducción de las nuevas terapias inmunológicas anti-CTLA4 y anti-PD1, así como de las terapias dirigidas iBRAF+iMEK. Sin embargo, algunos pacientes seleccionados

pueden todavía beneficiarse de la cirugía y de la radioterapia con efecto paliativo para tratar los múltiples síntomas de las metástasis. Repasaremos todas las opciones terapéuticas posibles basadas en la evidencia existente, así como los diferentes algoritmos de tratamiento utilizados en la práctica clínica para la toma de decisiones en este contexto.

Objetivos específicos:

Conocer los signos y síntomas que pueden llevar a un diagnóstico rápido en melanoma metastásico.

Abordar un correcto estadiaje, así como el pronóstico de los pacientes afectos de melanoma metastásico.

Evaluar y conocer las técnicas quirúrgicas en melanoma metastásico y en las recidivas loco-regionales: resección quirúrgica, radioterapia, hipertermia, tratamiento intralesional, criocirugía, ablación por láser, tratamientos tópicos...

Conocer las principales opciones terapéuticas para el manejo de los pacientes afectos de melanoma metastásico: inmunoterapia, terapia dirigida y quimioterapia.

Manejo y tratamiento de las metástasis cerebrales.

3.1 Tratamiento quirúrgico y radioterápico de melanoma metastásico

El melanoma metastásico, o melanoma en estadio IV, es un tipo de melanoma que ha evolucionado a un estadio de la enfermedad en el que las células tumorales, en lugar de permanecer localizadas, se han diseminado a otras zonas del cuerpo. El comportamiento biológico del melanoma puede presentar varias fases: una en la que el crecimiento de la tumoración es radial y, por lo tanto, no puede producir metástasis, y otra en la que el crecimiento es vertical. Esta fase implicará que el melanoma aumenta de grosor y que la tumoración invade las capas más profundas de la piel y el tejido bajo esta y tendrá capacidad de producir metástasis linfáticas o sanguíneas. El desarrollo de metástasis es, por tanto, el resultado de una serie de eventos tales como la existencia de células separadas del tumor primario, la invasión de la membrana basal, la migración hacia el torrente sanguíneo o a la circulación linfática por donde pueden llegar a producir la invasión y crecimiento en otros órganos, como el hígado, el intestino grueso, etcétera.

El papel de la radioterapia y de la cirugía de manera global se reduce a casos concretos que requieren una valoración individual principalmente por un comité de expertos dentro de un Comité multidisciplinar.

PAPEL DE LA CIRUGÍA EN MELANOMA METASTÁSICO

Las opciones de tratamiento para pacientes con melanoma en estadio IV dependen del número y tipo de metástasis y en presencia o ausencia de la mutación BRAF. Se recomienda que la decisión de tratamiento se base en una discusión de un equipo interdisciplinario de profesionales médicos dentro de un comité de tumores.

El fundamento de la resección quirúrgica del melanoma metastásico es multifactorial. En primer lugar, la reducción de la carga tumoral mediante la resección quirúrgica limita la progresión de la enfermedad al interrumpir la cascada metastásica asociada con la siembra

hematógena de células a otros sitios. A diferencia de la quimioterapia, la cirugía puede erradicar fácilmente masas tumorales de 2 cm o más. En segundo lugar, la cirugía puede revertir el tumor, indujo inmunosupresión, restaurando la función inmunológica e inhibiendo la progresión metastásica. En tercer lugar, las mejoras en las técnicas quirúrgicas, la anestesia y los tratamientos en la unidad de cuidados intensivos han reducido las tasas de morbilidad y mortalidad incluso para resecciones quirúrgicas extensas. Los pacientes generalmente se recuperan rápidamente y pueden ser dados de alta dentro de una semana después de la cirugía. Las recurrencias

después de la metastasectomía inicial también pueden tratarse mediante una resección secundaria de metástasis y como se ha comentado previamente en el módulo 2, con tratamiento con nivolumab durante 1 año tras la resección quirúrgica completa.

Selección de pacientes

La selección estricta de pacientes es esencial. La cirugía para el melanoma avanzado es más eficaz y confiere la mayor ventaja cuando la enfermedad se limita a unos pocos sitios y una pequeña cantidad de metástasis. Los factores a considerar incluyen el sitio de la enfermedad, las comorbilidades subyacentes, el estado funcional y la duración de supervivencia anticipada. Ciertamente, si un paciente tiene una supervivencia prevista limitada debido a comorbilidades, entonces la resección quirúrgica de las metástasis puede no estar justificada, ya que no conferiría ninguna ventaja de supervivencia o calidad de vida.

Cirugía para el estadio IVa

Hasta 40% de los pacientes con melanoma en estadio IV tienen enfermedad M1a (es decir, metástasis de la piel, tejidos blandos y cuencas de ganglios linfáticos distantes). Su supervivencia media es de 18 a 40 meses, lo que hace defendible un abordaje quirúrgico agresivo. La enfermedad de los ganglios voluminosos a menudo puede causar síntomas considerables. El tratamiento quirúrgico para la enfermedad de los tejidos blandos debe realizarse antes de que las lesiones se vuelvan sintomáticas o lo suficientemente voluminosas como para requerir una operación más extensa. Las metástasis en la piel y los tejidos blandos suelen asociarse con un mejor pronóstico que la enfermedad de los ganglios linfáticos distantes. Los indicadores de pronóstico positivos para la enfermedad M1a son menos lesiones, un intervalo libre de enfermedad más largo y un tamaño más pequeño de los tumores.

El abordaje quirúrgico de la enfermedad por M1a debe ser agresivo con márgenes de 2 cm, ya que el melanoma puede infiltrarse a lo largo de planos tisulares más allá de la masa tumoral palpable. El tratamiento quirúrgico para las metástasis en los ganglios linfáticos M1a es la disección completa de la zona de drenaje ganglionar. La enfermedad de los ganglios axilares debe eliminarse mediante disección completa de los ganglios linfáticos axilares (niveles I-III). Las metástasis en los ganglios linfáticos cervicales requieren una disección completa del cuello y la enfermedad de la parótida requiere una parotidectomía superficial y profunda y una disección del cuello modificada. Los pacientes con enfermedad ganglionar inguinal deben someterse a una disección inguinal superficial; sin embargo, si los ganglios superficiales son palpables o contienen múltiples metástasis, se justifica una disección inguinal profunda. La resección quirúrgica completa de la enfermedad por M1a puede extender la supervivencia a 60 meses, incluso después de la recurrencia.

Cirugía para el estadio IVb

El pulmón es el sitio más típico de metástasis visceral (12 a 36%) del melanoma. Las metástasis pulmonares se asocian con una supervivencia más prolongada (10 a 11 meses) que las metástasis a otros sitios viscerales^{14,24}. Las lesiones pulmonares son típicamente asintomáticas y se detectan mediante radiografías de tórax de rutina. Los factores que predicen una mejor supervivencia incluyen la capacidad para lograr una resección completa, un intervalo libre de enfermedad prolongado (> 36 meses), 2 o menos nódulos pulmonares, sin enfermedad metastásica extratorácica, respuesta previa a la quimioterapia / inmunoterapia y sin evidencia de enfermedad ganglionar.

Existe evidencia convincente de la metastasectomía pulmonar. Un informe sobre los resultados a largo plazo de la metastasectomía pulmonar para tumores sólidos, del Registro Internacional de Metástasis Pulmonares, se basó en 5,206 pacientes de 18 departamentos. Entre el subgrupo de 282 pacientes que se sometieron a una resección completa del melanoma, la supervivencia a 5 años fue del 21% y la supervivencia a los 10 años fue del 14% .²⁶ Varios otros estudios han mostrado mejoras similares en la supervivencia con la resección de la metástasis pulmonar.

El abordaje quirúrgico debe conservar el parénquima pulmonar normal. La mayoría de las metástasis ocurren justo debajo de la pleura; La resección segmentaria de una cuña de tejido asegura un control local adecuado del tumor. En ocasiones está indicada la lobectomía, pero casi nunca se requiere neumonectomía. La resección completa de metástasis pulmonares a menudo puede mejorar la supervivencia global a 5 años del 4% al 20% y mejorar la supervivencia media de 10 meses a 28 meses.

Las metástasis traqueales y laringeas son raras, pero se producen lesiones endobronquiales y los pacientes suelen presentar síntomas de hemoptisis o tos. El diagnóstico se realiza mediante endoscopia y biopsia. El tratamiento incluye fulguración endoscópica, escisión con láser, radiación de haz externo o, en casos muy seleccionados, resección segmentaria o neumonectomía.

Cirugía para el estadio IVc

Metástasis gastrointestinal

El melanoma hace metástasis en el tubo digestivo sólo en 2 a 4% de los pacientes. Sin embargo, alrededor del 50% de las personas que mueren de melanoma metastásico tienen afectación gastrointestinal.³⁰ Los sitios más comunes de enfermedad son el intestino delgado (75%), el colon (25%) y el estómago (16%). De hecho, el melanoma es el tumor metastásico más común en el intestino delgado, posiblemente porque el CCR9 funcionalmente activo en las células del melanoma facilita la metástasis en el intestino delgado.³¹ La resección completa como en otros sitios metastásicos es necesaria para prolongar la supervivencia. Las metástasis del tracto gastrointestinal a menudo son sintomáticas con dolor (29-55%), obstrucción (27%), hemorragia (27%), masa palpable (12%) o pérdida de peso (9%). Como resultado, la intervención paliativa a menudo está indicada para aliviar la obstrucción o el sangrado.

La mediana de supervivencia general de los pacientes con metástasis visceral no pulmonar es de sólo cinco a 11 meses. Sin embargo, la resección completa mejora la supervivencia a cinco años de estos pacientes a 38 a 41%.³⁰ Incluso en pacientes con sitios sincrónicos de metástasis. Las características que predicen una mejor supervivencia incluyen una menor incidencia de diseminación a órganos contiguos o retroperitoneo y niveles bajos de LDH.

Metástasis hepática

La metástasis hepática ocurre en 15 a 20% de los pacientes con melanoma cutáneo metastásico. La resección hepática para las metástasis colo-rectales es una práctica común y sus beneficios parecen ser eficaces también para el melanoma. La selección de pacientes vuelve a ser crucial. Se debe considerar a los pacientes solo si pueden quedar quirúrgicamente libres de enfermedad. Existen múltiples informes para la resección hepática en neoplasias no colorrectales metastásicas en el hígado. Los resultados en el melanoma son compatibles con una supervivencia prolongada con resección.

Metástasis locoregional

La resección quirúrgica de metástasis loco regionales es un tratamiento curativo y paliativo acreditado en melanoma y debe ser contemplado como el enfoque terapéutico de elección ante toda recidiva local. En pacientes adecuadamente seleccionados y tratados con cirugía radical, algunos autores han descrito tasas de curación cercanas al 30%, pero estos datos están condicionados por el número y tamaño de las lesiones, su localización anatómica, la biología tumoral y la eficacia de intervenciones previas. Los pacientes en los que se desarrolla enfermedad en tránsito de pequeño volumen con un número limitado de nódulos son los que más se pueden beneficiar de la resección quirúrgica repetida, sobre todo en aquellas situaciones de lento crecimiento, con largos intervalos sin enfermedad clínicamente detectable.

En el caso de enfermedad voluminosa y recidivante, la cirugía radical, incluida la amputación, tiene un papel muy limitado, ya que las recidivas pericratriciales en el propio muñón de amputación y a distancia son frecuentes. Por este motivo, la amputación se considera un procedimiento paliativo, reservado exclusivamente para enfermedad local intratable, muy avanzada y sintomática, que no pueda ser controlada con otros abordajes loco regionales.

El objetivo quirúrgico es siempre la resección completa de todas y cada una de las lesiones. No obstante, en esta cirugía, el papel del margen perilesional es relativo, sobre todo en la enfermedad en tránsito, porque el riesgo de recurrencia local en forma de nuevas lesiones cutáneas es muy elevado (80%), sea cual sea el margen de resección.

La perfusión aislada de una extremidad es una técnica quirúrgica que tiene como objetivo inyectar una dosis elevada de quimioterapia en la extremidad-un brazo o una pierna en la que se encuentra el melanoma. Esto exige una derivación temporal de la circulación sanguínea hacia y de la extremidad mediante una operación quirúrgica, de forma que en la extremidad aislada puedan inyectarse diferentes fármacos, los más habituales: melfalán, TNF- α o ambos. Gracias a esta técnica puede obtenerse una gran concentración de estos fármacos en la extremidad con una difusión muy limitada al resto del cuerpo. Este tratamiento es complicado y debe restringirse a centros con experiencia clínica.

Metástasis múltiples

Cuando el cuerpo presenta varias metástasis, raramente es posible realizar una operación quirúrgica. Puede ser apropiada para algunas personas con buen estado en general y dependiendo de la ubicación y la extensión de las metástasis, pero raramente este tratamiento es posible o útil en este contexto de varias lesiones metastásicas. Por lo tanto, mayoritariamente el tratamiento se realizad con terapias dirigidas, inmunoterapia que ayuda al sistema inmune a reconocer y destruir células cancerosas o con quimioterapia que tiene toxicidad directa hacia las células cancerosas.

PAPEL DE LA RADIOTERAPIA EN MELANOMA METASTÁSICO

Hay tres situaciones principales en las que puede utilizarse radioterapia para controlar el (nuevo) crecimiento del tumor cuando la cirugía no ha podido extirpar todas las células tumorales:

El melanoma maligno lentigo es un tipo especial que suele ser de gran tamaño y aparecen ancianos. La extirpación completa puede no ser posible, bien por la avanzada edad de los pacientes o por el gran tamaño del melanoma.

Cuando se realiza una extirpación incompleta de las metástasis loco regionales (metástasis satélite, en tránsito o en los ganglios linfáticos) porque son demasiado grandes en tamaño o en número. Sin embargo, la investigación realizada no pudo demostrar que la radioterapia.

Si un melanoma se ha diseminado y provoca síntomas, tales como dolor de huesos o dolor de cabeza, la radioterapia puede ayudar a aliviar estos síntomas, ofreciéndose un tratamiento con radioterapia paliativa. La administración de radioterapia con intención paliativa en el melanoma metastásico es una maniobra terapéutica eficaz que mejora el control local y sintomático del paciente.

Es interesante el papel que la radioterapia puede tener con otros agentes utilizados como tratamiento sistémico, sobre todo con la inmunoterapia, habiendo casos descritos del 'efecto abscopal', el cual ocurre cuando se trata un tumor con radioterapia (u otro tipo de tratamiento localizado) y no solo disminuye el tamaño del tumor, sino que también se achican los tumores que no se trataron en otras partes del cuerpo. Aunque los mecanismos biológicos precisos que son responsables del efecto abscopal todavía se están investigando, se cree que el sistema inmunitario desempeña una función importante.

Efectos secundarios de la radioterapia

Los efectos secundarios generales de la radioterapia incluyen irritación de la piel y fatiga. Estos problemas normalmente mejoran unas semanas después de terminar la radioterapia. Para ayudar a prevenir y tratar las reacciones de la piel por la radioterapia, se pueden usar corticoides tópicos y antibióticos. Según el área del cuerpo que se está tratando con radioterapia, se pueden desarrollar otros efectos secundarios. Por ejemplo, después del tratamiento para la cabeza

y/o la región del cuello, se puede producir una irritación temporal de la boca o dificultad para tragar. Si el tratamiento se centra en la axila o la región inguinal, la persona puede tener mayor riesgo de acumulación de líquido en dicha extremidad, este efecto secundario se conoce como linfedema .El linfedema puede ser un efecto secundario continuo a largo plazo. Hable con el oncólogo radiólogo para obtener más información sobre los posibles efectos secundarios que puede experimentar y cómo los puede manejar.

Definición:

Las **metástasis** en los órganos internos a veces se pueden extirpar, dependiendo de cuántas hay presentes, donde están localizadas y la probabilidad de que causen síntomas. Las metástasis que causan síntomas, pero que no se pueden extirpar, se pueden tratar con radiación, inmunoterapia, terapia dirigida o quimioterapia.

La terapia de radiación (también llamada **radioterapia**) es un tratamiento del cáncer que usa altas dosis de radiación para destruir células cancerosas y reducir tumores.

Conclusión:

En el contexto metastásico, el uso de la radioterapia y de la cirugía requiere una individualización de cada caso y una valoración por un comité de expertos. La cirugía en algunos casos puede contribuir a un aumento de supervivencia, y la radioterapia puede tener un papel favorecedor en cuanto al control de la enfermedad, sobre todo en combinación con otras opciones sistémicas, así como al control de síntomas en el contexto paliativo.

3.2 Tratamiento médico del melanoma metastásico

En los últimos ocho años, el tratamiento del melanoma avanzado ha progresado y se han aprobado algunos agentes nuevos. Se ha demostrado que todos los agentes prolongan significativamente el tiempo de supervivencia de los pacientes con melanoma metastásico avanzado. Generalmente, estos agentes se pueden dividir en dos grupos:

Terapias dirigidas

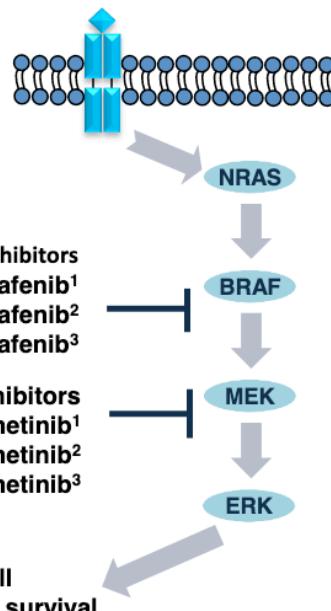
Inhibidores selectivos de MAPK administrados por vía oral que inhiben directamente las vías del oncogén BRAF y MAPK.

Inmunoterapias

Inhibidores de puntos de control inmunitarios dirigidos al antígeno 4 citotóxico asociado a linfocitos T (CTLA-4) y PD-1 administrados por vía intravenosa (IV) para activar indirectamente el sistema inmunológico, como Nivolumab y Pembrolizumab.

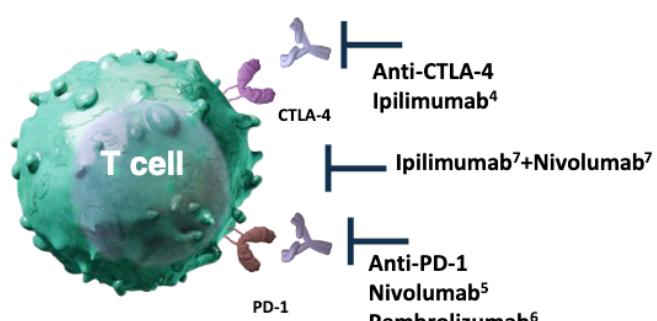
Targeted Therapy

MAP kinase pathway inhibition



Immuno-Oncology

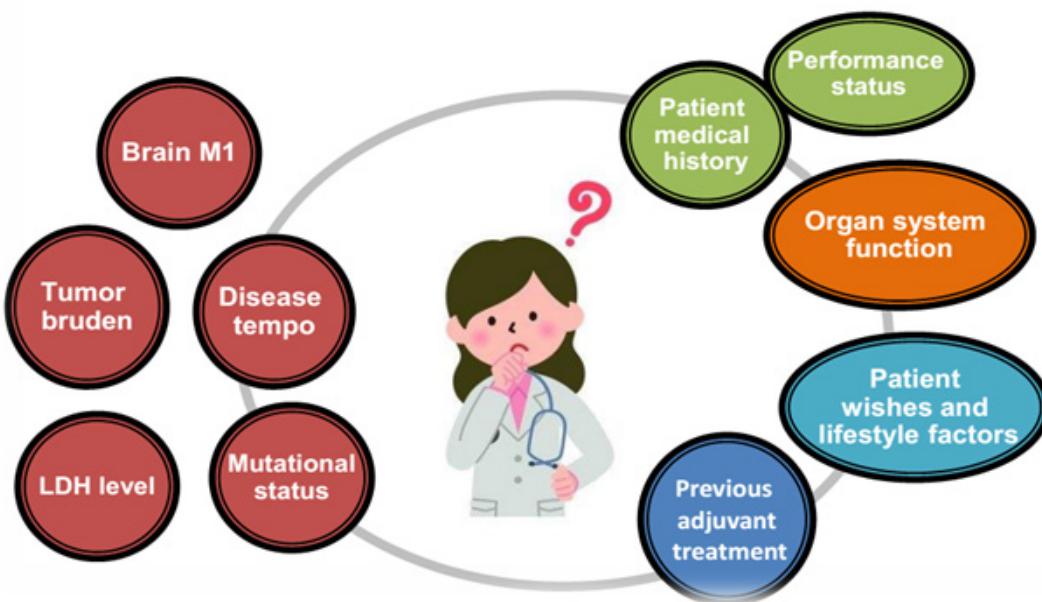
Antitumor immune response



Tratamientos aprobados para melanoma avanzado

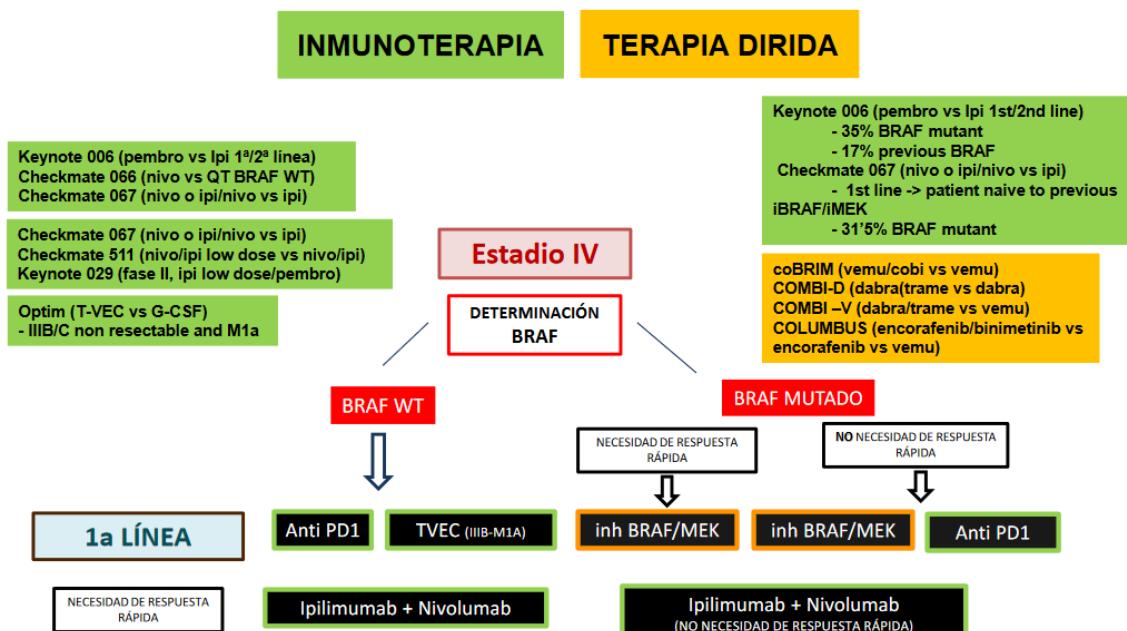
MÓDULO 3 Melanoma metastásico

Dado que aproximadamente el 40-50% de los pacientes con melanoma metastásico avanzado tienen una mutación BRAF, la presencia o ausencia de esta mutación debería ser uno de los primeros parámetros analizados en estos pacientes. A falta de biomarcadores que sugieran un mayor beneficio de un tratamiento frente a otro, los factores a tener cuenta en la toma de decisiones son los siguientes:



Factores para tomar en consideración en decisiones de tratamiento metastásico

Hoy en día y tal como se irá desarrollando a lo largo de este capítulo, debido al uso de una o ambas terapias, el tiempo de supervivencia es de al menos 24 meses; aproximadamente el 42-47% de los pacientes con mutaciones de BRAF tratados con terapia dirigida tienen más de 3 años de supervivencia y el 46-53% de los pacientes tratados con inhibidores de puntos de control inmunitarios tienen más de 4 años de supervivencia.



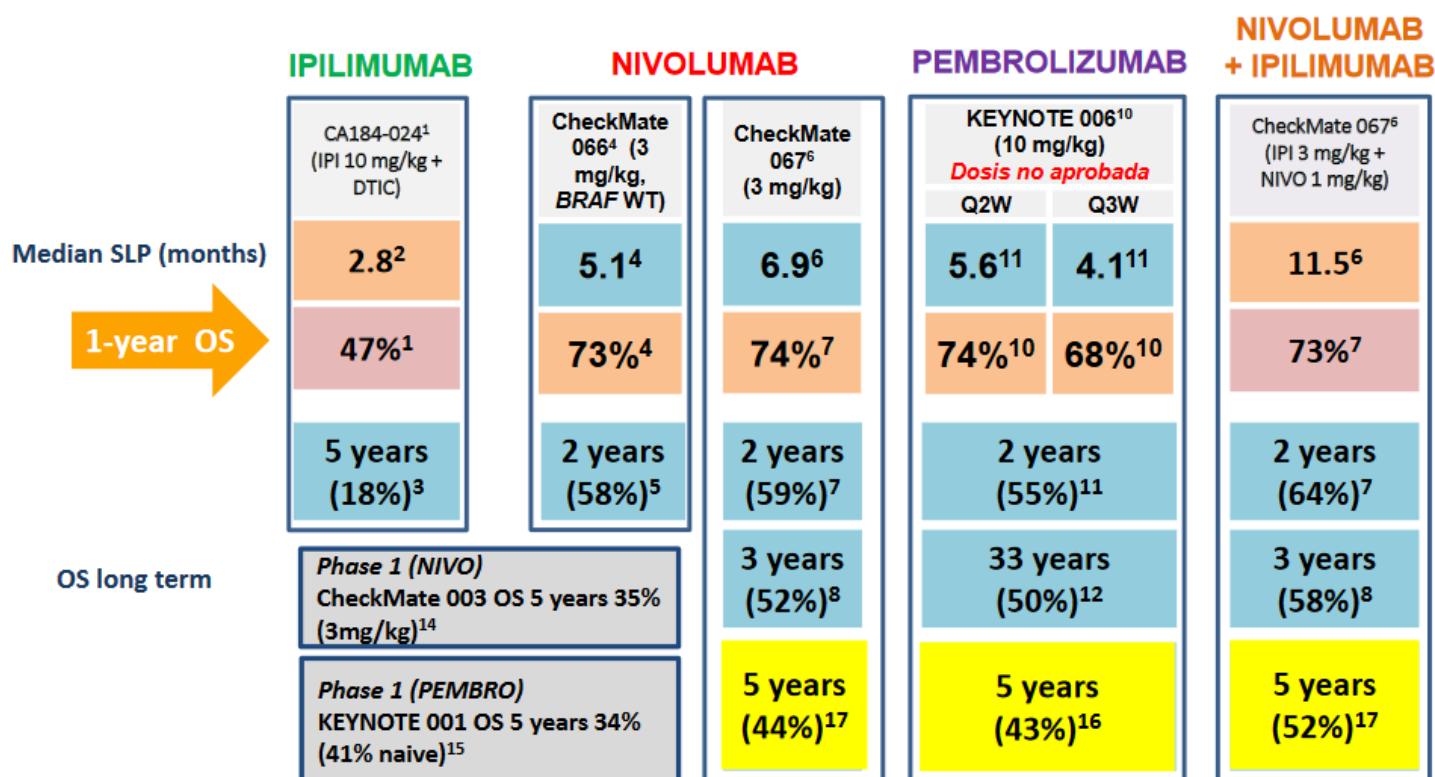
Melanoma metastásico

3.2.1 Inmunoterapia como tratamiento de 1a línea para melanoma metastásico

El melanoma es una neoplasia maligna inmunológica caracterizada por la evidencia de infiltrados linfocíticos activados tanto en tumores primarios como en metástasis, los cuales presentan un reconocimiento de los antígenos del melanoma por parte de los linfocitos T infiltrantes en los tumores y, lo más importante, muestran evidencias de que el melanoma responde a la inmunoterapia. La inmunoterapia es una de las estrategias terapéuticas más eficaces

en el melanoma debido a la alta inmunoagresividad de este tumor, cuyos mecanismos de acción de la inmunoterapia se centran en objetivos específicos de los mecanismos contrarreguladores de la respuesta inmune.

El beneficio objetivado con los diferentes fármacos de inmunoterapia aprobados para melanoma metastásico, se resume en el siguiente cuadro:

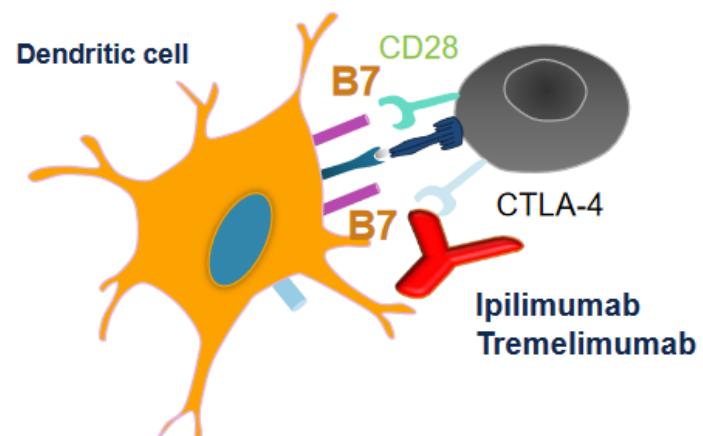


*Checkpoint inhibitors para melanoma metastásico:
Ensayos fase III 1a línea de tratamiento.*

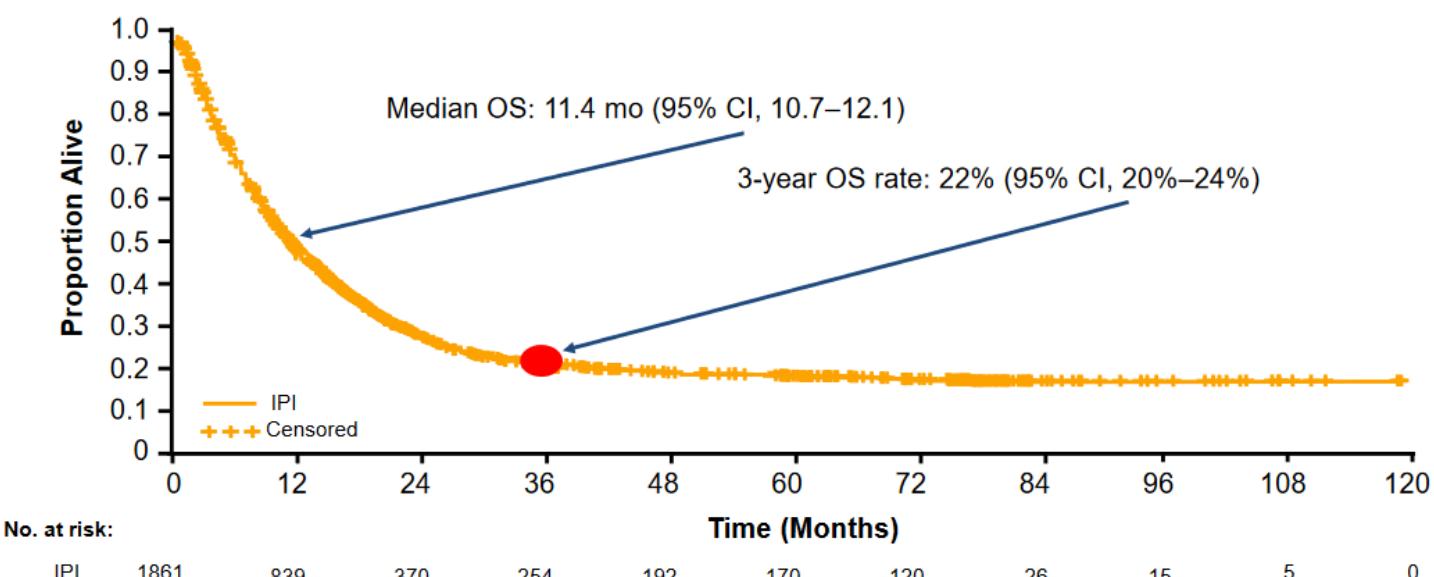
FÁRMACOS ANTI-CTLA4

CTLA-4 es un receptor de punto de control inhibidor que bloquea la activación de las células T e induce la inmunosupresión.

En 2011, Ipilimumab, un anticuerpo monoclonal (mAb) IgG1 completamente humano que inhibe la interacción entre CTLA-4 y sus ligandos, fue el primer ICI aprobado por la FDA en pacientes previamente tratados con melanoma avanzado. Ipilimumab mejoró la mediana de supervivencia global (SG) en comparación con la vacuna de péptido gp100



Priming: T-cell activation in the lymph node



(10,6 frente a 6,4 meses). A los 3 años, la tasa de supervivencia fue del 22% seguida de una meseta de la curva de supervivencia con largos supervivientes a día de hoy de más de 10 años de seguimiento.

Las estrategias de combinación de ipilimumab con IL-2 o Peg-IFN no mostraron ninguna mejora con respecto a la monoterapia con ipilimumab. A día de hoy su uso en melanoma metastásico queda relegado a un tratamiento de 2^a línea

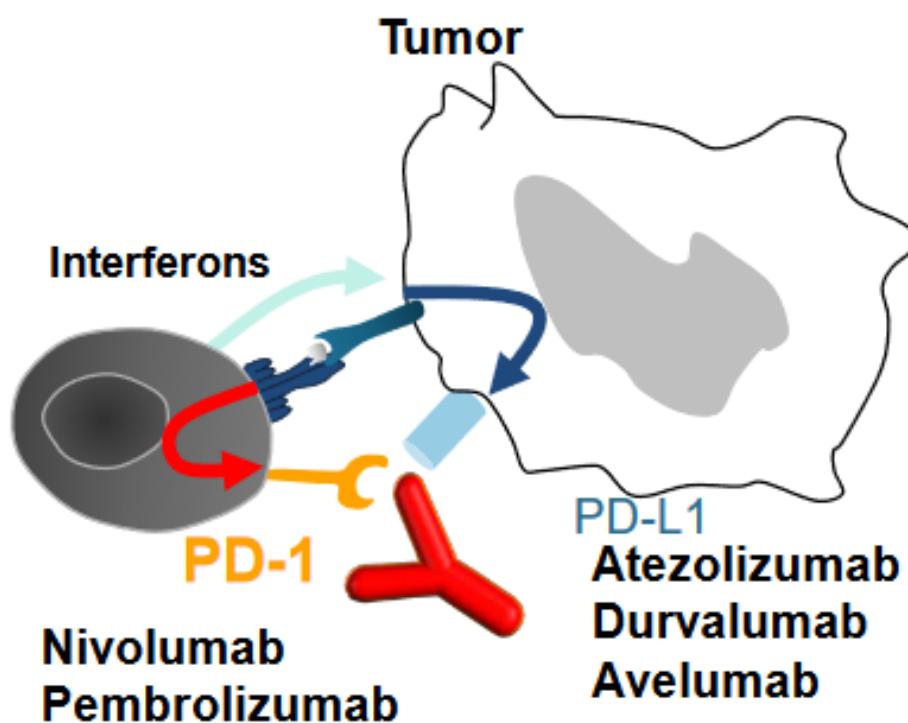
tras progresión a anti-Pd1 o bien como tratamiento de 1^a línea en combinación con nivolumab.

Tremelimumab, otro anticuerpo monoclonal dirigido a CTLA-4, no logró demostrar un beneficio de supervivencia sobre la quimioterapia estándar en un ensayo clínico de fase III y a día de hoy no es una opción terapéutica a tener en cuenta en el tratamiento del melanoma metastásico.

FÁRMACOS ANTI-PD1

PD-1 es un punto de control inmunológico con un papel central en la inmuno-patología y la vigilancia inmunitaria de tumores a través de la inhibición de las células T efectoras. En 2014, dos mAb dirigidos a PD-1 (nivolumab y pembrolizumab) recibieron la aprobación de la FDA, convirtiéndose en la opción de tratamiento de primera línea en el melanoma metastásico.

Los ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que la monoterapia tanto con nivolumab o con pembrolizumab es superior al uso de ipilimumab solo, siendo a día de hoy el tratamiento con un fármaco anti-PD1 el estándar a la hora de iniciar un tratamiento con inmunoterapia para un paciente afecto de melanoma metastásico.



Effector phase: Peripheral tissues

Pembrolizumab

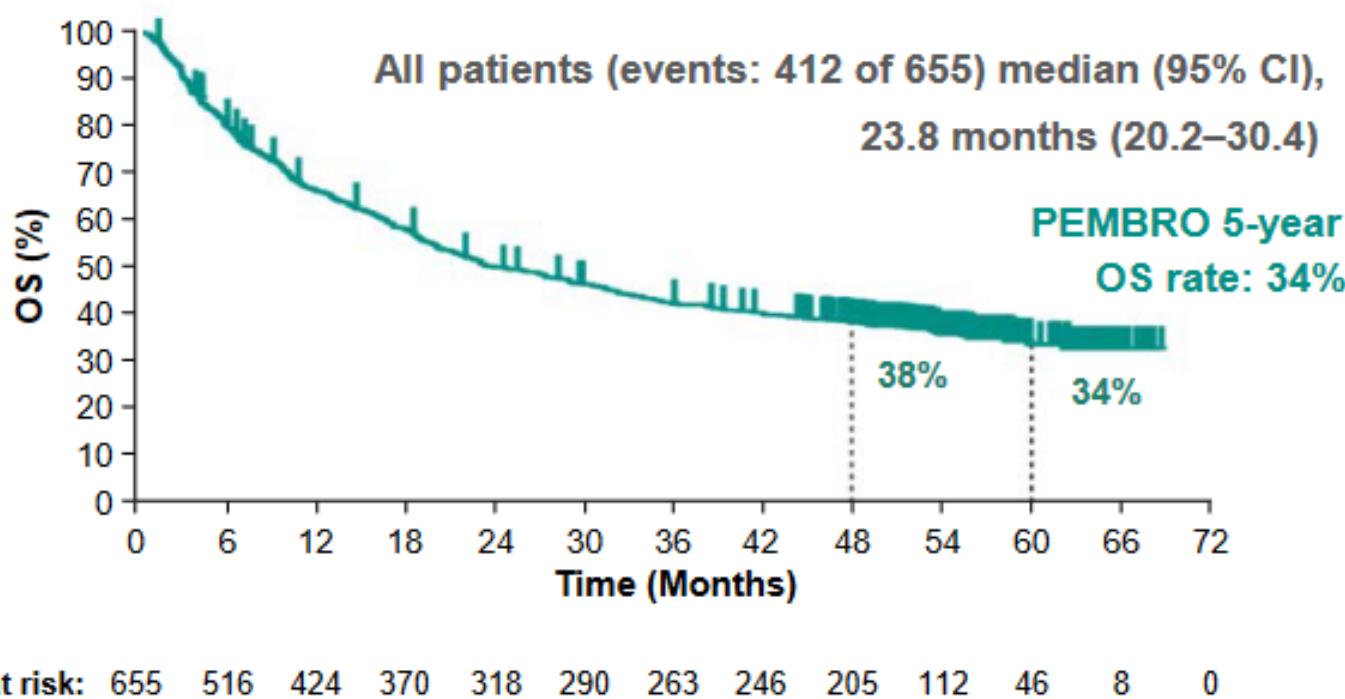
Pembrolizumab es un anticuerpo anti-PD-1 aprobado por la FDA en 2014 en base a su eficacia demostrada en diversos ensayos pivotales.

EC KEYNOTE 001

La eficacia de pembrolizumab se investigó en el estudio KEYNOTE-001 fase 1b multicéntrico, abierto, aleatorizado (1: 1) y comparativo de dosis. El estudio reclutó a 655 pacientes con melanoma. Los pacientes previamente tratados o sin tratamiento previo con melanoma metastásico recibieron 2 mg / kg de pembrolizumab cada 3 semanas, 10 mg / kg cada 3 semanas o 10 mg / kg cada 2 semanas. La tasa de respuesta general (ORR) fue del 52% con un 25% de remisiones completas (RC) y la tasa de control de

la enfermedad (DCR) fue del 72%. La mediana de la SLP fue de 8,3 meses en todos los pacientes y de 16,9 meses en los pacientes sin tratamiento previo, y la tasa de supervivencia global (SG) estimada a 5 años fue del 34% y el 41%, respectivamente.

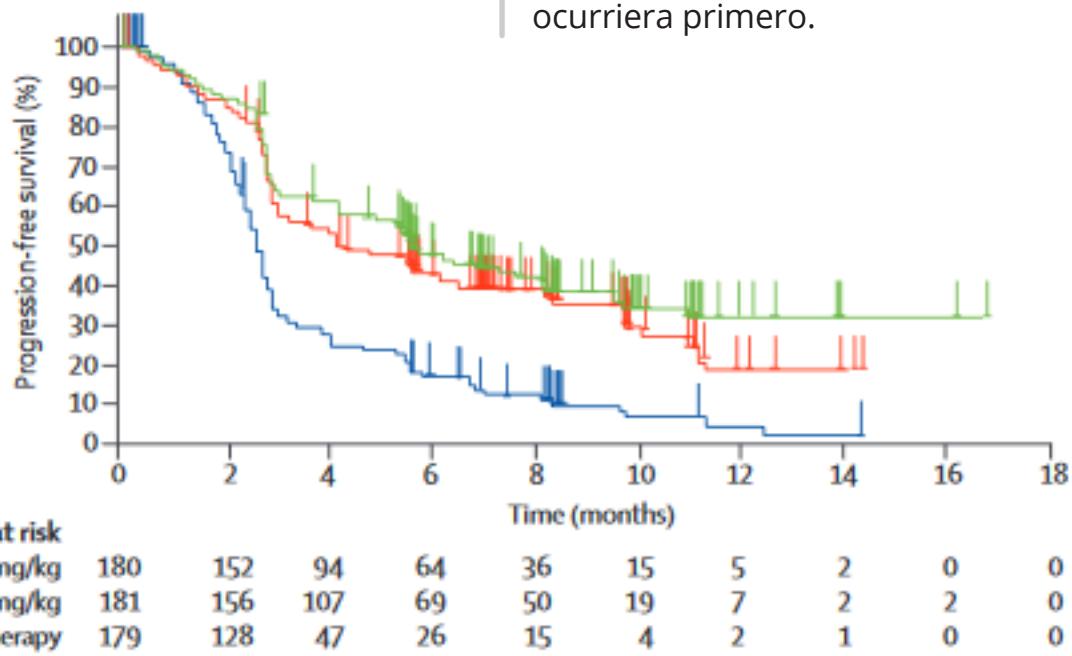
Los eventos adversos relacionados con el tratamiento (TRAE) ocurrieron en el 86% de los pacientes, incluido el 17% de los TRAE grado 3 o 4 de CTCAE. Los TRAE llevaron a la interrupción del estudio en el 7,8% de los pacientes.



EC KEYNOTE-002

KEYNOTE-002 fue un estudio de fase II que evaluó la eficacia y seguridad de dos dosis de pembrolizumab en comparación con la quimioterapia elegida por el investigador en pacientes con melanoma resistente a ipilimumab. Los pacientes tenían melanoma en estadio III o IV irrecesable confirmado histológicamente o citológicamente que había progresado en las 24 semanas posteriores a la última dosis de ipilimumab (mínimo dos dosis, 3 mg / kg una vez cada 3 semanas) y / o habían recibido tratamiento previo con inhibidores de BRAF o MEK. o ambos

(si es mutante positivo). Los pacientes fueron aleatorizados (1: 1: 1) para recibir 2 mg / kg o 10 mg / kg de pembrolizumab intravenoso cada 3 semanas o quimioterapia de elección del investigador (paclitaxel más carboplatino, paclitaxel, carboplatino, dacarbazine o temozolomida oral). El criterio de valoración principal fue la supervivencia libre de progresión, el tiempo desde la asignación al azar hasta la primera progresión documentada de la enfermedad según RECIST v1.1 por una revisión central independiente, o la muerte por cualquier causa, lo que ocurriera primero.



La incidencia de eventos adversos relacionados con medicamentos de grados 3-4 en KEYNOTE-002 es mayor en pacientes tratados con quimioterapia en comparación con aquellos tratados con pembrolizumab. Los eventos adversos más comunes relacionados con el tratamiento con quimioterapia fueron alopecia, anemia, disminución del apetito, fatiga, náuseas y vómitos. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento que fueron más

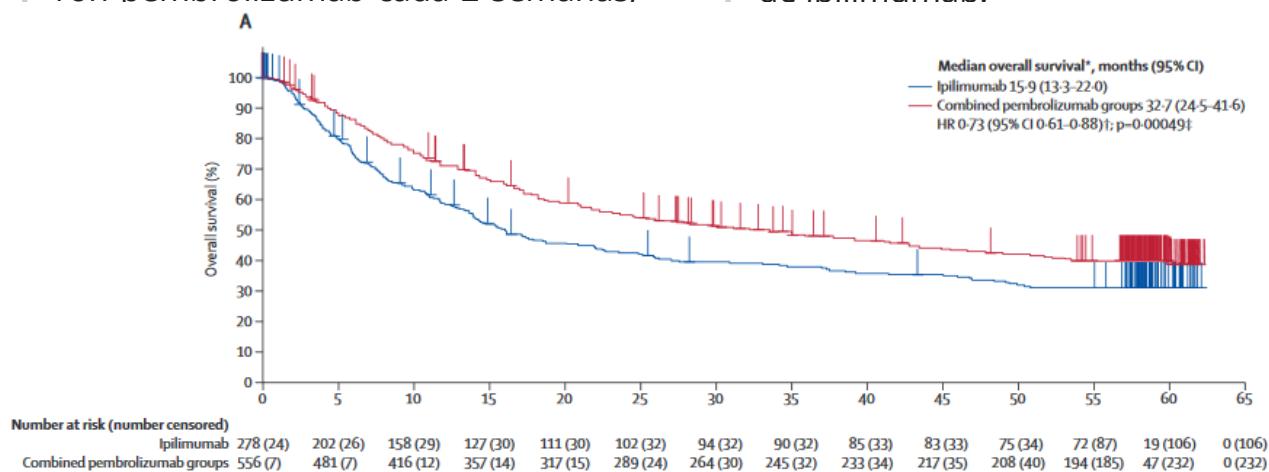
frecuentes con pembrolizumab fueron erupción cutánea, prurito y diarrea. La calidad de vida se mantuvo en mayor grado con pembrolizumab que con quimioterapia, y menos pacientes tratados con pembrolizumab experimentaron deterioro de la calidad de vida en la semana 12 (31,8% de los pacientes con pembrolizumab 2 mg / kg, 26,6% con 10 mg / kg y 38,3% con quimioterapia).

EC KEYNOTE-006

El estudio de fase III KEYNOTE-006 mostró una supervivencia general y libre de progresión superior de pembrolizumab frente a ipilimumab en pacientes con melanoma avanzado.

Se incluyeron 834 pacientes con melanoma avanzado y se asignaron al azar para recibir pembrolizumab intravenoso cada 2 semanas ($n = 279$), intravenoso o cada 3 semanas ($n = 277$), o ipilimumab intravenoso cada 3 semanas ($n = 278$). La mediana de seguimiento fue de 22,9 meses. Las tasas de supervivencia sin progresión estimadas a los 6 meses fueron del 47,3% para los pacientes que recibieron pembrolizumab cada 2 semanas,

el 46,4% para los que recibieron pembrolizumab cada 3 semanas y el 26,5% para los que recibieron ipilimumab. Las estimaciones de supervivencia general a un año fueron del 74,1% para los pacientes que recibieron pembrolizumab cada 2 semanas (razón de riesgo de muerte en comparación con el grupo de ipilimumab, 0,63; IC del 95%: 0,47 a 0,83; $p < 0,0005$), 68,4% para los que recibieron pembrolizumab cada 3 semanas (razón de riesgo de muerte en comparación con el grupo de ipilimumab, 0,69; IC del 95%: 0,52 a 0,90; $p = 0,0036$) y 58,2% para los que recibieron ipilimumab. La tasa de supervivencia general a 24 meses fue del 55% en el grupo de 2 semanas, 55% en el grupo de 3 semanas y 43% en el grupo de ipilimumab.



Los eventos adversos de cualquier grado relacionados con el tratamiento más comunes que ocurrieron en los grupos de pembrolizumab fueron fatiga (20,9% en el grupo de 2 semanas y 19,1% en el grupo de 3 semanas), diarrea (16,9% y 14,4%, respectivamente), erupción cutánea (14,7% y 13,4%, respectivamente) y prurito (14,4% y 14,1%, respectivamente). Para ipilimumab, los eventos adversos más frecuentes fueron prurito (25,4%), diarrea (22,7%), fatiga (15,2%) y erupción cutánea (14,5%).

La evaluación de resultado principal relacionada con el paciente en KEYNOTE-006 fue el cambio de puntuación desde el inicio hasta la semana 12 en la puntuación EORTC QLQ-C30 GHS / HRQoL entre los brazos de tratamiento, utilizando un análisis de datos longitudinales restringidos. Desde el inicio hasta la semana 12, las puntuaciones de GHS / CVRS se mantuvieron mejor con pembrolizumab que con ipilimumab (disminución de -1,9 y -2,5 para pembrolizumab frente a -10,0 para ipilimumab; $p < 0,001$ para cada grupo de pembrolizumab frente a ipilimumab).

Nivolumab

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal que se une al receptor PD-1 y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2, liberando así la inhibición de la respuesta inmune mediada por la vía PD-1, incluida la respuesta inmune antitumoral. Nivolumab fue el primer anticuerpo anti-PD-1 aprobado para el tratamiento del melanoma por la FDA en 2014 para el tratamiento de pacientes con melanoma que han sido no tratados previamente con ipilimumab, un inhibidor anti-CTLA-4 y, para pacientes con melanoma con mutaciones BRAF V600 que han progresado después del tratamiento con ipilimumab y un inhibidor BRAF.

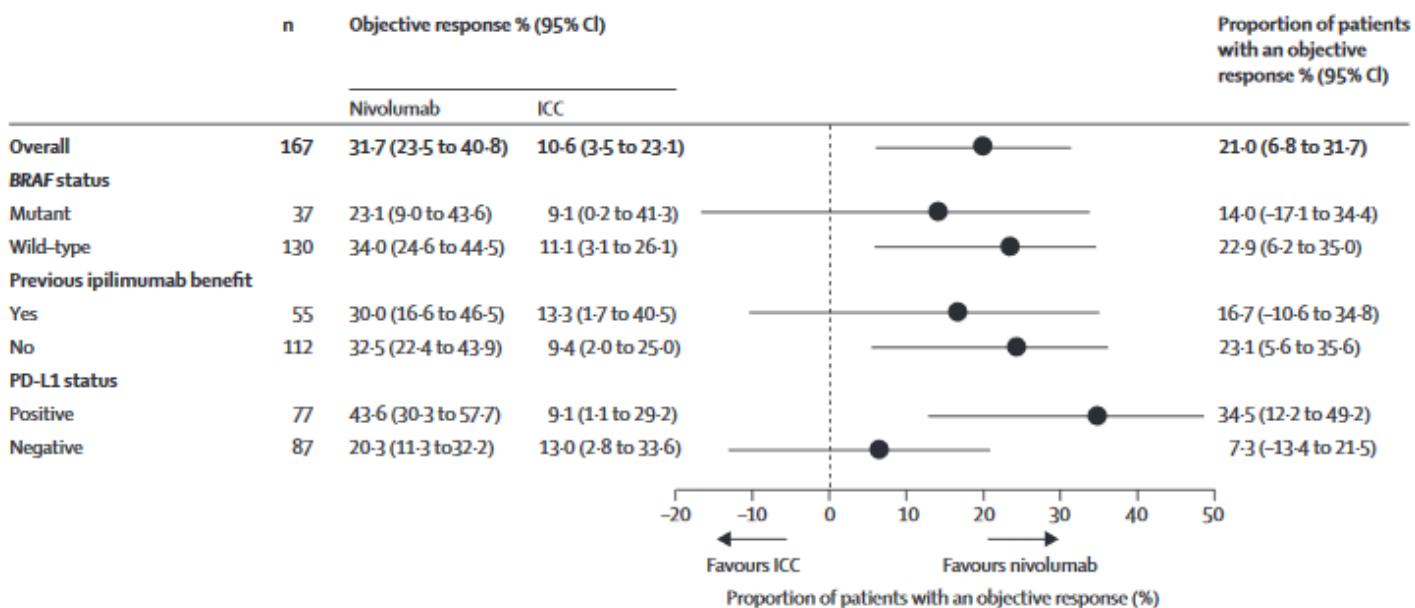
CHECKMATE-037

La aprobación de la FDA se basó en la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la durabilidad de la respuesta en los primeros 120 pacientes en un ensayo abierto aleatorizado en curso de 370 pacientes con melanoma irresecable o metastásico tratados con nivolumab 3 mg / kg por vía intravenosa cada 2 semanas ($n = 268$) o quimioterapia elegida por el investigador ($n = 102$). Todos los pacientes tuvieron un seguimiento mínimo de 6 meses.

La quimioterapia incluyó dacarbazine 1000 mg / m² cada 3 semanas o la combinación de carboplatino AUC (área bajo la curva) 6 cada 3 semanas más paclitaxel 175 mg / m² cada 3 semanas. Los pacientes fueron excluidos del ensayo si tenían una enfermedad autoinmune, una condición médica que requiriera corticosteroides o inmunosupresión, o antecedentes de reacciones adversas graves relacionadas con ipilimumab. Los pacientes con melanoma irresecable o metastásico debían tener progresión de la enfermedad después del tratamiento con ipilimumab y un inhibidor de BRAF si la mutación BRAF V600 era positiva. Los pacientes fueron tratados hasta la

progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable. La mediana del tiempo de tratamiento fue de 5,3 meses en el grupo de nivolumab y de 2 meses en el grupo de quimioterapia. Los principales criterios de valoración de eficacia fueron la TRO confirmada, medida mediante una revisión central independiente ciega, utilizando los Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST v1.1) y la duración de la respuesta.

La TRO confirmada en los pacientes tratados con nivolumab y quimioterapia fue del 32% (IC del 95%: 23, 41) y 11%, respectivamente. La mediana del tiempo de respuesta fue de 2,1 meses (rango: 1,6, 7,4) y 3,5 meses (rango: 2,1, 6,1), en los brazos de nivolumab y quimioterapia, respectivamente. La ORR del 32% incluyó cuatro respuestas completas y 34 respuestas parciales en pacientes tratados con nivolumab. No se alcanzó la mediana de duración de la respuesta para nivolumab (rango: 1.4+, 10+ meses) en el momento del análisis de datos.



La mediana de duración de la respuesta en pacientes tratados con quimioterapia de elección del investigador fue de 3,6 meses (rango: 1,3+, 3,5). Hubo respuestas objetivas en pacientes con y sin melanoma positivo para la mutación BRAF V600.

CHECKMATE-066

El propósito de este estudio es comparar el beneficio clínico, medido por la duración de la supervivencia general, de nivolumab frente a dacarbazina en sujetos con melanoma no tratado previamente, irresecable o metastásico.

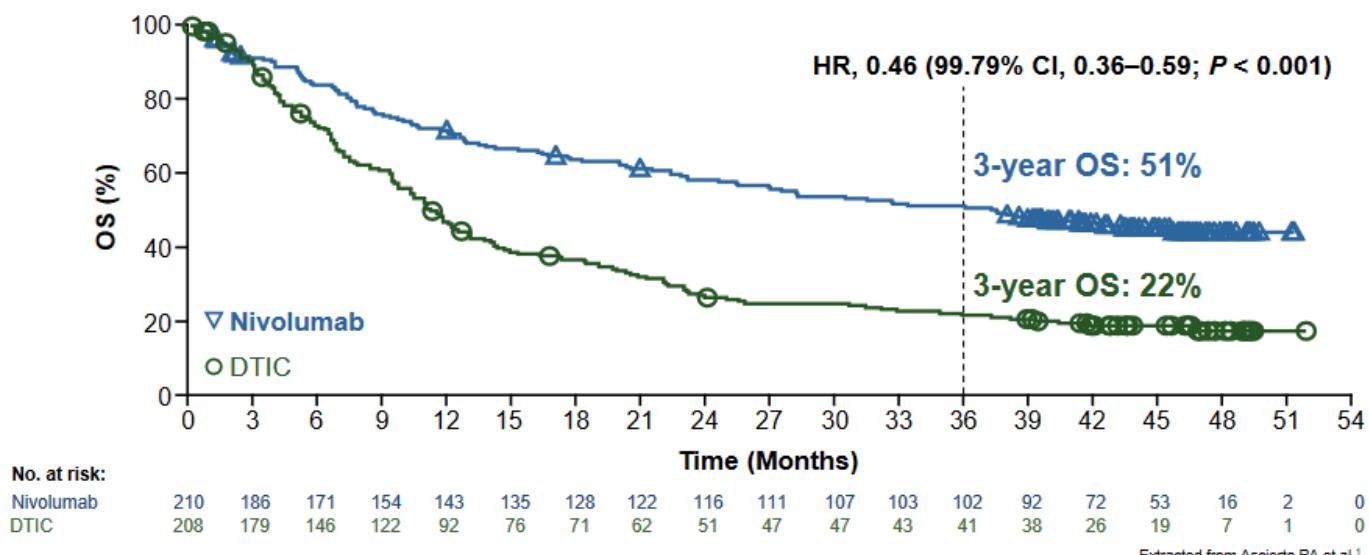
Este estudio doble ciego asignó aleatoriamente a 418 pacientes no tratados previamente que tenían melanoma metastásico sin una mutación BRAF para recibir nivolumab (3 mg por kilogramo de peso corporal cada 2 semanas; n = 210) y un placebo combinado con dacarbazina cada 3 semanas) o dacarbazina (1000 mg por metro cuadrado de superficie corporal cada 3 semanas; n = 208) y placebo combi-

nado con nivolumab cada 2 semanas. El tratamiento se continuó hasta que hubo progresión de la enfermedad o un nivel inaceptable de toxicidad. Todos los pacientes asignados al azar fueron seguidos durante un máximo de 16,7 meses. El criterio de valoración principal fue la supervivencia global (SG). Los criterios de valoración secundarios incluyeron la supervivencia libre de progresión (SLP), la tasa de respuesta objetiva (TRO) según los criterios RECIST v1.1 y la expresión de PD-L1 como biomarcador predictivo de SG.

Al año, la tasa global de supervivencia fue del 72,9% (intervalo de confianza

[IC] del 95%, 65,5 a 78,9) en el grupo de nivolumab, en comparación con el 42,1% (IC del 95%, 33,0 a 50,9) en el grupo de dacarbazina ($P < 0,001$). La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 5,1 meses en el grupo de nivolumab versus 2,2 meses en el grupo de dacarbazina (cociente

de riesgo de muerte o progresión de la enfermedad, 0,43; IC del 95%, 0,34 a 0,56; $P < 0,001$). La tasa de respuesta objetiva fue del 40,0% (IC del 95%, 33,3 a 47,0) en el grupo de nivolumab versus 13,9% (IC del 95%, 9,5 a 19,4) en el grupo de dacarbazina (odds ratio, 4,06; $P < 0,001$).



Tanto en los subgrupos PD-L1 positivo como PD-L1 negativo / indeterminado, los pacientes tratados con nivolumab habían mejorado la SG frente a la dacarbazina. Nivolumab se asoció con mejoras significativas en la supervivencia general y la supervivencia libre de progresión, en comparación con la dacarbazina, entre los pacientes no tratados previamente que tenían melanoma metastásico sin una mutación BRAF.

Los eventos adversos más comunes relacionados con el tratamiento con nivolumab fueron fatiga (20%), prurito (17%) y náuseas (16,5%). Los eventos adversos frecuentes en el grupo de dacarbazina incluyeron náuseas (41,5%), vómitos (21%), fatiga (15%), diarrea

(15%) y toxicidades hematológicas. La frecuencia de reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento de Grado 3/4 fue similar entre los grupos de nivolumab y dacarbazina (5,8% y 5,9%, respectivamente).

Los puntajes de calidad de vida EQ-5D promedio (DE) del análisis exploratorio fueron más altos al inicio del estudio para los pacientes tratados con nivolumab [0,778 (0,215)] que para los tratados con dacarbazina [0,711 (0,310)], y permanecieron más altos con el tiempo en comparación con dacarbazina.

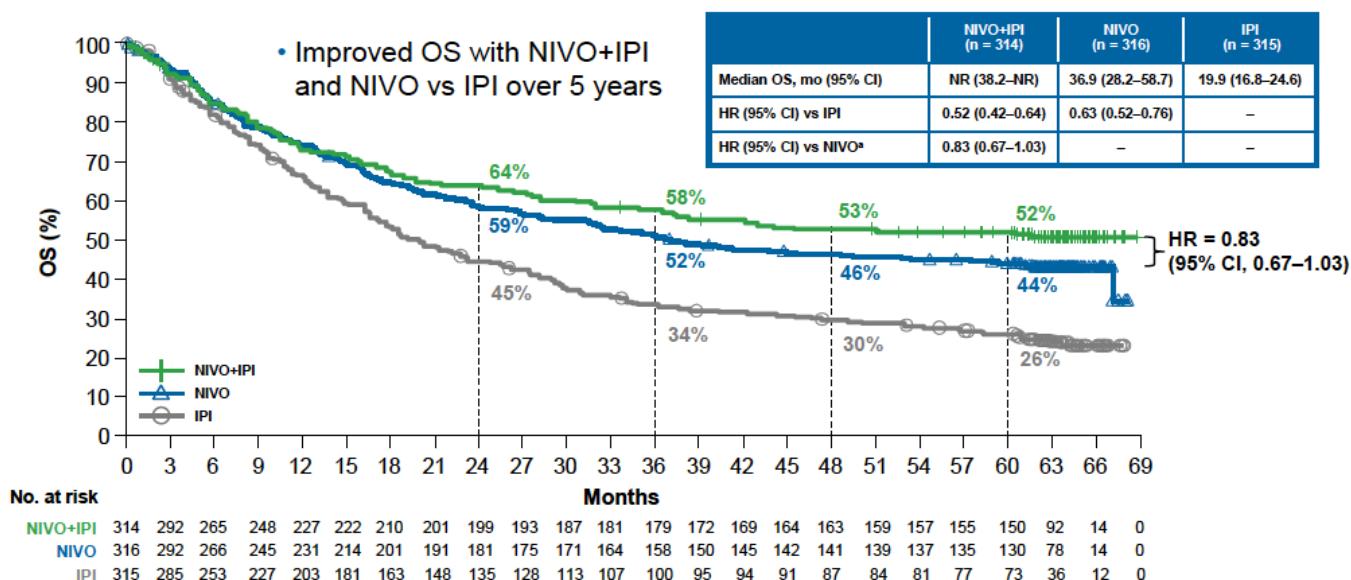
CHECKMATE-067

Checkmate 067 es un estudio de fase III aleatorizado controlado con placebo de primera línea que compara tres brazos de tratamiento, nivolumab combinado con ipilimumab ($n = 314$) o nivolumab solo (316) o ipilimumab solo (315) en pacientes con melanoma metastásico.

Pacientes adultos con melanoma en estadio III (irresecable) o estadio IV confirmado histológicamente y no tratado previamente, con estado de mutación BRAF V600 conocido y con una puntuación de estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group de 0 o 1 (en una escala de 5 puntos, con puntuaciones que indican una mayor discapacidad) se incluyeron en el ensayo. Los pacientes recibieron uno de los siguientes regímenes: nivolumab 1 mg por kilogramo de peso corporal cada 3 semanas más ipilimumab 3 mg por kilogramo cada 3 semanas durante cuatro dosis; nivolumab 3 mg por kilogramo cada 2 semanas (más placebo de ipilimumab equivalente); o ipilimumab 3 mg por kilogramo cada 3 semanas para cuatro dosis (más placebo de nivolumab). Los dos criterios de valoración principales fueron la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global. La supervivencia global se definió como

el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte, la supervivencia libre de progresión como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera progresión documentada de la enfermedad o la muerte (lo que ocurriera primero) y la tasa de respuesta objetiva como la proporción de pacientes con una mejor respuesta global, de respuesta parcial o completa según la evaluación de los investigadores de acuerdo con los Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST), versión 1.1, a las 12 semanas después de la aleatorización y luego cada 12 semanas hasta la progresión o la interrupción del tratamiento.

La tasa de supervivencia global a los 5 años fue del 58% en el grupo de nivolumab más ipilimumab y del 52% en el grupo de nivolumab, en comparación con el 34% en el grupo de ipilimumab. Con un seguimiento mínimo de 36 meses, la mediana de supervivencia global fue de 37,6 meses en el grupo de nivolumab en comparación con 19,9 meses en el grupo de ipilimumab (índice de riesgo de muerte con nivolumab más ipilimumab frente a ipilimumab, 0,55 ($P < 0,001$); índice de riesgo para la muerte con nivolumab frente a ipilimumab, 0,65 ($P < 0,001$)).



Overall survival

Los eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3 o 4 ocurrieron en el 59% de los pacientes en el grupo de nivolumab más ipilimumab, en el 21% de los del grupo de nivolumab y en el 28% de los del grupo de ipilimumab. La incidencia de eventos adversos relacionados con el

tratamiento fue mayor con la terapia combinada que con nivolumab o ipilimumab solos. Los eventos adversos más comunes (> 20% de los pacientes) en los 3 grupos de tratamiento fueron erupción cutánea, prurito, fatiga, diarrea y náuseas.

- No new safety signals were observed with the additional follow-up
- No additional deaths due to study drug toxicity were reported since the prior analysis^a

Patients reporting event	NIVO+IPI (n = 313)		NIVO (n = 313)		IPI (n = 311)	
	Any grade	Grade 3/4	Any grade	Grade 3/4	Any grade	Grade 3/4
Treatment-related AE, %	96	59	87	23	86	28
Treatment-related AE leading to discontinuation, %	42	31	13	8	15	14
Treatment-related death, n (%)	2 (1)		1 (< 1)		1 (< 1)	

Safety Summary

Duración del tratamiento con anti-PD1

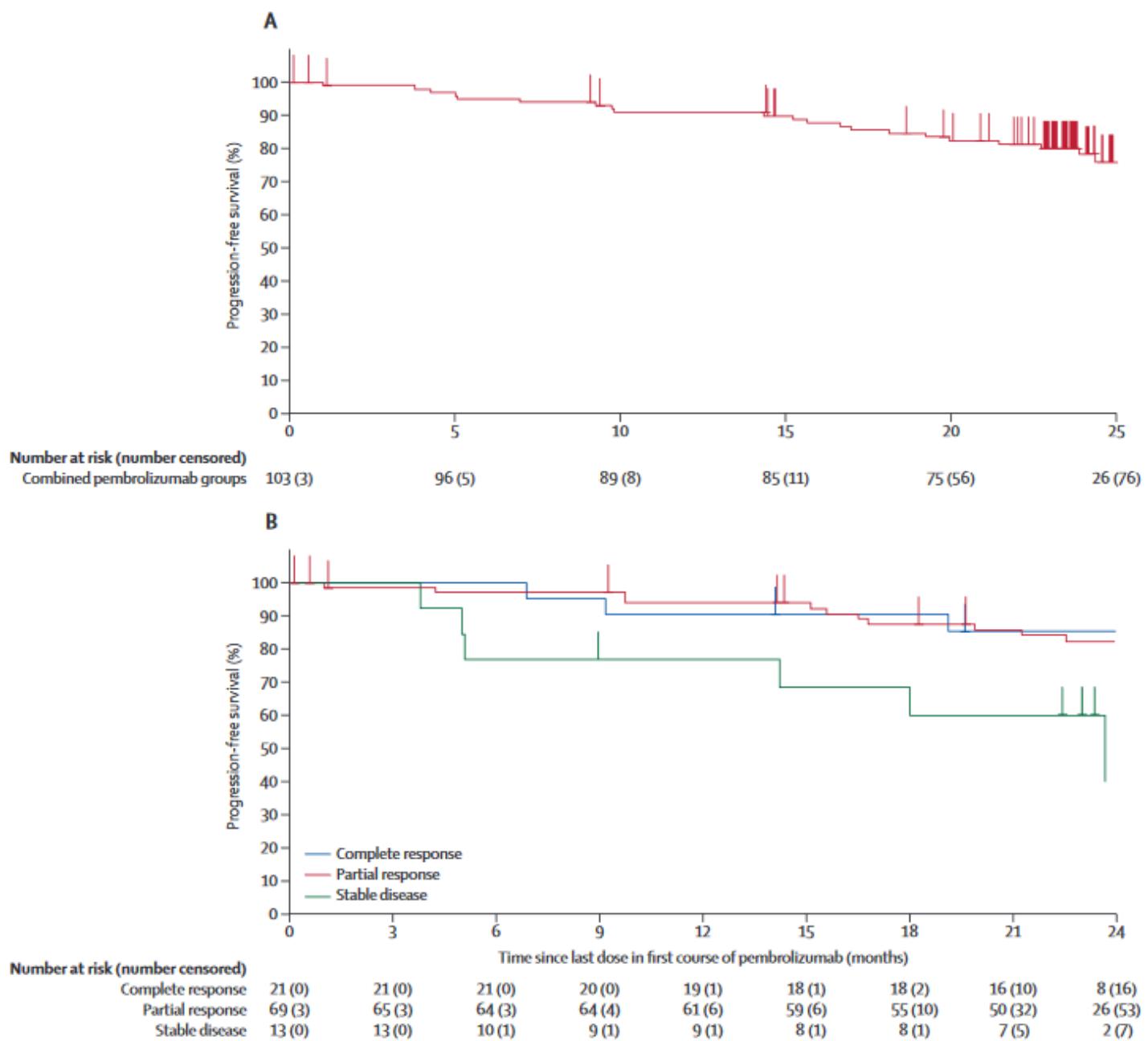
La duración óptima de la terapia en pacientes que reciben inhibidores de los puntos de control inmunológico (ICI) es una pregunta nueva pero crucial que ha surgido debido a la observación de remisiones duraderas en > 85% de los pacientes con melanoma metastásico que dejan de recibir un anticuerpo anti-PD-1 después de una respuesta completa (CR). También se han observado remisiones sin tratamiento a largo plazo, aunque con mucha menos frecuencia, en pacientes que reciben ICI por otras formas de cáncer que tienen una RC. A pesar de estas observaciones prometedoras, la duración óptima del tratamiento con ICI sigue siendo desconocida y requiere más investigación en ensayos controlados aleatorios. En ausencia de datos prospectivos, se pueden proponer algunos criterios generales para guiar el cese seguro de las ICI, al menos para los pacientes con melanoma, en quienes la interrupción de la ICI después de una RC confirmada y al menos 6 meses de tratamiento se considera generalmente segura.

Duración del tratamiento con fármacos anti-PD1

Aunque un tercio de los pacientes tendrá una respuesta duradera a la terapia con un fármaco anti-Pd1 o bien con el régimen de combinación con anti-Pd1 + anti-CT-LA4 que comentaremos más adelante, se desconoce la duración óptima de la terapia con inmunoterapia. Es importante identificar la duración óptima de la terapia, ya que la exposición a la terapia anti-PD-1 aumenta el riesgo de desarrollar toxicidades inmunomedidas que pueden tener una morbilidad significativa y, en ocasiones, fatales.

Los datos más robustos que disponemos a día de hoy sobre la evidencia a poder parar un tratamiento con inmunoterapia en pacientes que no presentan progresión ni toxicidad inaceptable provienen de la última actualización del análisis de 5 años de los pacientes tratados con pembrolizumab durante 2 años en el estudio KEYNOTE 006, en donde se proporciona evidencia adicional de un beneficio duradero después del cese de la terapia anti-PD-1. Entre los 103 pacientes que completaron 2 años de tratamiento, después de 2 años adicionales de seguimiento, la tasa de supervivencia libre de progresión fue del 78,4% (95,9% de supervivencia global), incluyendo el 85,4% para los pacientes que alcanzaron una RC y el 82,3% para las respuestas parciales (RP). A su vez se objetiva que para los pacientes con RC que interrumpieron el tratamiento y posteriormente recayeron, el retratamiento con terapia anti-PD-1 podría ser eficaz. También se informaron respuestas en 2 de 4 pacientes con RC en KEYNOTE-001 tratados nuevamente con pembrolizumab después de la progresión y en 4 de 5 pacientes con RC evaluables en KEYNOTE-006. Estos datos han generado un gran interés en la seguridad y los resultados a largo plazo con el cese temprano del tratamiento sobre todo en pacientes con melanoma metastásico que logran una RC con la terapia anti-PD-1.

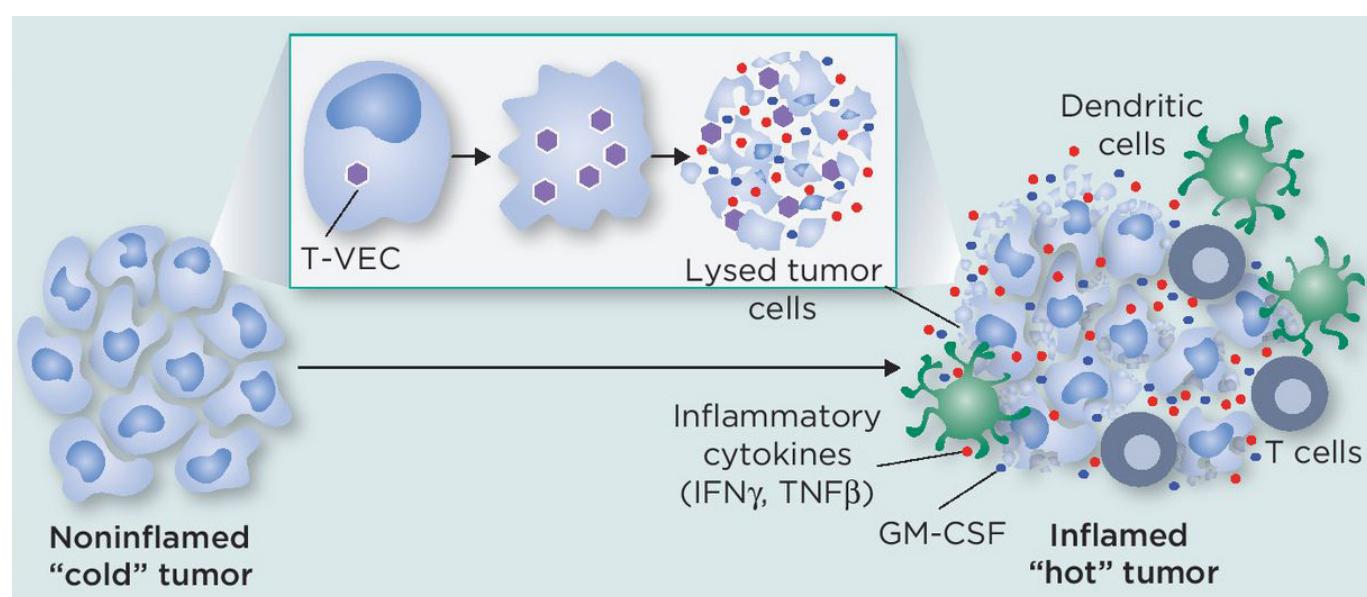
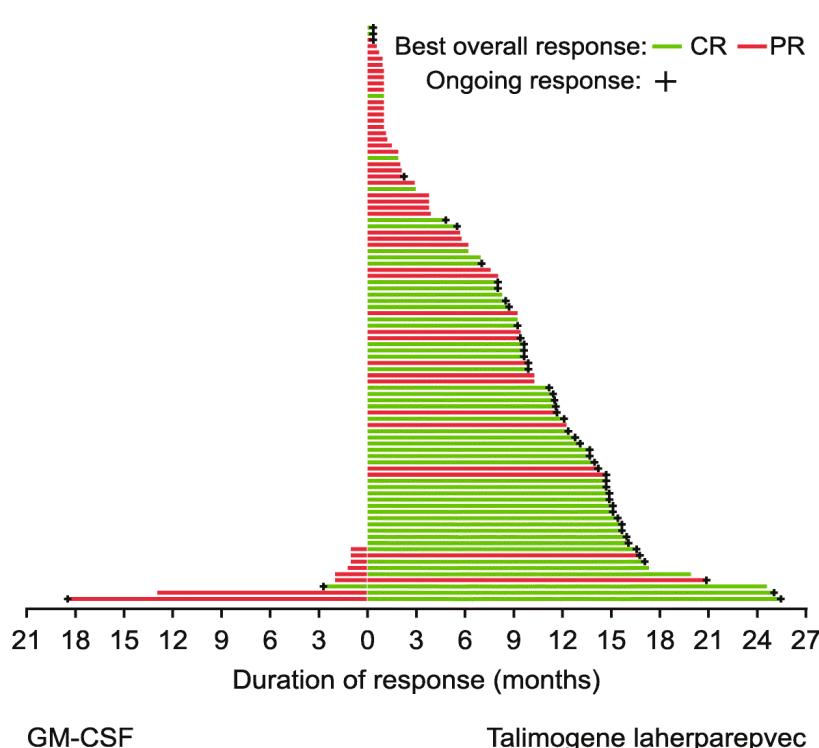
MÓDULO 3 Melanoma metastásico

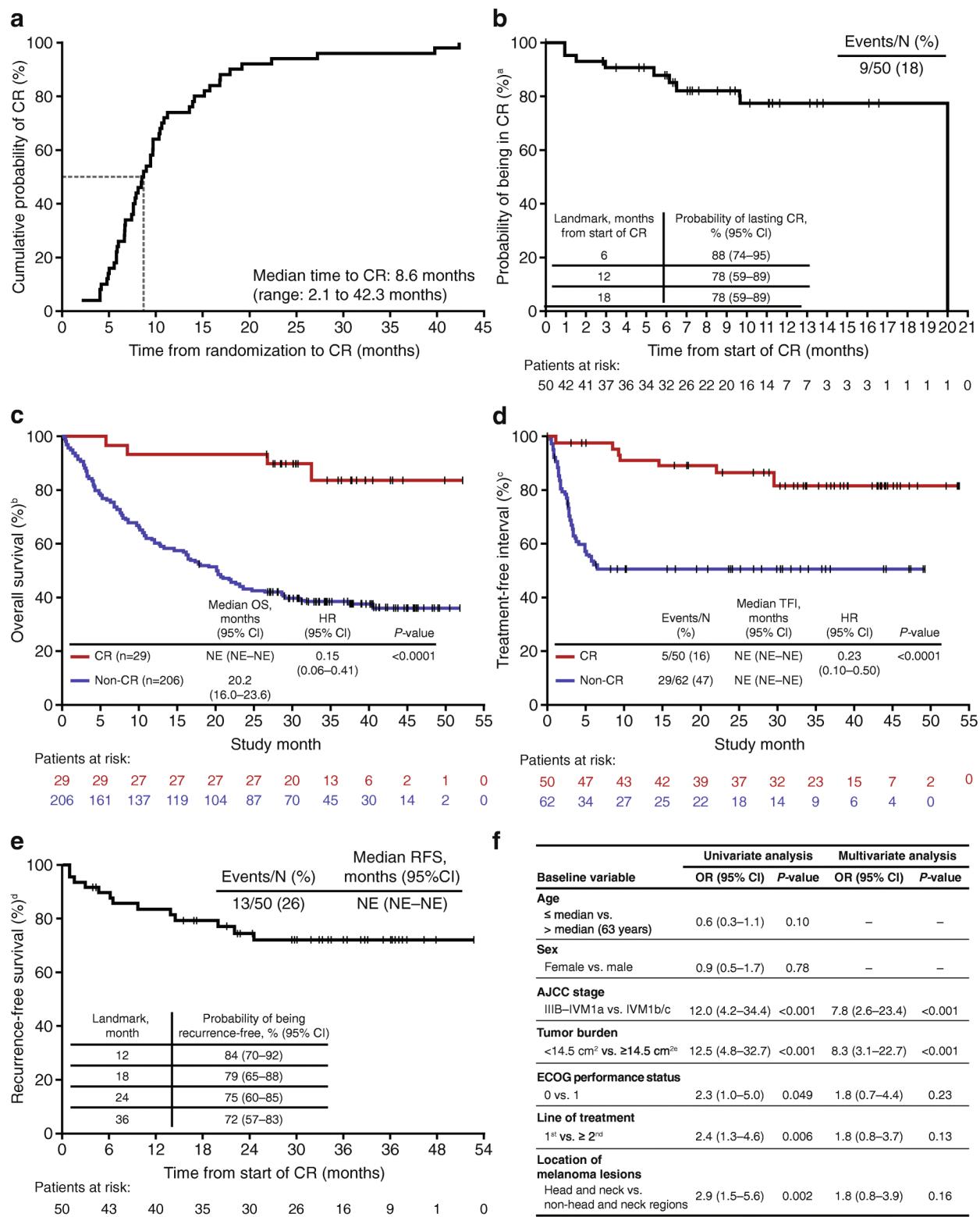


T-VEC

T-VEC es un virus del herpes simple de tipo I modificado genéticamente para replicarse preferentemente en las células tumorales, mejorar la carga de antígenos del MHC de clase I y expresar el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) para aumentar la presentación de antígenos tumorales por las células dendríticas (DC).

En 2015, T-VEC recibió la aprobación de la FDA para el melanoma avanzado. Un ensayo de fase 3 (OPTIM trial) en melanoma en estadio IIIB-IV no resecado mostró que la administración intratumoral de T-VEC mejoró la tasa de respuesta en comparación con GM-CSF (26 frente a 6%). Se obtuvieron pocas respuestas en lesiones distantes no inyectadas (principalmente sitios pulmonares y viscerales) mientras que la mayoría de las respuestas se limitaron al sitio de inyección y lesiones regionales no inyectadas.





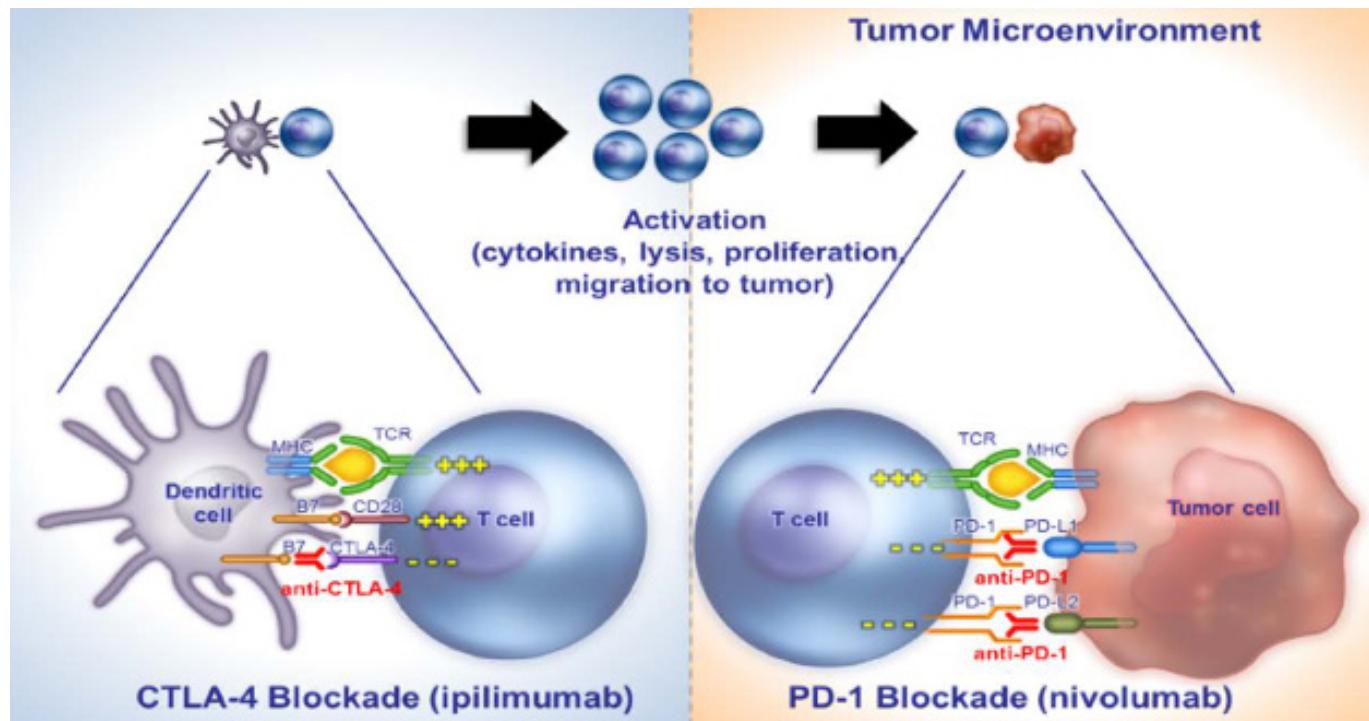
La combinación de T-VEC e ICI ha mostrado resultados interesantes. El estudio de fase II de T-VEC más ipilimumab versus ipilimumab solo en pacientes con melanoma avanzado mostró una mejora en la TRO (39 frente a 18%, respectivamente). En el ensayo de fase Ib que evaluó la asociación de T-VEC más pembrolizumab, la tasa de respuesta objeti-

va confirmada fue del 62%, con una tasa de respuesta completa del 33% según los criterios de respuesta inmunitaria. Se esperan los resultados del ensayo de fase III MASTERKEY-265 / KEYNOTE-034 de T-VEC más pembrolizumab en comparación con pembrolizumab solo (NCT02263508).

COMBINACIÓN DE ANTI-CTLA4 + ANTI-PD1

El bloqueo combinado de PD-1 y CTLA-4 permite que las células T específicas de tumor inactivadas se multipliquen nuevamente y realicen su función efectora.

Esto conduce a la activación inmunitaria del microambiente tumoral inmunodeprimido y por ello se consiga un mayor beneficio al tratamiento con immunoterapia.



Existen a día de hoy datos comunicados de 3 ensayos en los que se evalúa la eficacia de la combinación de un fármaco anti-pd1 + un fármaco anti-CTLA4:

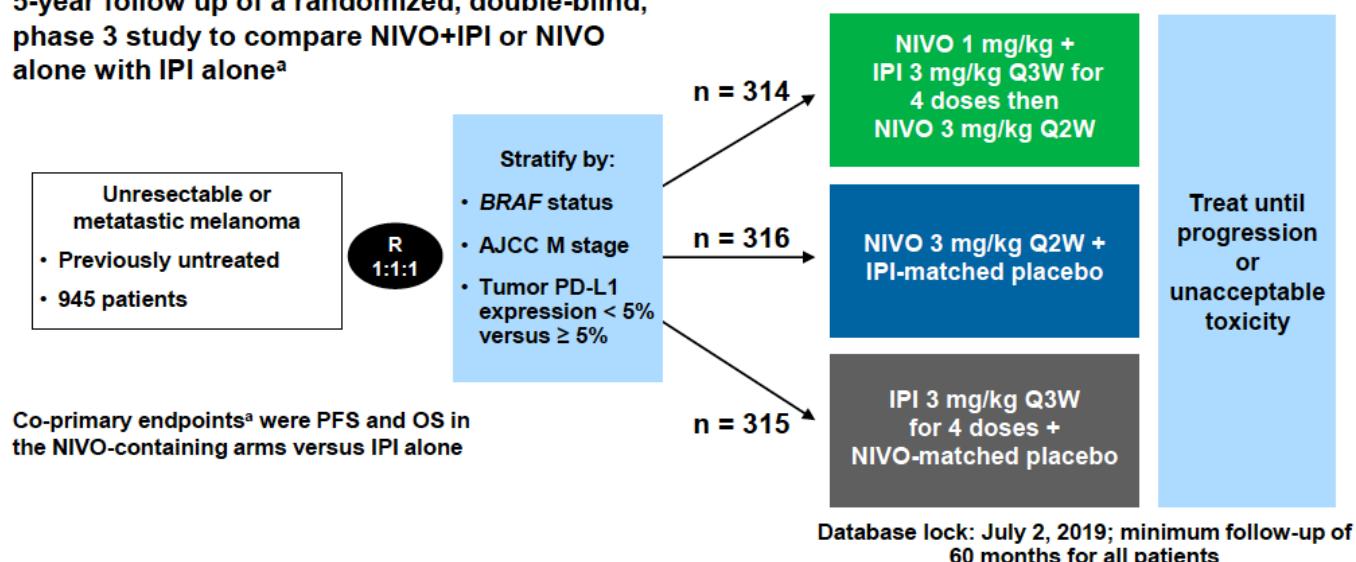
STUDY	REGIMEN	Grade 3-5 TRAEs	Discontinuation due to TRAEs	ORR	PFS 12-mo rate
KEYNOTE-029 1B	P 200 mg Q3W +4 doses of I 1mg/kg Q3W	47%	33%	62%	68%
Checkmate 067	N 1 mg Q3W +4 doses of I 3mg/kg Q3W	60%	40%	58%	~50%
Checkmate 511	N 3 mg Q3W +4 doses of I 1mg/kg Q3W	34%	24%	46%	47%
Checkmate 511	N 1 mg Q3W +4 doses of I 3mg/kg Q3W	48%	33%	51%	46%

CHECKMATE-067

En el ensayo de fase III CheckMate 067, ya comentado previamente, 945 pacientes sin tratamiento previo con melanoma metastásico recibieron el anticuerpo anti-PD-1 nivolumab en combinación con el anticuerpo anti-CTLA-4 ipilimumab, o nivolumab o ipilimumab en monoterapia. Este estudio no tuvo el poder estadístico suficiente en términos de una evaluación estadística comparativa confiable de

nivolumab más ipilimumab versus nivolumab por lo que todas las comparaciones que puedan hacerse entre la combinación del régimen anti-CTLA4 + anti-PD1 vs anti-PD1 son indirectas y sin capacidad para poder posicionar globalmente la combinación frente a la monoterapia si bien existen subgrupos de pacientes en los que se objetiva un claro beneficio del uso del régimen de combinación.

5-year follow up of a randomized, double-blind, phase 3 study to compare NIVO+IPI or NIVO alone with IPI alone^a



CHECKMATE 067: study design

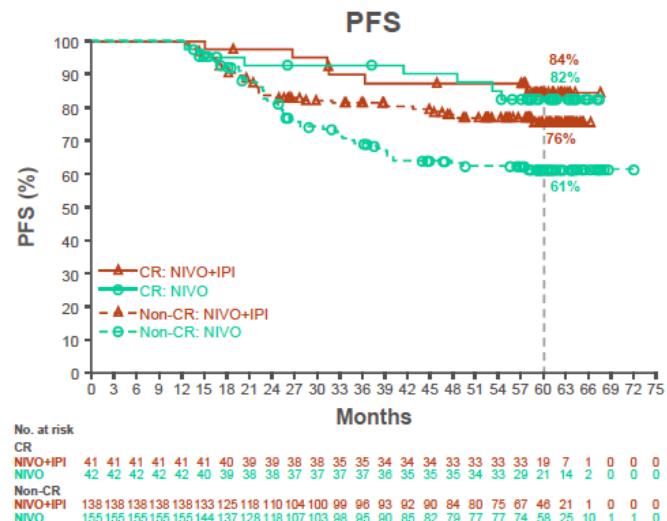
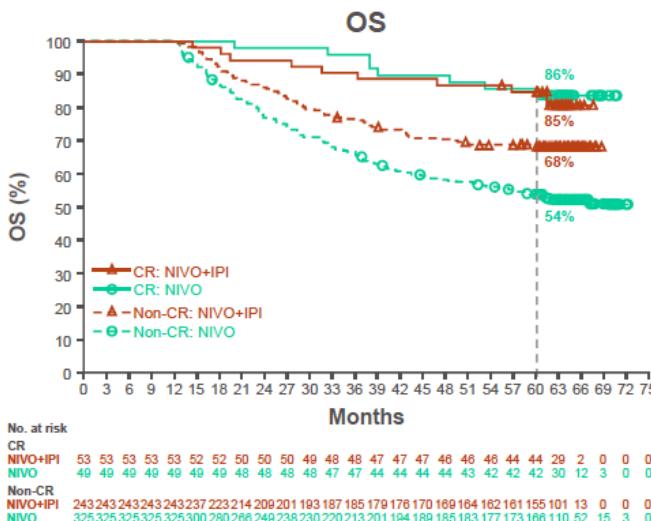
Las tasas de respuesta objetiva fueron del 58% para la combinación frente al 45% para nivolumab frente al 19% para ipilimumab, y una tasa de respuesta completa para el régimen de combinación del 22%, frente al 19% en el brazo de nivolumab en monoterapia.

	NIVO+IPI (n = 314)	NIVO (n = 316)	IPI (n = 315)
ORR, % (95% CI)	58 (53–64)	45 (39–50)	19 (15–24)
Best overall response, %			
Complete response	22	19	6
Partial response	36	26	13
Stable disease	12	9	22
Progressive disease	24	38	50
Unknown	6	8	9
ITT median duration of response, months (95% CI)	NR^a	NR (50.4–NR)	14.4 (8.3–53.6)
Continued response, n/N (%)	113/183 (62)	86/141 (61)	24/60 (40)

- While ORR has remained stable, rates of CR have increased over the 3-, 4-, and 5-year analyses^{1,2}
 - 19%, 21%, and 22% for NIVO+IPI
 - 16%, 18%, and 19% for NIVO
 - 5%, 5%, and 6% for IPI

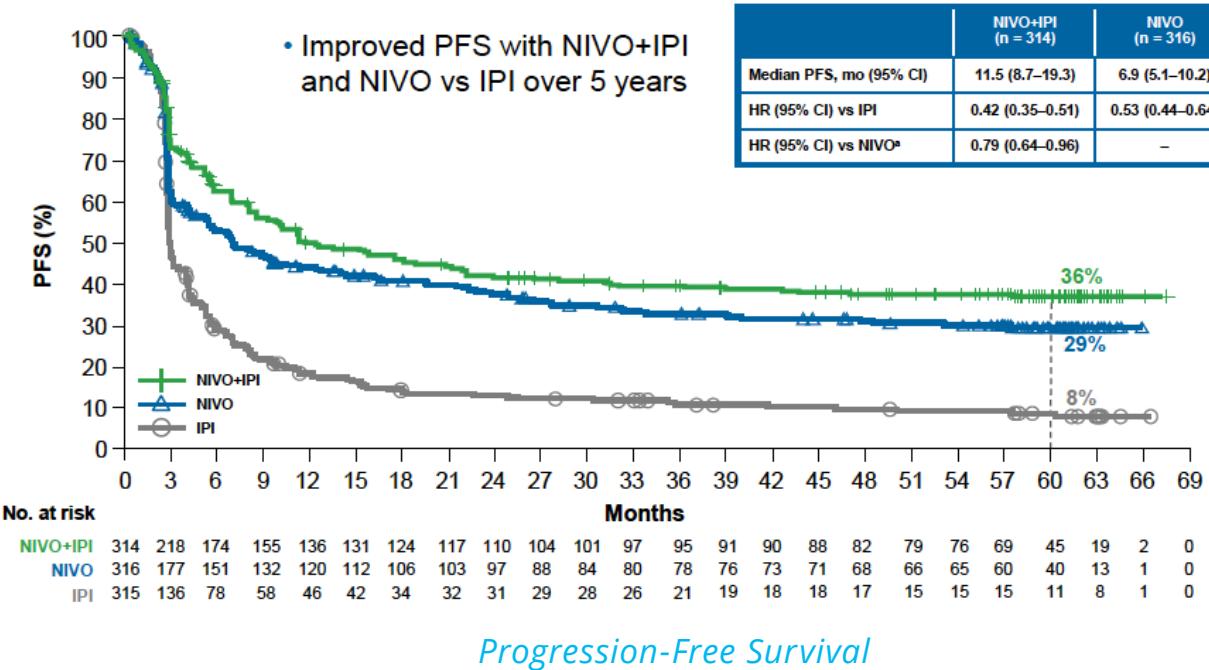
Respuesta al tratamiento

A destacar el hecho de la correlación entre respuesta completa y PFS y OS dentro de los pacientes incluido dentro del ensayo clínico, presentando mejores datos los pacientes que han recibido el régimen de combinación y han presentado respuesta completa.

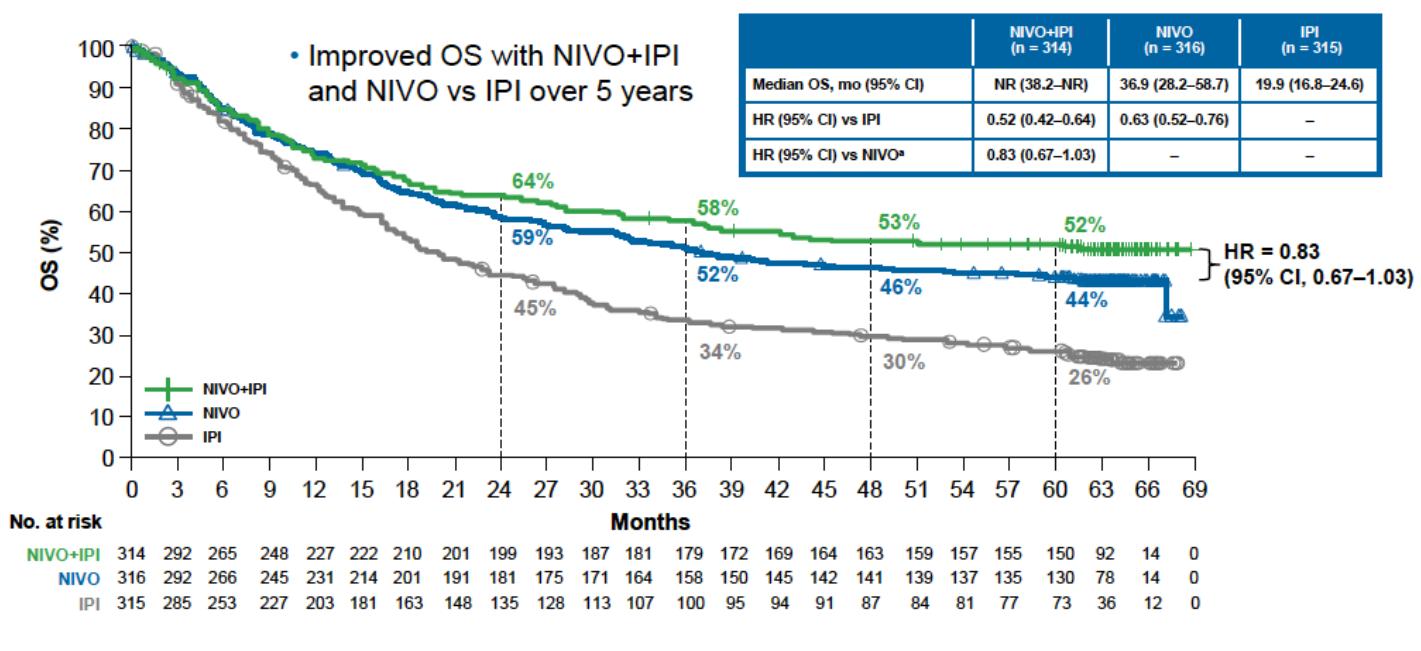


En cuanto a PFS, se objetiva también un mayor beneficio numérico a corto plazo del régimen de combinación frente a la monoterapia con nivolumab (36% vs 29%, respectivamente).

MÓDULO 3 Melanoma metastásico



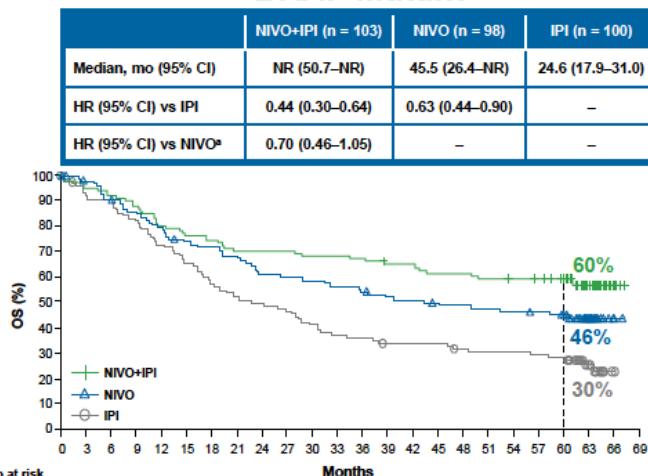
La combinación de nivolumab con ipilimumab logró una tasa de supervivencia a 5 años del 52% frente al 44% para nivolumab en monoterapia frente al 26% para ipilimumab en monoterapia.



Dicho beneficio en OS se objetiva independiente del estatus mutacional de BRAF, y del nivel de expresión de PD-L1:

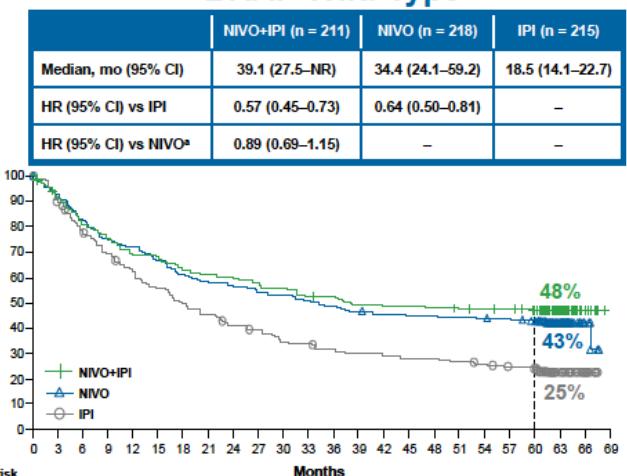
- Improved OS and PFS with NIVO+IPI and NIVO vs IPI regardless of BRAF mutation status

BRAF Mutant



- 5-year PFS rates of 38% (NIVO+IPI), 22% (NIVO), and 11% (IPI)

BRAF Wild-Type

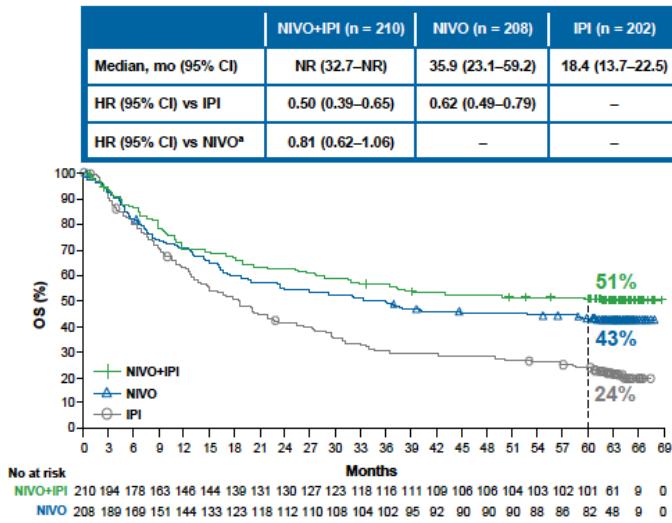


- 5-year PFS rates of 35% (NIVO+IPI), 32% (NIVO), and 7% (IPI)

OS in Patients with BRAF-Mutant and Wild-Type Tumors

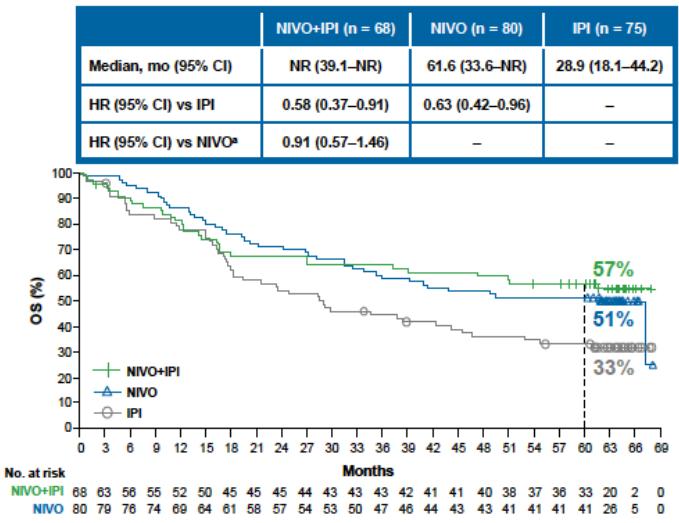
- Improved OS with NIVO+IPI and NIVO vs IPI regardless of baseline tumor PD-L1 expression

PD-L1 < 5%



- 5-year PFS rates of 38% (NIVO+IPI), 22% (NIVO), and 11% (IPI)

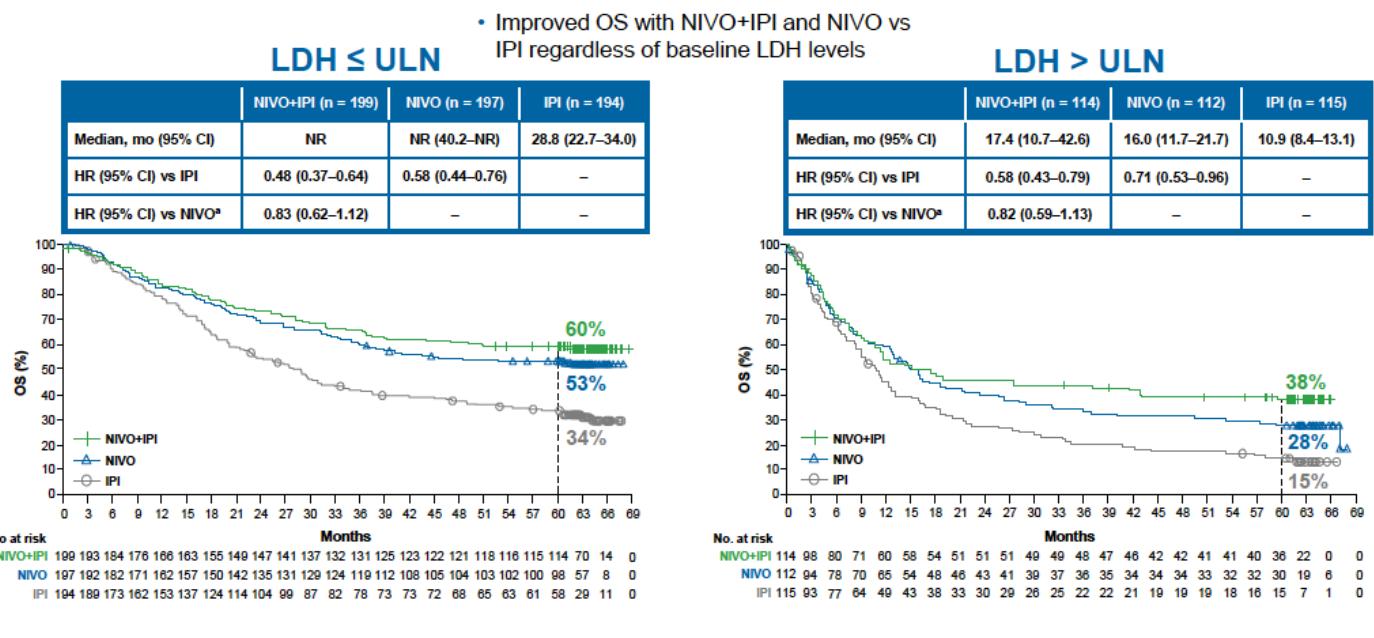
PD-L1 ≥ 5%



- 5-year PFS rates of 35% (NIVO+IPI), 32% (NIVO), and 7% (IPI)

OS by Tumor PD-L1 Expression, 5% Cutoff

También se objetiva un mayor beneficio al régimen de combinación frente a la monoterapia con anti-PD1 en aquellos pacientes con LDH elevada, siendo este un subgrupo de muy mal pronóstico.

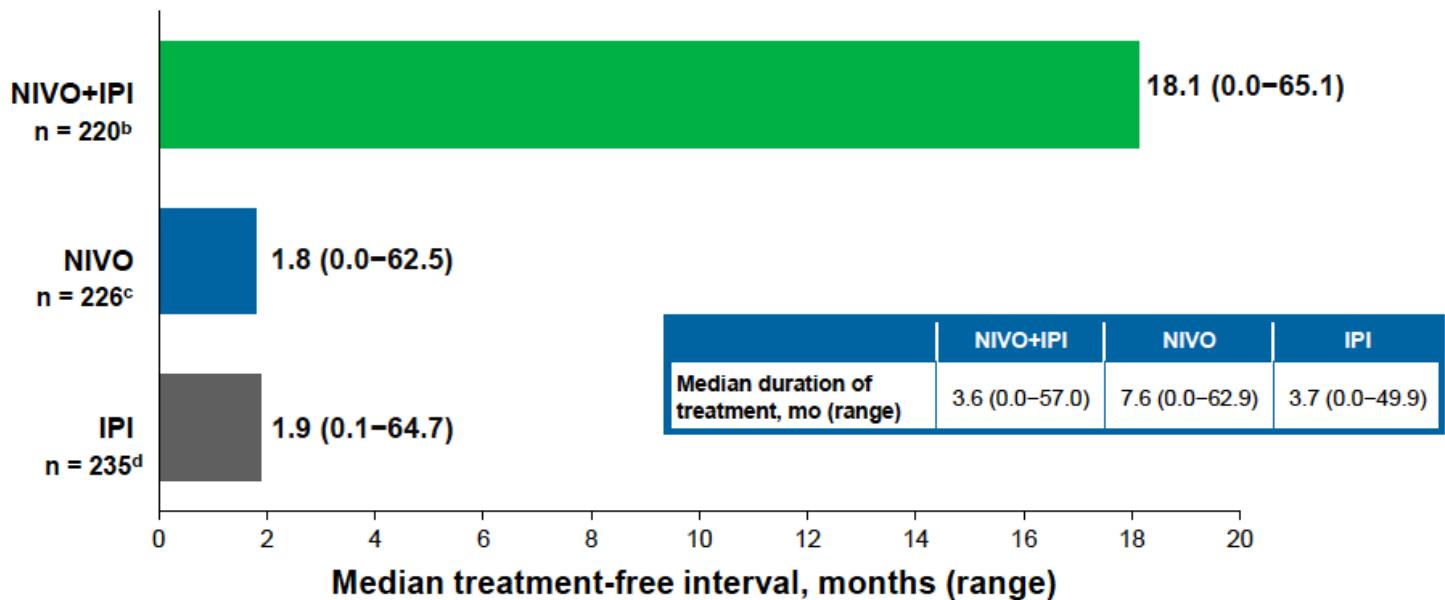


A destacar el dato de que la mayor parte de los pacientes incluidos dentro del ensayo han sido capaces de recibir terapias subsecuentes, pero sobretodo que el uso de la terapia de combinación rechaza el tiempo a las mismas, favoreciendo así intervalos prolongados libres de tratamiento, y menos consumo de las diferentes opciones posteriores de tratamiento para los pacientes.

- Less than half (46%) of patients treated with NIVO+IPI received any subsequent therapy

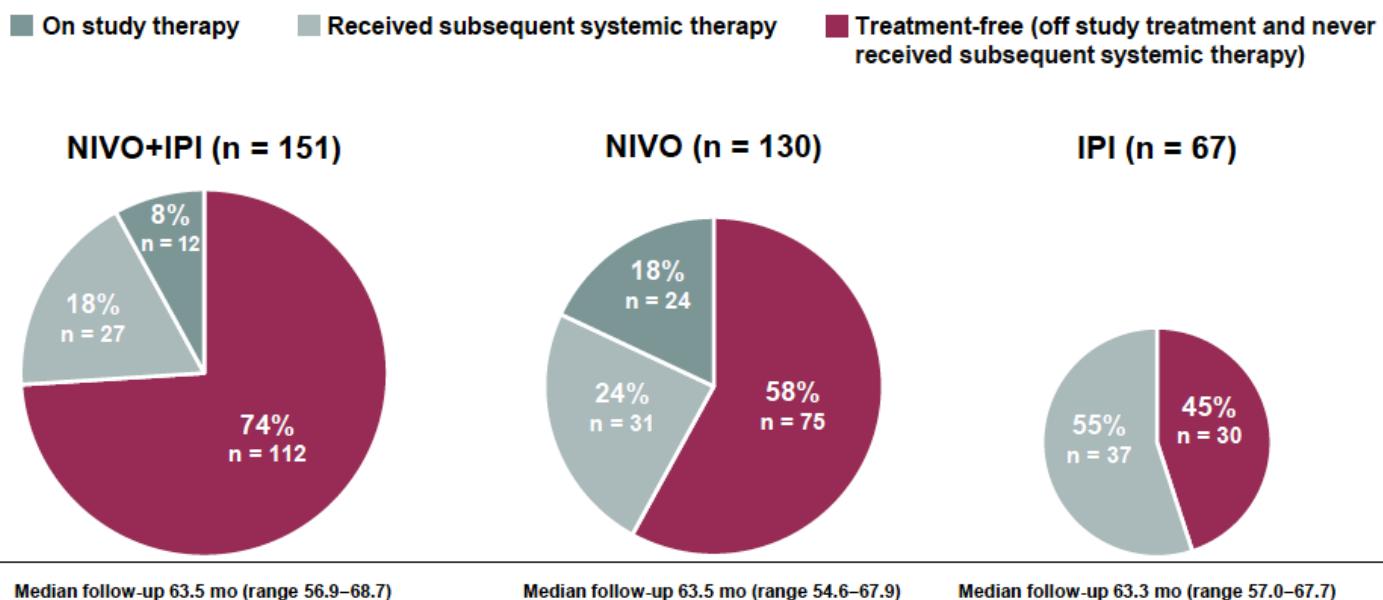
	NIVO+IPI (n = 314)	NIVO (n = 316)	IPI (n = 315)
Any subsequent therapy, n (%)^a	143 (46)	185 (59)	237 (75)
Subsequent systemic therapy	109 (35)	152 (48)	207 (66)
Subsequent immunotherapy	55 (18)	105 (33)	149 (47)
Anti-PD-1 agents ^b	39 (12)	49 (16)	144 (46)
Anti-CTLA4 agents ^b	21 (7)	91 (29)	16 (5)
BRAF inhibitor ^{c,d}	43 (14)	60 (19)	72 (23)
MEK/NRAS inhibitor ^c	33 (11)	43 (14)	42 (13)
Subsequent radiotherapy, n (%)	66 (21)	93 (29)	126 (40)
Subsequent surgery, n (%)	65 (21)	72 (23)	94 (30)
Median time from randomization to subsequent systemic therapy, months (95% CI)^e	NR (59.6–NR)	25.2 (16.0–43.2)	8.0 (6.5–8.7)

Subsequent Therapies: All randomized Patients



Longer Treatment-Free Interval With NIVO+IPI in Patients Who Discontinued Study Therapy

Population analyzed: patients who (1) were alive or (2) who died following subsequent systemic therapy



Higher Proportion of Patients Alive and Treatment-Free at 5 Years with NIVO+IPI

Population analyzed: Patients who were alive and followed on study

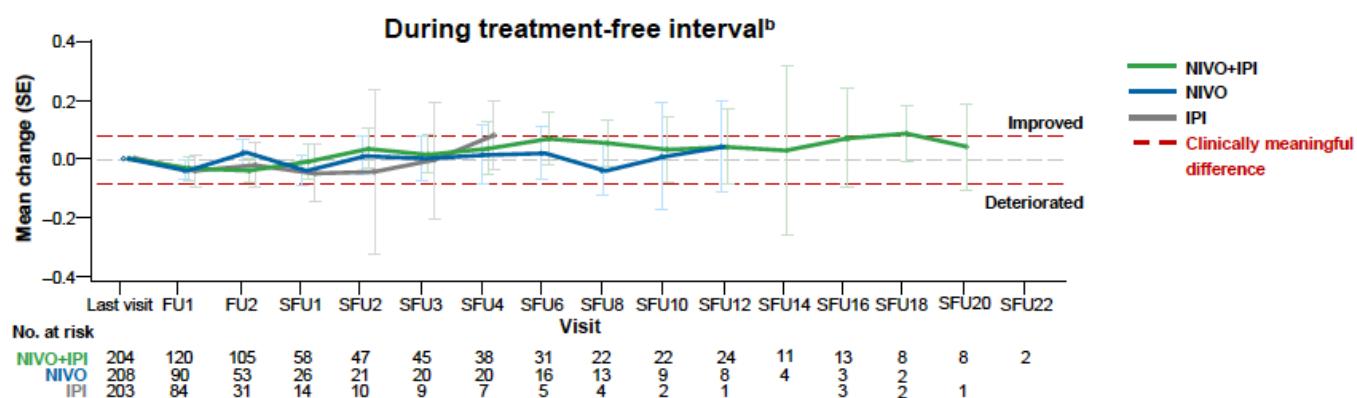
Las reacciones adversas más frecuentes fueron colitis y hepatitis en tratamiento con nivolumab +/- ipilimumab y exantema, colitis e hipofisitis en monoterapia con ipilimumab. Se observaron eventos adversos CTCAE de grado 3 y 4 en el 59%, 23% y 28% de los pacientes en el grupo de nivolumab más ipilimumab, nivolumab e

ipilimumab, respectivamente. La mayoría de los eventos adversos CTCAE de grado 3 y 4 mejoraron la terapia inmunosupresora inadecuada. La mediana del tiempo hasta la resolución de los eventos adversos fue menor de 12 semanas, con la excepción de algunos eventos que aún no se habían resuelto.

Patients reporting event	NIVO+IPI (n = 313)		NIVO (n = 313)		IPI (n = 311)	
	Any grade	Grade 3/4	Any grade	Grade 3/4	Any grade	Grade 3/4
Treatment-related AE, %	96	59	87	23	86	28
Treatment-related AE leading to discontinuation, %	42	31	13	8	15	14
Treatment-related death, n (%)	2 (1)		1 (< 1)		1 (< 1)	

Los pacientes que habían discontinuado el tratamiento con el régimen de combinación debido a un efecto adverso grave, a los 5 años de seguimiento presentan una PFS (35%) y unas tasas de OS similares (51%) a los pacientes de la población global (36 y 52%, respectivamente).

A destacar también son los datos de los análisis de calidad en vida en que se muestran también favorables para uso tanto del régimen de combinación como de la monoterapia con anti-PD1.



CHECKMATE-511

Este estudio de fase IIIb / IV (CheckMate 511) se desarrolló para determinar si nivolumab 3 mg / kg más ipilimumab 1 mg / kg (NIVO3 + IPI1) mejora el perfil de seguridad de la combinación frente al régimen Nivolumab 1 mg / kg más ipilimumab 3 mg / kg (NIVO1 + IPI3) el cual está aprobado para el tratamiento de primera línea de pacientes con melanoma avanzado en varios países.

Los pacientes (N = 360) de 18 años o más con melanoma en estadio III o IV irresecable y no tratado previamente se asignaron al azar 1: 1 a NIVO3 + IPI1 o NIVO1 + IPI3 una vez cada 3 semanas para cuatro dosis. Después de 6 semanas, todos los pacientes recibieron 480 mg de NIVO una vez cada 4 semanas hasta la progresión de la

enfermedad o toxicidad inaceptable. El criterio de valoración principal fue una comparación de la incidencia de eventos adversos (EA) de grado 3 a 5 relacionados con el tratamiento entre los grupos. Los criterios de valoración secundarios incluyeron análisis descriptivos de la tasa de respuesta objetiva, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia general. El estudio no fue diseñado para demostrar formalmente la no inferioridad de NIVO3 + IPI1 frente a NIVO1 + IPI3 para los puntos finales de eficacia.

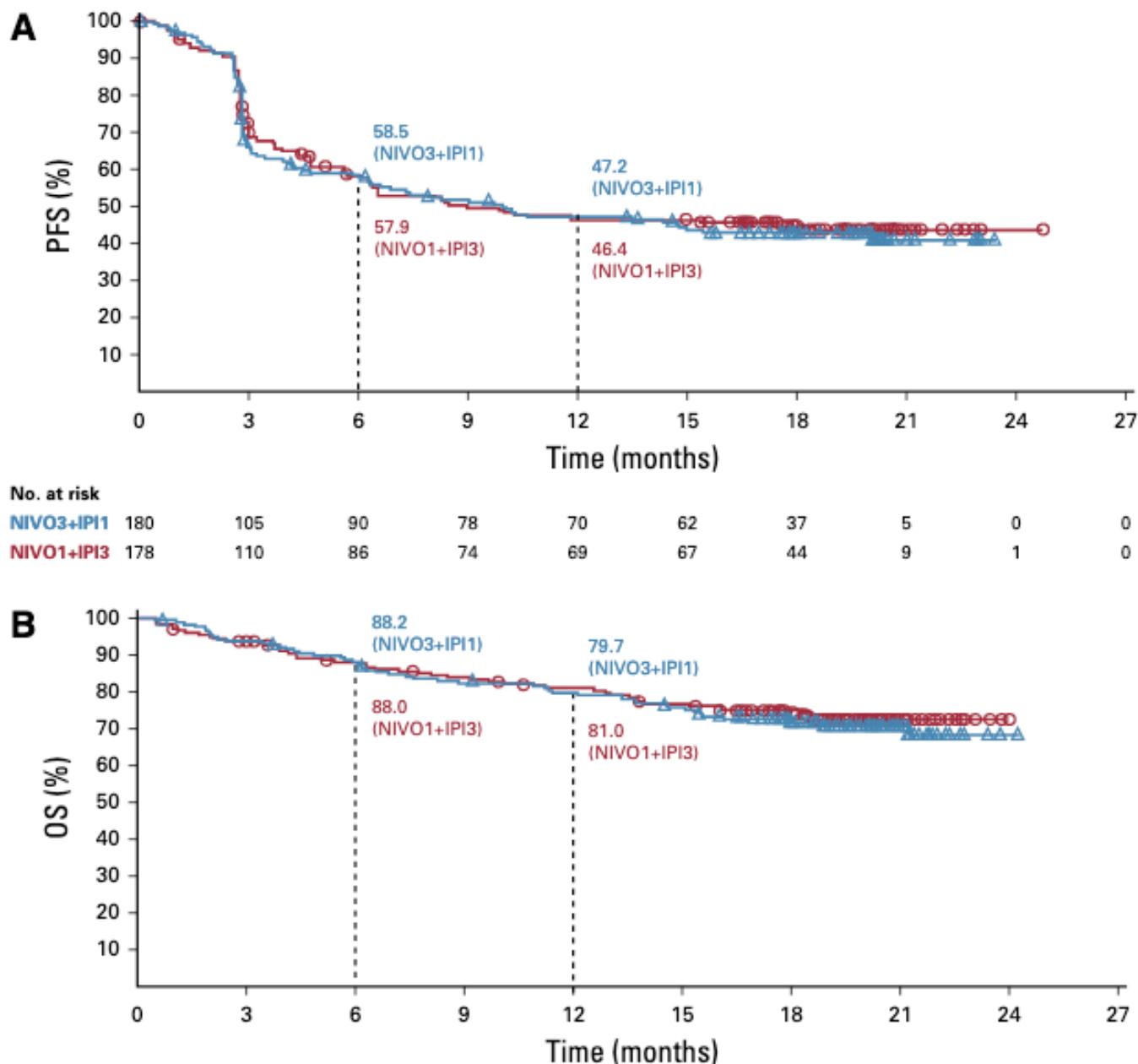
En un seguimiento mínimo de 12 meses, la incidencia de EA de grado 3 a 5 relacionados con el tratamiento fue del 34% con NIVO3 + IPI1 frente al 48% con NIVO1 + IPI3 ($p = 0,006$).

Variable	NIVO3+IPI1 (n = 180)	NIVO1+IPI3 (n = 178)
Treatment-related grade 3-5 AEs (95% CI), %	33.9 (27.0 to 41.3)	48.3 (40.8 to 55.9)
Difference (95% CI), %	-14.4 (-24.5 to -4.3)	
P	.006	
Treatment-related AEs	154 (85.6)	167 (93.8)
Grade 3 and 4	60 (33.3)	86 (48.3)
Grade 5	1 (0.6)	0
Serious AEs of any cause	86 (47.8)	113 (63.5)
Grade 3 and 4	61 (33.9)	85 (47.8)
Grade 5	6 (3.3)	3 (1.7)
Treatment-related AEs leading to discontinuation	43 (23.9)	59 (33.1)
Grade 3 and 4	30 (16.7)	49 (27.5)
Grade 5	1 (0.6)	0

En los análisis descriptivos, la tasa de respuesta objetiva fue del 45,6% en el grupo NIVO3 + IPI1 y del 50,6% en el grupo NIVO1 + IPI3, con respuestas completas en el 15,0% y el 13,5% de los pacientes, respectivamente.

Response	NIVO3+IPI1 (n = 180)	NIVO1+IPI3 (n = 178)
Best overall response, No. (%)		
Complete response	27 (15.0)	24 (13.5)
Partial response	55 (30.6)	66 (37.1)
Stable disease	21 (11.7)	21 (11.8)
Progressive disease	62 (34.4)	47 (26.4)
Unknown	15 (8.3)	20 (11.2)
ORR (95% CI), %	45.6 (38.1 to 53.1)	50.6 (43.0 to 58.1)
P	0.35	
Median time to response, months (range)	2.83 (2.0-17.9)	2.79 (2.3-10.5)
No. of ongoing responses/No. of responders (%)	63/82 (76.8)	68/90 (75.6)
Median duration of response, months	NR	NR

La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 9,9 meses en el grupo de NIVO3 + IPI1 y de 8,9 meses en el grupo de NIVO1 + IPI3. No se alcanzó la mediana de supervivencia global en ninguno de los grupos.



El estudio CheckMate 511 cumplió su criterio de valoración principal, demostrando una incidencia significativamente menor de EA de grado 3-5 relacionados con el tratamiento con NIVO3 + IPI1 frente a NIVO1 + IPI3, siendo una alternativa a valorar en la práctica clínica para aquellos casos en los que se busque obtener los be-

neficios clínicos del régimen de combinación pero con un menor número de efectos adversos. Los análisis descriptivos mostraron que no hubo diferencias significativas entre los grupos para ningún criterio de valoración de eficacia, aunque un seguimiento más prolongado puede ayudar a caracterizar mejor los resultados de eficacia.

KEYNOTE-029

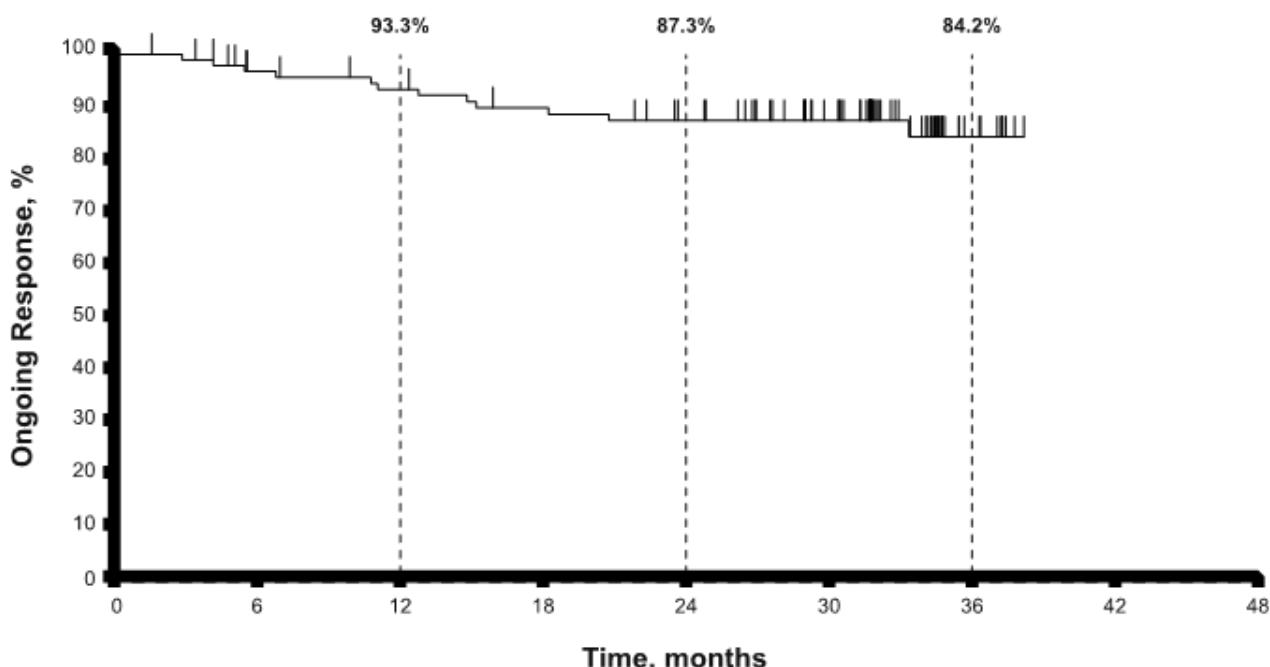
En el estudio KEYNOTE-029, el anticuerpo anti-PD-1 pembrolizumab se combinó con ipilimumab a dosis de 1mg/kg. En total, el 72% de los pacientes recibieron las 4 dosis de pembrolizumab 2 mg / kg más ipilimumab 1 mg / kg.

La Parte 1B fue una cohorte de expansión del ensayo clínico fase Ib KEYNOTE-029. Los pacientes elegibles tenían melanoma avanzado y no habían recibido terapia previa con inhibidores de puntos de control inmunológico. Los pacientes recibieron pembrolizumab 2 mg / kg (modificado a 200 mg) cada 3 semanas más ipilimumab 1 mg / kg cada 3 semanas (cuatro ciclos), luego pembrolizumab solo durante un máximo de 2 años. El criterio de valoración principal fue la seguridad; los objetivos finales secundarios incluyeron la tasa de respuesta objetiva (TRO), la su-

pervivencia libre de progresión (SSP), la duración de la respuesta (TRO) y la supervivencia general (SG).

Un total de 153 pacientes recibieron al menos una dosis de pembrolizumab más ipilimumab. Con una mediana de seguimiento de 36,8 meses, el 71,9% había recibido cuatro dosis de ipilimumab y el 30,7% había completado 2 años de pembrolizumab; El 26,1% completó ambos tratamientos. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento ocurrieron en el 96,1% (47,1% grado 3/4; sin muertes), lo que llevó a la interrupción de uno o ambos fármacos del estudio en el 35,9%. La TRO fue del 62,1% con 42 (27,5%) respuestas completas y 53 (34,6%) parciales. No se alcanzó la mediana de DOR. La tasa de respuesta continua a 36 meses fue del 84,2%.

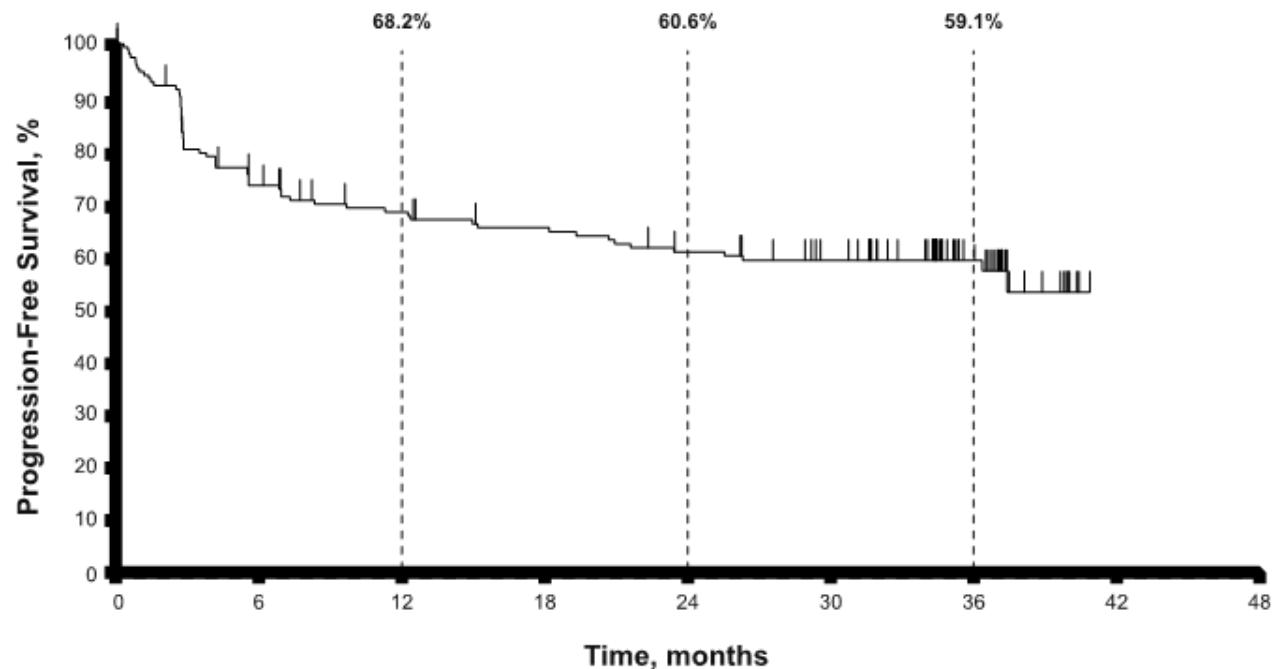
	Median (range), months
Duration of response	NR (1.6+-38.2+)



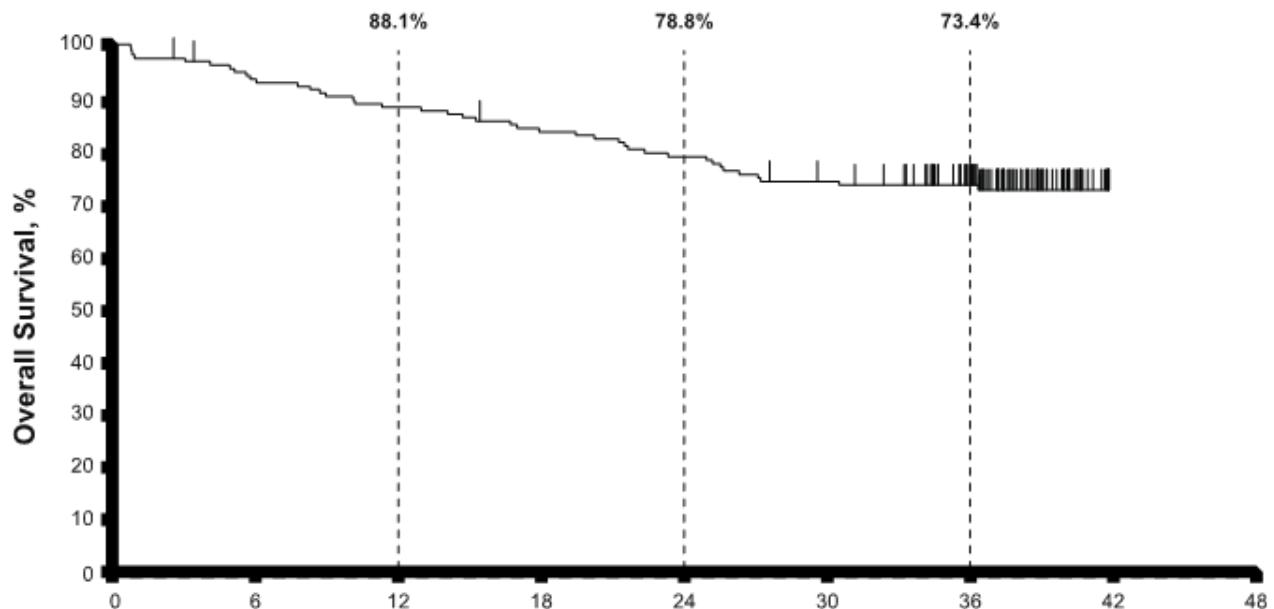
MÓDULO 3 Melanoma metastásico

No se alcanzó la mediana de SLP y SG; Las tasas a 36 meses fueron 59,1% y 73,4%, respectivamente.

	Events, n (%)	Median ^a (95% CI), months
Progression-free survival	61 (39.9)	NR (36.4-NE)



	Events, n (%)	Median ^a (95% CI), months
Overall survival	41 (26.8)	NR (NE-NE)



La dosis estándar de pembrolizumab más la dosis reducida de ipilimumab demostraron una sólida actividad antitumoral, una respuesta duradera y una supervivencia favorable a largo plazo con una toxicidad menor y manejable. Sin embargo, esta combinación aún no está aprobada.

OTRAS ESTRATEGIAS DE INMUNOTERAPIA

A pesar de los impresionantes resultados obtenidos con las estrategias de tratamiento ICI aprobadas actualmente, la resistencia primaria y secundaria representan importantes desafíos clínicos. Se han incluido varias dianas inmunomoduladoras prometedoras en los ensayos clínicos en curso, principalmente en asociación con mAb anti-PD-1 y anti-CTLA-4 aprobados.

Inhibidores del gen 3 de activación de linfocitos (LAG-3) e inmunoglobulina de células T y que contienen dominio de mucina 3 (TIM-3) en desarrollo clínico

LAG-3 es un receptor de punto de control inmunológico que se encuentra en la superficie celular de las células T efectoras y las células T reguladoras. Es un inhibidor regulador de la respuesta, activación y crecimiento de las células T. Relatlimab, LAG525 y MK-4280 son mAbs que se dirigen a LAG-3 y actualmente están bajo investigación en combinación con pembrolizumab o nivolumab. Si bien la inhibición de LAG-3 solo tiene un efecto menor sobre la reactivación de las células T, la combinación con mAb anti-PD-1 ha mostrado resultados alentadores.

TIM-3 es un punto de control inmune expresado en células T productoras de IFN- γ , células Treg FoxP3 + y macrófagos y DC, donde suprime sus respuestas tras la interacción con sus ligandos. El bloqueo in vivo de TIM-3 con otros inhibidores de puntos de control mejora la inmunidad antitumoral y suprime el crecimiento tumoral en varios modelos

tumorales preclínicos. INCAGN02390 es un inhibidor de TIM-3 que se está probando para el tratamiento de tumores sólidos avanzados, incluido el melanoma (NCT03652077).

Inhibidores de IDO

La indolamina 2,3-dioxigenasa 1 (IDO1) es una enzima involucrada en el catabolismo del triptófano con una función inmunosupresora central dentro del microambiente tumoral (54). Varios inhibidores de IDO (indiximod, epacadostat y BMS-986205) se evalúan actualmente en ensayos clínicos en asociación con pembrolizumab, nivolumab o ipilimumab (54). Lamentablemente, el ensayo clínico de fase III ECHO-301 / KEYNOTE-252 en melanoma avanzado no logró demostrar el beneficio de la SLP en el brazo de pembrolizumab con epacadostat en comparación con pembrolizumab solo.

Citocinas

Las citocinas son la primera clase de agentes inmunomoduladores que han encontrado aplicación clínica en el melanoma. De hecho, tanto la IL-2 como el IFN- α están aprobados por la FDA para el tratamiento adyuvante en el melanoma. Otras citocinas como IL-12, IL-15, IL-18, IL-21 y GM-CSF han mostrado resultados interesantes en contextos preclínicos y clínicos. Sin embargo, la estrategia de citocinas como agente único no parece factible debido a su actividad pleiotrópica y al perfil crítico de toxicidad, especialmente a dosis altas. Teniendo esto en cuenta, NTRK-214 es un profármaco de IL-2 conjugada, que retiene la misma secuencia de aminoácidos que la IL-2 recombinante humana. El núcleo de IL-2

está conjugado con 6 cadenas de polietilenglicol (PEG) liberables que in vivo se liberan lentamente generando conjugados activos de IL-2. Un ensayo clínico de fase I / II en curso tiene como objetivo evaluar la tolerabilidad y eficacia de NTRK-214 con nivolumab e ipilimumab más nivolumab (NCT02983045).

Modulación del microambiente tumoral y del sistema inmunológico innato

Tilsotolimod es un oligonucleótido agonista de TLR-9 sintético que actúa sobre macrófagos y CD y puede estimular la presentación de antígenos y la activación y proliferación de células T. El tilsotolimod intratumoral en combinación con ipilimumab en el melanoma metastásico refractario al inhibidor de PD-1 se tolera bien y muestra un beneficio clínico significativo (ORR 38%) y una respuesta duradera. Estos resultados favorables han llevado a un estudio de fase III en curso de tilsotolimod más ipilimumab versus ipilimumab solo (NCT03445533). Otro agonista de TLR-9 intratumoral, SD-101, está en desarrollo clínico. El ensayo clínico de fase Ib / II SYNERGY-001 / KEYNOTE-184 evalúa la combinación de SD-101 y pembrolizumab en pacientes con melanoma irresecable en estadio IIIC-IV y sin experiencia con inhibidores del eje PD-1. Los resultados preliminares muestran que la combinación es bien tolerada, con altas tasas de respuesta y SSP prometedoras. El CD40 se expresa en macrófagos y otras células presentadoras de antígenos y sus agonistas estimulan la maduración y aumentan la actividad de destrucción de macrófagos contra las células tumorales. Por otro lado, los macrófagos asociados a tumores pueden caracterizarse por un fenotipo promotor de tumores. Este fenotipo es consecuen-

cia, entre otros factores, de la activación continua del eje del factor estimulante de colonias-1 (CSF-1). Un ensayo de fase I / Ib en curso está evaluando la seguridad y eficacia del inhibidor del receptor de CSF-1, cabiralizumab, combinado con el agonista de CD40, APX005M, con o sin nivolumab en pacientes con melanoma avanzado (NCT03502330).

Vacunas

Las vacunas terapéuticas contra el cáncer tienen como objetivo inducir una respuesta inmunitaria específica contra los antígenos tumorales. En pacientes con melanoma, las vacunas de péptidos se han probado en asociación con ipilimumab, pero no demostraron una ventaja en comparación con ipilimumab solo. En un ensayo clínico de fase I, tremelimumab más CD pulsadas con péptidos MART-1 dieron como resultado respuestas tumorales objetivas y duraderas en comparación con cada agente solo. Un ensayo de fase I en pacientes con melanoma avanzado pretratado mostró que las CD derivadas de monocitos autólogos electroporadas con ARNm sintético (TriMixDC-MEL) son inmunogénicas y tienen actividad antitumoral. TriMixDC-MEL combinado con ipilimumab ha mostrado un 38% de respuestas tumorales duraderas en un ensayo de fase II. La vacuna de células dendríticas cargada con partículas de lisado tumoral (TLPLDC) utiliza partículas de la pared celular de levadura para cargar el lisado tumoral en las CD autólogas. El ensayo de fase IIb de TLPLDC frente a placebo en pacientes resecados en estadio III / IV mostró un aumento de la SSE a los 24 meses. El ensayo también mostró un efecto sinérgico potencial de TLPLDC más ipilimumab que se confirmará en un estudio de fase III que evalúa TLPLDC adyuvante más ipilimumab versus ipilimumab solo en pacientes en estadio IV resecados.

Transferencia de células T adoptivas

La presencia de células T reactivas a tumores se ha asociado con el éxito de las ICI. Cuando los pacientes no tienen células T funcionales específicas para antígenos tumorales con receptores de células T de alta afinidad (TCR), las terapias de células T pueden transferir dichas poblaciones de células T expandiendo las células T antitumorales preexistentes o usando terapia génica, para alterar las células T para que se vuelvan específicas del melanoma con un TCR de alta afinidad. La ACT de linfocitos infiltrantes de tumores autólogos con altas dosis de IL-2 fue el primer ensayo clínico que demostró que las células T reactivas al tumor podían mediar en la regresión del melanoma. Sin embargo, TIL aún no ha sido aprobado como tratamiento contra el cáncer debido a la falta de resultados

de ensayos clínicos aleatorizados prospectivos con suficiente poder estadístico. Para mejorar el beneficio clínico y la supervivencia, la terapia con TIL podría combinarse con otras inmunoterapias. ACT a través de la terapia de células T con receptor de antígeno químérico (CAR) ha tenido éxito en neoplasias hematológicas. Sin embargo, se observó una menor respuesta en el tratamiento de tumores sólidos como el melanoma. La combinación de terapia CAR-T y bloqueo de puntos de control inmunológico, la terapia dirigida podría inducir las respuestas clínicas deseadas. La transferencia adoptiva de células T autólogas transducidas con un retrovirus que codifica un TCR contra un epítopo NY-ESO-1 restringido por HLA-A * 0201 es un tratamiento potencialmente eficaz para algunos pacientes con melanoma metastásico refractario.

2^a LÍNEA DE TRATAMIENTO AL FALLO DE LA INMUNOTERAPIA EN MELANOMA METASÁSICO

El uso del bloqueo de puntos de control inmunológico ha revolucionado el tratamiento del melanoma metastásico, con mejoras dramáticas en los resultados relacionados con el cáncer desde la llegada de estos agentes. Los datos de supervivencia a largo plazo demuestran un control duradero de la enfermedad en el 20% y el 30% de los pacientes que reciben ipilimumab, antagonista del antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) y pembrolizumab, inhibidor de muerte programada 1 (PD-1), respectivamente. Sin embargo, un subconjunto

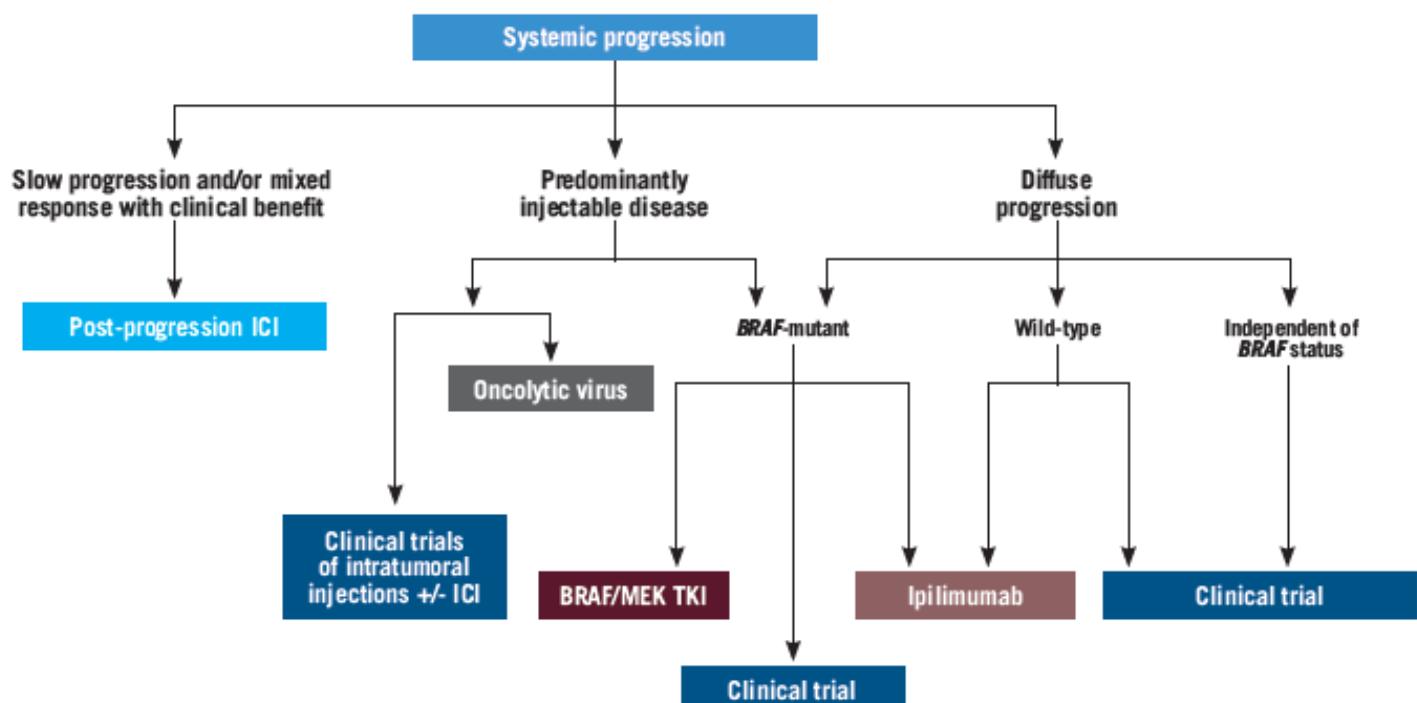
de pacientes (aproximadamente del 40% al 45%) no experimenta ninguna respuesta al tratamiento, con una clara resistencia de novo (resistencia primaria). Las razones de la resistencia primaria incluyen la infiltración inadecuada de células T en el tumor, así como factores inmunosupresores dentro del microambiente tumoral. Las estrategias de tratamiento para superar estos obstáculos van desde la terapia adoptiva con células T hasta la estimulación de células T específicas de antígenos tumorales, células, a la inhibición de la proteína qui-

nasa activada por mitógenos (MAPK) para mejorar el tráfico de células T hacia el tumor. En contraste con la resistencia primaria, aproximadamente del 30% al 40% de los pacientes experimentan una respuesta inicial, pero finalmente progresan meses o incluso años después (resistencia adquirida). Los mecanismos de la resistencia adquirida, como la resistencia primaria, no se comprenden completamente; sin embargo, incluyen la pérdida de la función de las células T a través de la expresión de puntos de control inmunitarios alternativos (como la inmunoglobulina de células T y el do-

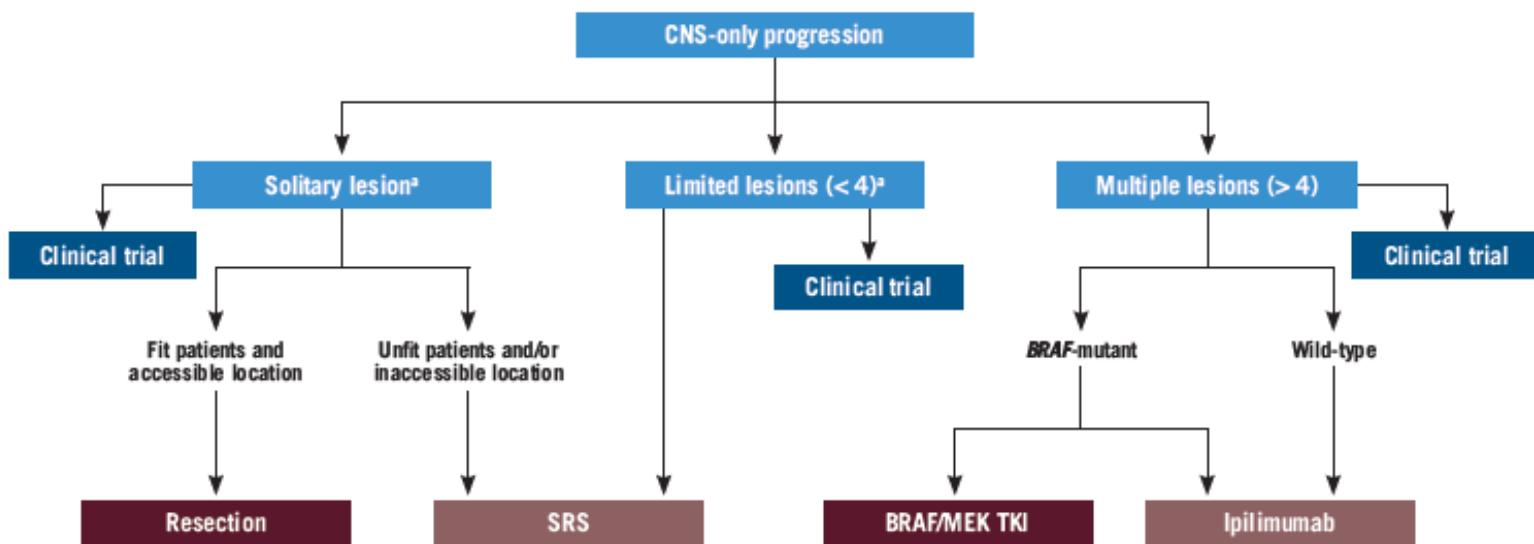
minio de mucina 3 [TIM-3]), interrupción de la señalización gamma del interferón (IFN) mediante mutaciones JAK2, y presentación de antígenos alterada a través de la expresión alterada de microglobulina beta-2 o moléculas del complejo principal de histocompatibilidad.

A nivel de práctica clínica, ante una progresión se deben contemplar 3 escenarios con sus consecuentes opciones de tratamiento en función del tipo de tratamiento recibido y del estatus mutacional de BRAF:

Escenario 1 Progresión sistémica



Escenario 2 Progresión cerebral



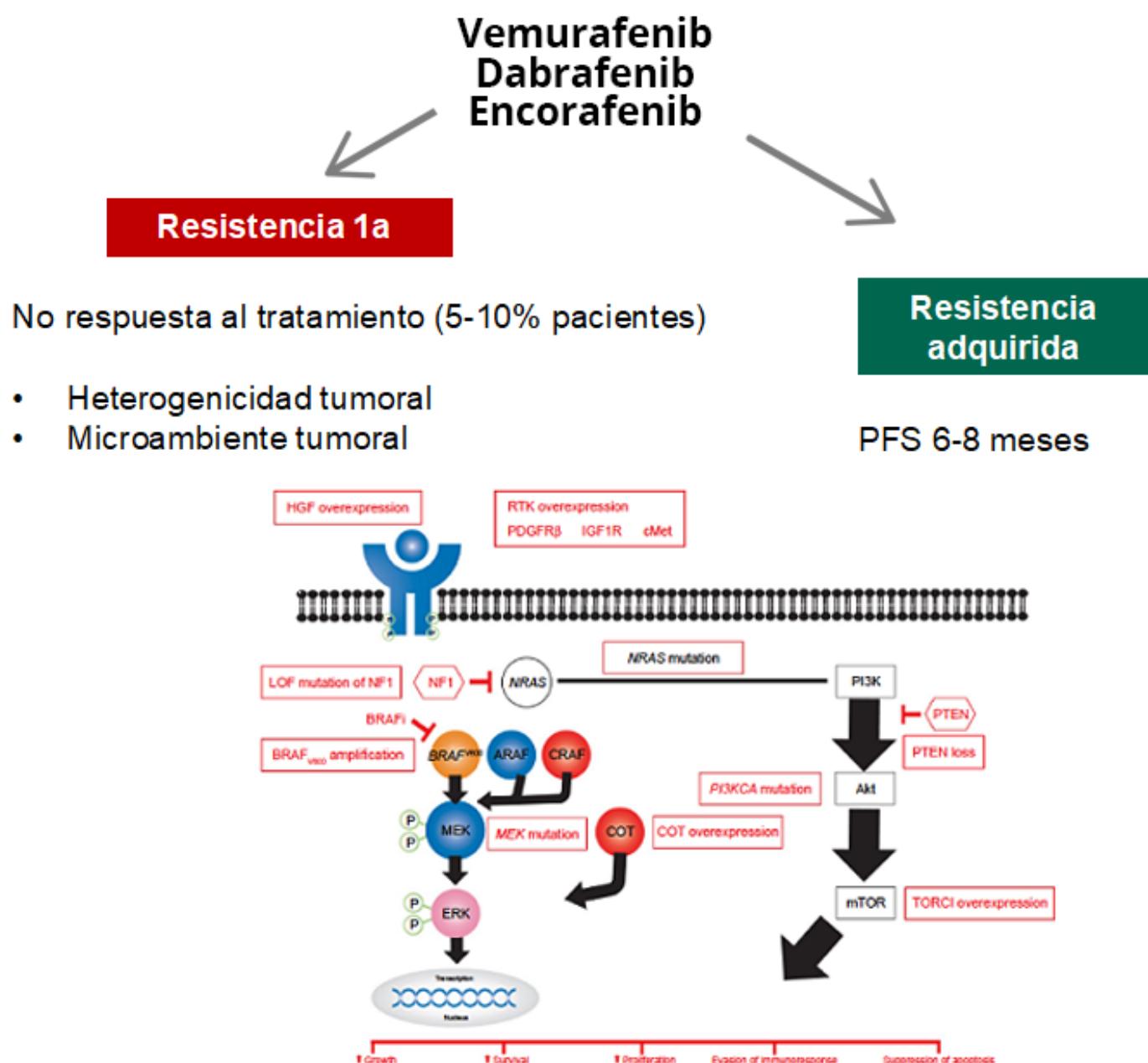
Escenario 3 Progresión oligometastásica

Los pacientes que progresan en un número limitado de sitios (cuatro o menos) mientras reciben terapia con inhibidores de puntos de control inmunológico a menudo se benefician de un enfoque integral y multidisciplinario, que incluye la incorporación de terapia local, como resección quirúrgica o radioterapia ablativa, para erradicar los sitios aislados de enfermedad progresiva y, por lo tanto, dar una respuesta más duradera.

3.2.2 Terapia dirigida como tratamiento de 1a línea para melanoma metastásico

Vemurafenib fue el primer agente dirigido aprobado para el tratamiento del melanoma avanzado mutante BRAF. Sin embargo, el tratamiento con un inhibidor de BRAF está relacionado con la resistencia adquirida que ocurre en la mitad de los pacientes después de apro-

ximadamente seis meses. La combinación de MEK y la terapia con inhibidores de BRAF da como resultado la extensión del tiempo hasta la resistencia, lo que se traduce en una supervivencia general más prolongada de los pacientes tratados.

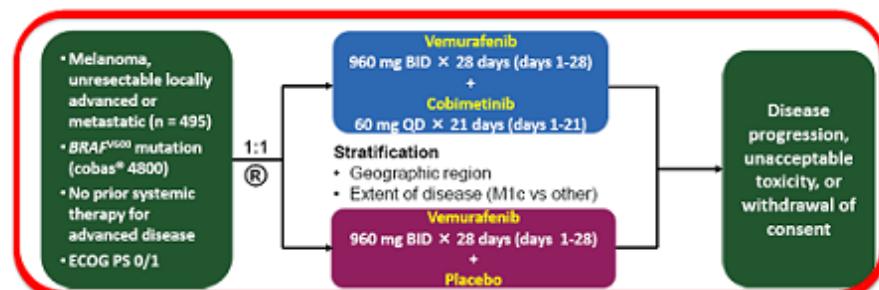


MÓDULO 3 Melanoma metastásico

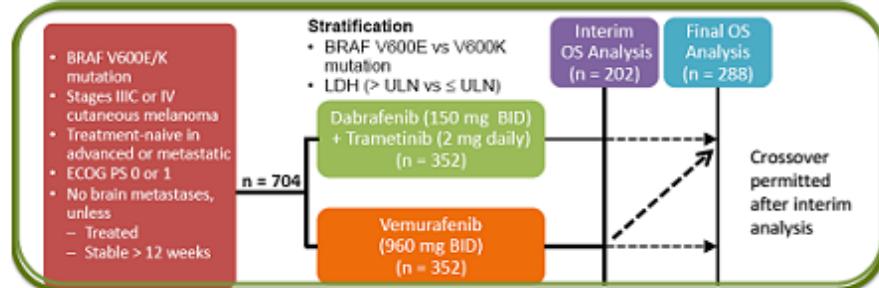
Existen en la actualidad cuatro estudios fase III randomizados que demuestran un claro beneficio clínico del uso de la combinación de iBRAF + iMEK frente a la monoterapia con iBRAF. Dichos ensayos muestran una gran velocidad de respuesta al recibir estos tratamientos, con una tasa de respuesta global de entorno al 70%, una mediana de SLP de entre 11-14'9 meses y una mediana de supervi-

vencia global de entre 22'3-33'6 meses. Eso se traduce en que apropiadamente el 75% de los pacientes están vivos y en respuesta tras el primer año de tratamiento, y a medida que pasan los años este índice es del 53% a dos años, 45% a 3 años, 35% a 4 años y del 34% a 5 años del inicio del tratamiento con la combinación de iBRAF + iMEK.

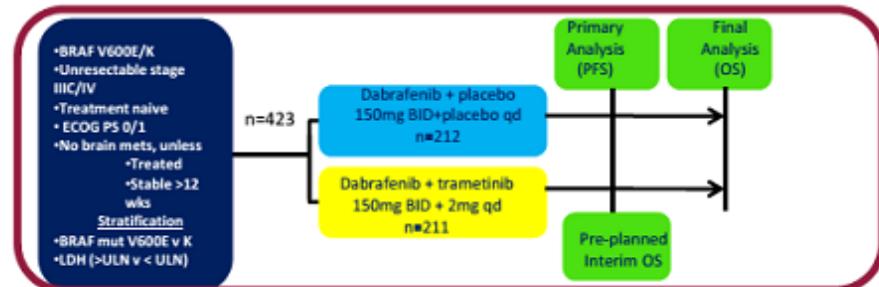
COBRIM



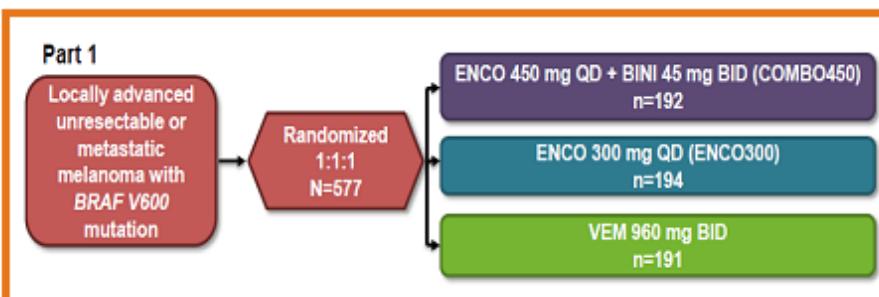
COMBI-v



COMBI-d



COLUMBUS

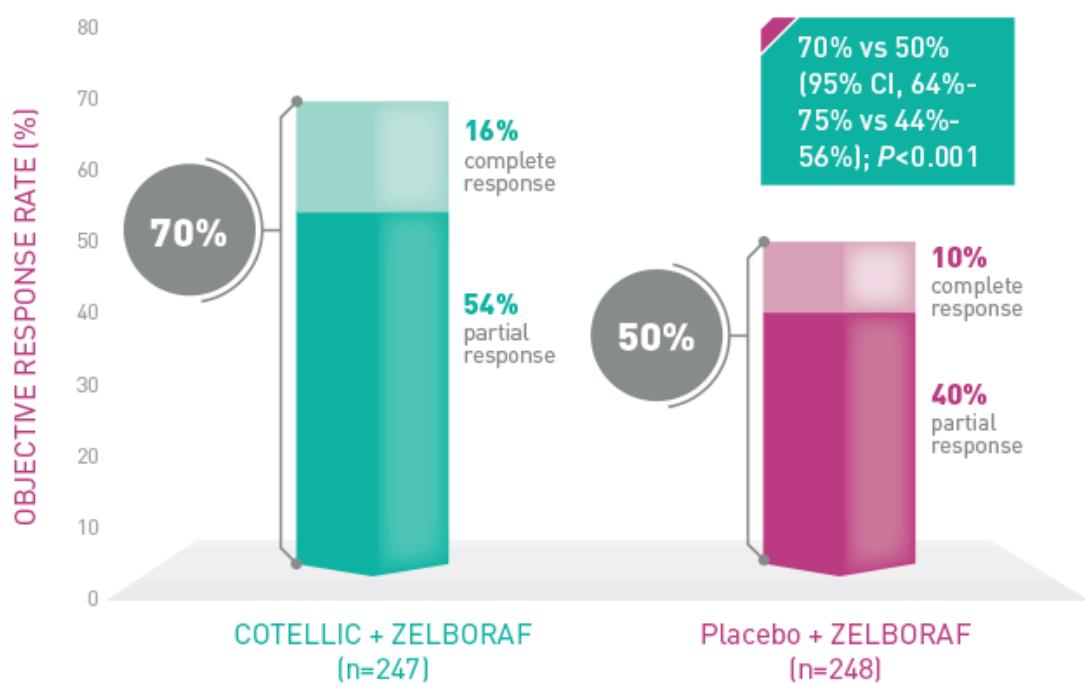


El mayor seguimiento de los pacientes incluidos en estos ensayos ha puesto de manifiesto una serie de características que son únicas de este tipo de tratamiento dirigido. El uso de estos fármacos presenta un perfil específico de toxicidad y de manejo de efectos adversos, siendo estos manejables con reducción de dosis de alguno de los dos fármacos o ambos y presentando una correcta respuesta al manejo médico ambulatorio. La mediana de tiempo de resolución < 3 meses en la mayoría de los casos, y la discontinuación por toxicidad en terapia dirigida se muestra como infrecuente.

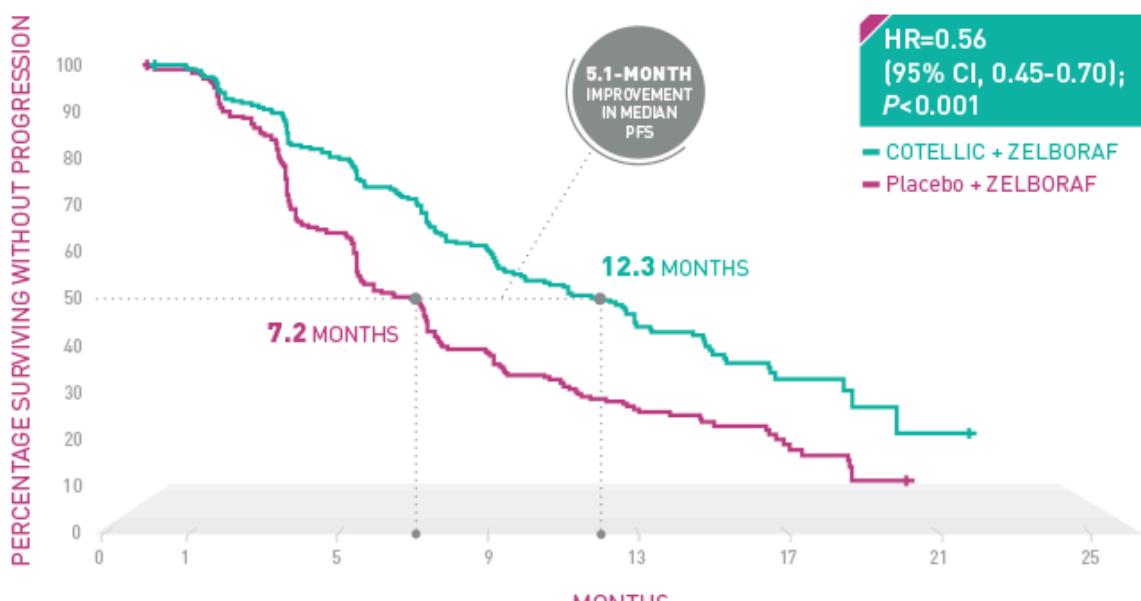
COBRIM

El estudio coBRIM asignó a pacientes con melanoma avanzado positivo para la mutación BRAF V600 no tratado previamente a cobimetinib + vemurafenib ($n = 247$) o placebo + vemurafenib ($n = 248$). La supervivencia libre de progresión y la supervivencia global fueron los criterios de valoración primarios y secundarios clave, respectivamente.

Se objetiva en ambos brazos del estudio, una respuesta al tratamiento dentro de las 8 primeas semanas, el momento de la primera evaluación del tumor 2. La mediana de DoR fue de 13,0 meses con la combinación de vemurafenib + cobimetinib frente a 9,2 meses con placebo + vemurafenib (IC del 95%, 11,1-16,6 meses frente a 7,5-12,8 meses).



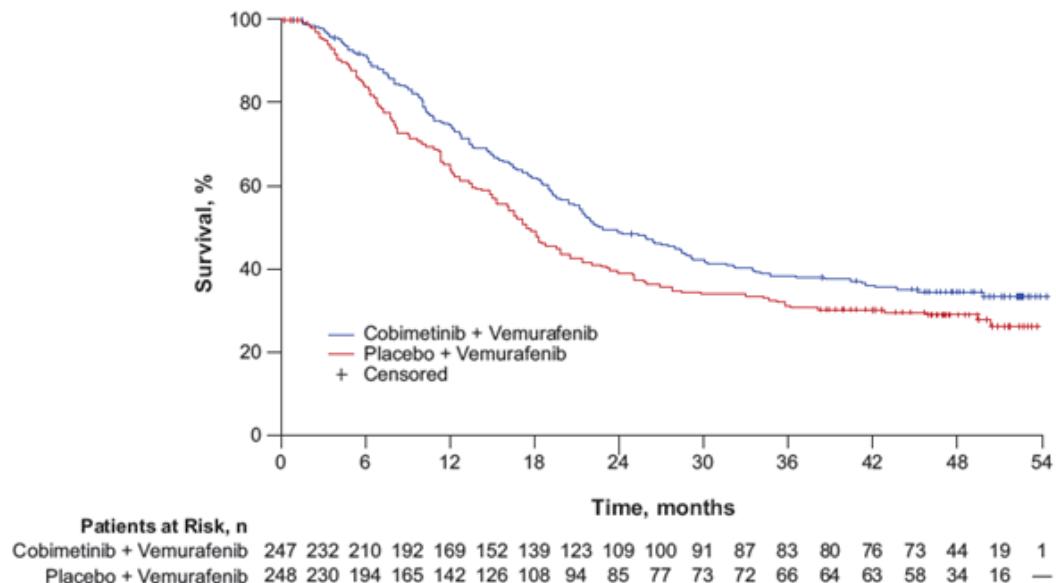
Con una mediana de seguimiento de $14 \cdot 2$ meses (IQR $8 \cdot 5-17 \cdot 3$), la mediana de supervivencia sin progresión actualizada evaluada por el investigador fue de $12 \cdot 3$ meses (95% CI $9 \cdot 5-13 \cdot 4$) para cobimetinib y vemurafenib versus $7 \cdot 2$ meses ($5 \cdot 6-7 \cdot 5$) para placebo y vemurafenib ($HR 0 \cdot 58$ [95% CI $0 \cdot 46-0 \cdot 72$], $p < 0 \cdot 0001$).



Primary endpoint: Significant improvement in investigator-assessed PFS

MÓDULO 3 Melanoma metastásico

Con cobimetinib + vemurafenib, la mediana de supervivencia global fue de 22,5 (intervalo de confianza del 95%, 20,3-28,8) meses. Las tasas de supervivencia global a los 4 y 5 años fueron del 34% (intervalo de confianza del 95%, 28% -40%) y del 31% (intervalo de confianza del 95%, 25% -37%). Con placebo + vemurafenib, la mediana de supervivencia global fue de 17,4 (intervalo de confianza del 95%, 15,0-19,8) meses. Las tasas de supervivencia global a los 4 y 5 años fueron del 29% (intervalo de confianza del 95%, 23% -35%) y del 26% (intervalo de confianza del 95%, 20% -32%).



Los eventos adversos de especial interés con cobimetinib + vemurafenib y placebo + vemurafenib, respectivamente, incluyeron exantema (73% vs 68%), fotosensibilidad (49% vs 38%), desprendimiento de retina / retinopatía (27% vs 5%), neoplasias primarias cutáneas (13% vs 23%) y reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (13% vs 5%). Las tasas de interrupción relacionadas con los eventos adversos fueron del 20% (cobimetinib + vemurafenib) y del 9% (placebo + vemurafenib).

Laboratory	COTELLIC + ZELBORAF		Placebo + ZELBORAF		
	All Grades ^a (%)	Grades 3-4 ^a (%)	All Grades ^a (%)	Grades 3-4 ^a (%)	
Chemistry	Increased creatinine	99.6	3.3	99.6	0.4
	Increased AST	73	8	44	2.1
	Increased ALT	68	11	55	5
	Increased alkaline phosphatase	71	7	56	3.3
	Increased creatine phosphokinase ^b	79	14	16	0.5
	Hypophosphatemia	68	12	38	6
	Increased GGT	65	21	61	17
	Hyponatremia	38	6	33	2.1
	Hypoalbuminemia	42	0.8	20	0.4
	Hypokalemia	25	4.5	17	3.3
	Hyperkalemia	26	2.9	15	0.4
Hematology	Hypocalcemia	24	0.4	10	1.7
	Anemia	69	2.5	57	3.3
	Lymphopenia ^c	73	10	55	8
	Thrombocytopenia	18	0	10	0

COMBI- v + COMBI-d

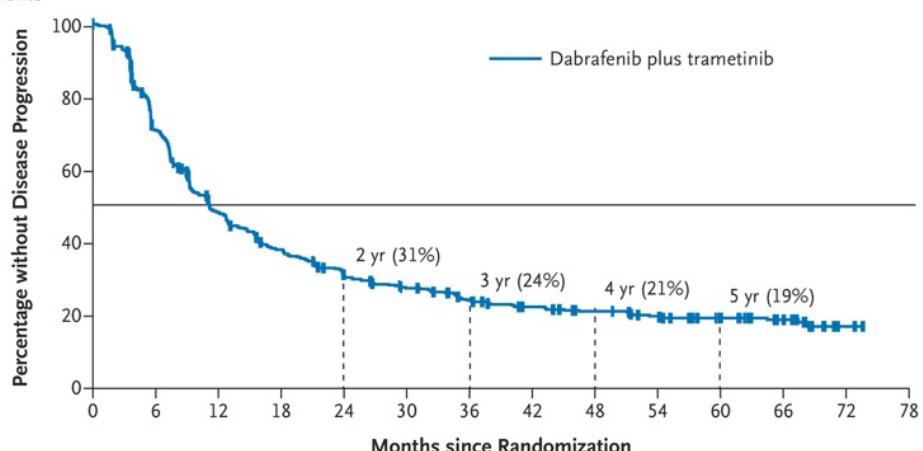
Los dos ensayos aleatorizados de fase 3 COMBI-v Y COMBI-d evaluaron la eficacia y seguridad de dabrafenib más trametinib, en comparación con la monoterapia con inhibidores de BRAF, en pacientes que tenían melanoma irresecable o metastásico con una mutación BRAF V600E o V600K8. En un análisis agrupado de pacientes tratados con dabrafenib más trametinib en los ensayos COMBI-d y COMBI-v, las tasas de supervivencia libre de progresión y supervivencia global a 3 años fueron del 23% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 20 a 27) y 44% (IC del 95%, 40 a 49), respectivamente. Los análisis univariados y multivariados mostraron una asociación significativa entre varios factores de referencia (estado funcional, edad, sexo, número de órganos con metástasis y lactato nivel de deshidrogenasa) y tanto la supervivencia libre de progresión como la supervivencia global.

Existe una actualización posterior de un análisis de 5 años de pacientes tratados con dabrafenib más trametinib en los ensayos COMBI-d y COMBI-v, incluida la supervivencia libre de progresión y la supervivencia general. También proporcionamos un análisis de los factores que parecen estar asociados con los pacientes que obtuvieron beneficios a largo plazo de este tratamiento. Se han analizados los datos agrupados de supervivencia prolongada de dos ensayos en los que participaron pacientes no tratados previamente que habían recibido dabrafenib inhibidor de BRAF (en una dosis de 150 mg dos veces al día) más trametinib (2 mg una vez al día)

del inhibidor de MEK en los ensayos COMBI-d y COMBI-v. La mediana de duración del seguimiento fue de 22 meses (rango, 0 a 76). Los criterios de valoración principales en los ensayos COMBI-d y COMBI-v fueron la supervivencia libre de progresión y la supervivencia general, respectivamente.

Se asignó aleatoriamente a 563 pacientes para recibir dabrafenib más trametinib (211 en el ensayo COMBI-d y 352 en el ensayo COMBI-v). Las tasas de supervivencia libre de progresión fueron del 21% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 17 a 24) a los 4 años y del 19% (IC del 95%, 15 a 22) a los 5 años.

A Progression-free Survival in All Patients

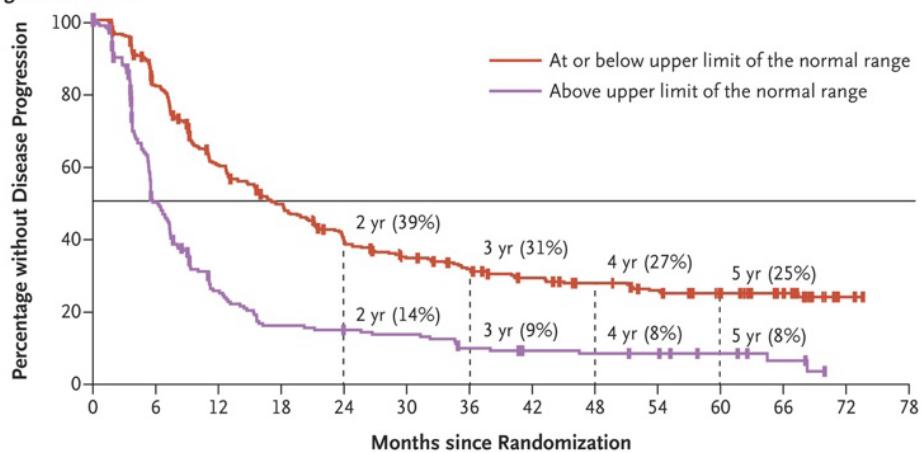


No. at Risk

Dabrafenib plus trametinib

563	371	243	188	148	126	105	91	81	71	59	31	2	0
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----	----	----	----	----	---	---

B Progression-free Survival, According to LDH Level



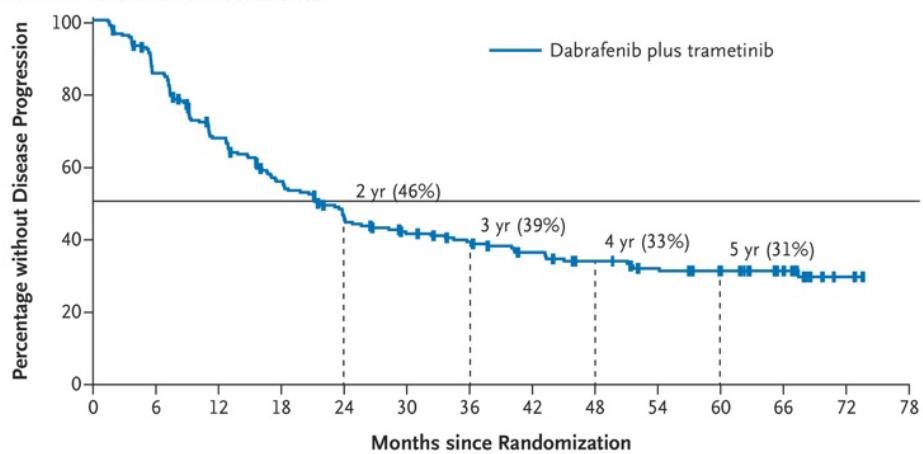
No. at Risk

At or below upper limit of the normal range

Above upper limit of the normal range

366	281	201	162	125	105	91	80	71	62	53	28	2	0
196	90	42	26	23	21	14	11	10	9	6	3	0	0

C Progression-free Survival with Normal LDH Level and <3 Disease Sites



No. at Risk

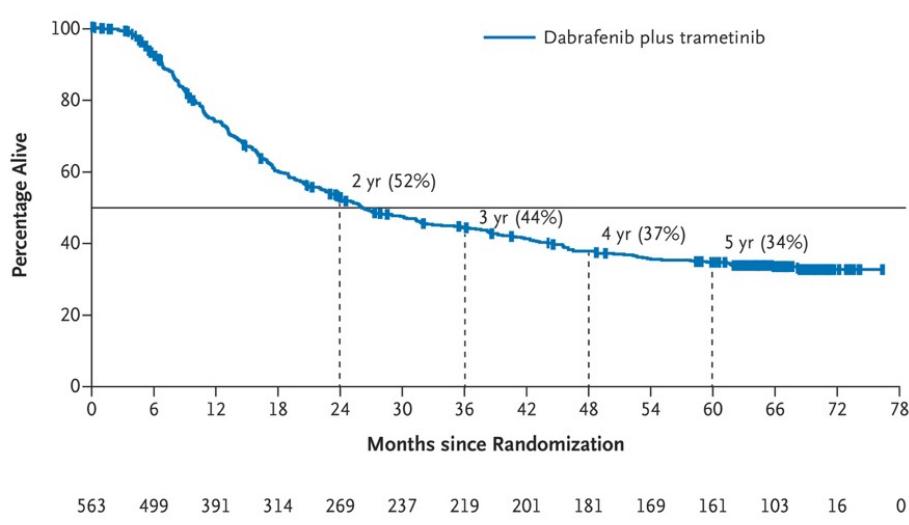
Dabrafenib plus trametinib

216	179	137	110	88	75	68	60	52	45	40	23	2	0
-----	-----	-----	-----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

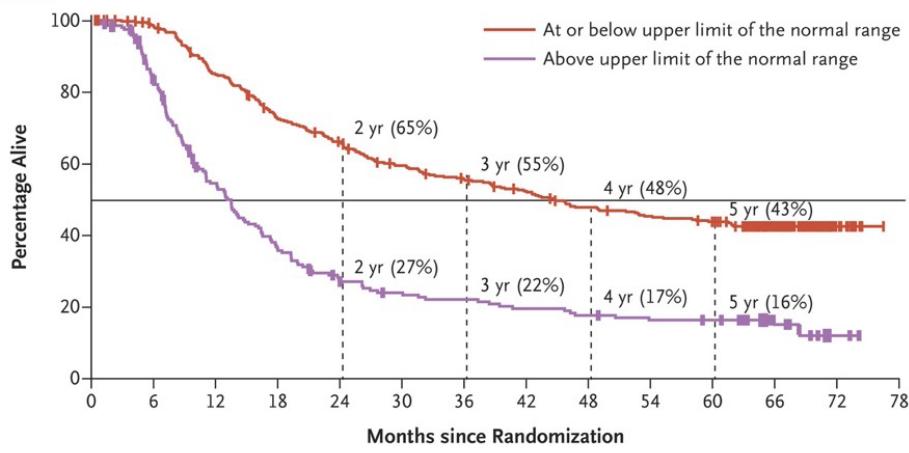
MÓDULO 3 Melanoma metastásico

Las tasas de supervivencia global fueron del 37% (IC del 95%, 33 a 42) a los 4 años y del 34% (IC del 95%, 30 a 38) a los 5 años.

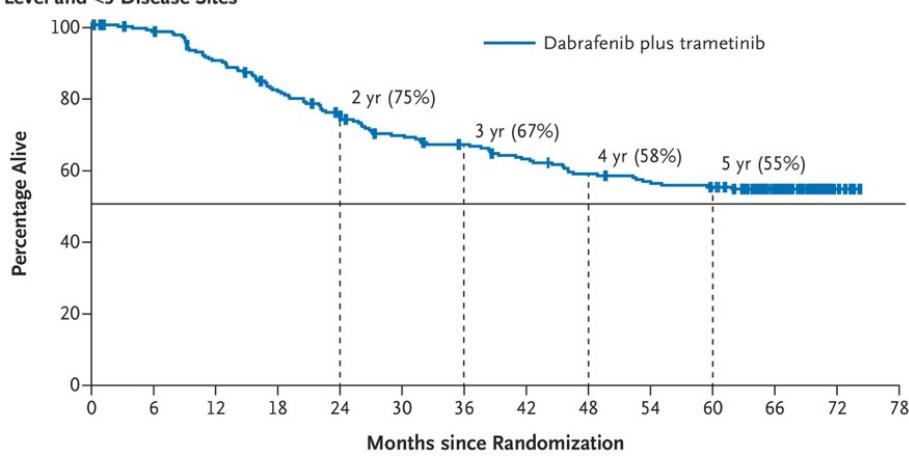
A Overall Survival in All Patients



B Overall Survival, According to LDH Level



C Overall Survival with Normal LDH Level and <3 Disease Sites



En el análisis multivariado, varios factores iniciales (p. Ej., Estado funcional, edad, sexo, número de sitios de órganos con metástasis y nivel de lactato deshidrogenasa) se asociaron significativamente con la supervivencia libre de progresión y la supervivencia general.

MÓDULO 3 Melanoma metastásico

Table 1. Multivariate Analysis of Baseline Factors Associated with Progression-free Survival and Overall Survival.*

Variable	Effect Tested (no. of patients)	Progression-free Survival		Overall Survival	
		Hazard Ratio (95% CI)	P Value	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Age†	10-year increment	0.92 (0.85–0.99)	0.02	0.92 (0.85–1.00)	0.04
Sex	Female (238) vs. male (313)	0.74 (0.61–0.90)	0.003	0.68 (0.55–0.84)	<0.001
Disease stage	III, IVM1a, or IVM1b (195) vs. IVM1c (356)	0.82 (0.64–1.06)	0.13	0.76 (0.58–1.00)	0.05
BRAF genotype	V600E (482) vs. V600K or V600E plus V600K (69)	0.65 (0.49–0.87)	0.004	0.77 (0.55–1.06)	0.11
ECOG performance status score‡	0 (398) vs. ≥1 (153)	0.68 (0.55–0.85)	<0.001	0.49 (0.39–0.62)	<0.001
Lactate dehydrogenase level	Normal (359) vs. elevated (192)	0.50 (0.40–0.64)	<0.001	0.47 (0.37–0.61)	<0.001
No. of organ sites with metastasis	<3 sites (282) vs. ≥3 sites (269)	0.72 (0.58–0.91)	0.005	0.58 (0.46–0.74)	<0.001
Sum of lesion diameters§	<Median value (270) vs. ≥median value (281)	0.97 (0.77–1.23)	0.80	1.01 (0.79–1.30)	0.93

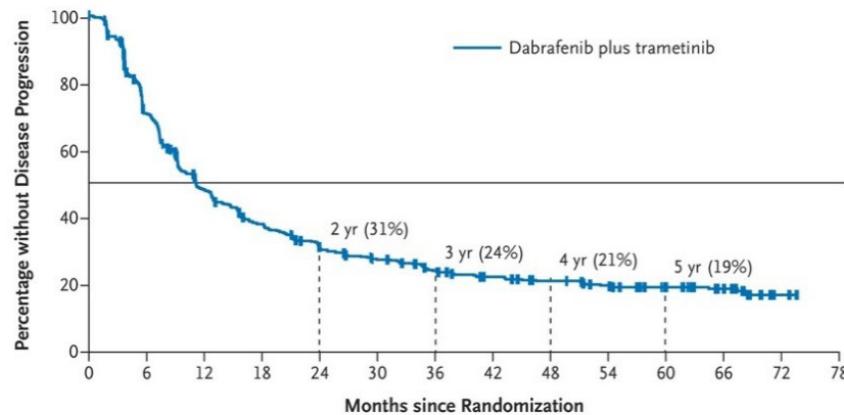
* Data are for 551 patients for whom information regarding the listed covariates was available. CI denotes confidence interval.

† In these patients, an increase in a 10-year increment of age was associated with a decreased risk of disease progression or death.

‡ The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status scale ranges from 0 to 5, with higher numbers indicating greater disability.

§ The median sum of lesion diameters at baseline was 57 mm in the intention-to-treat population.

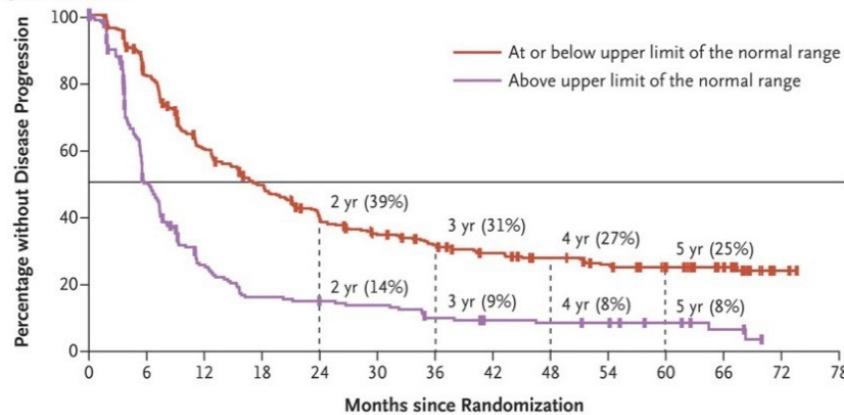
A Progression-free Survival in All Patients



No. at Risk

Dabrafenib plus trametinib 563 371 243 188 148 126 105 91 81 71 59 31 2 0

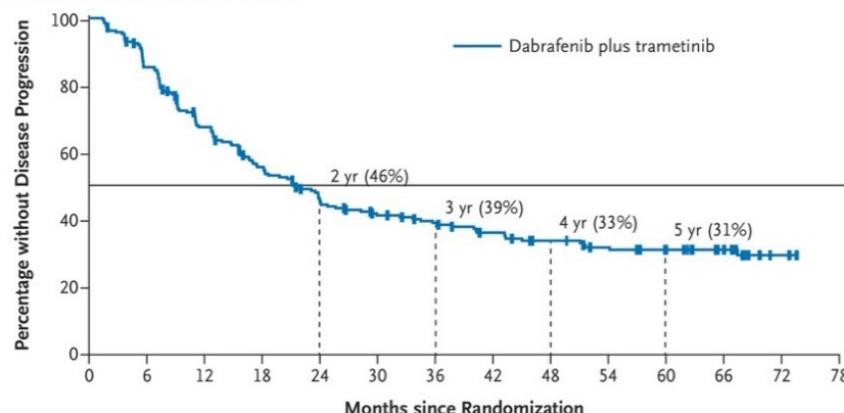
B Progression-free Survival, According to LDH Level



No. at Risk

At or below upper limit of the normal range	366	281	201	162	125	105	91	80	71	62	53	28	2	0
Above upper limit of the normal range	196	90	42	26	23	21	14	11	10	9	6	3	0	0

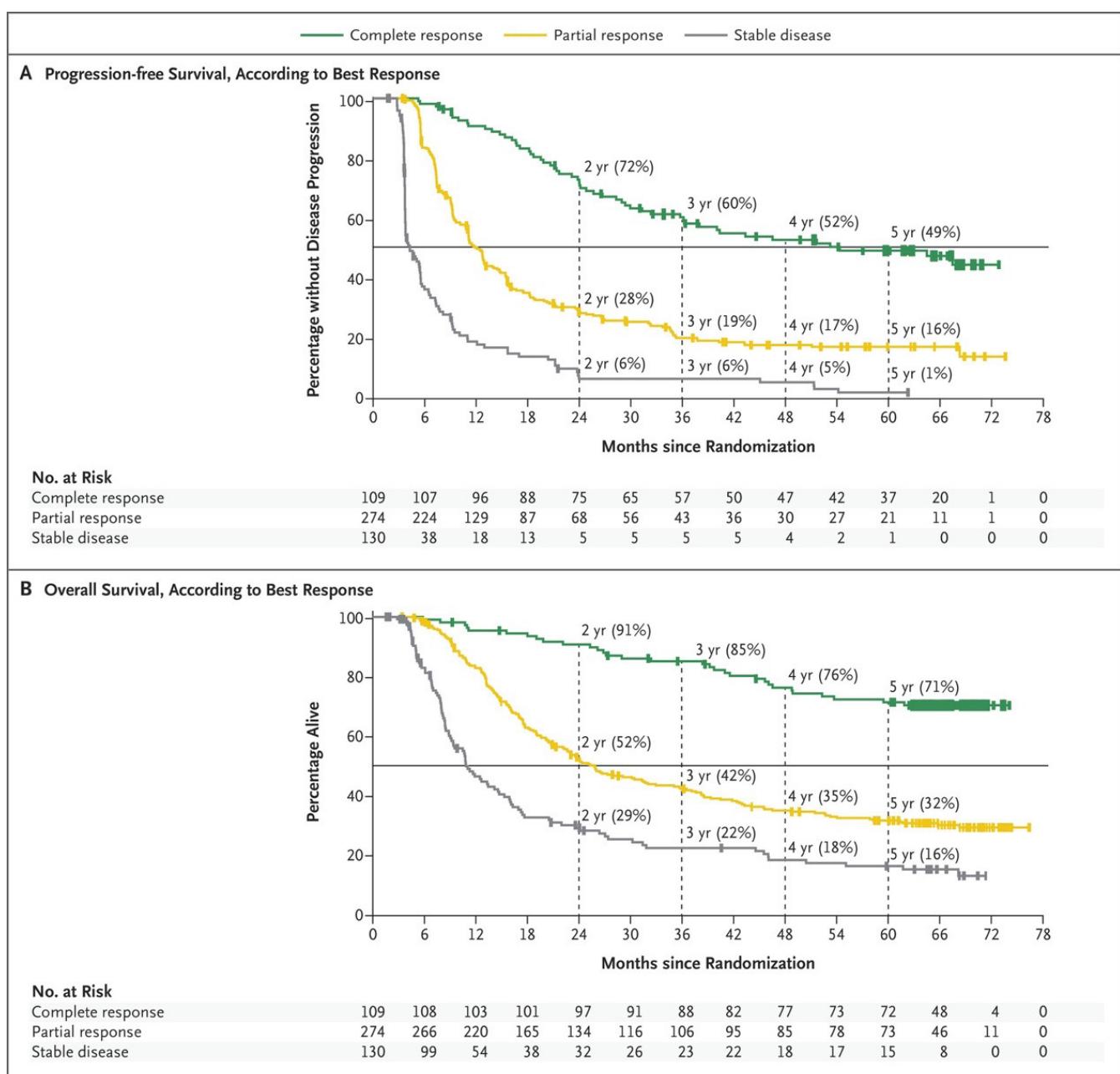
C Progression-free Survival with Normal LDH Level and <3 Disease Sites



No. at Risk

Dabrafenib plus trametinib 216 179 137 110 88 75 68 60 52 45 40 23 2 0

Se produjo una respuesta completa en 109 pacientes (19%) y se asoció con un mejor resultado a largo plazo, con una tasa de supervivencia general del 71% (IC del 95%, 62 a 79) a los 5 años.



En cuanto al perfil de efectos adversos de esta combinación, se objetivaron en 548 de 559 pacientes (98%); no se informaron eventos adversos inesperados con un seguimiento extendido durante 5 años. Los eventos adversos llevaron a la suspensión permanente de un agente de prueba en 99 de 559 pacientes (18%). Los eventos más comunes que llevaron a la interrupción permanente fueron pirexia (en 23 pacientes [4%]), fracción de eyección disminuida (en 21 [4%]) y aumento del nivel de alanina aminotransferasa (en 7 [1%]). En los pacientes que recibieron dabrafenib más trametinib no se informaron muertes que los investigadores consideraron relacionadas con un agente del ensayo.

MÓDULO 3 Melanoma metastásico

Events	COMBI-d (n = 209)		COMBI-v (n = 350)		COMBI-d/COMBI-v (n = 559)	
	Any Grade	Grade ≥ 3	Any Grade	Grade ≥ 3	Any Grade	Grade ≥ 3
Adverse events in ≥ 20% of patients, n (%)	203 (97)	113 (54)	345 (99)	218 (62)	548 (98)	331 (59)
Pyrexia	123 (59)	16 (8)	202 (58)	18 (5)	325 (58)	34 (6)
Nausea	79 (38)	1 (< 1)	128 (37)	2 (1)	207 (37)	3 (1)
Diarrhea	68 (33)	3 (1)	131 (37)	5 (1)	199 (36)	8 (1)
Fatigue	81 (39)	5 (2)	117 (33)	4 (1)	198 (35)	9 (2)
Headache	71 (34)	1 (< 1)	122 (35)	5 (1)	193 (35)	6 (1)
Chills	68 (33)	1 (< 1)	122 (35)	4 (1)	190 (34)	5 (1)
Vomiting	58 (28)	2 (1)	115 (33)	5 (1)	173 (31)	7 (1)
Arthralgia	57 (27)	2 (1)	104 (30)	3 (1)	161 (29)	5 (1)
Hypertension	52 (25)	12 (6)	109 (31)	55 (16)	161 (29)	67 (12)
Rash	62 (30)	0	96 (27)	5 (1)	158 (28)	5 (1)
Cough	51 (24)	0	87 (25)	0	138 (25)	0
Peripheral edema	47 (22)	2 (1)	61 (17)	2 (1)	108 (19)	4 (1)
Myalgia	27 (13)	1 (< 1)	76 (22)	0	103 (18)	1 (< 1)

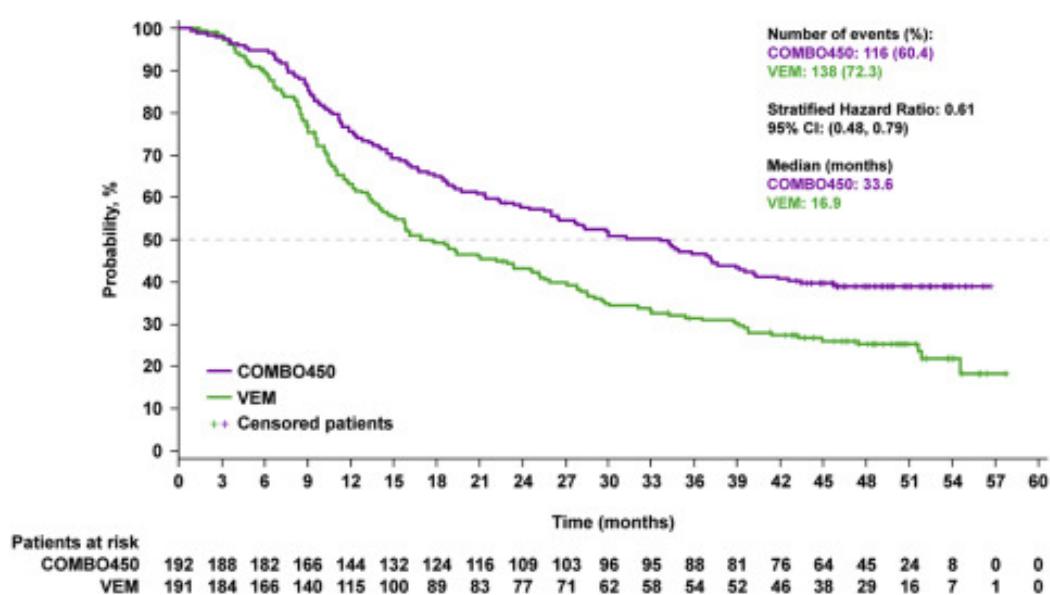
COLUMBUS

COLUMBUS fue un ensayo de fase 3 de dos partes, multicéntrico, aleatorizado y abierto. En la parte 1 de COLUMBUS, 577 pacientes con melanoma mutante BRAF V600 avanzado / metastásico, no tratado o progresado después de la inmunoterapia de primera línea, fueron aleatorizados 1: 1 a COMBO450 vs VEM o ENCO300. Los criterios clave de elegibilidad incluyeron que los pacientes debían tener al menos 18 años de edad con un diagnóstico histológicamente confirmado de melanoma cutáneo localmente avanzado, irresecable o metastásico o melanoma primario desconocido clasificado como estadio IIIB, IIIC o IV, no haber recibido tratamiento previo o haber progresado durante o después de la inmunoterapia de primera línea previa, presencia de la mutación de BRAF V600E o BRAF V600K o ambas en tejido tumoral antes de la inclusión, ECOG de 0 o 1, y / o tener médula ósea, función de órganos y parámetros de laboratorio adecuados y al menos una lesión medible de acuerdo con las pautas basadas en los Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos. Los pacientes no eran elegibles si tenían lesiones del sistema nervioso central no tratadas; melanoma uveal o mucoso; antecedentes de metástasis leptomeníngreas; Síndrome de Gilbert; antecedentes, evidencia actual o riesgo de oclusión de la vena retiniana; tratamiento previo con inhibidor de BRAF o inhibidor de MEK; uso previo de quimioterapia sistémica, radioterapia extensa o un agente en investigación que no sea la inmunoterapia previa para el melanoma localmente avanzado, irresecable o metastásico.

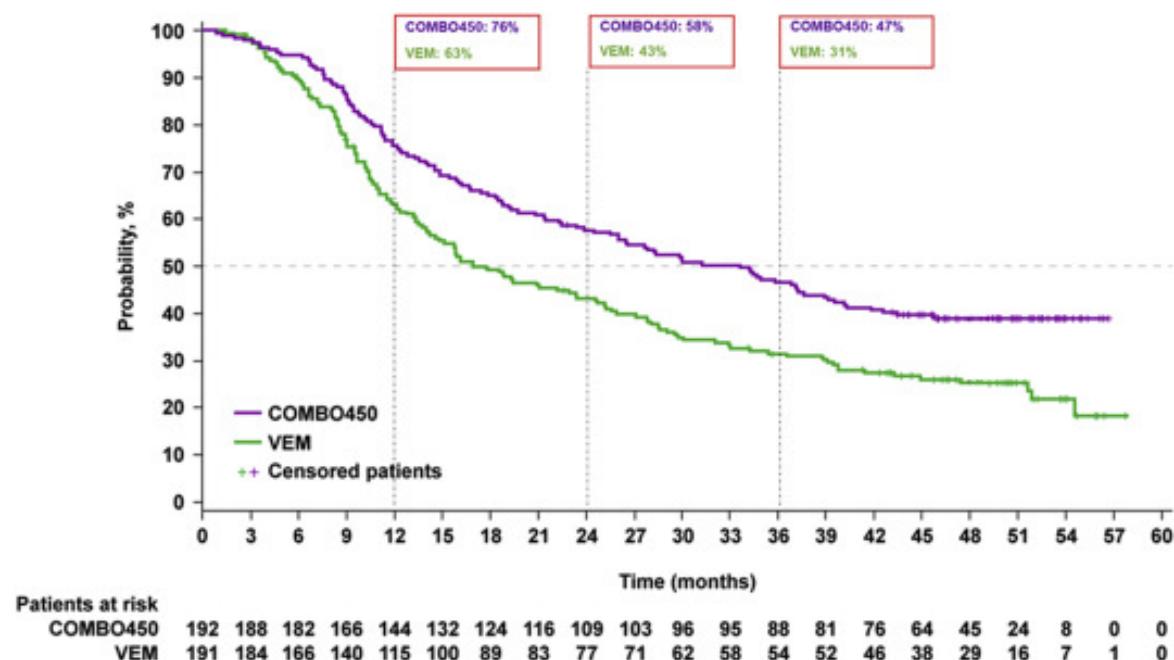
En la parte 1 del ensayo COLUMBUS, se aleatorizaron 1: 1: 1 a 450 mg de encorafenib QD + 45 mg de binimetinib BID (COMBO450) frente a 960 mg de vemurafenib BID (VEM) o 300 mg de encorafenib ENCO QD (ENCO300). Se realizó un análisis actualizado a 3 años de seguimiento que incluyó SLP, SG, tasa de respuesta objetiva, seguridad y tolerabilidad y análisis de los resultados por subgrupos de pronóstico.

La mediana de seguimiento de la SG fue de 48,8 meses. La mediana de SG para COMBO450 fue de 33,6 meses (IC del 95%, 24,4 a 39,2), para ENCO300 fue de 23,5 meses (IC del 95%, 19,6 a 33,6) y para VEM fue de 16,9 meses (IC del 95%, 14,0 a 24,5). En comparación con VEM, COMBO450 redujo el riesgo de muerte en un 39% (HR, 0,61; IC del 95%, 0,48–0,79]. Un análisis de referencia mostró una tasa más alta de SG para COMBO450 en los años 1, 2 y 3 (Fig. 1b). A los 3 años, las tasas de SG fueron 47% para COMBO450, 41% para ENCO300 y 31% para VEM. En general, los análisis de subgrupos para la comparación de COMBO450 con VEM mostraron estimaciones puntuales a favor de COMBO450 en varias poblaciones: en el subgrupo LDH normal, no se alcanzó la mediana de SG para COMBO450, mientras que la mediana de SG para VEM fue 24,5 meses. De manera similar, para los pacientes con LDH normal y < 3 sitios de órganos, no se alcanzó la mediana de SG para COMBO450, mientras que la mediana de SG para VEM fue de 28,1 meses. La mediana de SG para el subgrupo de LDH alta fue de 11,4 meses para COMBO450 y de 9,6 meses para VEM (HR, 0,93; [IC 95%, 0,62, 1,39]).

(a)



(b)



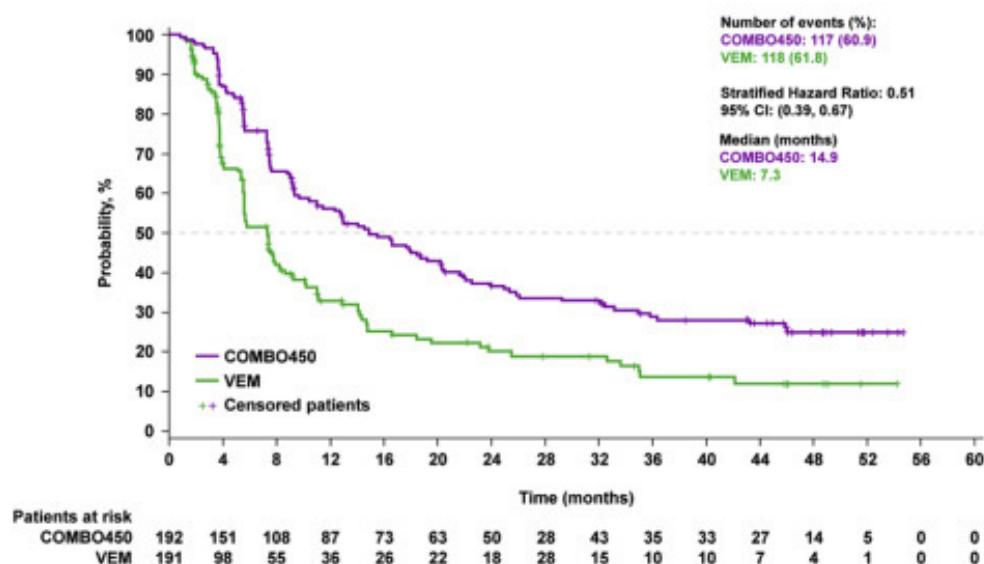
Después de la interrupción del fármaco del estudio, 82 (53%) de 156 pacientes del grupo COMBO450 recibieron tratamientos sistémicos, 107 (62%) de 172 en el grupo ENCO300 y 122 (69%) de 177 en el grupo VEM. Las inmunoterapias contra la proteína 4 asociada a linfocitos T anti-citotóxicos (CTLA-4) y anti-muerte programada 1 o anti-muerte programada ligando 1 fueron los primeros y segundos regí-

menes posteriores más frecuentes y fueron recibidas por aproximadamente la misma proporción de pacientes en todos grupos. Aproximadamente la mitad de los pacientes que recibieron inmunoterapia como primera terapia posterior al estudio fueron tratados con monoterapia anti-CTLA-4 (es decir, ipilimumab) en todos los brazos del estudio.

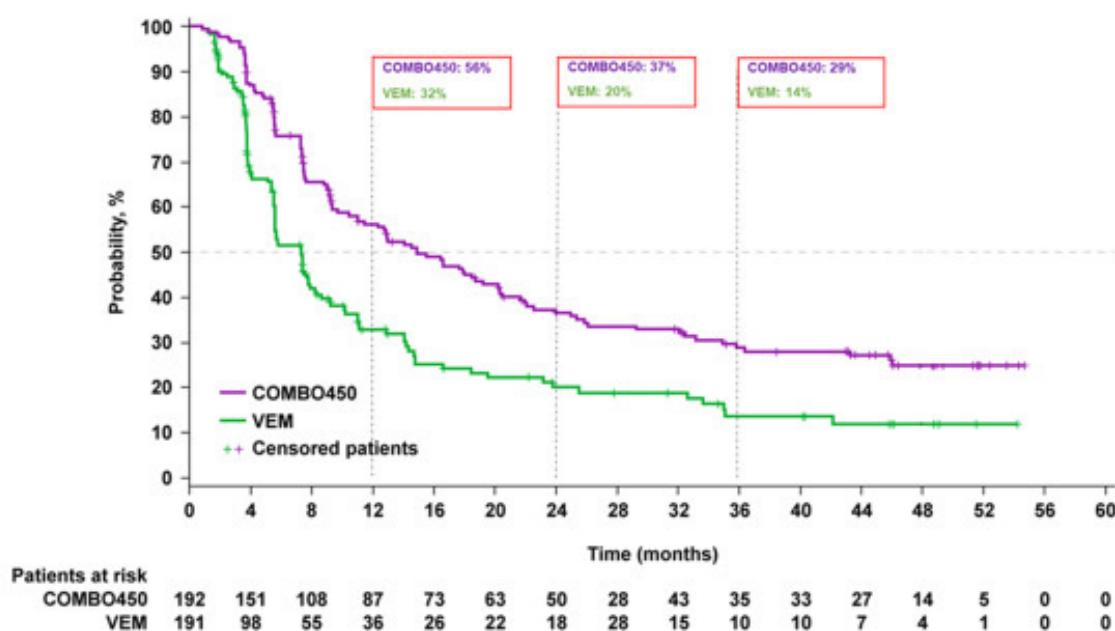
En el momento del corte de datos, se había producido progresión de la enfermedad o muerte en 350 de 577 pacientes (61%). La mediana de SLP actualizada por revisión central fue de 14,9 meses (IC del 95%, 11,0 a 20,2) para COMBO450, 9,6 meses (IC del 95%, 7,4 a 14,8) para ENCO300 y 7,3 meses (IC del 95%, 5,6 a 7,9) para VEM.

La SLP fue más prolongada para COMBO450 que para VEM (HR, 0,51; IC del 95%, 0,39-0,67). Un análisis histórico mostró una tasa más alta de SLP para COMBO450 en los años 1, 2 y 3. A los 3 años, las tasas de SLP fueron del 29% para COMBO450, 25% para ENCO300 y 14% para VEM.

(a)



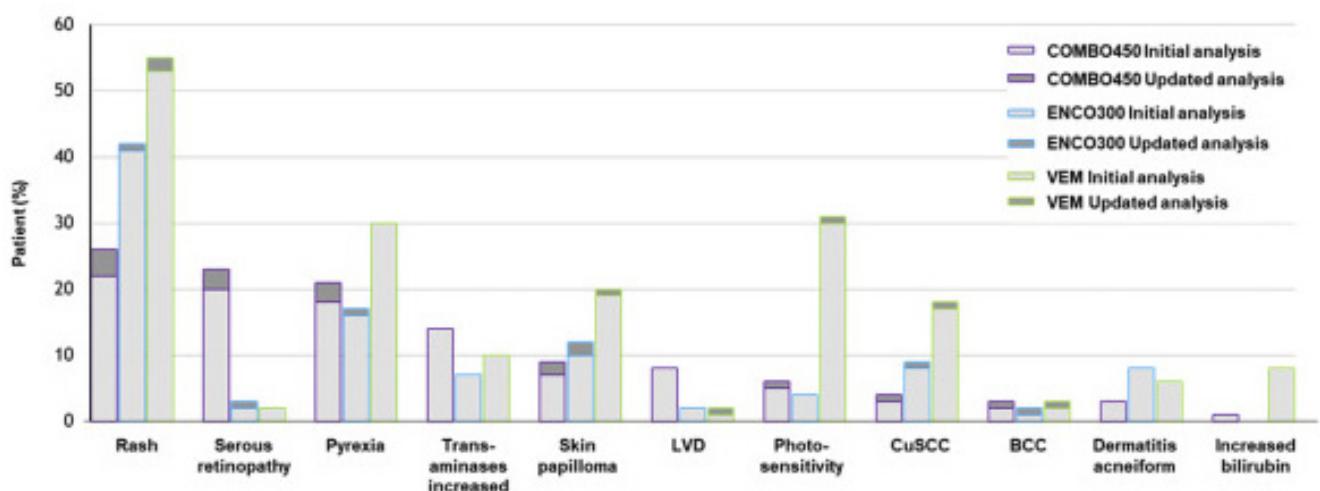
(b)



Los resultados de RR fueron más altos para COMBO450 que para VEM. Se observó una respuesta general confirmada por una revisión central independiente enmascarada en el 64% (IC del 95%, 56-70) de 192 pacientes en el grupo COMBO450, 52% (IC del 95%, 44-59) de 194 pacientes en el grupo ENCO300 y 41 % (IC del 95%, 34-48) de 191 pacientes en el grupo VEM (Tabla 4). Mediante revisión local, se observó una respuesta global confirmada en el 76% (IC del 95%, 69-81) de los pacientes del grupo COMBO450, en el 58% (IC del 95%, 51-65) en el grupo ENCO300 y en el 49% (95% IC, 42-57) en el grupo VEM. La duración media de la respuesta fue analizada por revisiones centrales y locales. Según la revisión central, fue de 18,6 meses (IC 95%, 12,7-24,1) en el grupo COMBO450, 15,5 meses (IC 95%, 11,1-28,6) en el grupo ENCO300 y 12,3 meses (IC

95%, 6,9-14,5) en el grupo VEM. La duración de la respuesta evaluada por el investigador local fue similar.

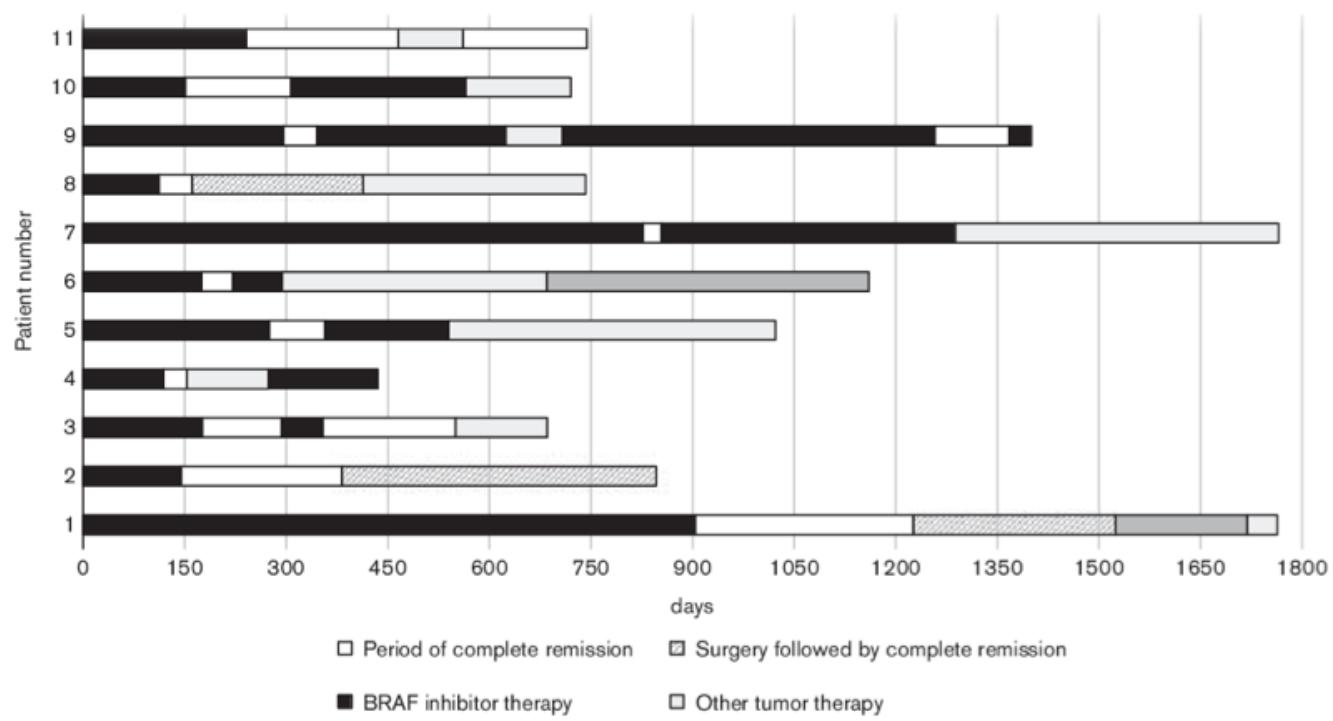
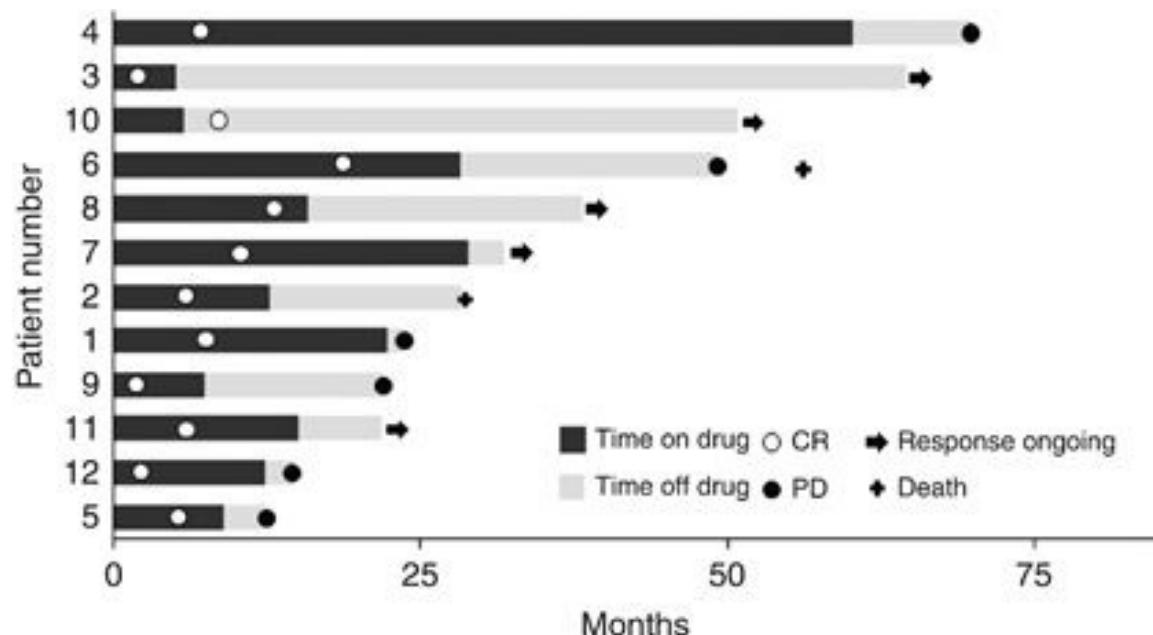
Un total de 68%, 68% y 66% de los pacientes experimentaron eventos adversos de grado 3/4 en los grupos COMBO450, ENCO300 y VEM, respectivamente (Tabla 5). El evento adverso asociado con los inhibidores de BRAF y los inhibidores de MEK no aumentó sustancialmente en el tiempo desde el análisis actualizado. Los eventos adversos llevaron a la suspensión en el 16%, 15% y 17% y a la reducción / interrupción de la dosis en el 55%, 71% y 62% para COMBO450, ENCO300 y VEM, respectivamente. Se produjeron muertes durante el tratamiento en el 13%, el 8% y el 11% de los pacientes para COMBO450, ENCO300 y VEM, respectivamente.



DURACIÓN DEL TRATAMIENTO CON TERAPIA DIRIGIDA

Al contrario de lo que ocurre con la inmunoterapia, existe suficiente evidencia del hecho de que la mediana de tiempo desde el cese del tratamiento con terapia dirigida hasta la recurrencia de

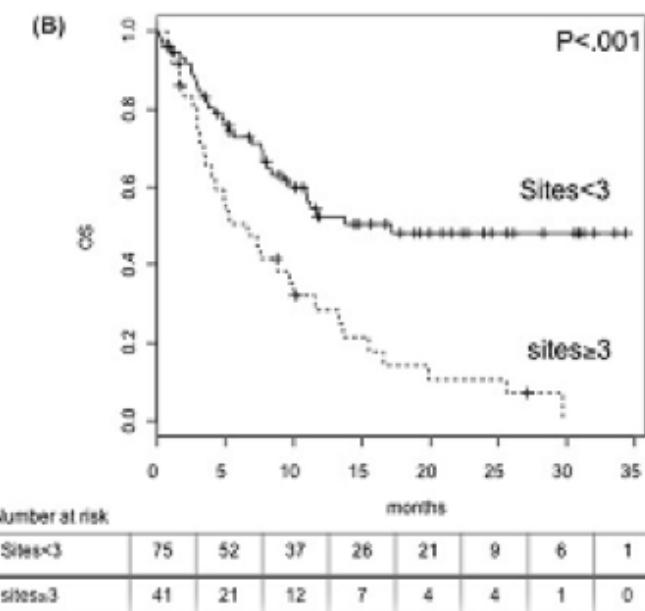
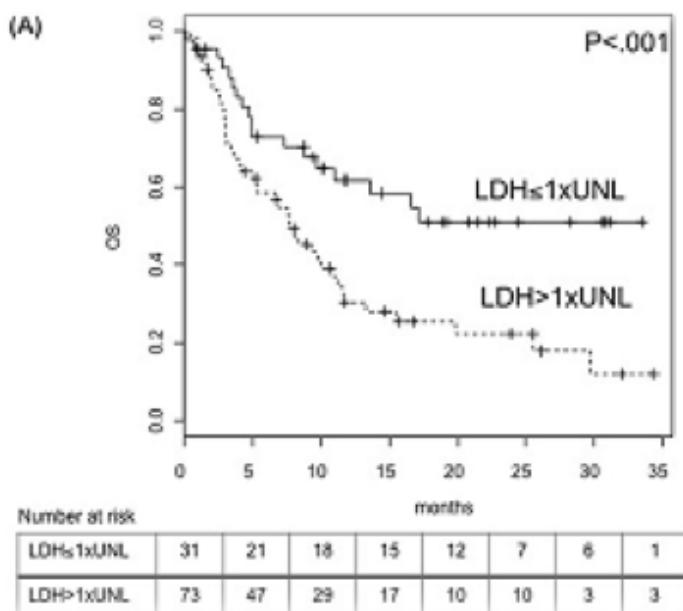
la enfermedad es de entorno a unos 6,6 meses. Las características iniciales y el tiempo hasta la mejor respuesta y hasta la interrupción no influyeron en la tasa de recaída.



RETRATAMIENTO CON TERAPIA DIRIGIDA

El retratamiento con terapia dirigida en pacientes con melanoma metastásico que albergan una mutación BRAFV600 parece una opción terapéutica plausible debido a los datos favorables de supervivencia, el perfil de toxicidad conocido y el bajo beneficio de las otras alternativas terapéuticas. Existe cierta evidencia de que los pacientes con baja carga tumoral, tratados con terapia combinada y que pueden ser los que respondie-

ron al tratamiento de primera línea son probablemente los que se beneficiarán más de la reexposición. Se objetiva un beneficio de supervivencia clínicamente significativo desde el momento del retratamiento, con una mediana de SG general de 9,8 meses y una mediana de SSP de 5 meses. El número de sitios metastásicos y el nivel de LDH son factores pronósticos de supervivencia con el retratamiento.



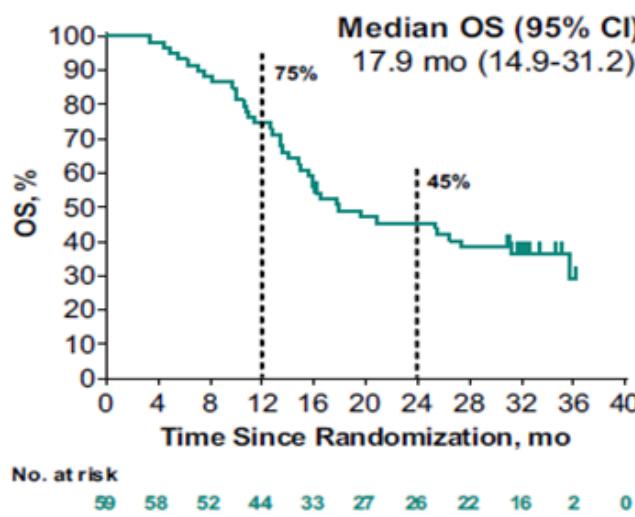
2^a LÍNEA DE TRATAMIENTO AL FALLO DE LA TERAPIA DIRIGIDA EN MELANOMA METASTÁSICO

En pacientes afectos de melanoma metastásico y portadores de una mutación en BRAF, al fallo del tratamiento con terapia dirigida el tratamiento de elección debería ser una immunoterapia ya sea en régimen de combinación o en monoterapia.

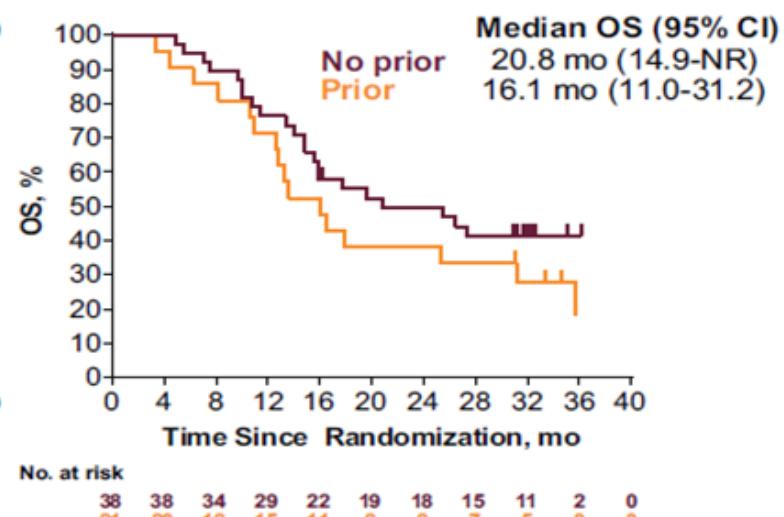
Dentro del ensayo KEYNOTE 006, los pacientes con enfermedad con mutación BRAFV600E o mutante BRAFV600K tratados con un inhibidor de BRAF o MEK previo, o ambos, la mediana de supervivencia general fue de 20,4 meses (IC del 95%: 12,8-35,6) en los grupos combinados de pembrolizumab versus 11 · 9 meses (6 · 0-17 · 8) en el grupo de ipilimumab (HR 0 · 71, IC 95% 0 · 46-1 · 08, $p = 0 \cdot 054$).

Figure 5. OS Since Time of Study Randomization For Subsequent BRAFi ± MEKi

A. BRAFi ± MEKi (N = 59)



B. No prior (n = 38) vs prior (n = 21)
BRAFi ± MEKi



Overall Survival

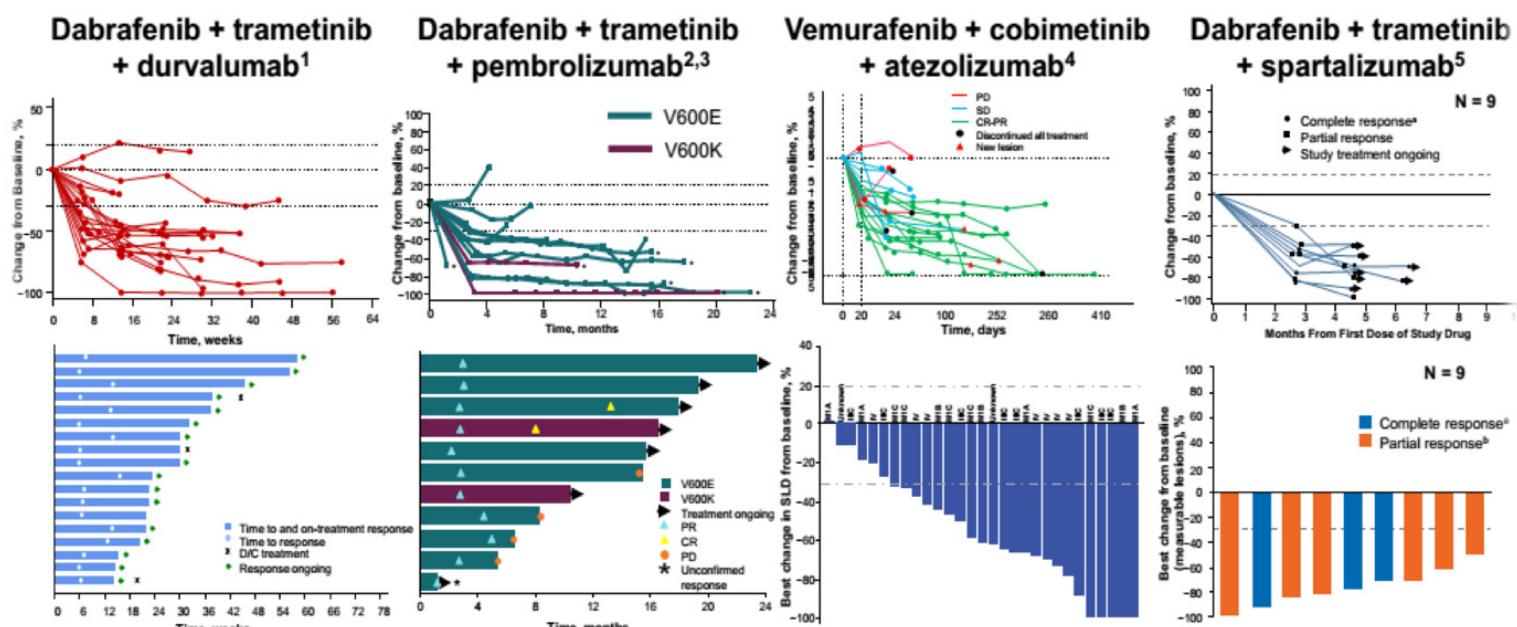
3.2.3 Estrategias de combinación y de secuencia de inmunoterapia y terapia dirigida

COMBINACIÓN DE INHIBIDORES DE PUNTOS DE CONTROL INMUNITARIOS Y TERAPIA DIRIGIDA

La terapia dirigida y las ICI han cambiado radicalmente el tratamiento de diferentes tipos de tumores, incluido el melanoma en estadio avanzado. Sin embargo, ambos enfoques tienen limitaciones, incluida la duración limitada de la respuesta con terapia dirigida y una tasa de respuesta general baja sin biomarcadores predictivos claros en pacientes tratados con ICI. Por lo tanto, se ha mostrado un gran interés en la posibilidad de estrategias de combinación que podrían aprovechar la alta tasa de respuesta de la terapia dirigida con el control de la enfermedad a largo plazo de las ICI. A pesar de algunos resultados preclínicos contrastantes que se han observado sobre la asociación de inhibidores de BRAF y MEK con inmunoterapia, se están realizando varios ensayos que investigan la asociación de inhibidores de MAPK con ICI y otras estrategias de inmunoterapia. Varios ensayos con inhibidores de CTLA-4 e inhibidores de MAPK han planteado preocupaciones debido a las toxicidades asociadas con las combinaciones que

llevaron a la terminación anticipada del ensayo. Más tolerable y con buenas tasas de control de la enfermedad parece ser la asociación de inhibidores del eje PD-1 / PD-L1 con inhibidores de BRAF y MEK. En este contexto, el diseño del estudio es fundamental para realizar correctamente el ensayo clínico de estrategias de combinación sin aumentar la toxicidad.

A día de hoy tenemos datos comunicados de tres estudios de fase II (KEYNOTE 022) y fase III (COMBI-I, IMspire 1750-TRILOGY) que están evaluando el papel de los tripletes (combinación de un fármaco iBRAF + iMEK + anti-PD1/PD-L1) como opción de primera línea de tratamiento para pacientes afectos de melanoma metastásico. Los datos preclínicos sugieren que la combinación de la terapia anti-PD1 con los inhibidores BRAF y MEK potenciaban la respuesta antitumoral comparada con la combinación sola de inhibidores de BRAF y MEK.

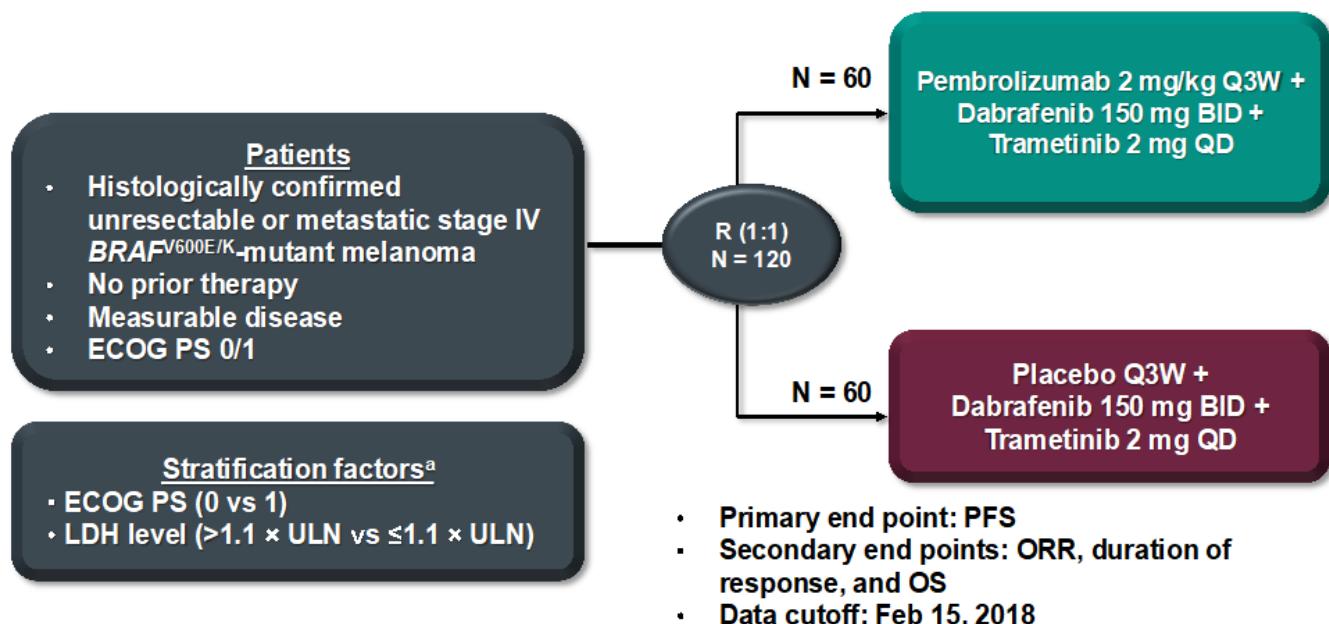


BID, twice daily; CR, complete response; PD, progressive disease; PR, partial response; QD, once daily; SD, stable disease. ^a Patients with CR and < 100% change in sum of diameters (SOD) have (a) 100% change for non-nodal target lesions and all nodal target lesions are < 10 mm and (b) CR for nontarget lesions. ^b Patients with PR and 100% change in SOD have (a) 100% change for all target lesions and (b) non-CR/non-PD response for nontarget lesions.

1. Ribas A, et al. J Clin Oncol. 2015; 33(suppl) [abstract 3003]; 2. Ribas A, et al. J Clin Oncol. 2016; 34(suppl) [abstract 3014]; 3. Ribas A, et al. Ann Oncol. 2017; 28(suppl 5) [abstract 12160]; 4. Hwu P, et al. Ann Oncol. 2018; 27(suppl 6) [abstract 1100PD]; 5. Dummer R, et al. J Clin Oncol. 2018; 36(suppl 5S) [abstract 189].

MÓDULO 3 Melanoma metastásico

En el **estudio de fase 2 KEYNOTE-022**, 120 pacientes con melanoma avanzado sin tratamiento previo con BRAF-V600E / mutante K fueron aleatorizados para recibir el inhibidor de BRAF dabrafenib y el inhibidor de MEK trametinib en combinación con pembrolizumab o placebo.



KEYNOTE-022 Part 3 Study Design (NCT02130466)

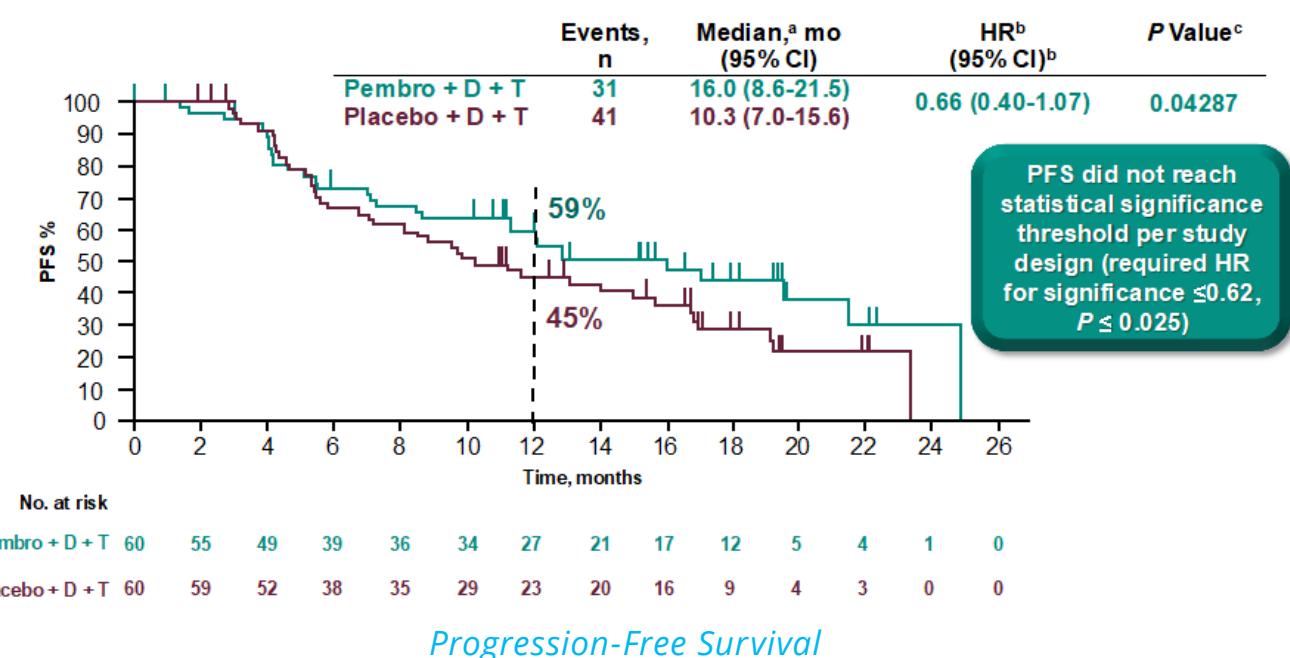
La TRO fue del 63,3% en el grupo de triples en comparación con el 71,7% en el grupo de dobletes. Se consideró que la razón de esta diferencia era un desequilibrio en las características basales de los pacientes con mejores factores de pronóstico en el grupo doblete.

	Pembro + D + T, n (%) N = 60	Placebo + D + T, n (%) N = 60	Difference in rate ^b % (95% CI) ^b	P Value ^c
ORR	38 (63.3)	43 (71.7)	-7.9 (-24.2 to 8.9)	0.3549
CR	11 (18.3)	8 (13.3)	5.4 (-8.2 to 18.8)	0.4229
PR	27 (45.0)	35 (58.3)	-13.2 (-30.4 to 4.7)	0.1477
DCR	51 (85.0)	56 (93.3)	-7.9 (-20.1 to 3.5)	0.1624
SD	13 (21.7)	13 (21.7)	0 (-14.9 to 15.0)	—
PD	5 (8.3)	3 (5.0)	3.0 (-7.0 to 13.6)	—
Nonevaluable	2 (3.3)	0	3.4 (-2.7 to 11.7)	—
No assessment	2 (3.3)	1 (1.7)	1.5 (-6.0 to 9.6)	—

Best Overall Response (investigator review, RECIST v1.1)

MÓDULO 3 Melanoma metastásico

La PFS fue de 16,0 meses en el grupo triplete frente a 10,3 meses en el grupo doblete. Sin embargo, no se alcanzó el beneficio planificado para una mejora estadísticamente significativa.



La tasa de SG a 1 año fue de 79,9% y 72,9%, respectivamente. Después del final del tratamiento del estudio, una mayor proporción de pacientes en el brazo doble (48,3%) recibió inmunoterapia posterior a la progresión que en el brazo triplete (15,0%).

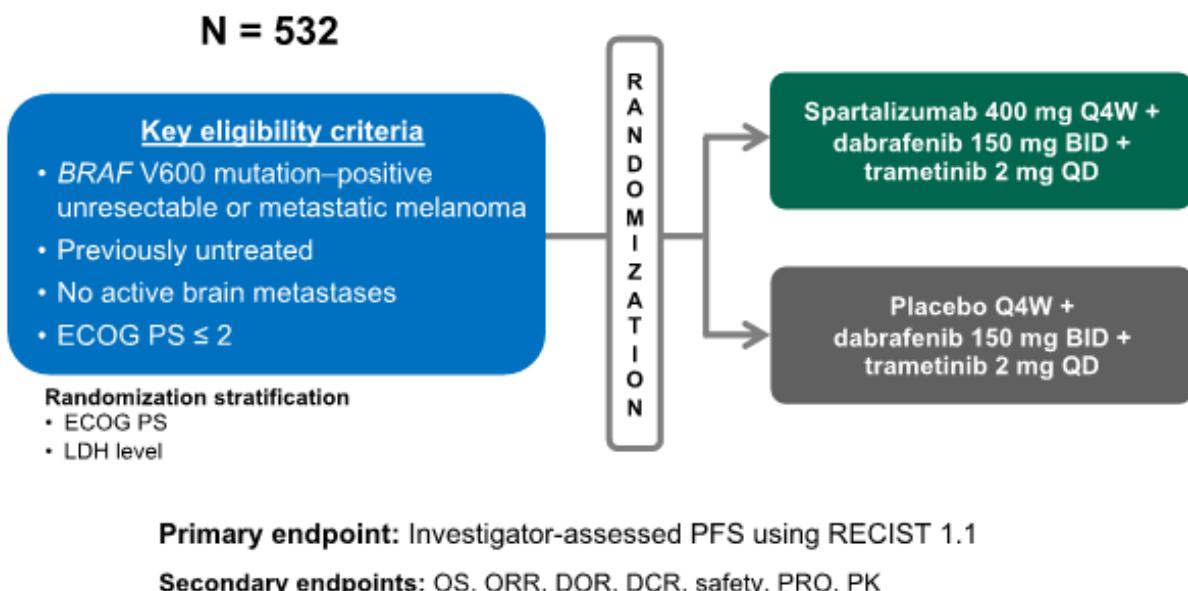
Los eventos adversos de grado 3-5 relacionados con el tratamiento ocurrieron en el 58,3% en el brazo de triplete y en el 26,7% en el brazo de doblete. Los eventos adversos más comunes fueron fiebre, hepatitis y erupción. En la fase 1 del ensayo KEYNOTE-022, 15 Los pacientes con BRAF-V600E / mutante K se inscribieron para la terapia de triplete. La TRO fue del 73%. Sorprendentemente, el 40% de los pacientes continuaron respondiendo a una mediana de seguimiento de 27 meses, mientras que la mediana de duración de la respuesta fue de aproximadamente 1 año para la terapia doble con inhibidores de BRAF y MEK.

	Pembrolizumab + D + T n (%) N = 60	Placebo + D + T n (%) N = 60
Any-grade AE	59 (98)	58 (97)
Grade 3-4	40 (67)	27 (45)
Led to death ^a	2 (3)	0 (0)
Led to discontinuation	25 (42)	13 (22)
Led to discontinuation of all 3 study drugs	15 (25)	9 (15)
Treatment-related AE	57 (95)	56 (93)
Grade 3-4	34 (57)	16 (27)
Led to death	1 (2)	0 (0)
Led to discontinuation of ≥1 study drug	24 (40)	12 (20)

Summary of Adverse Events

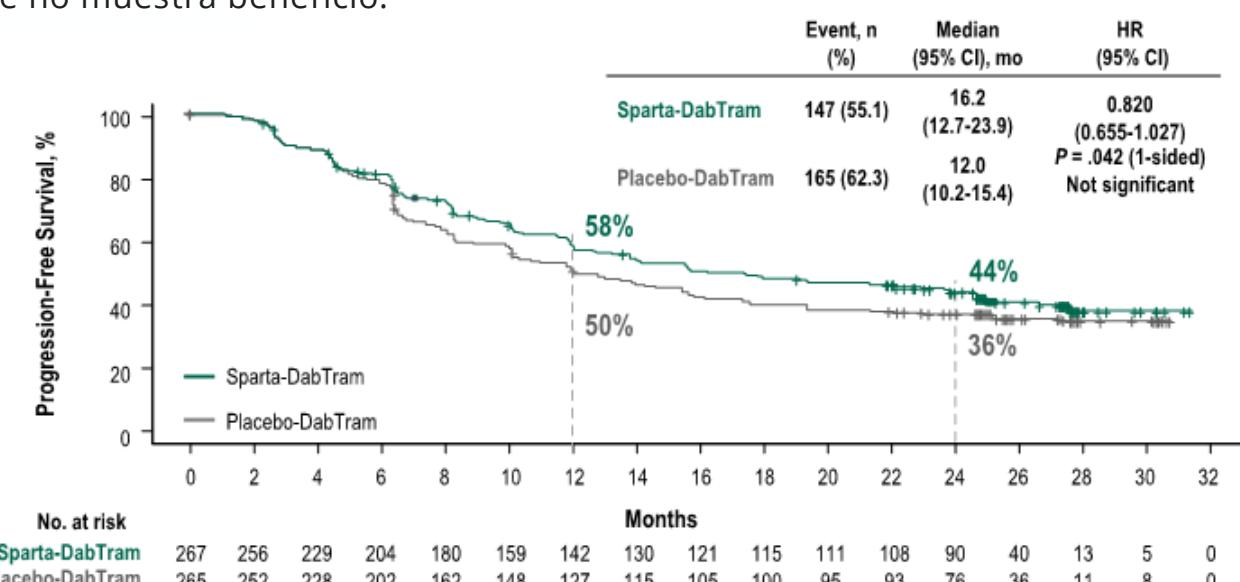
MÓDULO 3 Melanoma metastásico

El **estudio fase III COMBI-i** es un estudio de controlado con placebo, donde el objetivo primario fue la PFS evaluada por el investigador. Se incluyeron a 532 pacientes, que se aleatorizaron a recibir tratamiento, 267 en el brazo de SpartaDabTram y 265 en el brazo de Placebo+DabTram, la mayoría (cerca del 70%) eran menores de 65 años, en buenas condiciones generales y el 60% al menos tenían enfermedad en etapa clínica IV M1c y cerca del 40% presentaban elevación de la LDH y casi el 45% presentaba 3 sitios o más metastásicos.



Con una mediana de seguimiento al análisis de 27.2 meses (24.0 a 33.6 meses), el 32.2% de los pacientes en el brazo de SpartaDabTram se mantenían en tratamiento, descontinuando el 37.1% por progresión de la enfermedad y 19.1% por AEs, en el brazo de Plac+DabTram se mantenían en manejo solo el 30.9% de los pacientes, descontinuaron por progresión 48.3% de los pacientes y por AEs el 8.7%.

El objetivo primario, PFS evaluado por el investigador no fue alcanzado, con una $p=0.42$ no significativa, aunque la diferencia a 12 meses y 24 meses se mantuvo de 8% a favor del brazo de SpartaDabTram. En el análisis de subgrupos para PFS, no se pudo identificar un subgrupo con mayor beneficio, el beneficio es constante en todos los subgrupos, aunque en los pacientes con EC IIIC pareciese que la terapia triple no muestra beneficio.

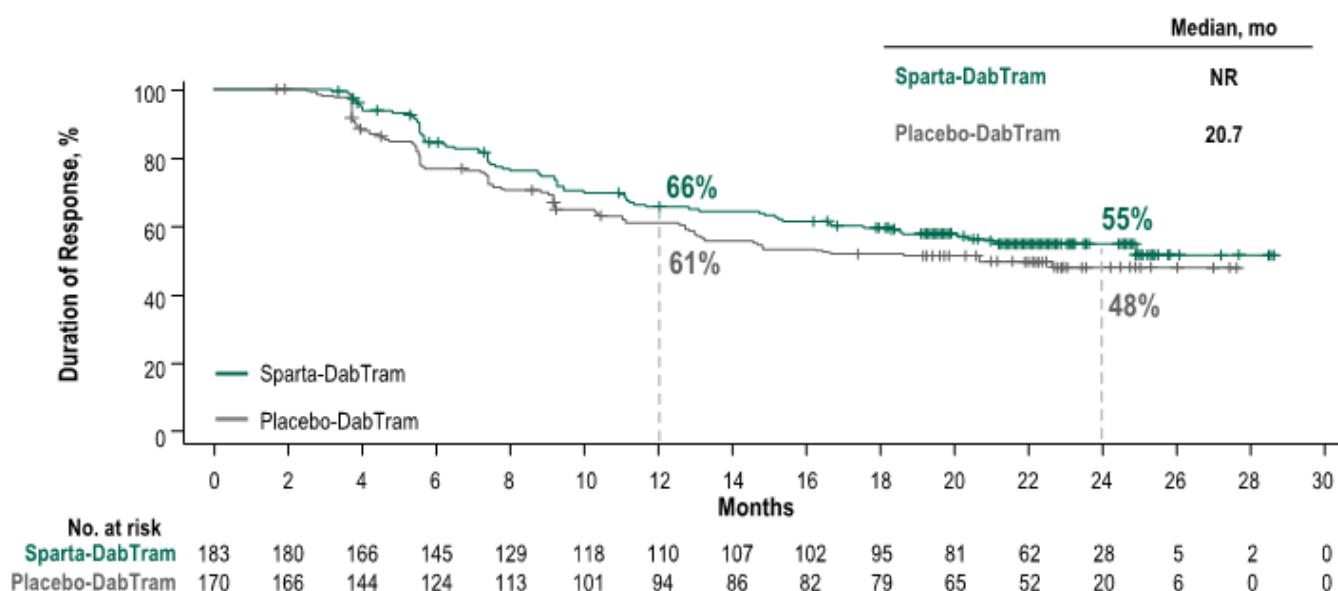


MÓDULO 3 Melanoma metastásico

En la ORR no hubo diferencias entre los brazos de tratamiento, con una tasa similar de DCR entre la terapia triple y la terapia dual. En la DOR los pacientes con terapia dual mediana fueron de 20.7 meses y en la terapia con SpartaDabTram no fue alcanzada.

Patients, n (%)	Sparta-DabTram n = 267	Placebo-DabTram n = 265
Objective response rate [95% CI] ^a	183 (68.5) [62.6-74.1]	170 (64.2) [58.1-69.9]
CR	53 (19.9)	47 (17.7)
PR	130 (48.7)	123 (46.4)
SD	41 (15.4)	58 (21.9)
PD	23 (8.6)	22 (8.3)
Non-CR/non-PD	1 (0.4)	1 (0.4)
Unknown ^b	19 (7.1)	14 (5.3)
DCR	225 (84.3)	229 (86.4)

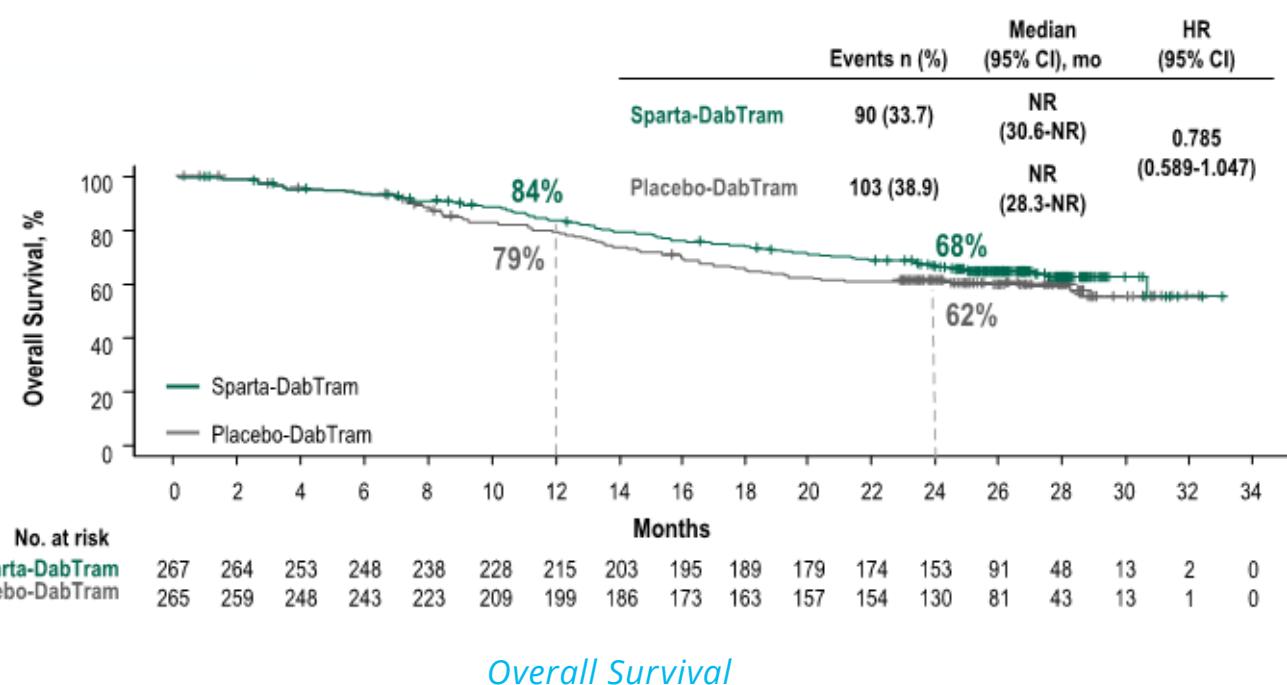
Best Overall Response Using RECIST 1.1



Duration of Response

MÓDULO 3 Melanoma metastásico

La OS solo podía ser evaluada estadísticamente una vez que el objetivo primario fuese alcanzado, para poder determinar significancia estadística.



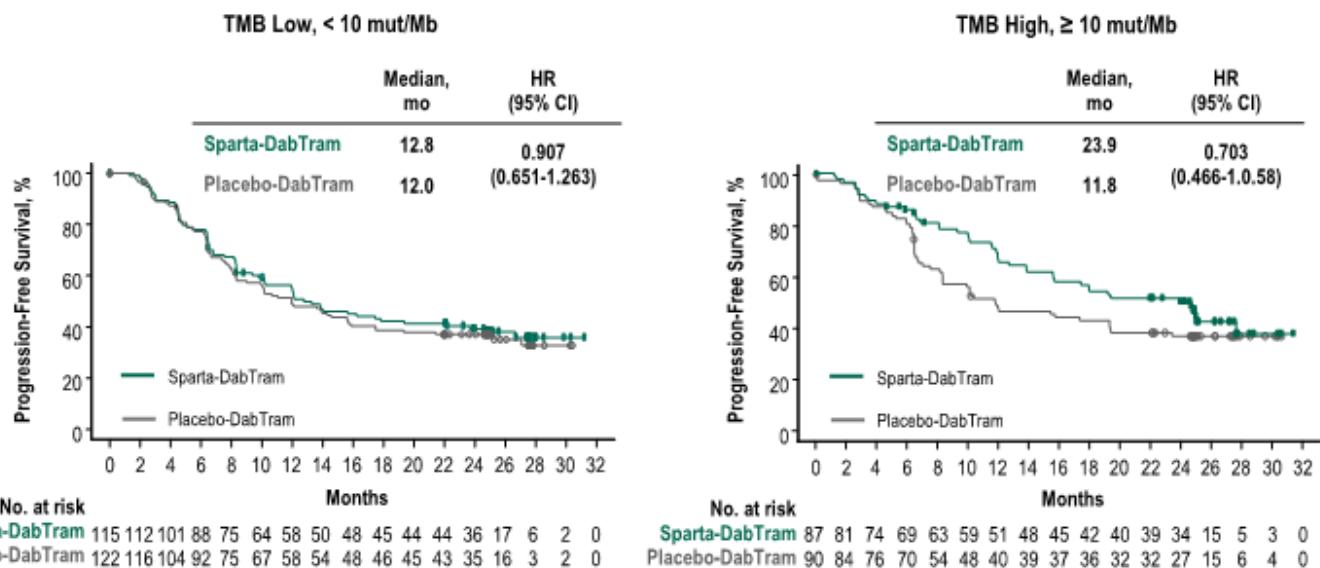
En cuanto a la seguridad, los EA serios fueron del 51% en la terapia triple vs 41% en la terapia dual, con una tasa más frecuente de abandono de tratamiento en la terapia triple, del 12.4%. En los pacientes con terapia triple también fue más frecuente la interrupción de DabTram y un mayor número de reducción de dosis, resultando en una intensidad de dosis relativamente más baja cuando se agrega el Spatalizumab. Los AE más frecuentes se describen en la tabla 4, destacando un incremento de todos ellos en la terapia triple.

Patients, n (%)	Sparta-DabTram n = 267		Placebo-DabTram n = 264	
	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
Any AE	265 (99.3)	188 (70.4)	256 (97.0)	151 (57.2)
Treatment related	263 (98.5)	146 (54.7)	231 (87.5)	88 (33.3)
Serious AEs	138 (51.7)	91 (34.1)	110 (41.7)	76 (28.8)
Treatment related	106 (39.7)	62 (23.2)	53 (20.1)	29 (11.0)
AEs leading to discontinuation of ≥ 1 study drug	97 (36.3)	58 (21.7)	47 (17.8)	27 (10.2)
Treatment related	85 (31.8)	48 (18.0)	38 (14.4)	19 (7.2)
AEs leading to discontinuation of all 3 study drugs^a	42 (15.7)	24 (9.0)	24 (9.1)	15 (5.7)
Treatment related	33 (12.4)	16 (6.0)	21 (8.0)	12 (4.5)
AEs leading to dose interruption/adjustment	235 (88.0)	131 (49.1)	192 (72.7)	97 (36.7)
AEs requiring additional therapy	255 (95.5)	118 (44.2)	223 (84.5)	88 (33.3)

Safety Summary

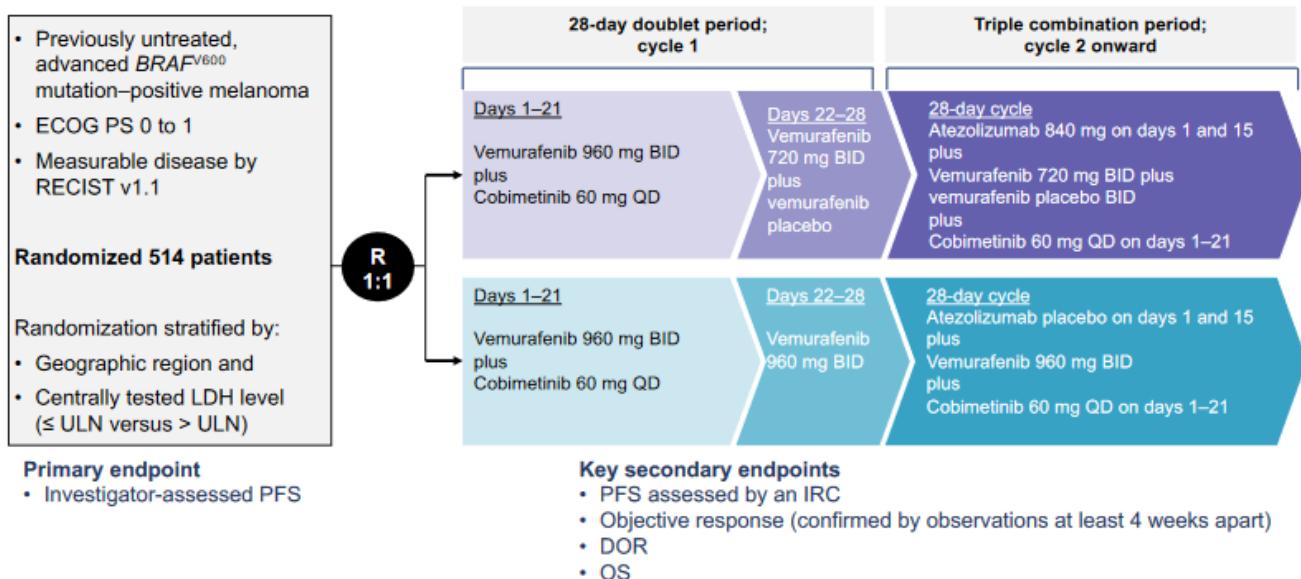
MÓDULO 3 Melanoma metastásico

En el análisis de biomarcadores, los pacientes con TMB \geq 10 mut/Mb alta mostraron mayor beneficio de la terapia triple en la PFS.



Biomarkers Progression-free survival based on TMB

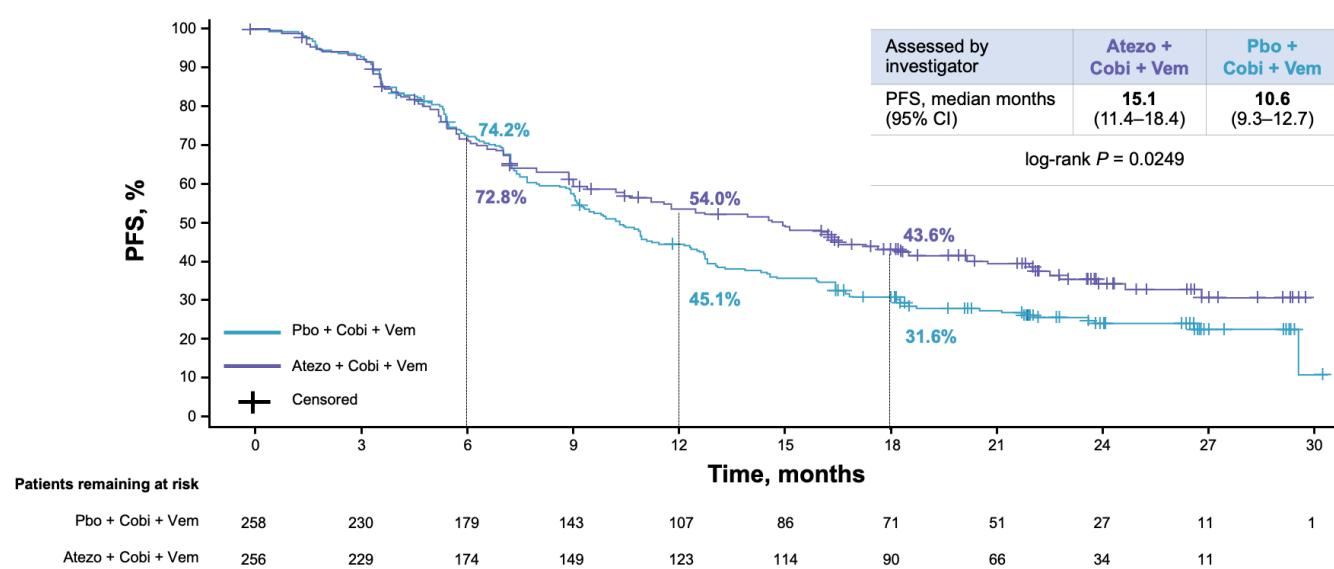
Finalmente, el **ensayo fase III IMspire150-TRILOGY** reclutó a 514 pacientes con melanoma avanzado no tratado, que fueron asignados aleatoriamente 1:1 a uno de dos brazos de tratamiento: tratamiento con vemurafenib, cobimetinib y atezolizumab, o tratamiento con vemurafenib, cobimetinib y placebo. El criterio de valoración principal fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador. Los criterios de valoración secundarios fueron la SSP determinada por un comité de revisión independiente, la tasa de respuesta objetiva, la duración de la respuesta y la supervivencia general.



IMspire150 Study Design

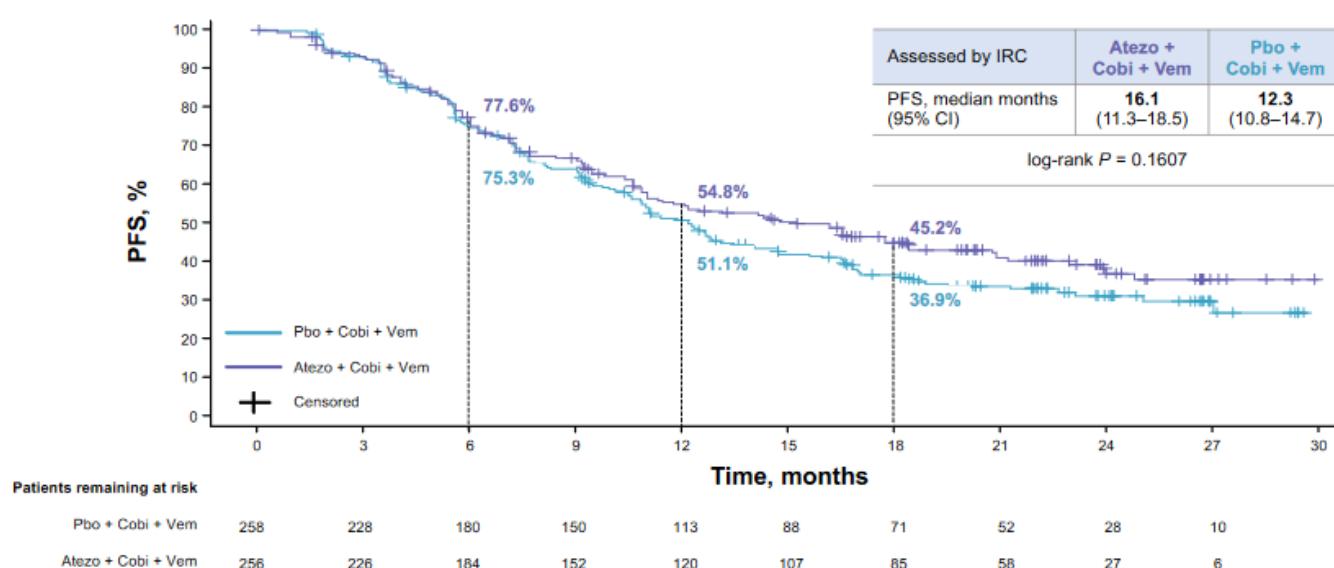
MÓDULO 3 Melanoma metastásico

Los datos mostraron una mejora estadísticamente significativa y clínicamente significativa en la SLP evaluada por el investigador. La mediana de la SLP para los pacientes del grupo de atezolizumab fue de 15,1 meses, en comparación con 10,6 meses del grupo de placebo.



IMspire150: Primary Endpoint: Investigador-Assessed PFS

Además, se observó una mejora en la SLP en el grupo de atezolizumab independientemente del sexo, la edad, la región geográfica, el estadio del tumor, el estado de PD-L1 o la histología, entre otros. La SLP del comité de revisión independiente mostró una tendencia similar, con una mediana de SLP de 16,1 meses en el brazo de atezolizumab y de 12,3 meses en el brazo de placebo, pero los resultados no fueron estadísticamente significativos.



IMspire150: IRC-Assessed PFS

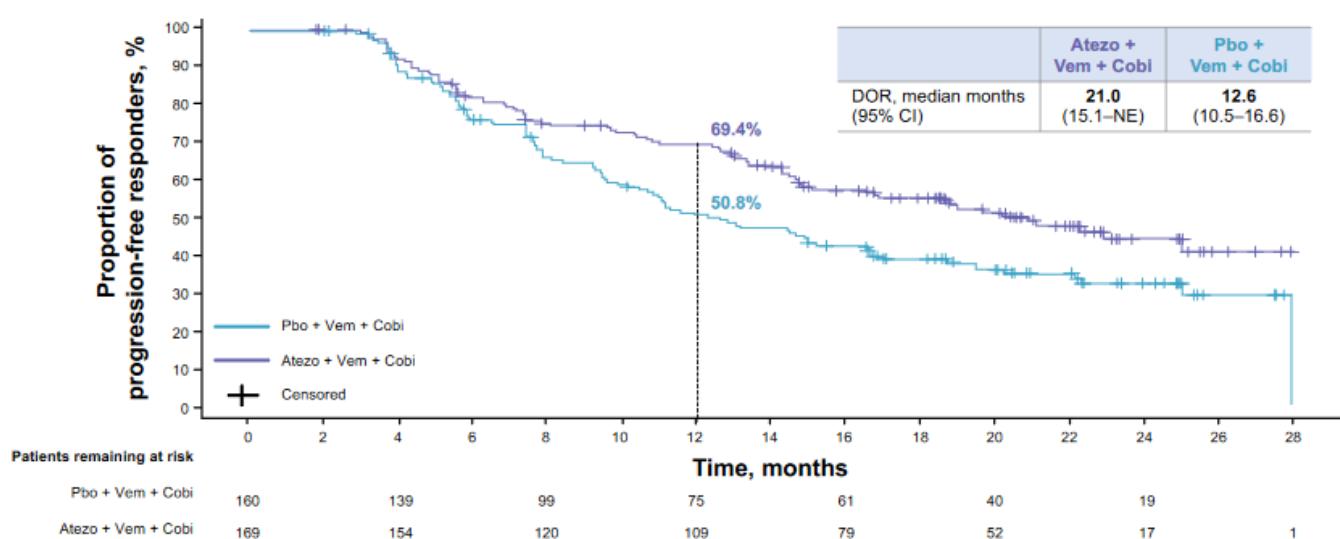
MÓDULO 3 Melanoma metastásico

Hubo también una mejoría clínicamente significativa en la duración de la respuesta. La duración de la respuesta fue de 21,0 meses para el brazo de atezolizumab en comparación con 12,6 meses para el brazo de placebo. Después de 12 meses, el 69,8 por ciento de los pacientes del brazo de atezolizumab mantuvieron una respuesta, mientras que el 50,8 por ciento mantuvo una respuesta en el brazo de placebo. Las tasas de respuesta objetiva fueron similares para ambos brazos.

- ORRs were similar between groups

	Atezolizumab + vemurafenib + cobimetinib n=256	Placebo + vemurafenib + cobimetinib n=258
ORR	66.3%	65.0%
Complete response	15.7%	17.1%
Partial response	50.6%	48.0%
Stable disease	22.7%	22.8%

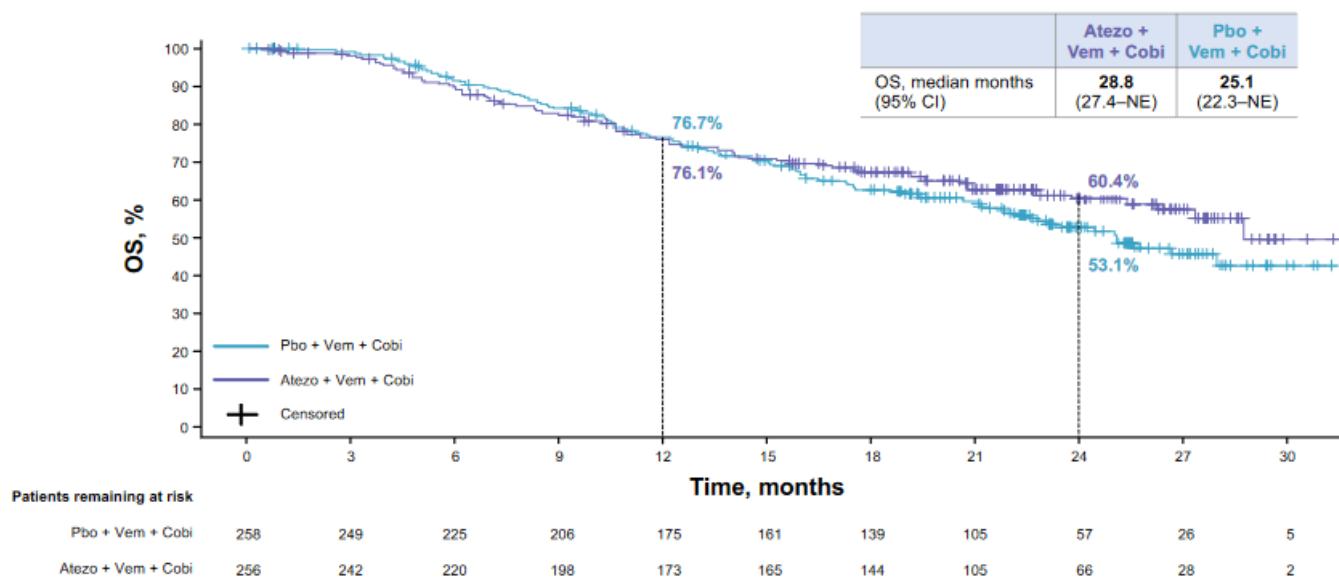
IMspire150: ORRs



IMspire150: Duration of Response

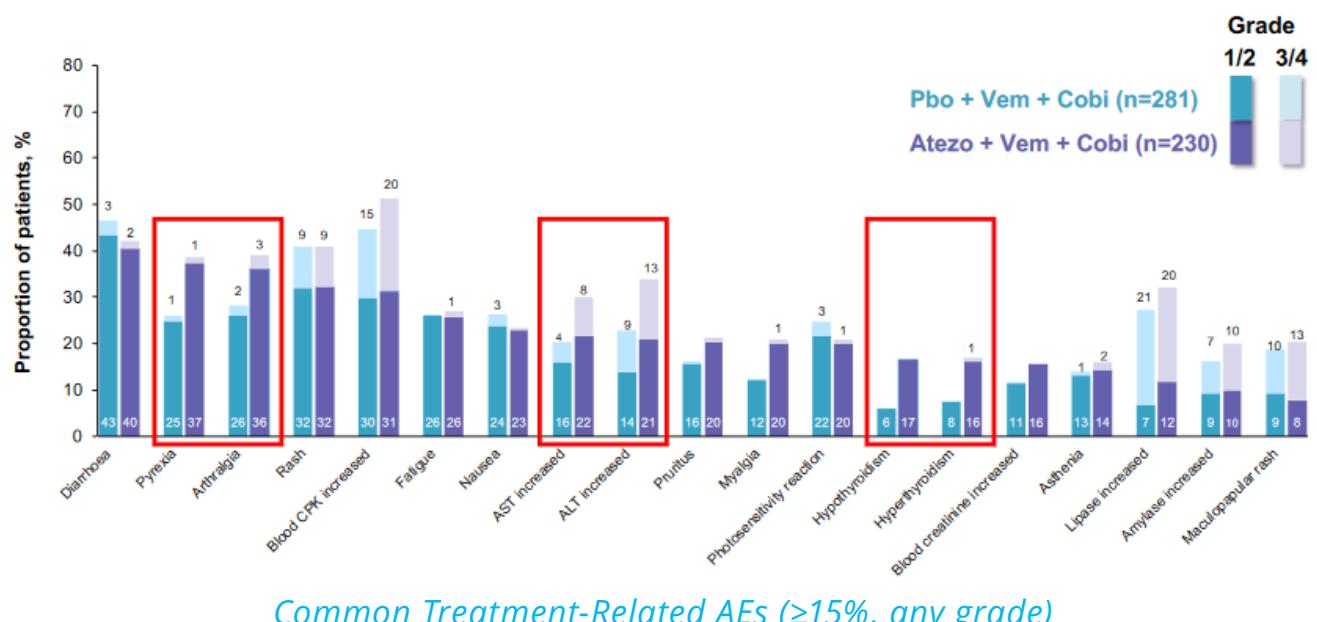
MÓDULO 3 Melanoma metastásico

Un análisis intermedio reveló que la supervivencia general no fue diferente entre los brazos a los 12 meses, pero sí favoreció al brazo de atezolizumab a los 24 meses (60,4 por ciento frente a 53,1 por ciento).



IMspire150: Overall Survival

Los efectos adversos que se sabe están asociados con atezolizumab fueron más frecuentes en el grupo de atezolizumab; no se observaron nuevos efectos adversos. La interrupción del tratamiento y la muerte fueron similares en ambos grupos.



Common Treatment-Related AEs ($\geq 15\%$, any grade)

Juntos, los resultados indican que la combinación de atezolizumab, vemurafenib y cobimetinib puede mejorar la durabilidad de la respuesta y es el primer estudio de triplete en demostrar una supervivencia libre de progresión mejor para pacientes con melanoma avanzado con mutación BRAF sin introducir nuevos problemas de seguridad.

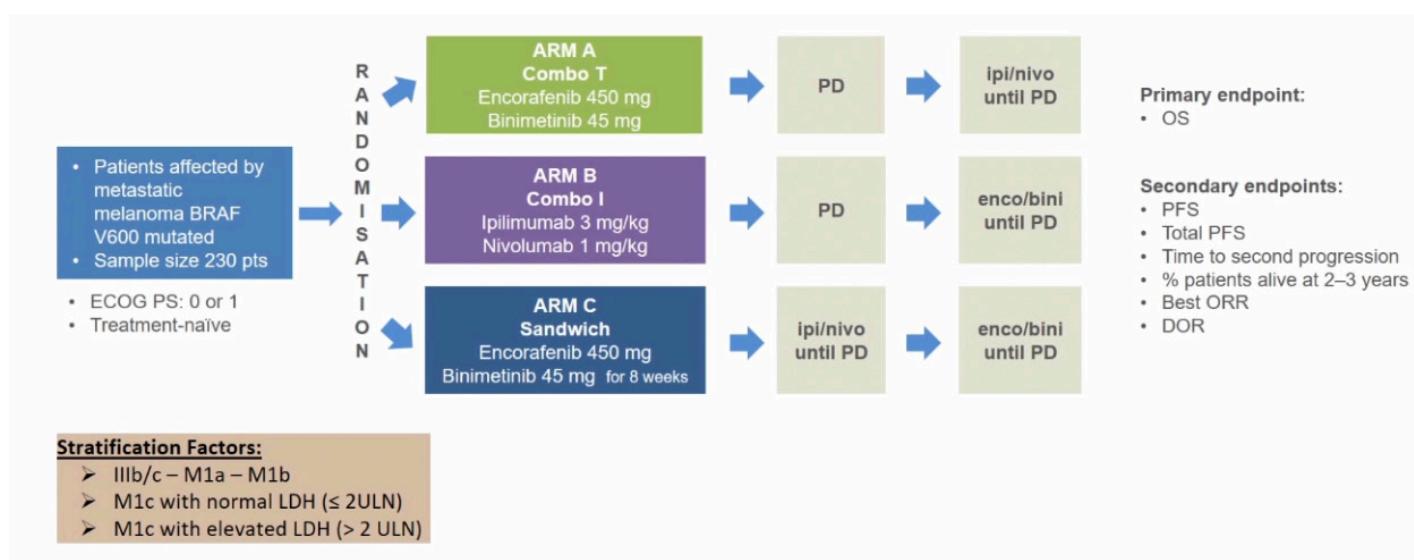
En conclusión, la eficacia del anti-PD-1 spartalizumab o pembrolizumab combinados con el inhibidor de BRAF + el inhibidor de MEK pueden superar la eficacia de la combinación de iBAF + iMEK solos, si bien la toxicidad parece ser alta, pero manejable.

SECUENCIACIÓN COMO OPCIÓN DE TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE PUNTOS DE CONTROL INMUNITARIOS Y TERAPIA DIRIGIDA

El tratamiento con inmunoterapia en la misma población de pacientes presenta beneficios clínicos similares a los que ofrece la terapia dirigida si bien en los estudios de inmunoterapia esta población BRAF mutada no está siempre debidamente representada. Debido al hecho de que los resultados de los estudios aleatorios que comparan estas dos estrategias de tratamiento no se habían presentado, se desconoce la mejor opción de tratamiento de primera y segunda línea en pacientes con melanoma mutante BRAF, aunque existe evidencia de beneficio clínico de la terapia dirigida tras inmunoterapia y viceversa.

El estudio SECOMBIT es un estudio prospectivo de fase II, que incluye a pacientes con melanoma metastásico con mutación BRAFV600, aleatorizados a tres brazos de tratamiento. Con el objetivo

primario de evaluación de la OS. Los objetivos secundarios fueron la PFS total (desde la aleatorización hasta la segunda progresión), porcentaje de PFS a tres años, porcentaje de pacientes vivos a tres años, BORR, DOR, biomarcadores, seguridad y QoL. El presente análisis se realiza con una mediana de seguimiento de 17.5 meses (IQR 10.2-24.3). Este estudio está diseñado de forma no comparativa entre brazos, asumiendo una PFS para TT y para IO de 10 meses, con una hipótesis nula de una mediana de OS de 15 meses (33% de los pacientes vivos a 24 meses) y con hipótesis alternativa de OS de 23 meses (48% de los pacientes vivos a 24 meses). Se calculó al menos 30 pacientes vivos a 24 meses en cada brazo de tratamiento y 10% de pérdidas, se reclutaron 230 pacientes para asegurar un mínimo de 207 pacientes aleatorizados.

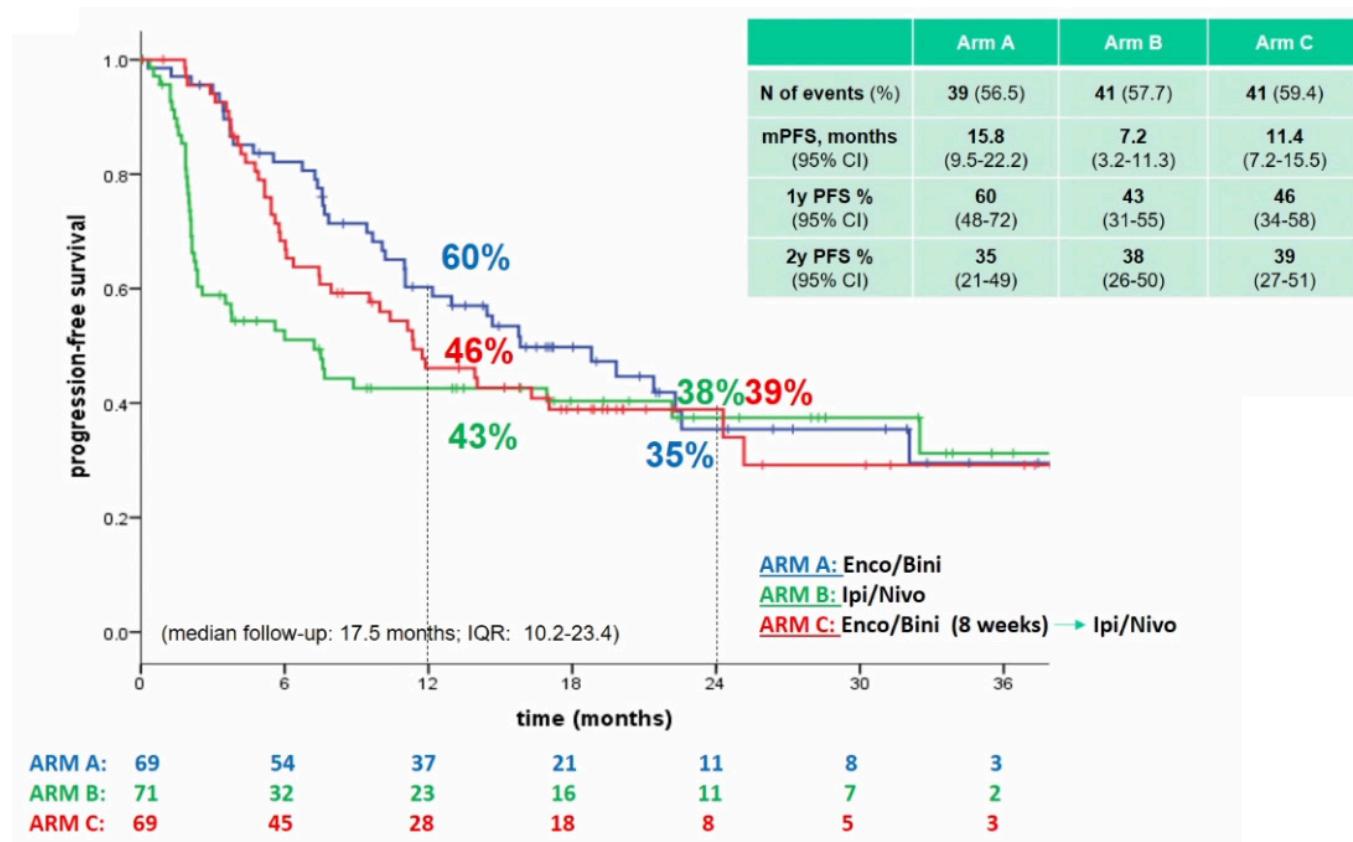


Sequential combo immuno and target therapy (secombit): study design

MÓDULO 3 Melanoma metastásico

Se aleatorizaron 209 pacientes, con mediana de edad de 55 años en brazos A y B y de 51 años en el brazo C, 60% hombres en brazo A y C y 47% de hombres en el brazo B. El ECOS PS de 0 en más del 80% de los pacientes de los tres brazos. Entre el 63 y 52% de los pacientes se encontraban con DHL en límites normales.

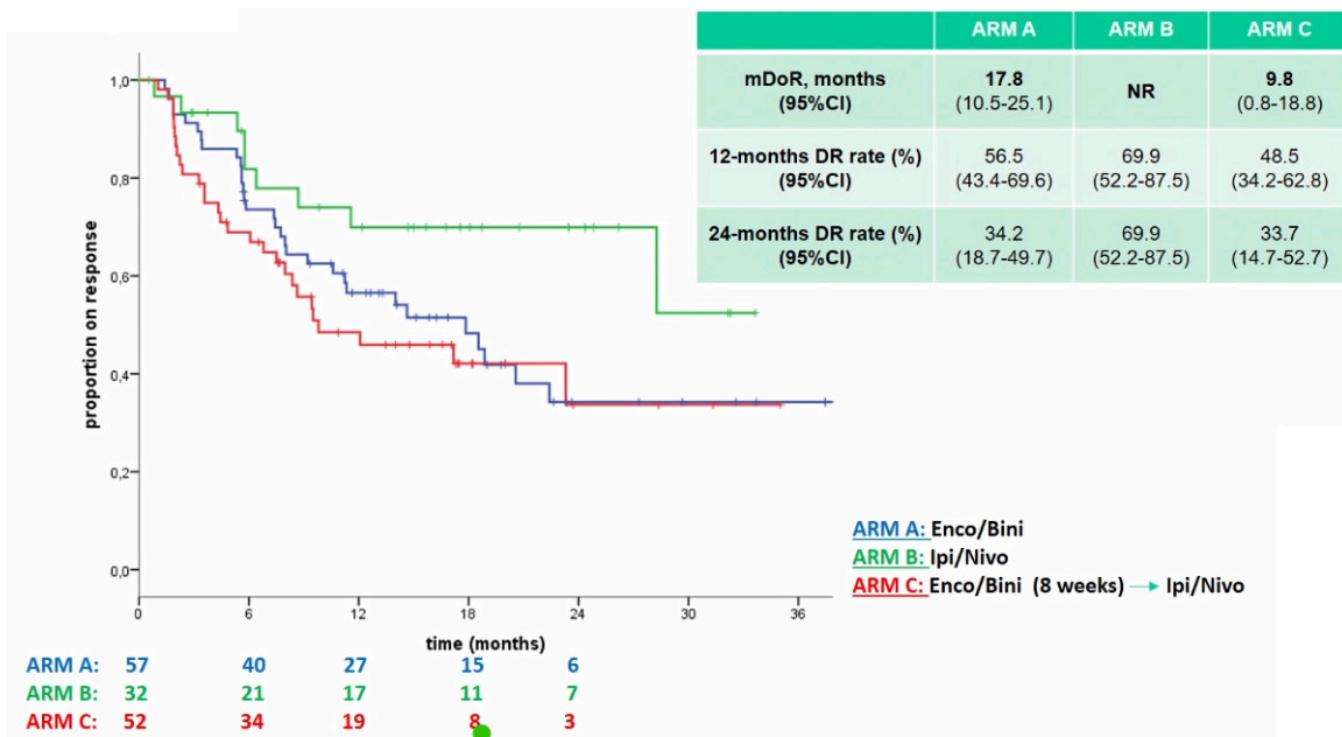
La PFS a los 12 meses fue mejor en los pacientes con TT en primera línea comparativamente con los pacientes con IO, aunque a los dos años no había diferencias porcentuales.



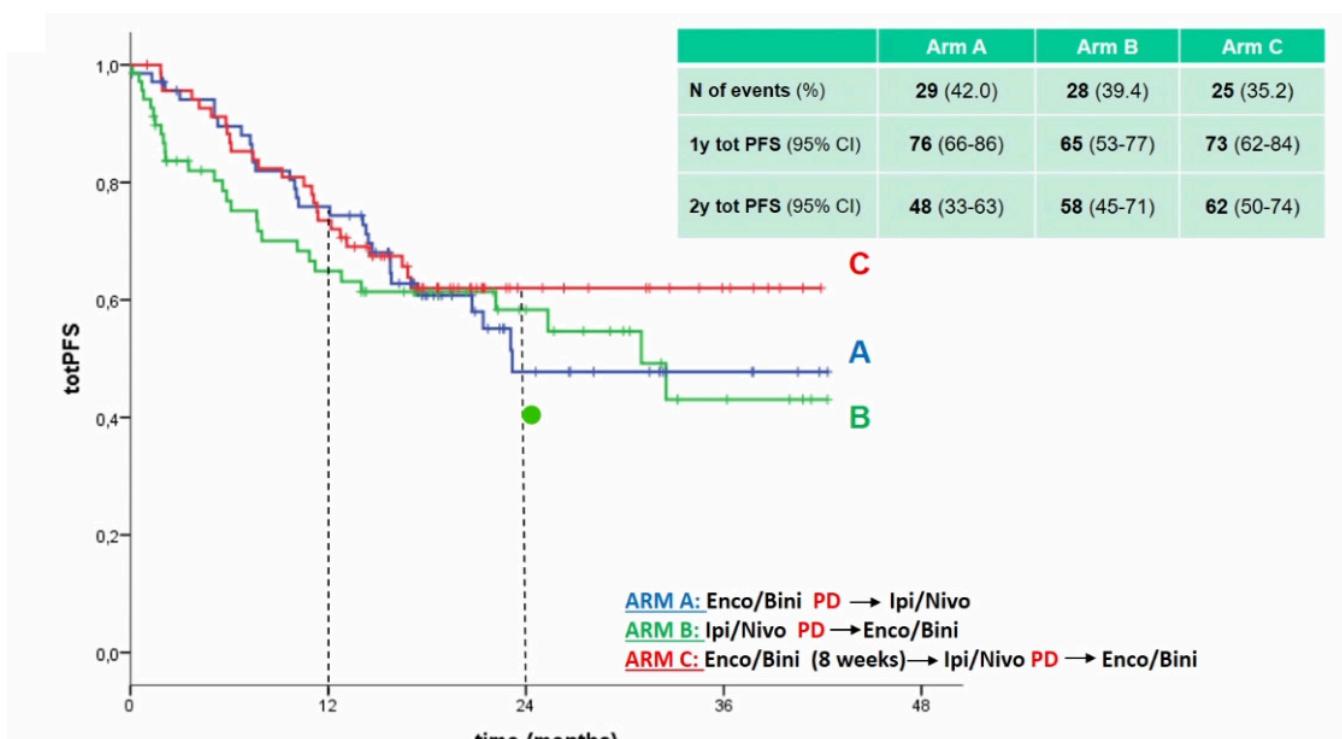
SECOMBIT: Progression Free Survival

Con respecto a la BORR y la DCR estas fueron mayores en los pacientes en los brazos A y C con manejo inicial con TT en comparación con la IO del brazo B. Cabe resaltar una mayor tasa de CR en el brazo C de tratamiento sándwich, hasta el 20% y la mayor tasa de PR se alcanzó en el brazo A de TT con 42%. La IO presentó una menor tasa de CR y PR, en suma 32% y una tasa mayor de progresión 27%. La DOR es consistente con estudios previos, en el brazo B de IO no fue alcanzada y en el brazo A fue consistente a estudios previos, siendo la menor en el brazo C de terapia sándwich.

MÓDULO 3 Melanoma metastásico



La toxicidad reportada mostró una gran cantidad de eventos grado 3-4 en el brazo de IO (73%) en comparación con los brazos A y C de TT, aunque no hubo datos nuevos de toxicidad con respecto a estudios previos. En reporte preliminar del ensayo SECOMBIT, para el total de PFS a dos años destaca que los brazos B y C tienen mayor tasa de PFS en comparación con el brazo A de TT.



SECOMBIT: Total Progression Free Survival - preliminary report

Es necesario un mayor seguimiento de este estudio así como la evidencia de otros ensayos similares en marcha para esclarecer cual es la mejor estrategia de tratamiento para un paciente BRAF mutado en 1^a línea.

3.2.4 Quimioterapia en melanoma metastásico

La quimioterapia ha dejado de ser un tratamiento de primera línea en melanoma avanzado. El papel de la quimioterapia y de la bioquimioterapia tiene que volver a ser definido, ya que los datos actualmente disponibles corresponden a series históricas con tasas de respuesta locoregionales en el entorno del 10% cuando se usan agentes únicos (dacarbazina, fotemustina, temozolamida, vinblastina o carboplatino) y ligeramente superiores cuando se usan programas de combinación con o sin inmunoterapia. No obstante, la baja tasa de respuestas limita el uso de quimioterapia convencional a aquellas situaciones en las que no se ha obtenido respuesta con otros abordajes más activos o bien cuando hay una clara contraindicación mayor para recibir tratamiento con inmunoterapia o terapia dirigida.

Dacarbazina

La dacarbazina se aprobó en 1970 a partir de las tasas de respuesta general. En ensayos de fase III la tasa de respuesta general fue de 10 a 20 % y la RC fue escasa. En ensayos aleatorizados no se ha demostrado efecto en la SG. La dacarbazina no afectó la SG cuando se usó en el grupo de control de los ensayos recientes para el registro de ipilimumab y vemurafenib en pacientes con melanoma metastásico que no se trataron antes.

Temozolomida

En un ensayo de fase III, cuyo criterio principal de valoración fue la SG, se observaron efectos similares para la temozolomida, un alquilante oral, y la dacarbazina intravenosa; sin embargo, el ensayo se diseñó para demostrar la superioridad de la temozolomida, lo que no se logró, y el tamaño de la muestra no fue suficiente para usar las pruebas estadísticas de ausencia de inferioridad.

Fotemustina

Eficacia similar a fotemustina pero con el beneficio de que penetra mejor a nivel de SNC.

Otros agentes

- Paclitaxel
- Cisplatino
- Carboplatino
- Nab-paclitaxel
- Vinblastina

Posibles efectos secundarios de la quimioterapia

Los medicamentos de quimioterapia atacan a las células que se están dividiendo rápidamente, razón por la cual funcionan contra las células cancerosas. Estas células también son susceptibles a ser afectadas por la quimioterapia, lo que puede ocasionar efectos secundarios.

Los efectos secundarios de la quimioterapia dependen del tipo y dosis de los medicamentos administrados, así como de la duración del tiempo que se administran. Estos efectos secundarios pueden incluir:

- Caída del cabello
- Llagas en la boca
- Falta de apetito
- Náusea y vómito
- Diarrea
- Aumento del riesgo de infecciones
- Facilidad para que se formen moretones o surjan sangrados
- Cansancio

Estos efectos secundarios son usualmente temporales y desaparecen después de finalizar el tratamiento.

Definición:

La **inmunoterapia**, bioterapia, terapia biológica, terapia modificadora de la respuesta biológica o terapia MRB, se refiere al conjunto de estrategias de tratamiento para estimular o reponer el sistema inmunitario frente al cáncer, infecciones u otras enfermedades así como para aminorar los efectos secundarios de tratamientos muy agresivos usados contra el cáncer. El objetivo puede ser profiláctico (preventivo) o terapéutico (curativo o de mantenimiento). Dentro de los tratamientos biológicos están los anticuerpos monoclonales las vacunas y los denominados factores de crecimiento.

Terapias dirigidas o terapias dirigidas molecularmente es una de las principales modalidades de tratamiento médico para el cáncer. Como una forma de medicina molecular, es dirigida por bloques de terapia en el crecimiento de las células cancerosas al interferir con moléculas dirigidas específicas necesarias para la carcinogénesis y el crecimiento tumoral, en lugar de simplemente interferir con todas las células que se dividen rápidamente (por ejemplo, con la quimioterapia tradicional).

La **mutación BRAF** es un cambio o alteración genética en el gen BRAF que poseen algunos cánceres, como el melanoma. Este gen se encarga de producir una proteína específica que interviene en la reproducción celular y, por tanto, su mutación afecta a la diseminación y crecimiento de las células en el organismo.

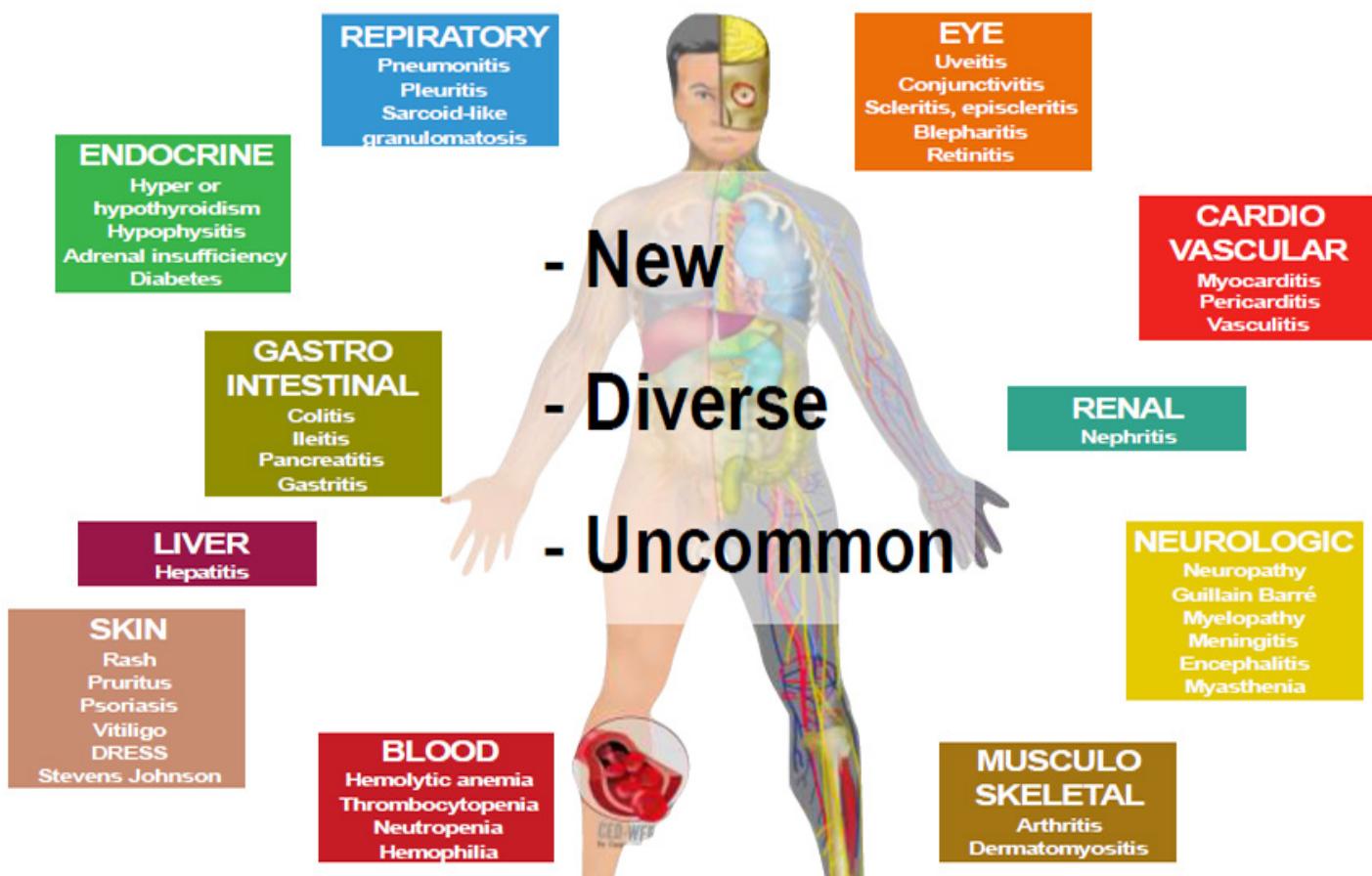
Conclusión:

El melanoma cutáneo, una vez diseminado, es una enfermedad altamente resistente a los tratamientos antineoplásicos convencionales. Sin embargo, a lo largo de estos últimos años hemos presenciado la aprobación de dos grupos de terapias que han cambiado radicalmente el paradigma de esta enfermedad. Aproximadamente el 35-32% de los pacientes con mutaciones de BRAF tratados con terapia dirigida tienen más de 5 años de supervivencia. A su vez, los anticuerpos anti-PD-1 alcanzan una tasa de respuesta de 40% a 50% y tasas de SG a 5 años de 30 a 40% en pacientes con melanoma metastásico, mientras que la combinación de un fármaco anti-PD1 + anti-CTLA4 presentan tasas de supervivencia global superiores el 50% a los 5 años del inicio del tratamiento, incluso en pacientes que han tenido que discontinuar el tratamiento, ampliado así el tiempo libre de tratamiento y la necesidad de 2as líneas de terapia. En ambos casos de tratamiento las respuestas son duraderas y la toxicidad es manejable, siendo tanto la terapia dirigida como la inmunoterapia el tratamiento de elección para los pacientes afectos de melanoma metastásico.

3.3 Manejo de toxicidades por inmunoterapia y terapia dirigida

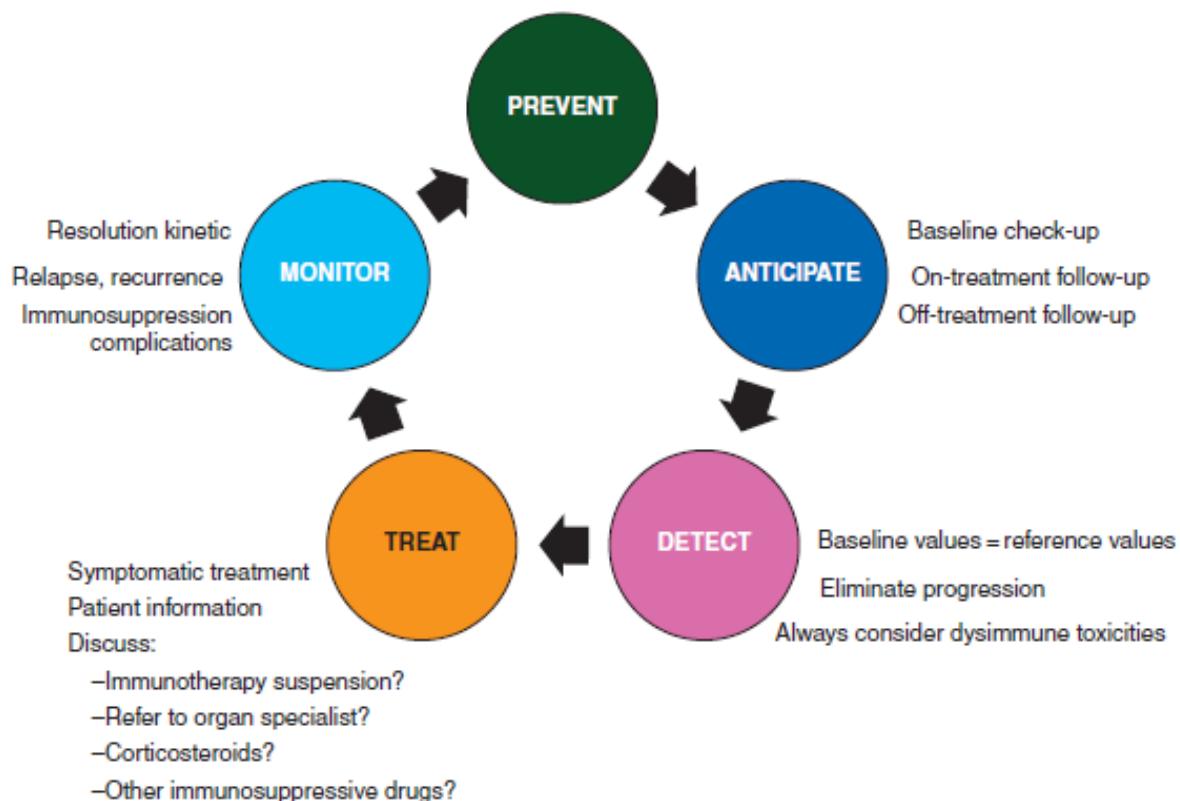
PRINCIPIOS BÁSICOS DE MANEJO DE TOXICIDAD POR INMUNOTERAPIA

Los inhibidores del punto de control inmunitario, tal y como se ha comentado previamente, han demostrado tener un gran beneficio en el tratamiento del melanoma. Su espectro de toxicidad es muy amplio, pudiendo potencialmente afectar cualquier órgano y en algunas ocasiones, varios órganos a la vez.



El tratamiento de los efectos secundarios relacionados con el uso de inmunoterapia requiere varios pasos realizados por un equipo experto y multidisciplinar para poder realizar un abordaje completo de los mismos, desde una prevención, anticipación, detección precoz, tratamiento exhaustivo y multidisciplinar y una monitorización posterior de los mismos.

Know the immune-toxicity spectrum
Identify dysimmunity risk factors
Inform patients and their healthcare providers

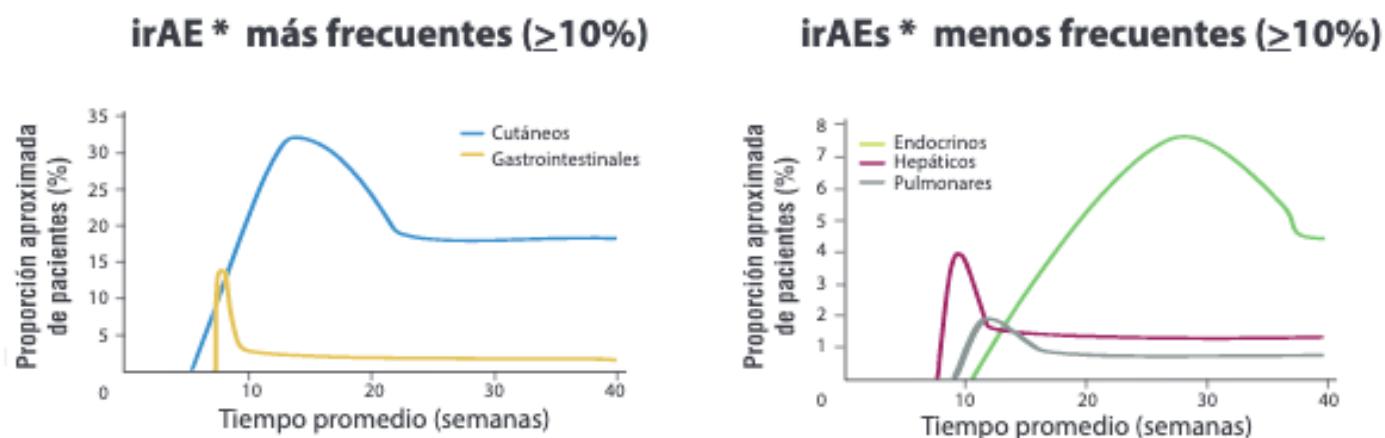


Los efectos secundarios relacionados con el sistema inmunitario derivados de la terapia con inmunoterapia suelen presentarse bastante temprano, principalmente de unas semanas a tres meses después de haber iniciado el tratamiento; sin embargo, la primera aparición de efectos secundarios ha sido registrada desde sólo días después de haber empezado el tratamiento hasta un año después de que el tratamiento hubiera terminado.

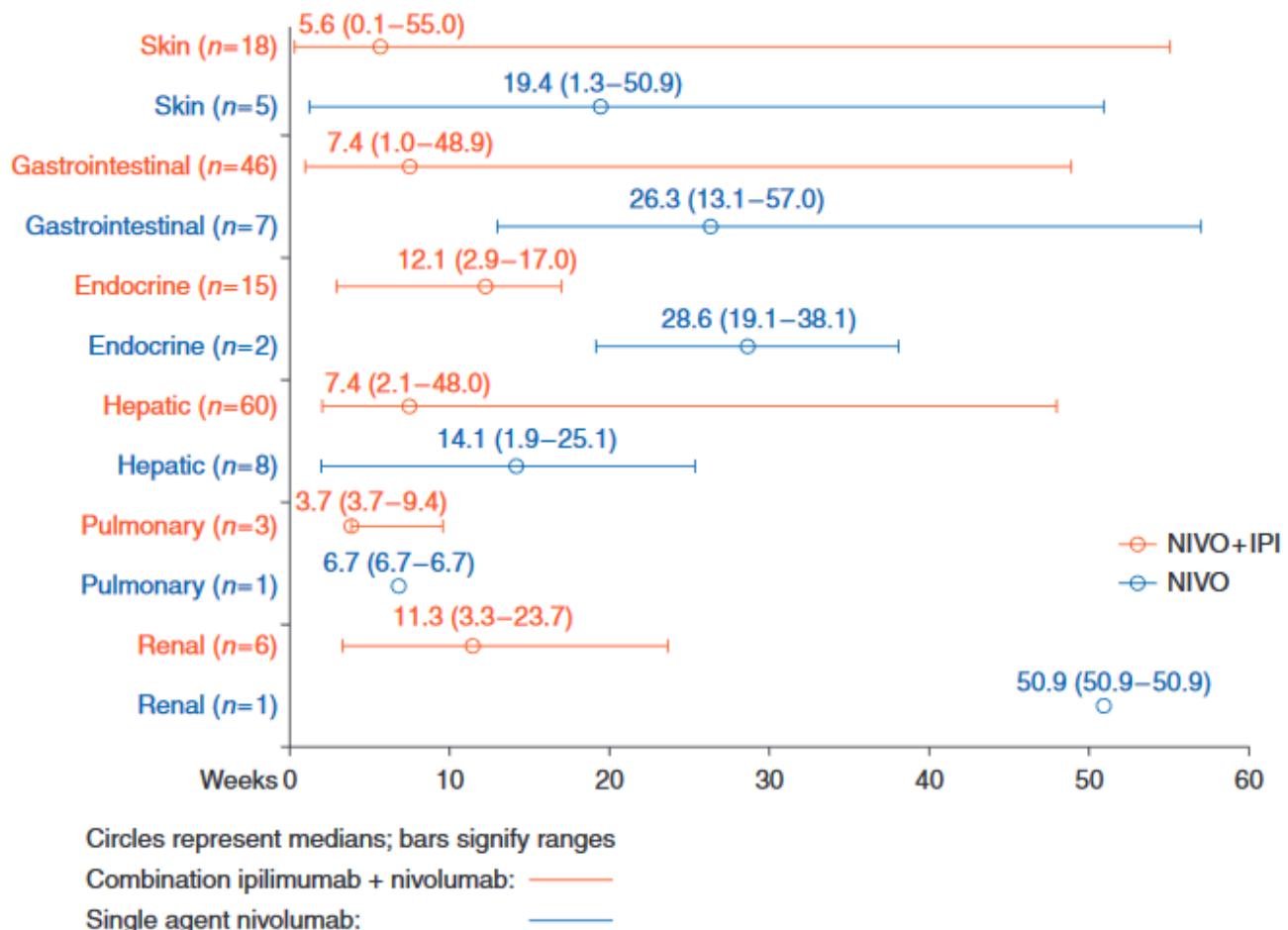
ÓRGANO/OS AFECTADO/OS	INHIBIDORES DE CTLA-4	INHIBIDORES DE PD-1/PD-L1
Piel		
Eruzión cutánea	24%	15%
Comezón	25%–35%	13%–20%
Tracto gastrointestinal		
Diarrea	27%–54%	Muy bajo
Colitis	8%–22%	
Pulmones		
Tos o disnea	Muy bajo	20%–40%
Neumonitis		2%–4%
Hígado	5%–10%	5%–10%
Órganos endocrinos		
Efectos de la tiroídes	1%–5%	5%–10%
Hipofisitis	1%	Muy poco frecuente

MÓDULO 3 Melanoma metastásico

Se cree que la línea temporal de los efectos secundarios relacionados con el sistema inmunitario refleja la evolución de la respuesta inmunitaria del cuerpo al cáncer a medida que es impulsada por la terapia con inhibidores de puntos de control y por la posible hiperactivación de esta respuesta que produce la autoinmunidad.



A su vez, el uso de combinaciones de inmunoterapia precipita en el tiempo la aparición de efectos adversos así como el solapamiento de los mismos:



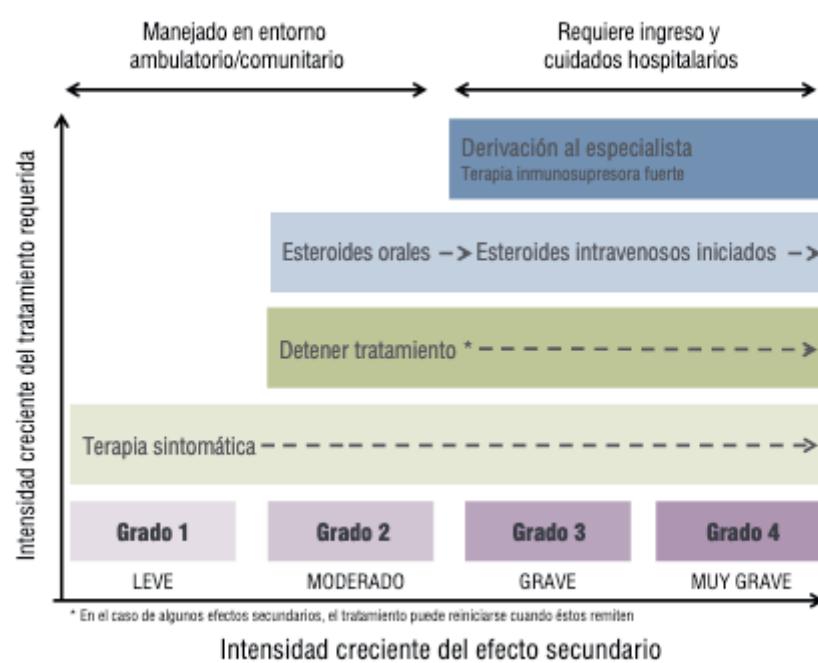
El manejo eficaz de los eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario requiere un reconocimiento temprano, así como de la intervención pronta con esteroides, inmunosupresión y/o estrategias inmunomoduladoras apropiadas para el órgano afectado y la gravedad de la toxicidad. También es esencial educar a los pacientes sobre el potencial y el reconocimiento de estos eventos adversos.

La mayor parte de los eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario asociados con estos fármacos son leves a moderados, pero en ocasiones también se informan eventos adversos graves que ocasionalmente ponen en riesgo la vida. Ante la aparición de los síntomas, inicialmente se deben descartar otras etiologías: infecciosas, isquémicas, post-radioterapia/quimioterapia, progresión de la enfermedad o enfermedad inflamatoria intestinal. Posteriormente, se actuará en función del grado de toxicidad. Los efectos secundarios relacionados con los inhibidores de puntos de control se manejan siguiendo unos principios básicos comunes reflejados en las guías de manejo tanto de la NCCN (ASCO), ESMO y SEOM:

Los casos de Grado 1 (gravedad leve) o Grado 2 (gravedad moderada) por lo general se manejan de forma sintomática, sin interrumpir ni detener el tratamiento de forma permanente.

En los pacientes con síntomas de Grado 2 persistentes puede ser necesario omitir una o más dosis de tratamiento (además de administrar un tratamiento sintomático), hasta que los síntomas hayan mejorado.

Para los pacientes con síntomas de Grado 3 (graves) o Grado 4 (muy graves), el tratamiento suele interrumpirse y es frecuente la derivación a un especialista, por ejemplo, a un dermatólogo para los síntomas cutáneos graves.



MÓDULO 3 Melanoma metastásico

Los corticoesteroides orales o intravenosos u otros medicamentos inmunosupresores se usan para los efectos secundarios graves o persistentes; su uso no parece afectar a la eficacia del tratamiento con inmunoterapia, pero si que se debe tener en cuenta los potenciales efectos colaterales de una inmunosupresión prolongada en el tiempo como son las infecciones oportunistas, debiendo los pacientes recibir un tratamiento profiláctico desde el inicio de la corticoterapia.

El hecho de suspender definitivamente el tratamiento con inmunoterapia no afecta tampoco negativamente a la respuesta del melanoma.

- 68% (81/120), 85% (23/27), and 30% (14/47) of patients who discontinued NIVO+IPI, NIVO, and IPI, respectively, due to drug-related toxicity, experienced a complete or partial response

	NIVO+IPI (N = 120)	NIVO (N = 27)	IPI (N=47)
Median time to response, months (range)	2.8 (1.1–10.3)	2.8 (2.5–9.5)	2.8 (2.6–8.3)
Median duration of response, months (95% CI)^a	13.1 (NA)	NR (5.6–NR)	NR (1.4–NR)
Ongoing response among responders, n/N (%)	56/81 (69)	16/23 (70)	10/14 (71)

^aCensored data (response ongoing)
NA = not applicable; NR = not reached

Response to Treatment in Patients Who Discontinued due to Toxicity

PRINCIPIOS BÁSICOS DE MANEJO DE TOXICIDAD POR TERAPIA DIRIGIDA

La terapia dirigida con iBRAF +/- iMEK también tiene un espectro propio de toxicidad que es completamente diferente al comentado previamente de la inmunoterapia. Si bien los inhibidores de BRAF/MEK muestran pocas diferencias entre ellos en cuanto a eficacia, los perfiles de toxicidad son distintos y esto permite acomodar las terapias a las necesidades del paciente. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia son erupción cutánea, fatiga, artralgias, diarrea y alteración de las enzimas hepáticas.

SISTEMA GASTROINTESTINAL

Signos y síntomas como:
Diarrea
Dolor abdominal
Náuseas
Vómitos

PIEL

Síntomas como:
Prurito
Piel seca
Erupción cutánea/Rash
Fotosensibilidad
Hiperqueratosis
Carcinomas escamosos

SISTEMA CARDIOLÓGICO

Síntomas como:
Disminución de la FEVI
Alargamiento del QTc



SISTEMA OCULAR

Signos y síntomas como:
• Fatiga
• Cefalea
• Visión borrosa

HÍGADO

Signos como:
• Resultados anómalos en las pruebas funcionales hepáticas (ej., AST, ALT o bilirrubina total elevadas)

OTRAS REACCIONES ADVERSAS

• Pirexia
• Artralgias/Mialgias

MÓDULO 3 Melanoma metastásico

De forma diferencial, vemurafenib y cobimetinib se asocian a mayor incidencia de fotosensibilidad, y dabrafenib y trametinib a pirexia. Hay que tener en cuenta la posible interacción entre inhibidores de BRAF y radioterapia, que puede conducir a un incremento significativo de la radiodermitis e incluso de otras toxicidades. Las guías de consenso del grupo ECOG recomiendan suspender el tratamiento 3 días antes y después del tratamiento con radiación en la radioterapia fraccionada convencional, y un día antes y después en la estereotáctica. Los inhibidores de MEK, como grupo farmacológico, son relativamente poco tóxicos y presentan las reacciones

adversas habituales de otras terapias dirigidas, como erupción cutánea, fatiga y diarrea. Dentro de las toxicidades específicas de grupo tenemos la toxicidad ocular. Esta suele ocurrir como retinopatía serosa central pero pueden observarse otras, como la trombosis de la vena retiniana central. Más infrecuentes son el edema periférico, la elevación de creatinfosfocinasa (CPK), el síndrome de cabeza caída y la disfunción ventricular izquierda. Por contra, la asociación de inhibidor de MEK a los inhibidores de BRAF es capaz de reducir las toxicidades cutáneas más graves, especialmente la aparición de carcinomas epidermoides.

	COMBI-d ⁶ DABRA+TRAME		COMBI-v ⁷⁻⁸ DABRA+TRAME		CoBRIM ¹⁰ VEMU+COBI		COLUMBUS ² ENCO+BINI	
	Any Grade	Grade 3/4	Any Grade	Grade 3/4	Any Grade	Grade 3/4	Any Grade	Grade 3/4
Rash	27%	0%	25%	<1%	73%	17%	23%	2%
Hand-Foot-Syndrome	6%	<1%	4% ⁷	0% ⁷	7%	<1%	7%	0%
cuSCC	2%	2%	2%	-	4%	4%	3%	0%
Alopecia	9%	<1%	7%	0%	7%	<1%	14%	0%
Arthralgia	26%	<1%	28%	<1%	38%	3%	26%	1%
Nausea	36%	<1%	37%	<1%	43%	1%	42%	2%
Pyrexia	59%	7%	57%	5%	29%	1%	19%	4%
Diarrhea	31%	1%	36%	<1%	61%	7%	37%	3%
LVEF Reduction	8%	2%	8% ⁷	4% ⁷	12%	2%	8%	2%
Blurred Vision	2%	0%	-	-	11%	0%	16%	0%
Retinopathy	2%	<1%	<1% ⁷	0% ⁷	27%	3%	20%	3%
Headache	34%	<1%	33%	1%	-	-	22%	2%
LFT ↑↑	26%	5%	25% ⁷	4% ⁷	50%	20%	14%	7%
Photosensitivity	3%	0%	4%	0%	34%	3%	5%	1%

Perfil de toxicidad y tasa de discontinuación

MÓDULO 3 Melanoma metastásico

Durante el tratamiento con inhibidores de BRAF/MEK el paciente debe ser visto mensualmente con una analítica completa que incluya los parámetros susceptibles de alterarse. La visita dermatológica debe ser mensual los primeros meses del tratamiento ya que es en éstos donde se concentran las toxicidades cutáneas, pudiéndose espaciar los controles posteriormente.

La mayoría de los efectos adversos aparecen en los 3 primeros meses del inicio del tratamiento con terapia dirigida. Estos efectos adversos son manejables con reducción de dosis de alguno de los dos fármacos o ambos y responden correctamente al manejo médico ambulatorio. La mediana de tiempo de resolución de los efectos adversos es < 3 meses en la mayoría de los casos, excepto para reducción del valor de LVEF. La discontinuación por toxicidad en terapia dirigida es infrecuente.

	COMBI-d ⁵⁻⁶ D+T N=211	COMBI-v ⁸ D+T N=352	CoBRIM ¹⁰ C+V N=247	COLUMBUS ¹⁻³ ENCO+BINI n=192
At least 1 AE	97%	99%	99%	98%
At least one G3/4 AE	48%	58%	60%	58%
SAEs	45%	NR	37%	34%
AE → Treatment Discontinuation	14%	16%	14%	15%

Ejemplo:

A continuación, se muestran dos ejemplos de cómo se gradúan los efectos secundarios frecuentes con el tratamiento con immunoterapia:

Erupción cutánea

- **Grado 1** erupción en la piel que cubre menos del 10% de la superficie corporal con o sin síntomas.
- **Grado 2** erupción en la piel que cubre del 10% al 30% de la superficie corporal, con o sin síntomas, afectando a la capacidad del paciente de llevar una vida normal.
- **Grado 3** erupción en la piel que cubre más del 30% de la superficie corporal, con o sin síntomas, afectando a la capacidad del paciente de cuidar de sí mismo.
- **Grado 4** erupción en la piel que cubre más del 30% de la superficie corporal con infección u otras complicaciones que requieren el ingreso en la unidad de cuidados intensivos del hospital.

Diarrea

- **Grado 1** menos de tres deposiciones líquidas por día más que antes del comienzo del tratamiento, el paciente se siente bien.
- **Grado 2** entre cuatro y seis deposiciones líquidas por día más que antes del comienzo del tratamiento, o dolor abdominal, o sangre en las heces, o náuseas o síntomas nocturnos.
- **Grado 3/4** más de 6 deposiciones líquidas por día más que antes del comienzo del tratamiento, o síntomas que se presentan dentro de la hora siguiente a haber comido; también se aplica a los pacientes con frecuencia de deposiciones de grado 1 o 2 que también tengan otros síntomas tales como deshidratación, fiebre o una frecuencia cardíaca rápida.

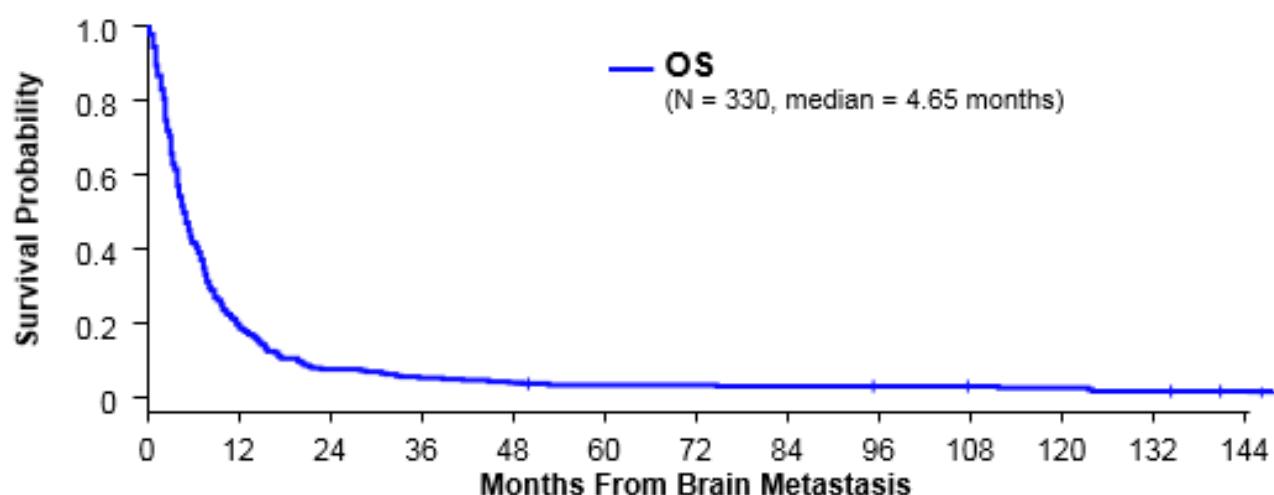
Conclusión:

El abordaje de las toxicidades tanto por inmunoterapia como por terapia dirigida requieren un amplio conocimiento del espectro de las mismas, una identificación temprana y un equipo multidisciplinar para el manejo de las mismas, siguiendo para su abordaje las diferentes guías de manejo disponibles tanto para su clasificación en función de la gravedad como los algoritmos de manejo y tratamiento. La monitorización posterior de las mismas es necesario, sobretodo en los efectos secundarios por inmunoterapia.

3.4 Metástasis cerebrales

METÁSTASIS CEREBRALES EN MELANOMA

Se estima que entre el 10 y el 13% de los que se presentan con enfermedad regional (estadio III de la AJCC) y hasta el 30% de los estadios IV desarrollarán esta afectación en menos de 2 años desde el diagnóstico. En las autopsias, se encuentran metástasis cerebrales en entre el 55 y el 75% de los casos, por lo tanto, las metástasis cerebrales son una complicación frecuente del melanoma avanzado. Históricamente las metástasis cerebrales han sido criterio de exclusión de la mayoría de ensayos clínicos y presentan una pobre penetrancia farmacológica a través de barrera hematoencefálica a la quimioterapia convencional; por todo ello, es una complicación que se asocia a una pobre supervivencia.



Los factores asociados con mayor riesgo de metástasis son:

Sexo masculino.

Afectación de >3 ganglios al diagnóstico o en la recaída.

Edad >60 años.

Metástasis viscerales al diagnóstico.

Melanoma de mucosas, o cutáneos de tronco, cabeza y cuello o cuero cabelludo.

Elevación de LDH.

Lesiones primarias ulceradas.

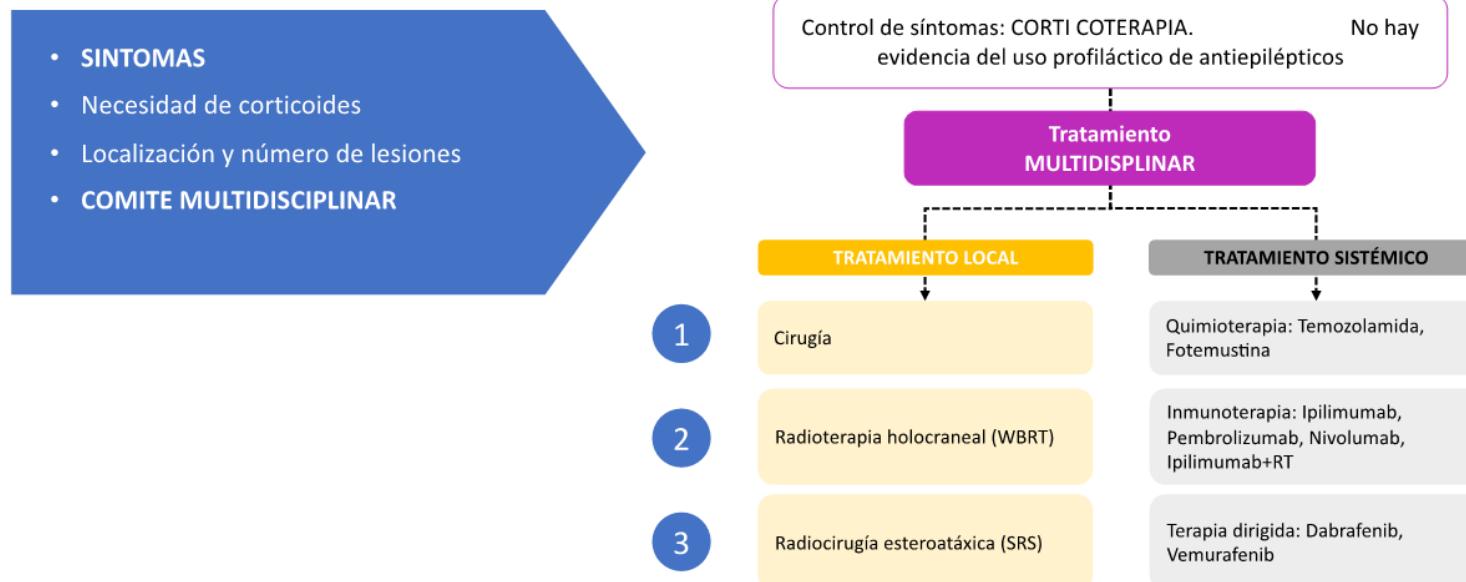
Mutación BRAF, NRAS y PTEN.

Melanoma lentiginoso acral o nodular.

Las metástasis cerebrales ocurren típicamente de 2 a 4 años después del diagnóstico de melanoma primario. En el momento del diagnóstico se deben descartar otras afecciones como tumores cerebrales primarios, procesos infecciosos y efectos del tratamiento (p. Ej., Necrosis por radiación). Los estudios de imágenes brindan información sobre el tamaño, el número, la ubicación y el impacto en las estructuras cercanas; sin embargo, puede ser necesaria una biopsia para el diagnóstico definitivo.

El cribado obligatorio por imágenes ha aumentado el diagnóstico de metástasis asintomáticas, siendo la resonancia magnética con contraste es el procedimiento de imagen preferido para el diagnóstico de metástasis cerebrales. La tomografía computarizada o la PET se prefieren en pacientes con contraindicación para la resonancia magnética.

Un modelo de abordaje de las metástasis cerebrales en melanoma podría ser el siguiente:



TRATAMIENTO DE LAS METÁSTASIS CEREBRALES EN MELANOMA

El tratamiento convencional previa a la aparición de nuevas terapias era la irradiación de todo el contenido cerebral (holocraneal), con mejoría de la sintomatología entre el 50 y el 70% de los casos tratados. No parece evidenciarse una mejor respuesta al utilizar dosis elevadas por fracción (hipofraccionamiento-

to), y debido a la sensibilidad del tejido nervioso a altas dosis de radioterapia se prefiere el fraccionamiento más convencional (10 fracciones de 3 Gy por fracción). De todas formas, la sobrevida con la radioterapia holocraneal no sobrepasa los 5 meses por término medio.

En pacientes con un buen estado funcional (ECOG 0-1; Karnofsky 0/> 70%) y con metástasis únicas la radiocirugía puede ser el único tratamiento. En el subgrupo de pacientes con un máximo de tres lesiones menores de 3 cm se emplea radiocirugía o radioterapia estereotáxica fraccionada junto a radioterapia holocraneal, siempre con el melanoma extracerebral controlado. La mayoría de pacientes muestran una mejoría en la supervivencia global, que alcanza una media de 10-14 meses (el doble de lo conseguido con irradiación holocraneal exclusiva) y una mejoría del estado funcional y de la calidad de vida. En metástasis únicas, la radiocirugía muestra un control entre el 85 y el 94%, y en caso de varias metástasis, la eficacia está re-

lacionada con el número y la extensión. Si el volumen tumoral metastásico es grande, no se debe administrar radiocirugía, pues la reacción de edema puede comprometer la propia vida.

Inmunoterapia

Existe evidencia de los posibles beneficios de la inmunoterapia en pacientes afectos de melanoma con metástasis cerebrales si bien la mayor evidencia y el beneficio más relevante se obtiene con la combinación de un anti-CTLA4 + anti-PD1 especialmente en aquellos pacientes con metástasis cerebrales asintomáticas.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain

Hussein A. Tawbi, M.D., Ph.D., Peter A. Forsyth, M.D., Alain Algazi, M.D., Omid Hamid, M.D., F. Stephen Hodi, M.D., Stergios J. Moschos, M.D., Nikhil I. Khushalani, M.D., Karl Lewis, M.D., Christopher D. Lao, M.D., M.P.H., Michael A. Postow, M.D., Michael B. Atkins, M.D., Marc S. Ernstoff, M.D., David A. Reardon, M.D., Igor Puzanov, M.D., Ragini R. Kudchadkar, M.D., Reena P. Thomas, M.D., Ph.D., Ahmad Tarhini, M.D., Ph.D., Anna C. Pavlick, D.O., Joel Jiang, Ph.D., Alexandre Avila, M.D., Ph.D., Sheena Demelo, M.D., and Kim Margolin, M.D.

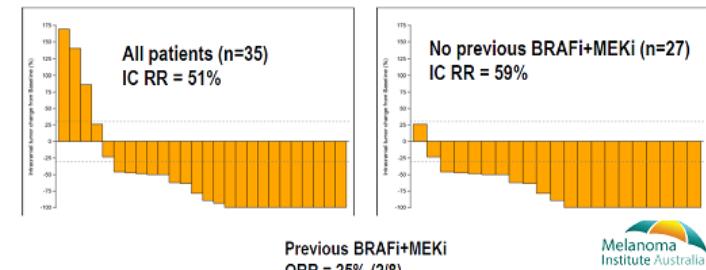
Response to treatment – Asymptomatic patients

	Patients (n = 101)		
	Intracranial	Extracranial	Global
Best overall response, n (%)			
Complete response	29 (29)	11 (11)	11 (11)
Partial response	26 (26)	38 (38)	40 (40)
Stable disease ≥ 6 months	4 (4)	6 (6)	4 (4)
Progressive disease	27 (27)	16 (16)	28 (28)
Not evaluable	15 (15)	30 (30)*	18 (18)
Death prior to first on-study assessment	3 (3)	3 (3)	2 (2)
Early discontinuation due to toxicity	0 (0)	1 (1)	1 (1)
Stable disease < 6 months	8 (8)	15 (15)	10 (10)
Other	4 (4)	11 (11)	5 (5)
ORR, n/N (%) (95% CI)	55/101 (54) (44-64)	49/101 (49) (38-59)	51/101 (51) (40-61)
CBR*, n/N % (95% CI)	59/101 (58) (48-68)	55/101 (54) (44-64)	55/101 (54) (44-64)

Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study



Cohort A: Nivolumab + Ipilimumab (Intracranial response)



Tawbi, et al. N Engl J Med 2018; 379:8; Tawbi, et al. Presented at ASCO 2019. Long, et al. Lancet Oncol 2018; 18:30138-6; Long, et al. Presented at ESMO 2019.

MÓDULO 3 Melanoma metastásico

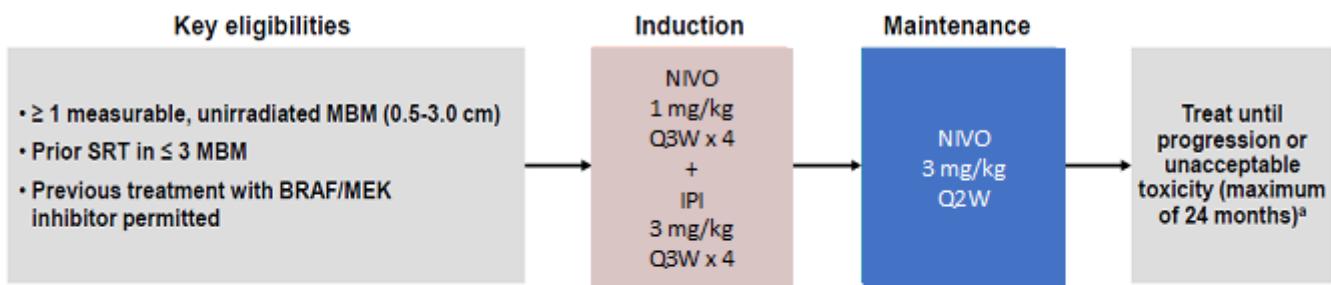
En el estudio fase II CHECKMATE-204, los pacientes con ≥ 1 MBM no irradiada medible de 0,5 a 3,0 cm se inscribieron en dos cohortes:

1

Aquellos sin síntomas neurológicos o con Rx de esteroides (asintomáticos; cohorte A).

2

Aquellos con síntomas neurológicos, estuvieran o no recibiendo esteroides Rx (sintomáticos; cohorte B). En ambas cohortes, los pacientes recibieron NIVO 1 mg / kg + IPI 3 mg / kg Q3W \times 4, luego NIVO 3 mg / kg Q2W hasta progresión o toxicidad. El criterio de valoración principal fue la tasa de beneficio clínico intracraneal (CBR; proporción de pacientes con respuesta completa [RC] + respuesta parcial [RP] + enfermedad estable [DE] ≥ 6 meses). A partir de la fecha límite clínica del 1 de mayo de 2018, todos los pacientes tratados (101 en la cohorte A y 18 en la cohorte B) habían sido seguidos durante ~ 6 meses o más.

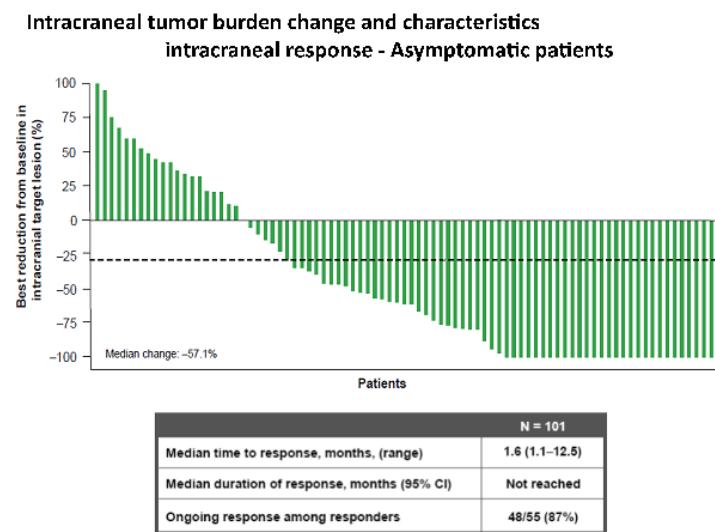
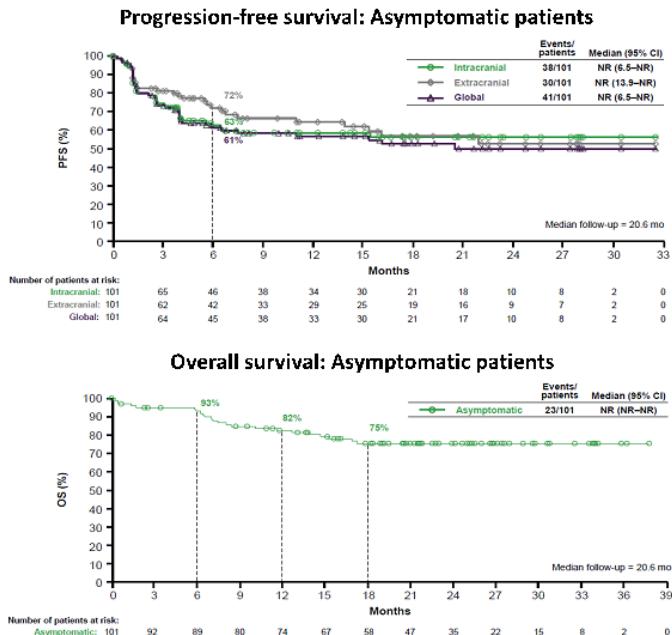


- Original planned enrollment of 110 asymptomatic patients
- Primary endpoint:** Intracranial clinical benefit rate (complete response + partial response + stable disease ≥ 6 months) using modified RECIST v1.1
- Secondary endpoint:** Intracranial and extracranial (systemic) progression-free survival, extracranial and global clinical benefit rate (defined as above), overall survival, safety

[CA209-204: Study design and endpoints](#)

MÓDULO 3 Melanoma metastásico

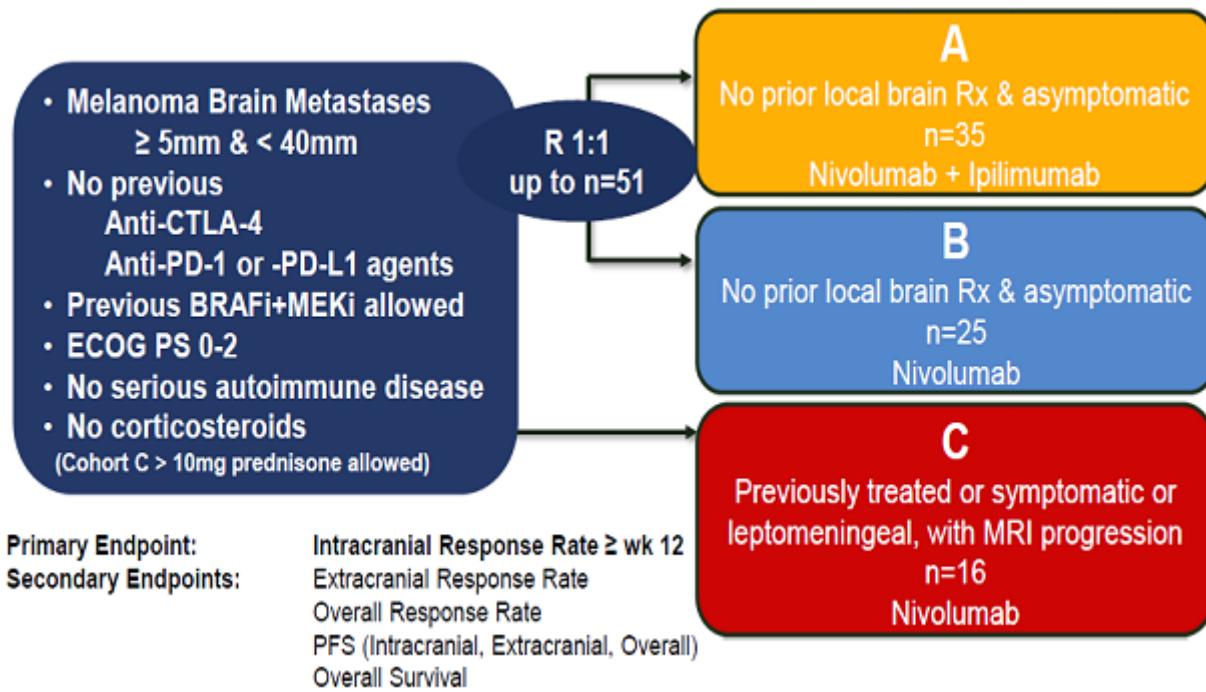
En la cohorte A (mediana de seguimiento de 20,6 meses), la ORR fue del 54% en los pacientes afectos de metástasis cerebrales asintomáticas. Se objetivan a su vez que esta alta tasa de respuestas intracraneales es duradera, lo que respalda el uso NIVO + IPI como tratamiento de primera línea en esta población.



En la cohorte B, los pacientes recibieron una mediana de 1 dosis de NIVO + IPI y 2 de 18 pacientes (11%) recibieron las 4 dosis. Con una mediana de seguimiento de 5,2 meses en la cohorte B, la tasa de respuesta objetiva intracraneal fue del 16,7% y la CBR fue del 22,2%. Se produjeron acontecimientos adversos de grado 3/4 en el 54,5% de los pacientes de la cohorte A y en el 55,6% de los pacientes de la cohorte B (6,9% y 16,7% en el sistema nervioso, respectivamente), con una muerte relacionada con el tratamiento en la cohorte A (miocarditis relacionada).

En el estudio fase II ABC, los pacientes con metástasis cerebrales asintomáticos sin terapia cerebral local previa se asignaron aleatoriamente a la cohorte A (nivo 1 mg / kg + ipi 3 mg / kg, Q3Wx4, luego nivo 3 mg / kg Q2W) o cohorte B

(nivo 3 mg / kg Q2W). La cohorte C (nivo 3 mg / kg Q2W) tenía metástasis cerebrales i) que fracasó en la terapia local, ii) con síntomas neurológicos y / o iii) con enfermedad leptomeníngea. Se permitió un tratamiento con un inhibidor de BRAF previo (BRAFi) en pacientes BRAF mutados. El criterio de valoración principal fue la mejor respuesta intracraneal (ICR) \geq semana12. Los criterios de valoración secundarios fueron la mejor respuesta extracraneal (ECR), la mejor respuesta general, IC PFS, EC PFS, PFS general, SG y seguridad.



Se incluyeron 76 pacientes (mediana de seguimiento de 34 meses); mediana de edad 59 años, 78% hombres. Para las cohortes A, B y C: LDH elevada 51%, 58% y 19%; V600 BRAF 54%, 56% y 81%; BRAFi anterior 23%, 24%, 75%. La ICR / ECR en A, B y C fueron 51% / 57%, 20% / 29% y 6% / 25%, respectivamente, con ICR completa en 26%, 16% y 0%. La SLP de IC a 12 y 24 meses fue la cohorte A: 49% y 49%, B: 20% y 15% y C: 6% y 6%, y la SG a 12 y 24 meses fue A: 63% y 63%, B: 60% y 51% y C: 31% y 19%.

Best intracranial RECIST response

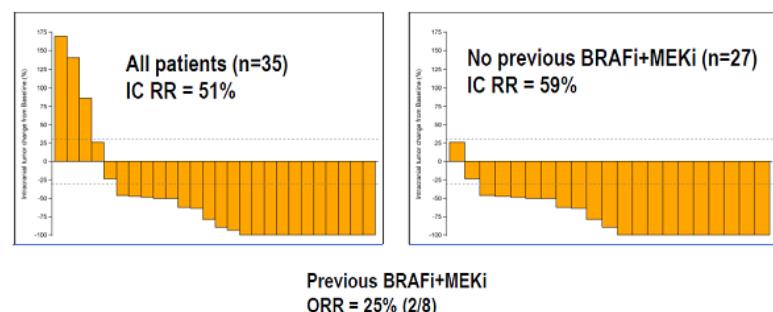
	A: Nivo+Ipi N=35	B: Nivo N=25	C: Nivo* N=16
Intracranial Response, n (%)	18 (51%)	5 (20%)	1 (6%)
CR	9 (26%)	4 (16%)	0 (0%)
PR	9 (26%)	1 (4%)	1 (6%)
SD	2 (6%)	0 (0%)	2 (13%)
PD	14 (40%)	19 (76%)	13 (81%)
NE*	1 (3%)	1 (4%)	0 (0%)

* Median duration of intracranial response not reached in any arm

Current data

- Data cut 30th March 2019
- All 76 patients enrolled with follow up; min 21.5 months, max 49.5 months
- Median follow-up 34 months (IQR 24 – 42 months)

Cohort A: Nivolumab + Ipilimumab Intracranial response



Best intracranial RECIST response:

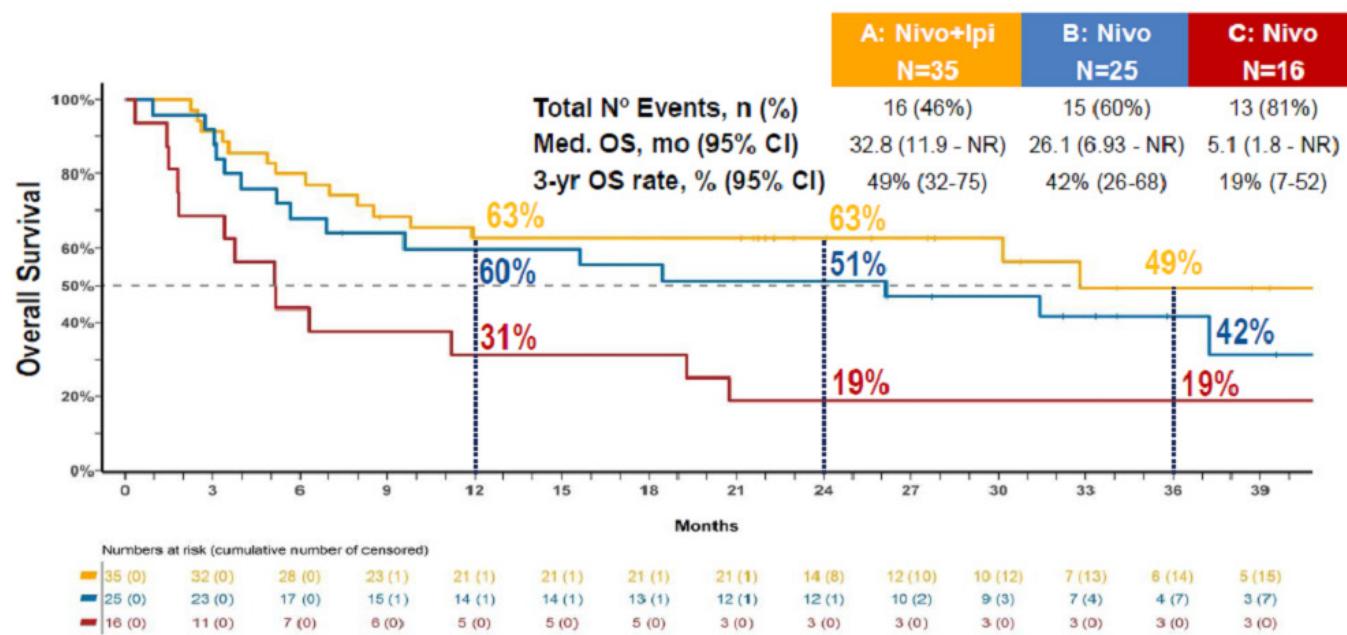
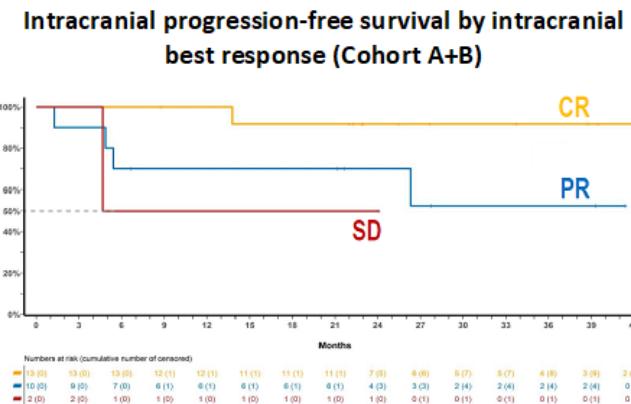
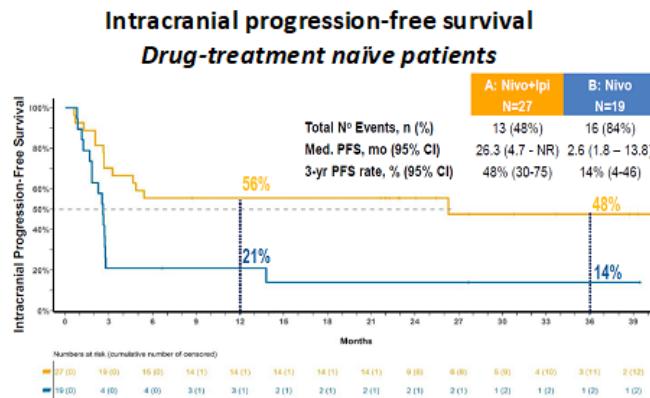
Drug treatment naïve patients

	A: Nivo+Ipi N=27	B: Nivo N=19
Intracranial Response, n (%)	16 (59%)	4 (21%)
CR	8 (30%)	3 (16%)
PR	8 (30%)	1 (5%)
SD	2 (7%)	0 (0%)
PD	8 (30%)	14 (74%)
NE*	1 (4%)	1 (5%)

* Median duration of intracranial response not reached in any arm

MÓDULO 3 Melanoma metastásico

La ICR y la PFS con IC a 24 meses en la cohorte A sin tratamiento farmacológico ($n = 27$) fueron del 59% y 56%, respectivamente. La toxicidad de los efectos adversos gd 3/4 relacionados con el tratamiento en A, B y C fue del 54%, 20% y 13%, respectivamente. No hubo muertes relacionadas con el tratamiento. La calidad de vida se evaluó mediante los cuestionarios EQ-5D-5L, QOL C30 y BM-20.



Overall survival

Terapia dirigida

Cabe destacar también la evidencia que presenta la combinación de iBRAF + iMEK en pacientes con enfermedad cerebral, sobretodo con la combinación de dabrafenib + trametinib en el ensayo clínico COMBI-MB. Este estudio de fase 2 multicéntrico, multcohorte y abierto, evaluó el uso de dabrafenib oral (150 mg dos veces al día) más trametinib oral (2 mg una vez al día) en cuatro cohortes de pacientes con metástasis cerebrales de melanoma inscritos en 32 hospitales e instituciones de Europa, Norteamérica y Australia:

A

Metástasis cerebrales de melanoma asintomático con BRAF V600E positivo, sin terapia cerebral local previa, y un estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 o 1.

C

BRAF V600D / K / R-positivo, metástasis cerebrales de melanoma asintomático, con o sin terapia cerebral local previa, y un estado funcional ECOG de 0 o 1.

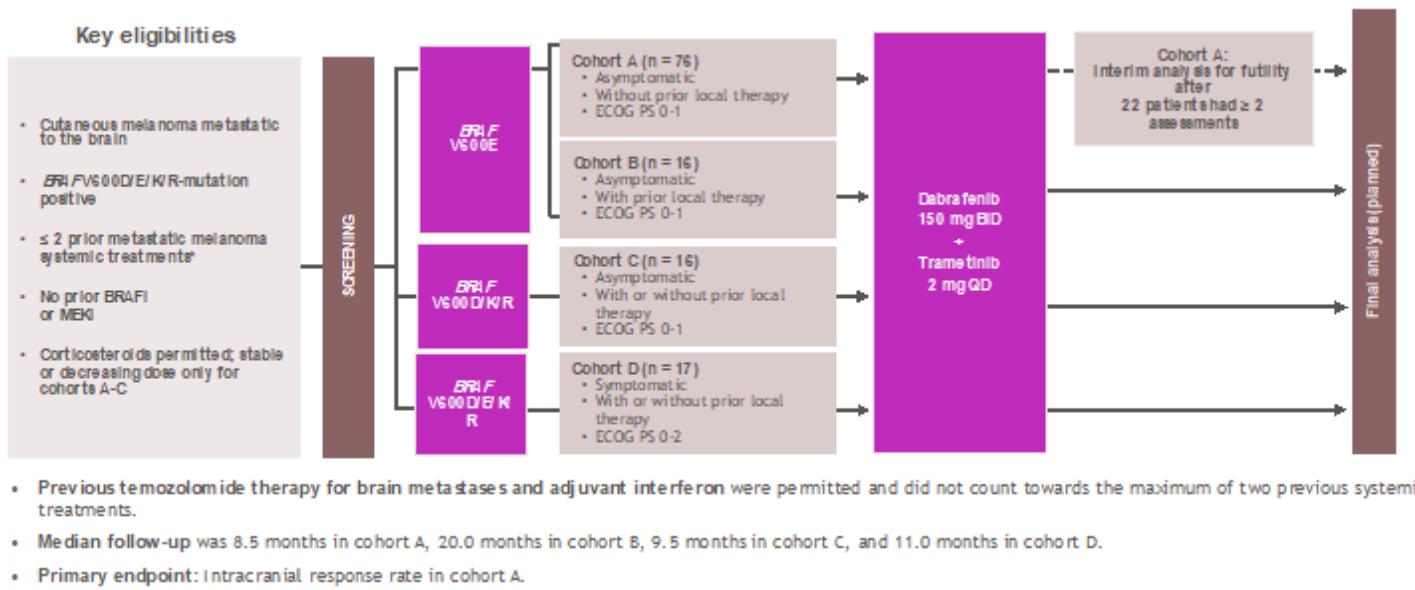
B

BRAF V600E positivo, metástasis cerebrales de melanoma asintomático, con terapia cerebral local previa, y un estado funcional ECOG de 0 o 1.

D

BRAF V600D / E / K / R positivo, metástasis cerebrales de melanoma sintomático, con o sin terapia cerebral local previa, y un estado funcional ECOG de 0, 1 o 2.

El criterio principal de valoración fue la respuesta intracraneal evaluada por el investigador en la cohorte A en la población de todos los pacientes tratados. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la respuesta intracraneal en las cohortes B, C y D.

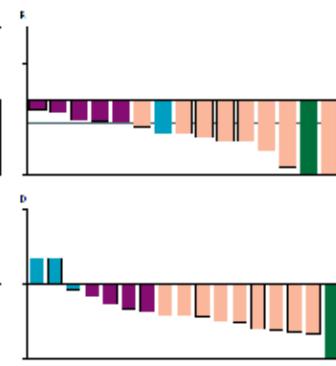


COMBI-MB

MÓDULO 3 Melanoma metastásico

Después de una mediana de seguimiento de 8,5 meses (IQR 5 · 5-14 · 0), 44 (58%; IC del 95%: 46-69) de 76 pacientes de la cohorte A lograron una respuesta intracranal. La respuesta intracraneal mediante la evaluación del investigador también se logró en nueve (56%; IC del 95%: 30-80) de 16 pacientes en la cohorte B, siete (44%; 20-70) de 16 pacientes en la cohorte C y diez (59%; 33-82) de 17 pacientes en la cohorte D.

Adverse event	Cohort A (n=76)	Cohort B (n=16)	Cohort C (n=16)	Cohort D (n=17)
Intracranial responses				
Intracranial response (CR+PR)	44 (58%; 46-69)	9 (56%; 30-80)	7 (44%; 20-70)	10 (59%; 33-82)
Intracranial disease control (CR+PR+SD)	59 (78%)	14 (88%)	12 (75%)	14 (82%)
Intracranial CR	3 (4%)	1 (6%)	0	1 (6%)
Intracranial PR	41 (54%)	8 (50%)	7 (44%)	9 (53%)
Intracranial SD	15 (20%)	5 (31%)	5 (31%)	4 (24%)
Intracranial PD	14 (18%)	1 (6%)	4 (25%)	3 (18%)
Not evaluable	3 (4%)	1 (6%)	0	0
Intracranial duration of response				
Events	29/44 (66%)	6/9 (67%)	4/7 (57%)	8/10 (80%)
Median (95% CI; months)	6.5 (4.9-10.3)	7.3 (3.6-12.6)	8.3 (1.3-15.0)	4.5 (2.8-5.9)
Response at 6 months	63% (45-76)	73% (28-93)	67% (19-90)	13% (1-43)



Confirmed maximum reduction in intracranial target lesion in cohort A (A), cohort B (B), cohort C (C), and cohort D (D). Grey lines at 20% represent threshold of progression and grey lines at -30% represent threshold of partial response.

Three patients in cohort A were not assessable for intracranial response, one patient in cohort B was not assessable for intracranial response, one patient in cohort C was regarded as not assessable for intracranial response at the first visit and was, therefore, not included in the calculations for this figure, according to the study analysis plan.

*Patient had a complete response in the target lesion, but the best confirmed response was determined to be progressive disease due to development of an unequivocal new lesion. †Patient had an unconfirmed complete response, but a best confirmed response was stable disease.

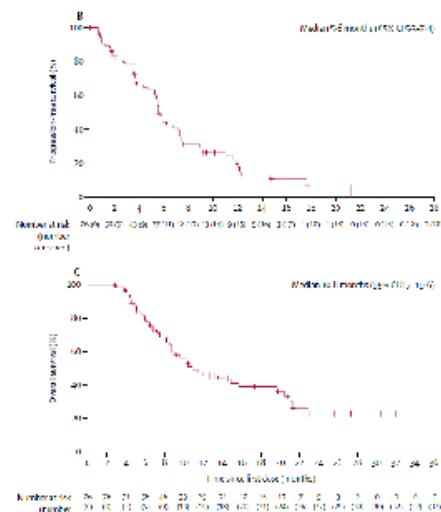
Intracranial responses

La mayor parte de las respuestas tuvieron lugar en las 4-8 semanas del inicio del tratamiento en las cohortes B, C y D, objetivando tasas de respuesta extracraneal similar a la objetivada con esta combinación en pacientes sin metástasis cerebrales.

	Cohort A (n=76)	Cohort B (n=16)	Cohort C (n=16)	Cohort D (n=17)
Extracranial responses				
Overall extracranial response (CR+PR)	42 (55%; 43-67)	7 (44%; 20-70)	12 (75%; 48-93)	7 (41%; 18-67)
Extracranial disease control (CR+PR+SD)	60 (79%)	11 (69%)	15 (94%)	11 (65%)
Extracranial CR	3 (4%)	1 (6%)	0	0
Extracranial PR	39 (51%)	6 (38%)	12 (75%)	7 (41%)
Extracranial SD	15 (20%)	2 (13%)	2 (13%)	3 (18%)
Extracranial non-CR, non-PD*	3 (4%)	2 (13%)	1 (6%)	1 (6%)
Extracranial PD	6 (8%)	0	0	1 (6%)
Not evaluable	10 (13%)	5 (31%)	1 (6%)	5 (29%)
Extracranial duration of response				
Events	16/42 (38%)	0/7	6/12 (50%)	4/7 (57%)
Median (95% CI; months)	10.2 (5.8-NE)	NE (NE-NE)	4.9 (3.0-NE)	5.9 (1.8-NE)
Response at 6 months	69% (50-82)	100% (100-100)†	40% (10-70)	48% (8-81)
Overall response				

Extracranial and Overall Response

Progression-free survival, and preliminary overall survival in cohort A



(Continued from previous page)	Cohort A (n=76)	Cohort B (n=16)	Cohort C (n=16)	Cohort D (n=17)
Progression-free survival (interim)				
Events	58 (76%)	10 (63%)	14 (88%)	15 (88%)
Median (95% CI; months)	5.6 (5.3-7.4)	7.2 (4.7-14.6)	4.2 (1.7-6.5)	5.5 (2.8-7.3)
6-month progression-free survival	44% (32-56)	71% (40-88)	31% (10-55)	46% (21-67)
12-month progression-free survival	19% (10-31)	47% (20-71)	16% (3-39)	8% (1-30)
Overall survival (interim)				
Events	44 (58%)	7 (44%)	13 (81%)	13 (76%)
Median (95% CI; months)	10.8 (8.7-19.6)	24.3 (7.9-NE)	10.1 (4.6-17.6)	11.5 (6.8-22.4)
6-month overall survival	79% (68-87)	81% (52-94)	69% (40-86)	88% (61-97)
12-month overall survival	46% (33-58)	69% (40-86)	44% (20-66)	44% (20-66)

Survival analyses

Los eventos adversos graves más comunes relacionados con el tratamiento del estudio fueron pirexia para dabrafenib (ocho [6%] de 125 pacientes) y fracción de eyección disminuida (cinco [4%]) para trametinib. Los eventos adversos de grado 3 o peores más comunes, independientemente de la relación con el fármaco del estudio, fueron pirexia (cuatro [3%] de 125) y dolor de cabeza (tres [2%]).

Conclusión:

Las metástasis cerebrales son los tumores cerebrales más frecuentes y son un desafío médico. Los tumores tienen una capacidad diferente de metastatizarse en el cerebro y deben tener la capacidad de penetrar la barrera hematoencefálica, interactuar con las células residentes y sobrevivir. La clínica es variada dependiendo del sitio afectado, así como los riesgos asociados de convulsión. Por lo tanto, la elección del tratamiento es compleja, considerando la primaria, el número de metástasis y los sitios afectados. La radioterapia ha sido durante mucho tiempo la elección de los pacientes que no son candidatos a la cirugía, y se espera que los avances reduzcan especialmente la toxicidad cognitiva. El conocimiento genómico de las metástasis cerebrales y la presencia de terapias dirigidas e inmunoterapias modificadas que penetran la barrera hematoencefálica han sido clave, se espera que en el futuro se realicen más estudios de combinaciones de tratamientos de radioterapia con terapias de inmunoterapia y dirigidas.

ideas clave



El papel de la radioterapia y de la cirugía de manera global se reduce a casos concretos que requieren una valoración individual principalmente por un comité de expertos dentro de un Comité multidisciplinar.

Debido al uso de la inmunoterapia y de la terapia dirigida como nuevas opciones de tratamiento para melanoma metastásico, el tiempo de supervivencia es de al menos 24 meses desde el diagnóstico, objetivándose con ambas opciones de tratamiento pacientes largos supervivientes y largos respondedores.

Aproximadamente el 42-47% de los pacientes con mutaciones de BRAF tratados con terapia dirigida tienen más de 3 años de supervivencia y el 46-53% de los pacientes afectos de melanoma BRAF WT o mutados tratados con inmunoterapia tienen más de 4 años de supervivencia.

El abordaje de las toxicidades tanto por inmunoterapia como por terapia dirigida requieren un amplio conocimiento del espectro de las mismas, una identificación temprana y un equipo multidisciplinar para el manejo de las mismas, siguiendo para su abordaje las diferentes guías de manejo disponibles tanto para su clasificación en función de la gravedad como los algoritmos de manejo y tratamiento.

Se estima que entre el 10 y el 13% de los que se presentan con enfermedad regional (y hasta el 30% de los estadios IV desarrollarán metástasis cerebrales en menos de 2 años desde el diagnóstico. La aparición de nueva evidencia sobre el papel del tratamiento tanto con inmunoterapia como con terapia dirigida han cambiado el paradigma de estos pacientes.

MÓDULO 4

Melanoma extracutáneo: melanoma de mucosas y ocular



En este último módulo abordaremos el tratamiento de otros tipos de melanoma menos frecuentes, los conocidos como melanoma extracutáneo, y que básicamente comprenden como el melanoma ocular y el melanoma de mucosas. Estas dos entidades presentan síntomas, criterios de diagnóstico y estadificación y

comportamientos biológicos muy dispares al melanoma cutáneo. Si bien ante la evidencia de ningún tratamiento específico aprobado para estos subtipos el abordaje terapéutico es similar al que se realiza con melanoma cutáneo, el beneficio a nuevas terapias como la inmunoterapia o la terapia dirigida es inferior.

Objetivos específicos:

Conocer los signos y síntomas que pueden llevar a un diagnóstico rápido en melanoma extracutáneo de mucosas o uveal.

Abordar un correcto estadiaje, así como el pronóstico de los pacientes afectos de melanoma extracutáneo metastásico.

Conocer las principales opciones terapéuticas y la evidencia actual que existe para el manejo de los pacientes afectos de melanoma extracutáneo metastásico: inmunoterapia, terapia dirigida y quimioterapia.

Introducción

Un pequeño porcentaje de melanomas pueden originarse en tejidos no cutáneos donde suelen estar presentes los melanocitos derivados de las células de la cresta neural al migrar a epitelios ectodérmicos del tracto respiratorio y digestivo (mucosa nasofaríngea, laríngea, árbol traqueobronquial y tracto digestivo) y, en un porcentaje significativamente menor, a los tejidos derivados del neuroectodermo (piel, retina, tracto uveal...). El melanoma extracutáneo no supone más del 5% de todos los melanomas; su incidencia anual es muy baja, siendo los oculares los más frecuentes y los de mejor pronóstico. El desarrollo de un melanoma en estas localizaciones no parece asociarse con daño solar, historia familiar o lesiones némicas precursoras. Esta forma de melanoma suele tener un comportamiento agresivo y ser refractario a los tratamientos convencionales, siendo el diagnóstico generalmente tardío y en estadios avanzados, lo que explica que las tasas de supervivencia sean bajas, con grandes diferencias entre los distintos subtipos. El manejo clínico de los melanomas extracutáneos es particularmente complejo; por un lado son tumores infrecuentes, de localizaciones dispares, diferentes vías de diseminación, dificultad para el diagnóstico precoz y sin indicadores histopatológicos pronósticos o predictivos como son el índice de Breslow o la ulceración como en el melanoma cutáneo. Los melanomas extracutáneos son molecularmente distintos (por ejemplo, los de mucosas, presentan más aberraciones cromosómicas, con más alteraciones en CDKN2A y CDK4) lo que podría explicar el peculiar comportamiento biológico y potencial metastásico. A diferencia de los melanomas cutáneos, cuya diseminación inicial es por vía linfática, los melanomas extracutáneos tienen una mayor ten-

dencia a la diseminación inicial por vía hematogena. En el caso del melanoma ocular ésta es la única vía de metástasis a distancia al carecer el globo ocular de vasos linfáticos.

Clasificación de los melanomas extracutáneos:

Melanoma ocular

Melanoma uveal o coroide

Melanoma del iris

Melanoma de la conjuntiva

Melanoma de la órbita

Melanoma de mucosas

- Cabeza y cuello: cavidad oral, mucosa nasosinusal y faringe/laringe
- Tráquea, bronquios y pulmón
- Tubo digestivo
- Anorrectal
- Genitourinario

Melanoma de otros órganos y tejidos

Melanoma meníngeo

4.1 Melanoma de mucosas

El melanoma de mucosas supone el 1.3% de todos los melanomas, siendo la localización más frecuente (55.4% de casos) en cabeza y cuello. Es más frecuente en mujeres (65%) por la mayor presencia de lesiones en la zona genital femenina. En las localizaciones de cabeza y cuello, hay un ligero predominio masculino (principalmente en la cavidad bucal y en las localizaciones nasosinusales). La edad media al diagnóstico es superior a la del melanoma cutáneo, por encima de los 70 años. En cuanto a alteraciones moleculares, la expresión de BRAF es menos frecuente a expensas de una mayor presencia de mutaciones en CKIT.

Mutation	Mucosal Melanoma	Cutaneous Melanoma
BRAF	13% [48]	52% [81]
NRAS	8% [48]	28% [81]
KIT	7% [48]	7% [81]
NFI	20% (in anorectal mucosal melanomas) [45]	14% [81]

El crecimiento del melanoma de mucosas se asemeja al del melanoma nodular cutáneo, lo que, junto al rico árbol vascular y linfático presente en la submucosa, podría explicar el mal pronóstico de estas lesiones, observándose que un grosor del tumor primario inferior a 2 mm se asocia a un aumento significativo en la supervivencia. Sin embargo, el pronóstico global de los melanomas de mucosas es considerablemente peor que el observado en lesiones cutáneas con similares características.

Los melanomas primarios de mucosa de cabeza y cuello son ligeramente más frecuentes en varones que en mujeres, siendo la localización más frecuente la cavidad nasal y la oral. Hasta un tercio de las lesiones están precedidas de melanosis de mucosa lo que se asume

correspondería a la fase de crecimiento radial. Sus primeros síntomas suelen ser obstrucción nasal unilateral y/o sangrado. Globalmente, la supervivencia estimada de los melanomas de las mucosas de la cabeza y el cuello a los 5 años es inferior a 25%. Los melanomas de la mucosa genital femenina constituyen el 18% de todos los melanomas de la mucosa y el 3% de los melanomas diagnosticados en la mujer. Afecta generalmente a mujeres posmenopáusicas entre 60 y 70 años de edad. La localización más frecuente es en vulva, siendo los síntomas más frecuentes al diagnóstico el sangrado genital, la induración, la presencia de pólipos, dolor y prurito. La mayoría de las pacientes (70%) se diagnostican con enfermedad localizada. El pronóstico global es malo con un 15% vs 54% de supervivencia a los 5 años en función

de que exista o no afectación linfática. Los melanomas de mucosa anorectal se localizan en el epitelio de transición anorrectal y constituyen el 24% de todos los melanomas de mucosa. Hasta un tercio de las lesiones son amelanóticas. Se manifiestan clínicamente con dolor, rec-

torragia o la presencia de un pólipos ulcerado. Aunque la mayoría (80%) de los pacientes tienen enfermedad localizada al diagnóstico la supervivencia global a los 5 años es tan solo del 6%, y la media de supervivencia es de 25 meses.

TRATAMIENTO DEL MELANOMA DE MUCOSAS

La baja incidencia de estas lesiones no ha permitido realizar estudios prospectivos de tratamiento en el contexto adyuvante, por lo que se desconoce el posible beneficio de éstos. El único ensayo clínico de adyuvancia que ha permitido la inclusión de pacientes afectos de melanoma de mucosas es el ensayo Checkmate 238, en donde se incluyeron 29 pacientes (3'2% de la población incluida en el estudio) y dado al bajo número de los mismos no existe un subanálisis comunicado sobre su respuesta al tratamiento con nivolumab en el contexto adyuvante. Globalmente, la radioterapia se puede utilizar como tratamiento adyuvante después de la resección quirúrgica sobre todo si los márgenes no han sido adecuados. La inmunoterapia con fármacos anti-PD1 y la terapia dirigida (si BRAF +) adyuvante es una opción de tratamiento aprobada para pacientes con melanoma de mucosas y ganglios linfáticos regionales positivos resecados (estadio III) con alto riesgo de recurrencia y para IV resecados (Nivolumab).

El tratamiento habitual en el contexto metastásico, con intención paliativa, presenta unos resultados inferiores a los obtenidos en los melanomas cutáneos metastásicos. En ausencia de metástasis

a distancia, el tratamiento convencional de los melanomas extracutáneos continúa siendo la cirugía. En localizaciones oculares se pueden alcanzar altas tasas de control local con otros tratamientos como radioterapia externa o braquiterapia. En las lesiones localizadas en el iris, donde el tratamiento de elección es la resección quirúrgica, algunos autores han descrito respuestas usando bevacizumab tópico en combinación con radiotherapy. En los melanomas de la mucosa cabeza y cuello la resección quirúrgica no siempre consigue márgenes libres de lesión, siendo elevado el riesgo de recidiva local por lo que se recomienda la administración de radioterapia postoperatoria sobre el lecho tumoral y áreas ganglionares de drenaje. En los melanomas anorrectales y de la mucosa del tracto genital femenino la cirugía radical no parece mejorar los resultados sobre la cirugía conservadora con estudio de ganglio centinela. En el tratamiento actual de las metástasis hepáticas por melanomas coroideos se debe plantear el uso de la quimioembolización hepática, seguida en ocasiones de cirugía, obteniéndose (series aisladas) unas tasas de respuestas del 35-60% frente a 10% con quimioterapia convencional. La actividad de la inmunoterapia en estos pacientes, apenas ha sido investigada.

Los recientes avances en diagnóstico molecular y la identificación de nuevas terapias dirigidas han abierto un horizonte prometedor, siendo especialmente relevante en estas localizaciones la determinación de la mutación de cKIT, más frecuente en melanomas acrales o de mucosas, donde el uso de terapias dirigidas (imatinib) puede dar algún resultado esperanzador. Hasta ahora, no hay

ningún estudio que demuestre el efecto definitivo de iBRAF + iMEK en melanoma de mucosa, lo que puede deberse a la menor frecuencia de mutación en la vía de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK) en el melanoma de la mucosa. El melanoma de la mucosa sería menos probable que responda a estas terapias.

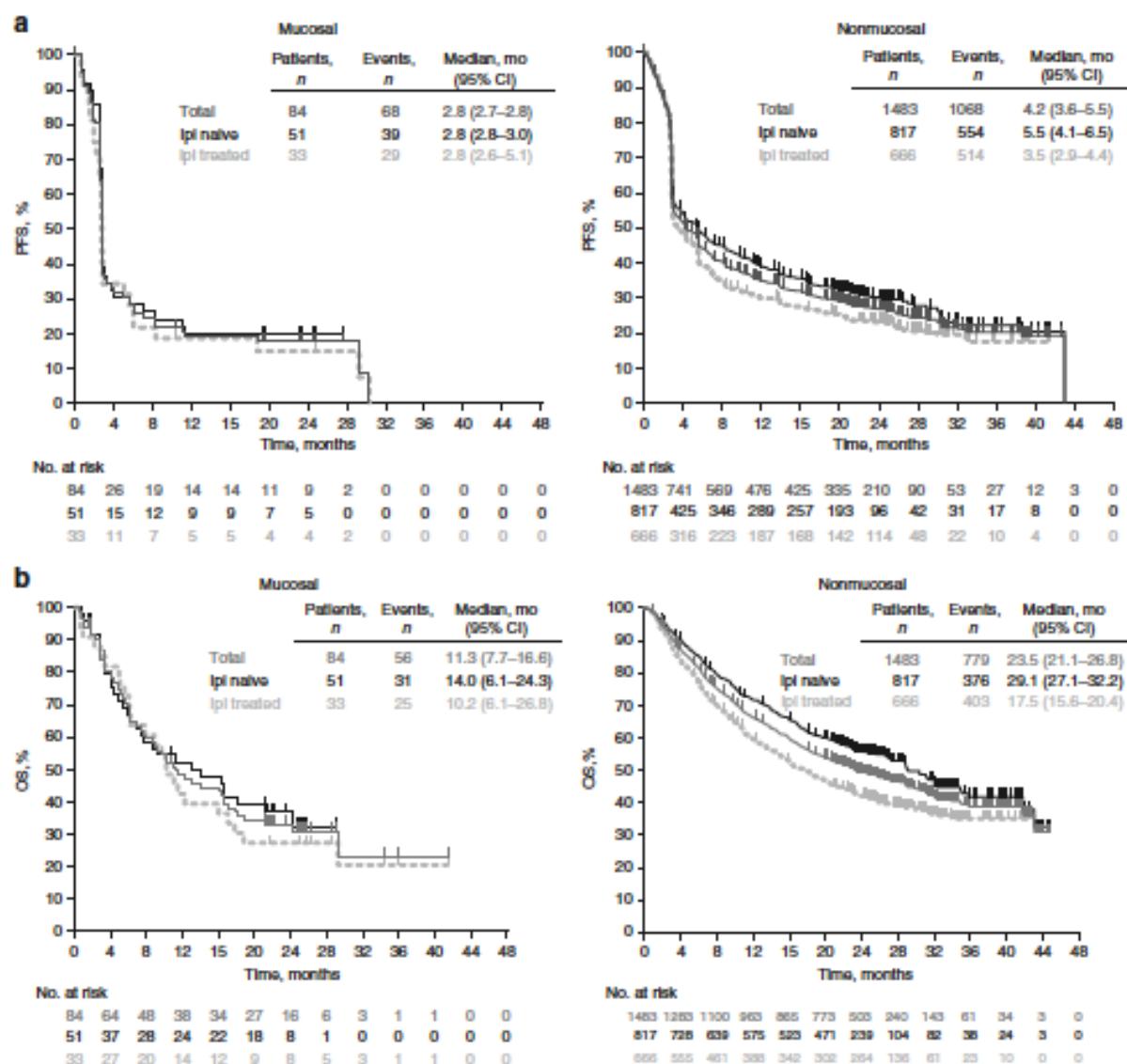
Regimen	ORR	Median OS (months)	Source
Dacarbazine	25/95 (26%) (MM: 28 pts)	12,1	Yi 2011
Paclitaxel/Carboplatin	7/32 (22%) MM:10/32	5,2	Chang 2013
CVD-IFN α -IL-2	4/11 (36%) vulvovaginal 8/18 (44%) anorectal 7/15 (47%) H & N	10 12,2 22	Harting 2004 Kim 2004 Bartell 2008
Imatinib	6/25 (24%)	11	Carvajal 2011
Sunitinib	4/10 (40%)	6	Minor 2012
Dasatinib Nilotinib <i>in pts resistant to IMA</i>	2/2 (100%) 2/11(18%)	OS not reported 6	Woodman 2009 Carvajal, 2015
Ipilimumab	2/30 (7%) 8/71 (11%) 3/36 (8%)	6,4 6,4 OS not reported; PFS 2,7	Postow 2013 Del Vecchio 2014 D'Angelo 2017
Nivolumab or Pembrolizumab	8/35 (23%) 20/86 (23%)	OS not reported OS not reported; PFS 3,0	Shoushtari 2016 D'Angelo 2017
Ipi-Nivo combination	13/35 (37%)	OS not reported; PFS 5,9	D'Angelo 2017

Mutations
 NF1 MEKi
 CDK4 Palbo/ribociclib
 GNAQ/11 PKCi

Systemic therapies in advanced mucosal melanoma (adapted from Lerner et al, 2017)

Muchos de los ensayos con inmunoterapia (anti-CTLA4, anti-PD1) no han excluido a pacientes con melanoma de la mucosa, aunque solo algunos han informado los resultados de estos pacientes de manera específica debido a su rareza. En un pool análisis de los ensayos clínicos con pembrolizumab KEYNOTE 001, 002 y 006 se recogen los datos de eficacia de 84 pacientes (5% del total de pacientes incluidos). Los pacientes recibieron 2 mg / kg de pembrolizumab cada 3 semanas (Q3W) o 10 mg / kg Q2W o Q3W y se objetiva una ORR 19% con una mediana de duración de la respuesta de 27,6 m. La mediana de PFS fue de 2'8 meses y la mediana de OS fue de 11'3

meses, datos claramente inferiores al beneficio objetivado por este tratamiento en melanoma cutáneo.



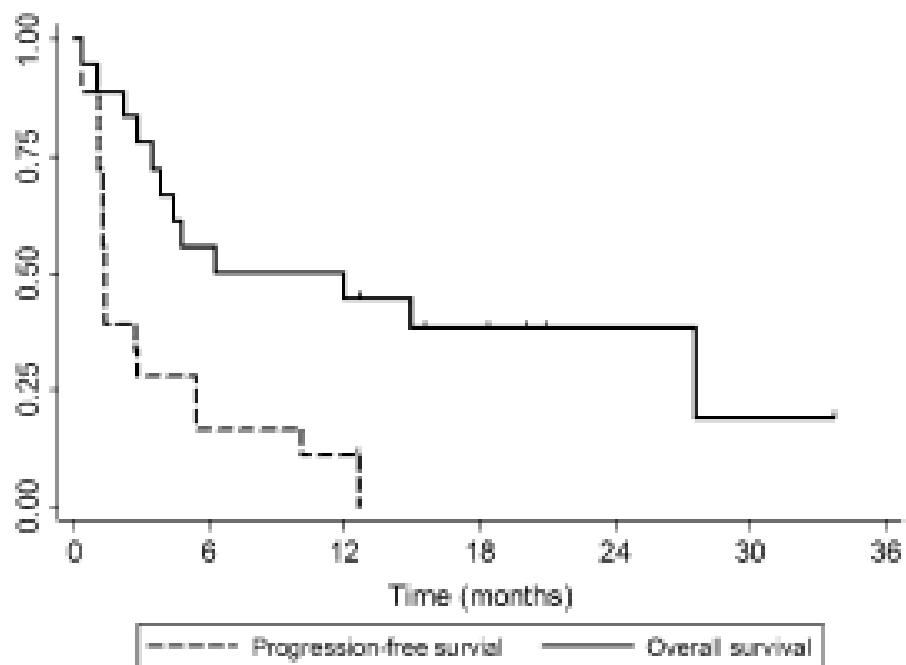
Existen también datos de un ensayo clínico fase II multicéntrico y prospectivo sobre el beneficio del tratamiento con Nivolumab en pacientes afectos de melanoma de mucosas irresecable o metastásico. Los criterios de elegibilidad comprendían: diagnóstico histológico de melanoma mucoso metastásico o irresecable; edad ≥ 20 años; ECOG 0 o 1; y con lesiones medibles. Los pacientes recibieron nivolumab 2 mg / kg cada 3 semanas. El criterio de valoración principal fue la tasa de respuesta (RR) de acuerdo con los Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos versión 1.1. Los criterios de valoración secundarios fueron la supervivencia global, la

supervivencia sin progresión, la tasa de control de la enfermedad y la toxicidad. Se incluyeron veinte pacientes entre diciembre de 2014 y julio de 2017. El mejor RR general fue 23,5% -> 1 paciente logró una respuesta completa, 3 respuesta parcial y 5 enfermedad estable.

	N=17	%	95% confidence interval
Complete response	1	5.9	
Partial response	3	17.6	
Stable disease	5	29.4	
Progressive disease	8	47.1	
ORR	4	23.5	6.8-49.9%
DCR	9	52.9	27.8-77.0%

DCR disease control rate, ORR overall response rate

La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 1,4 meses (IC del 95%: 1,2-2,8). La mediana de supervivencia general fue de 12,0 meses (IC del 95%: 3,5 a no alcanzado).



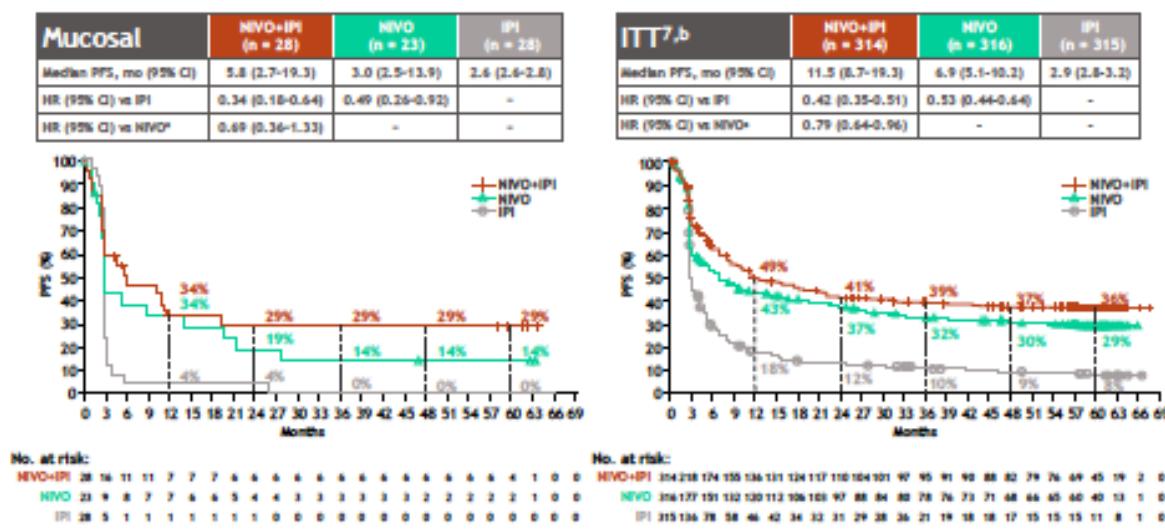
La supervivencia global a un año fue del 50,0% (IC del 95%: 25,9 a 70,0%). Los eventos adversos relacionados con el tratamiento de grados 3 o 4 ocurrieron en el 15% (3/20) de los pacientes. Los eventos adversos de grado 3 se resolvieron con el tratamiento con corticosteroides.

Finalmente, existe una publicación del ensayo clínico CheckMate 067 mostrando los resultados de 5 años en un subgrupo de pacientes con melanoma de mucosas tratados en con nivolumab más ipilimumab (NIVO + IPI), NIVO solo o IPI solo. Los pacientes con melanoma en estadio III o IV no tratados previamente fueron aleatorizados 1: 1: 1 para recibir NIVO 1 mg / kg + IPI 3 mg / kg para 4 dosis cada 3 semanas seguido de NIVO 3 mg / kg cada 2 semanas, NIVO 3 mg / kg cada 2 semanas + placebo, o IPI 3 mg / kg Q3W para 4 dosis + placebo hasta progresión o toxicidad inaceptable. La histología de las mucosas no fue un factor de estratificación, y los investigadores locales del estudio identificaron a los pacientes con melanoma de las

mucosas. Se realizaron análisis de subgrupos descriptivos para evaluar la eficacia (tasa de respuesta objetiva [TRO], supervivencia libre de progresión [SSP], supervivencia general [SG]) y seguridad. Resultados: Se trató un total de 79 pacientes con melanoma de mucosas. Con un seguimiento mínimo de 60 meses, el tratamiento con NIVO + IPI se asoció con la TRO más alta a 5 años (43% [frente a 30% con NIVO y 7% con IPI]), SSP (29% [frente a 14% y 0 %, respectivamente]) y SG (36% [frente a 17% y 7%, respectivamente]; de acuerdo con las tendencias en la población por intención de tratar (ITT); sin embargo, los resultados de eficacia fueron en general menos favorables en general en comparación con la población ITT.

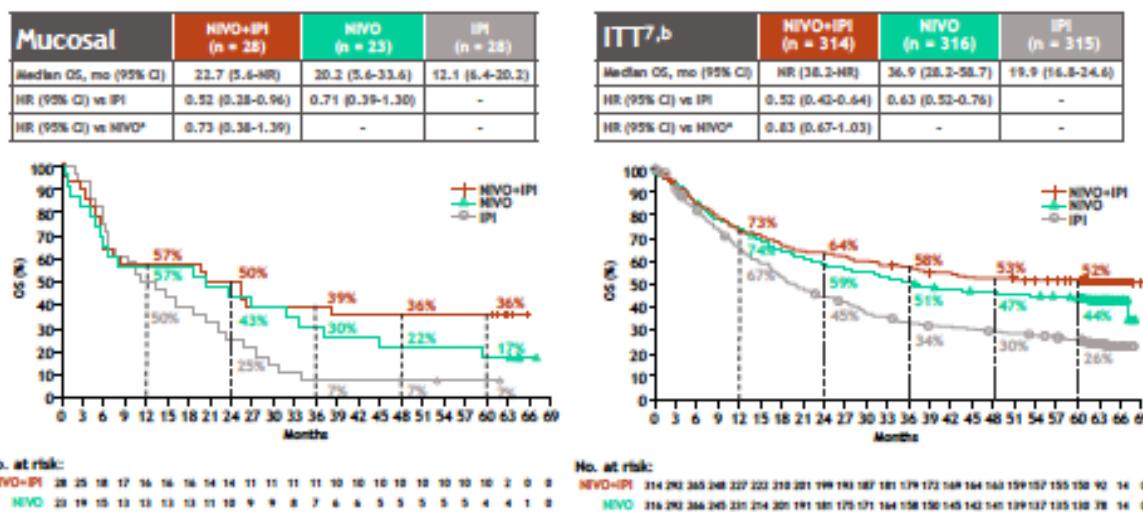
	NIVO+IPI		NIVO		IPI	
	Mucosal (n = 28)	ITT ⁷ (n = 314)	Mucosal (n = 23)	ITT ⁷ (n = 316)	Mucosal (n = 28)	ITT ⁷ (n = 315)
ORR, % (95% CI)	43 (24-63)	58 (53-64)	30 (13-53)	45 (39-50)	7 (1-24)	19 (15-24)
Best overall response, n (%)						
Complete response	4 (14)	69 (22)	1 (4)	60 (19)	0 (0)	18 (6)
Partial response	8 (29)	114 (36)	6 (26)	81 (26)	2 (7)	42 (13)
Stable disease	4 (14)	38 (12)	2 (9)	30 (9)	1 (4)	69 (22)
Progressive disease	9 (32)	74 (24)	11 (48)	121 (38)	25 (89)	159 (50)
Unknown	3 (11)	19 (6)	3 (13)	24 (8)	0 (0)	27 (9)
Median duration of response, mo (95% CI)	NR (7.6-NR)	NR	18.7 (2.8-NR)	NR (50.4-NR)	11.1 (3.0-19.2)	14.4 (8.3-53.6)
Median time to response, mo (range)	2.9 (1.9-9.9)	2.8 (1.1-27.8) ^a	2.8 (2.4-6.9)	2.8 (2.3-42.9) ^a	4.6 (2.6-6.6)	2.9 (2.5-49.7) ^a

Response in the mucosal and ITT populations



*Descriptive analysis; ^a12-, 24-, 36-, and 48-month rates are data on file. CI, confidence interval; HR, hazard ratio; NR, not reached.

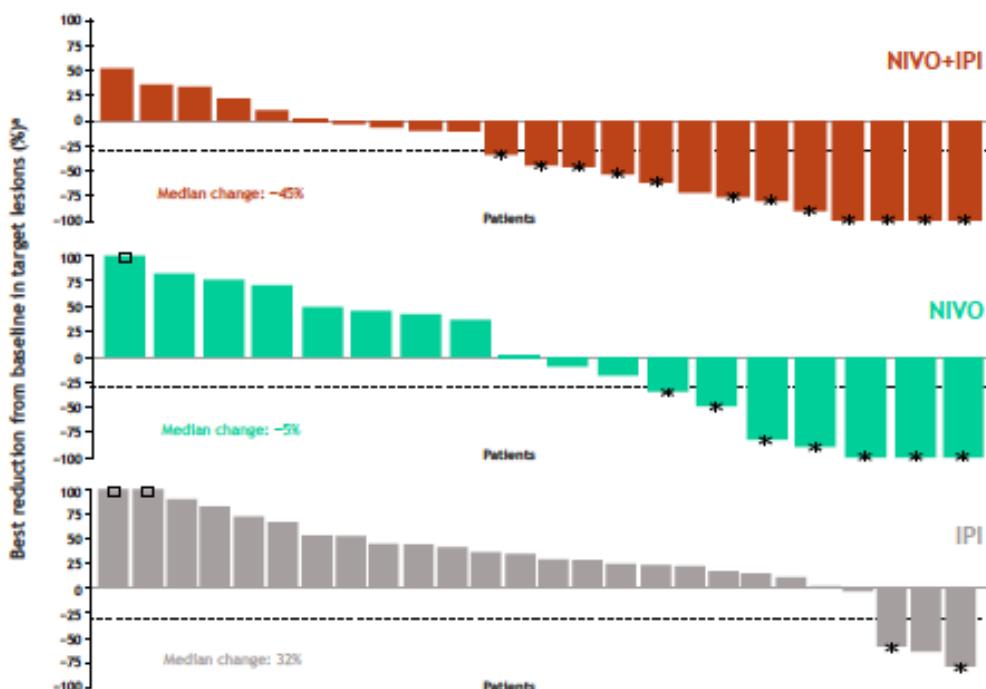
PFS in the mucosal and ITT populations



*Descriptive analysis; ^b12-, 24-, 36-, and 48-month rates are data on file.

OS in the mucosal and ITT population

Las tasas de respuesta completa fueron más altas con NIVO + IPI (14%) en comparación con la monoterapia (NIVO, 4%; IPI, 0%) en pacientes con melanoma de mucosas.



Tumor burden change from baseline in the mucosal population

Los resultados de seguridad, incluidas las tasas de eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3/4 del 54%, 26% y 25%, respectivamente, fueron similares a los de la población ITT. Conclusiones: Este análisis de 5 años mostró que los pacientes con melanoma de mucosas en CheckMate 067 tuvieron resultados de seguridad similares pero una eficacia a largo plazo más pobre en comparación con la población ITT.

Los pacientes con melanoma de la mucosa tratados con NIVO + IPI parecieron tener resultados de supervivencia más favorables que los tratados con NIVO o IPI solos, siendo el régimen de combinación el tratamiento de elección para la mayoría de los pacientes afectos de melanoma de mucosas independientemente de su estatus mutacional.

4.2 Melanoma ocular

El término melanoma ocular engloba los melanomas originados en tejido coroideo o uveal, en iris, en conjuntiva y en la órbita. Por lo general, el melanoma uveal se diagnostica a una edad avanzada; la incidencia asciende de modo progresivo con la edad, y llega a su máximo alrededor de los 70 años.

Los factores de susceptibilidad del huésped relacionados con la formación de este cáncer son los siguientes:

Raza caucásica

Piel clara

Ojos claros

Piel que se broncea

Debido a estos factores de susceptibilidad, en varios estudios de observación se intentó explorar la relación entre la exposición a la luz solar y el riesgo de melanoma uveal. Hasta la fecha, solo se encontraron conexiones débiles o resultados contradictorios en estos estudios. Asimismo, tampoco hay datos probatorios uniformes de que la exposición ocupacional a la luz UV u otros factores constituya un factor de riesgo de melanoma uveal. Hay varios factores que influyen en el pronóstico. Los factores más importantes son los siguientes:

Tipo celular.

Grado de compromiso del cuerpo ciliar.

Tamaño del tumor.

Diseminación extraocular.

Localización del margen anterior del tumor.

Varias características microscópicas adicionales afectan el pronóstico del melanoma ocular, incluso las siguientes:

Actividad mitótica.

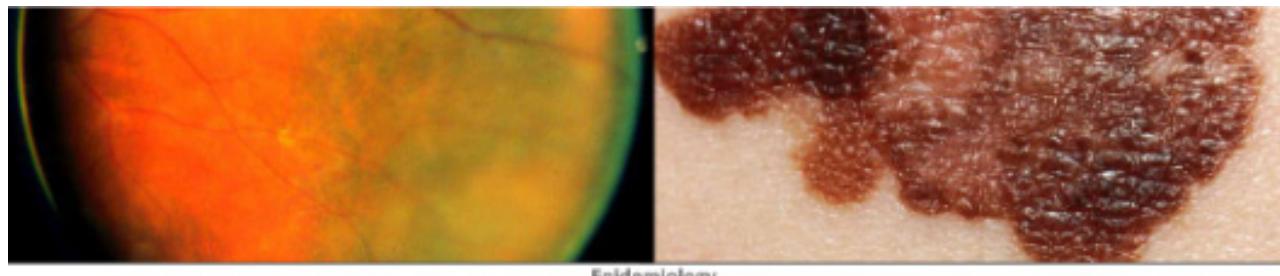
Asas fibrovasculares (posiblemente).

Infiltración linfocítica.

Después de una enucleación, el factor pronóstico de desenlace que más se usa es el tipo celular: los melanomas de células fusiformes A conllevan el mejor pronóstico y los melanomas de células epiteloides conllevan el pronóstico más desfavorable. Sin embargo, la mayoría de los tumores tienen una mezcla de tipos celulares y no hay consenso bien definido sobre la proporción de células epiteloides que determina la designación de un tumor como mixto o epitelioide. El compromiso extraocular, la recidiva y la metástasis se relacionan con un pronóstico muy precario y no se prevé la supervivencia a largo plazo. La tasa de mortalidad a 5 años relacionada con las

metástasis de un melanoma de cuerpo ciliar o de coroides es de casi 30 %, comparada con la tasa de 2 a 3 % para los melanomas de iris.

El melanoma coroideo es la neoplasia ocular más frecuente (incidencia estimada: 4 - 7 casos por millón). Es más frecuente en pacientes de raza blanca y en varones que en mujeres. Entre el 30 y el 80 % de los melanomas no cutáneos, son melanomas oculares. Las opciones de curación en estadios localizados son elevadas haciendo uso de la cirugía, radioterapia, termoterapia o la fotocoagulación.



Epidemiology

Most frequent primary malignant tumor in the eye in adults (80%)

Incidence 0.6 per 100000 persons/year

5-year relative survival 78%

Accounts for only 4% of all skin cancers, but higher cancer-related deaths

Incidence 21.6 per 100000 persons/year

5-year relative survival 89%

Molecular Biology

GNAQ (50%) GNA11 (45%) mutations

No BRAF or RAS mutations

BAP1 mutations frequent when M1

No GNAQ or GNA11 mutations (CNS yes)

BRAF (40%) RAS (10%) mutations

BAP 1 mutations rare

Clinical Presentation & Management

Pure hematogenous spread

Liver involvement in 80%

No **treatment** has ever demonstrated benefit

Lymphatic > hematogenous spread

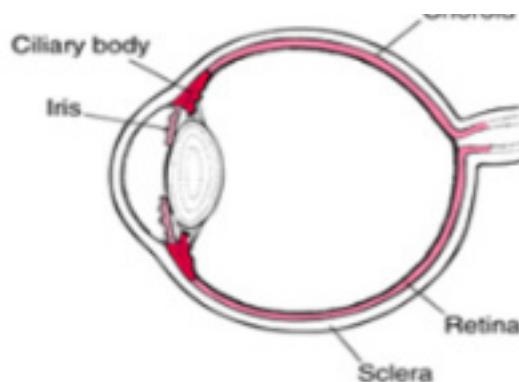
Any Organ

Target therapy and Immunotherapy

Las tasas de supervivencia a los 10 años del diagnóstico de melanoma ocular oscilan entre un 81,2% para los melanomas de pequeño tamaño y el 34,8% para los de tamaño grande. La edad del paciente se ha identificado también como un factor de mal pronóstico, sin embargo, el diagnóstico suele ser en estadios avanzados, presentando un pronóstico malo en situación metastásica, con medianas de supervivencia que oscilan entre 6 y 9 meses. Las metástasis son más frecuentes en el hígado y pulmón, principalmente.

Starts in the eye wall:

- Choroid - 90%
- Ciliary Body – 6%
- Iris – 4%



El melanoma de conjuntiva surge habitualmente sobre áreas de melanosis adquirida y, menos frecuentemente, se originan de novo o sobre nevus pre-existentes. Suelen presentarse como lesiones pigmentarias nodulares y sobreelevadas, siendo el tratamiento de elección la escisión local con la mínima manipulación para evitar la diseminación intraoperatoria en las lesiones de pequeño tamaño, obligando en lesiones avanzadas a la exanteración del globo ocular. El melanoma de iris es el tumor primario maligno más frecuente en esta localización, presentando en algunas series una menor agresividad clínica y un porcentaje de supervivencia a largo plazo considerablemente superior. El me-

lanoma de órbita es muy infrecuente y se manifiesta habitualmente como protrusión indolora y progresiva de un globo ocular, secundaria a una voluminosa lesión pigmentaria. El tratamiento habitual es resección amplia o enucleación, seguida de radioterapia.

En cuanto a los tratamientos sistémicos, no existe un tratamiento estándar para el melanoma uveal metastatizado. La quimioterapia sistémica no tiene un efecto convincente sobre la supervivencia global. Las metástasis hepáticas son a menudo la única manifestación detectable de la enfermedad en estadio IV. Existen varias opciones de tratamiento local para esto, incluyendo cirugía, quimioterapia intraarterial hepática, quimoembolización transarterial, perfusión hepática aislada, radioterapia interna selectiva (SIRT) y la técnica de perfusión hepática percutánea. Hasta ahora, ninguna de estas estrategias ha proporcionado un beneficio de supervivencia para los pacientes con melanoma uveal metastatizado hepático en estudios prospectivos aleatorizados.

Con respecto al melanoma cutáneo avanzado, las terapias sistémicas más nuevas han mejorado significativamente la supervivencia del paciente. El campo de las inmunoterapias en particular ha dado resultados impresionantes. Estas terapias tienen como objetivo fortalecer el sistema inmunológico para inducir inmunidad antitumoral. A pesar de su comportamiento clínico y biológico diferente, los melanomas uveales y cutáneos a menudo comparten los mismos抗原s específicos (p. Ej., Tiro-sinasa y gp100) [18,19]. Además, se han encontrado varias células inmunes en el melanoma uveal, entre estas células T y células dendríticas, lo que hace que el melanoma uveal metastatizado sea un posible objetivo para la inmunoterapia.

Preferred regimens

- Clinical trial^a

Other recommended regimens^a

- Consider one or more of the following options:

- **Immunotherapy^b**

- ◊ Anti PD-1 monotherapy
 - Pembrolizumab
 - Nivolumab
 - ◊ Nivolumab/ipilimumab
 - ◊ Ipilimumab

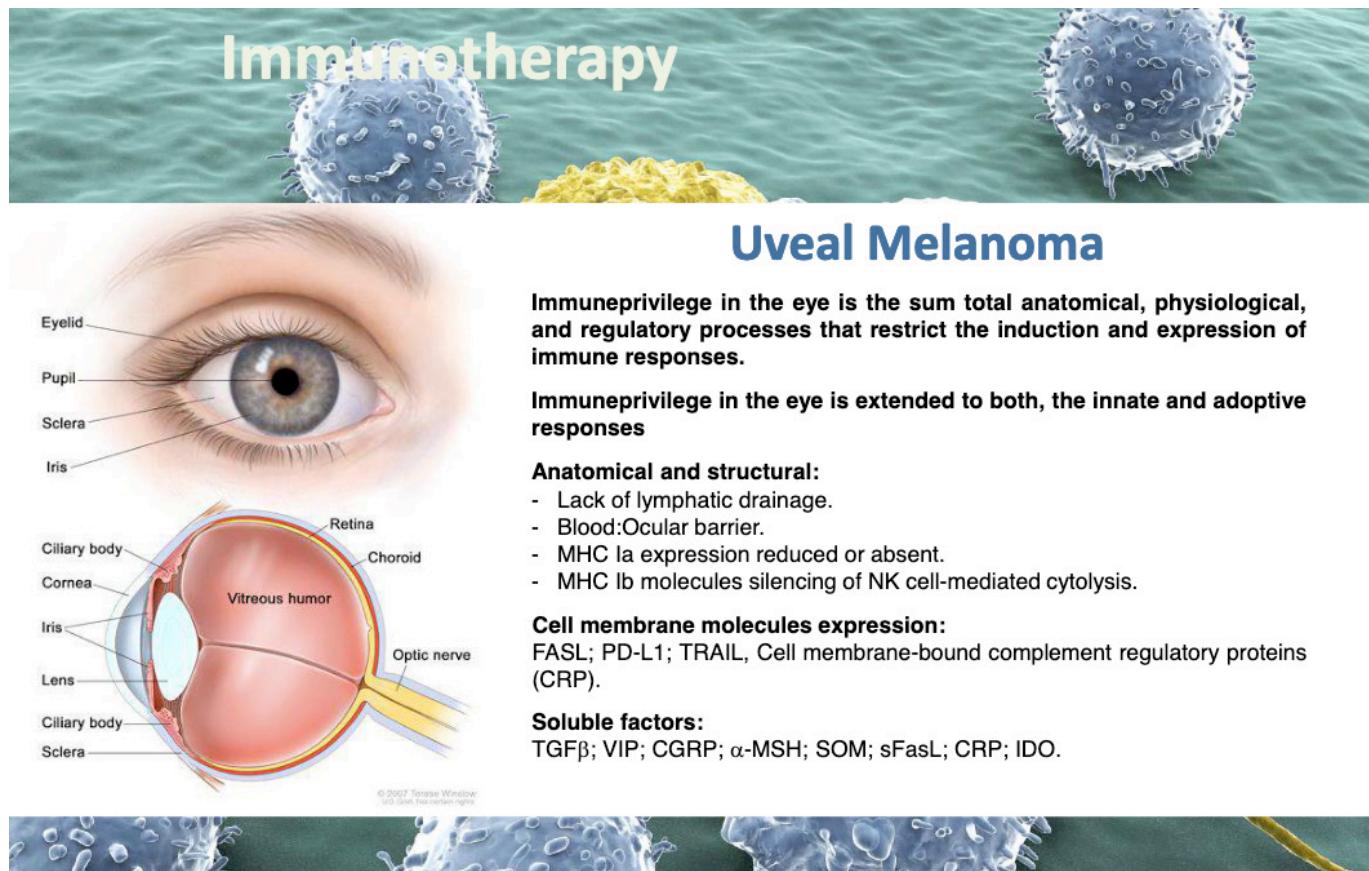
- **Cytotoxic Regimens**

- ◊ Dacarbazine
 - ◊ Temozolomide
 - ◊ Paclitaxel
 - ◊ Albumin-bound paclitaxel
 - ◊ Carboplatin/paclitaxel

- **Targeted Therapy^{c,d}**

- ◊ Trametinib

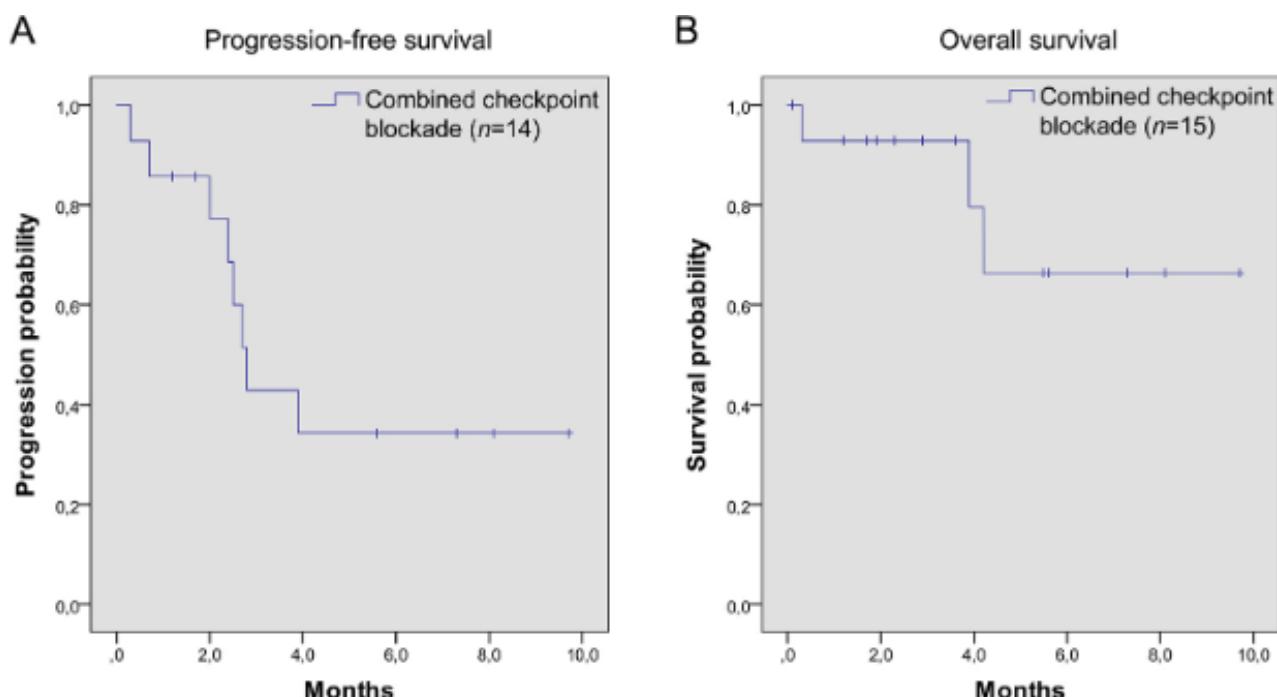
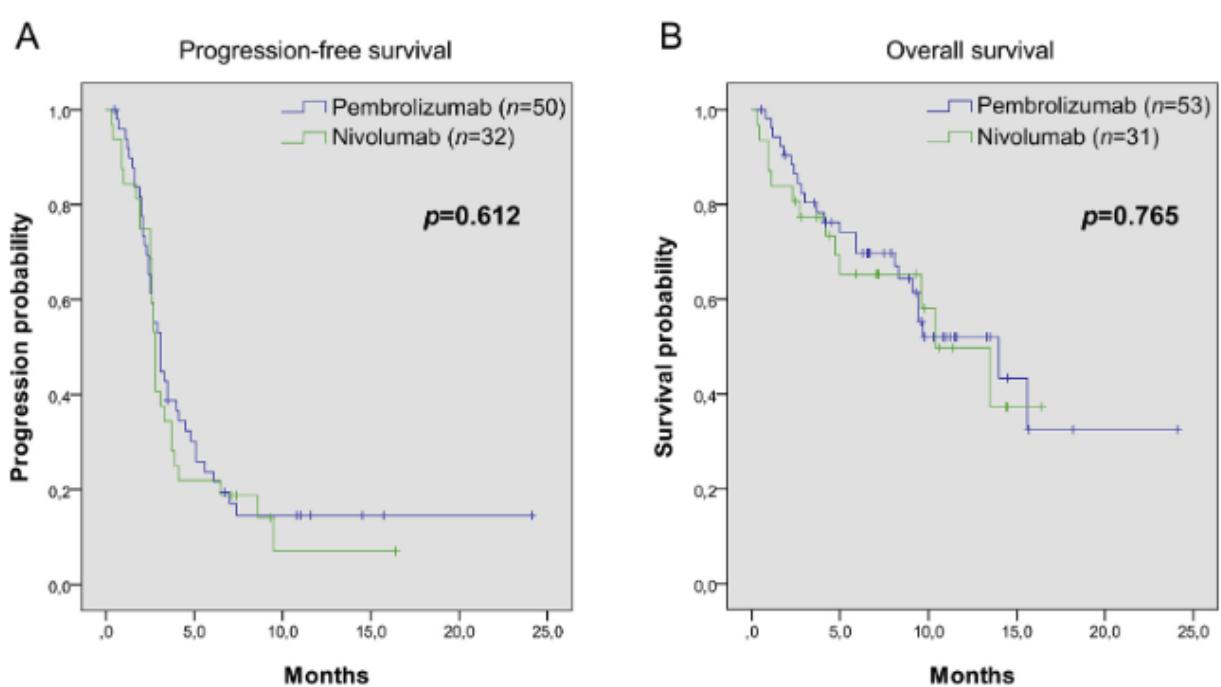
Con respecto al melanoma cutáneo avanzado, las terapias sistémicas más nuevas han mejorado significativamente la supervivencia del paciente. El campo de las inmunoterapias en particular ha dado resultados impresionantes. Estas terapias tienen como objetivo fortalecer el sistema inmunológico para inducir inmunidad antitumoral. A pesar de su comportamiento clínico y biológico diferente, los melanomas uveales y cutáneos a menudo comparten los mismos抗原s específicos (p. Ej., Tiroxina y gp100) [18,19]. Además, se han encontrado varias células inmunes en el melanoma uveal, entre estas células T y células dendríticas, lo que hace que el melanoma uveal metastatizado sea un posible objetivo para la inmunoterapia.



MÓDULO 4 Melanoma extracutáneo

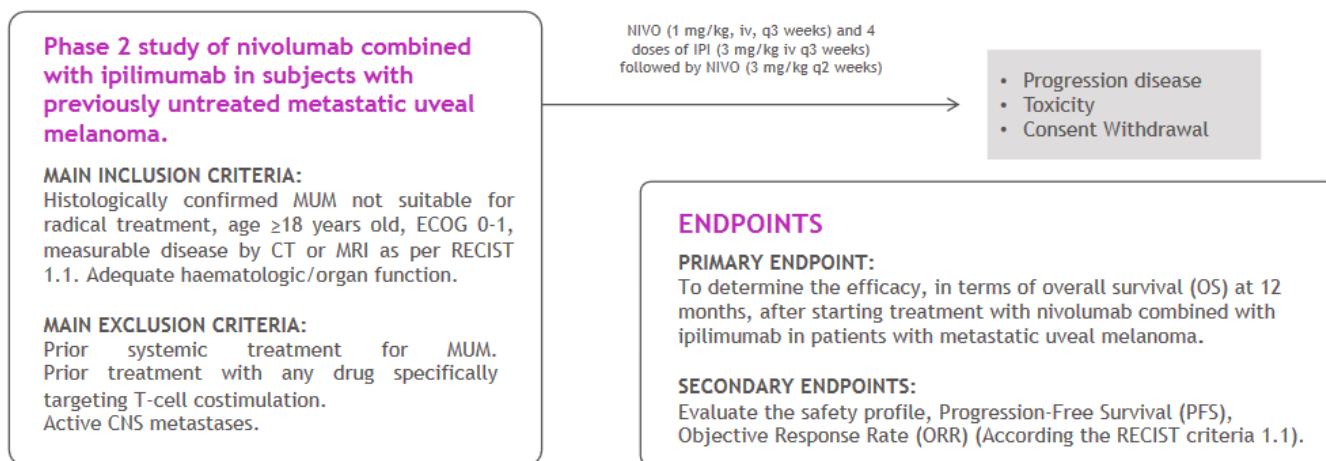
En un estudio retrospectivo de 96 pacientes, se administró nivolumab en monoterapia, pembrolizumab e inmunoterapia combinada (ipilimumab + nivolumab) a 32, 54 y 15 pacientes, respectivamente. La mayoría de los participantes no habían recibido tratamiento previo y fueron tratados con monoterapia con inhibidor de PD-1 como terapia de primera línea. Aproximadamente el 50% de los pacientes tenían una LDH elevada. Los pacientes que recibieron inmunoterapia combinada eran significativamente más jóvenes que los que recibieron monoterapia con PD-1. Para anti-PD-1

como agente único (nivolumab o pembrolizumab), se observó una TRG de aproximadamente el 5% y una SSP de aproximadamente tres meses. Para la inmunoterapia combinada (ipilimumab y nivolumab), la TRO fue de aproximadamente el 17%, con una SLP similar de tres meses. La DCR fue aproximadamente del 20% para anti-PD-1 como agente único y del 33% para la inmunoterapia combinada. Se produjeron dos casos de RP con inmunoterapia combinada y con nivolumab, y un RP con pembrolizumab. No se observó CR.



Se registraron EA de grado 3 o superior relacionados con el tratamiento (artritis, hepatitis autoinmune, toxicidad cardíaca y elevación de la lipasa sérica) en cuatro pacientes (7%) del grupo de pembrozumab. Tres pacientes (13%) en el grupo de nivolumab informaron EA de grado 3 o superior (colitis, toxicidad cardíaca, artralgia y fatiga). Uno de estos tres pacientes falleció. En el grupo de inmunoterapia combinada, dos pacientes (13%) experimentaron EA de grado 3 o superior (hipofisitis, colitis y tiroiditis).

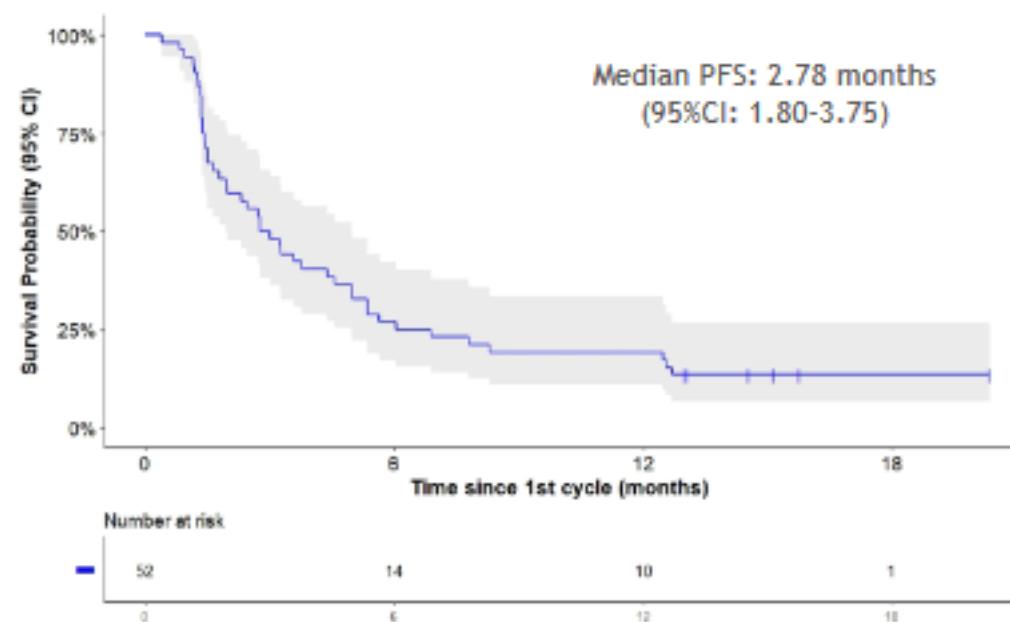
Hay reportados también datos de un análisis intermedio de un estudio prospectivo de fase II, multicéntrico, abierto y de un solo brazo del Grupo Español de Melanoma. Cincuenta pacientes con melanoma uveal metastatizado fueron tratados con inmunoterapia combinada (nivolumab + ipilimumab).



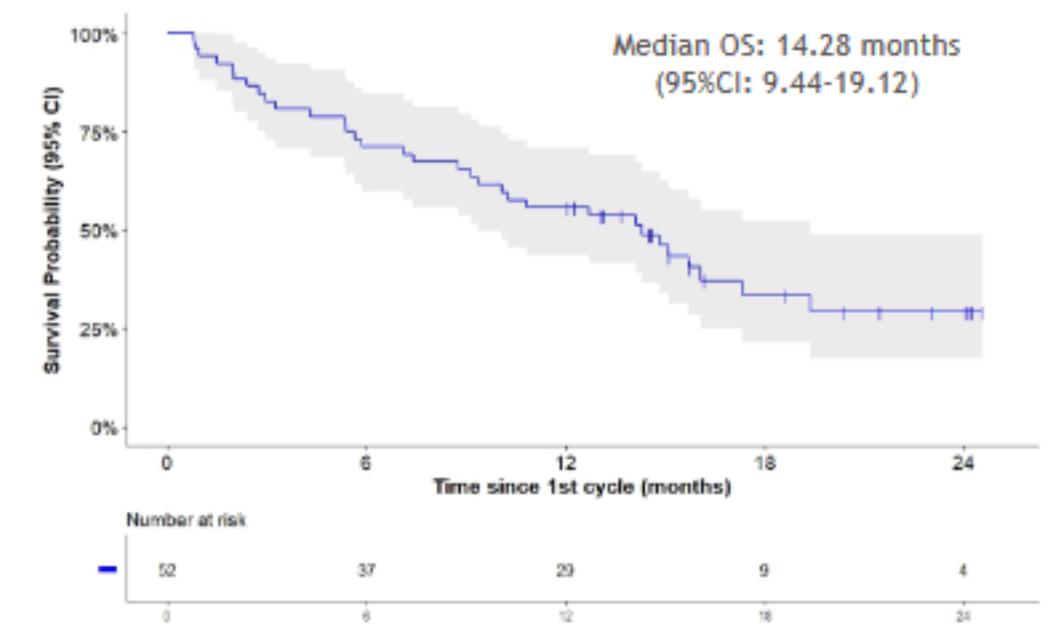
La LDH estaba elevada en el 32% de todos los casos, las metástasis hepáticas estaban presentes en el 76% de los pacientes y las metástasis extrahepáticas en el 56%. La ORR global fue del 12%, con una tasa de RC del 0%, y la DCR fue del 64%. La SLP fue de 3 meses y la mediana de SG fue de 14,8 meses.

Objective Response Rate

Responses by RECIST v1.1 (N=52)	N	% (CI95%)
Complete Responses (CR)	0	0
Partial Responses (PR)	6	11.5 (2.9; 20.2)
Stable Disease (SD)	24	46.2 (32.6-59.7)
Progressive Disease (PD)	22	42.3 (28.9-55.7)



Progression Free Survival



Overall Survival

Se notificaron EA de grado 3 o superior en 27 pacientes (54%), incluidos exantemas, hepatitis, colitis, déficit neurológico, anemia, tiroiditis e hipofisitis, lo que provocó nueve interrupciones del tratamiento. Estos efectos secundarios se controlaron con éxito utilizando el tratamiento de referencia adecuado, con la excepción de un caso de tiroiditis aguda, que resultó en la muerte.

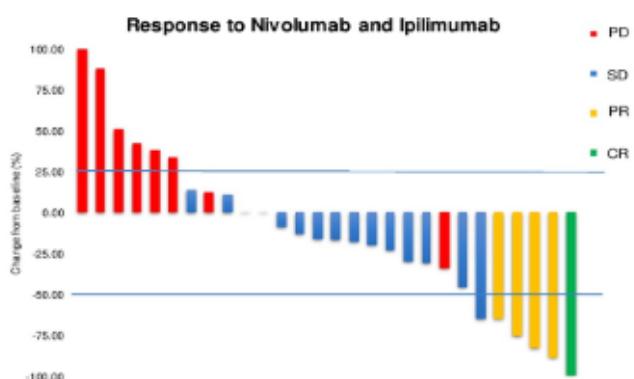
Total number of patients 52 (100%)		
Patients with ≥ grade 3 toxicities related to the treatment		30 (57.7%)
Most frequent ≥ grade 3 toxicities	Event	N (%)
	Hepatic toxicity	10 (19.2%)
	Cutaneous toxicity	6 (11.5 %)
	Diarrhea	3 (5.8%)
	Hepatitis	3 (5.8 %)
	Colitis	1 (9.6 %)

≥ Grade 3 Toxicities Related to the Treatment

Posteriormente se han comunicado también datos de un ensayo fase II prospectivo del grupo del MD Anderson con 35 pacientes afectos de melanoma uveal incluidos que reciben tratamiento con la combinación de Nivolumab + Ipilimumab. Se objetiva una mediana de duración del tratamiento de 16 semanas y una tasa de respuesta del 17%, con una tasa de respuesta completa del 3%.

N = 30 patients*	
Response evaluation	N (%)
Overall response rate	5 (17%)
Complete response	1 (3%)
Partial response	4 (13%)
Stable disease	15 (50%)
Progressive disease	10 (33%)

* Of the 35 patients treated on the study, 5 patients were not evaluable for response due to lack of follow-up imaging.



La mediana de PFS fue de 6'3 meses y una mediana de OS de 19 meses con un 66% de pacientes vivos a un año del inicio del tratamiento.

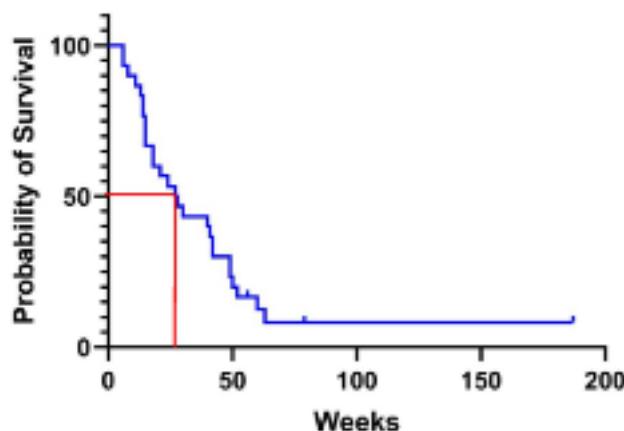


Fig. 4. Progression-free survival (PFS). Median PFS is 27.5 weeks (6.3 months).

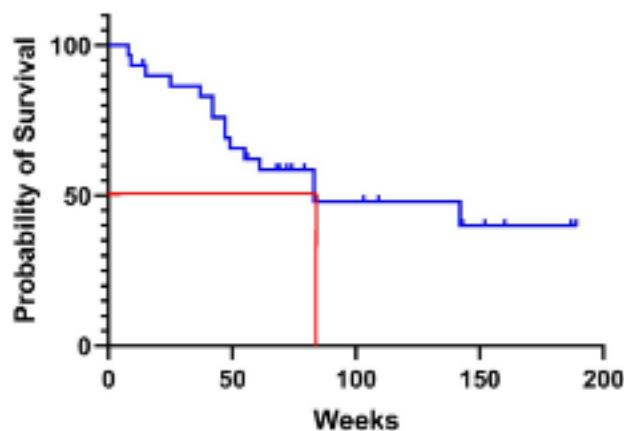
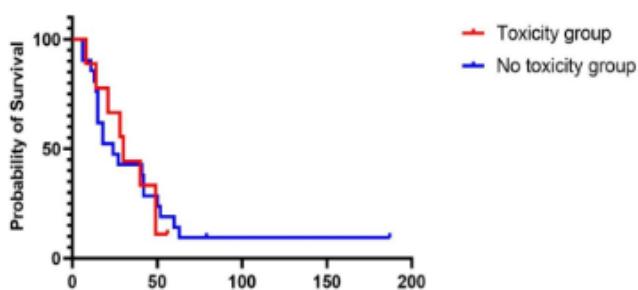


Figure 5. Overall survival (OS). Median OS is 83 weeks (19.1 months). 1-year OS is 66%.

En cuanto al perfil de efectos adversos, no se objetivan diferencias a lo conocido previamente por esta combinación.

Toxicities	Any N (%)	Grade 3 or 4 N (%)
Any Adverse Event	32 (100)	20 (63)
Treatment Related Adverse Event	29 (91)	14 (44)
Diarrhea	21 (66)	3 (9)
Increase Alanine Aminotransferase Level	17 (53)	6 (19)
Increase Aspartate Aminotransferase Level	14 (44)	4 (13)
Pruritis	14 (44)	0
Hypothyroidism	13 (41)	1 (3)
Rash	11 (34)	0
Pyrexia	8 (25)	0
Arthralgia	5 (16)	0
Adrenal Insufficiency	4 (13)	0
Eye Disorder	3 (8)	0

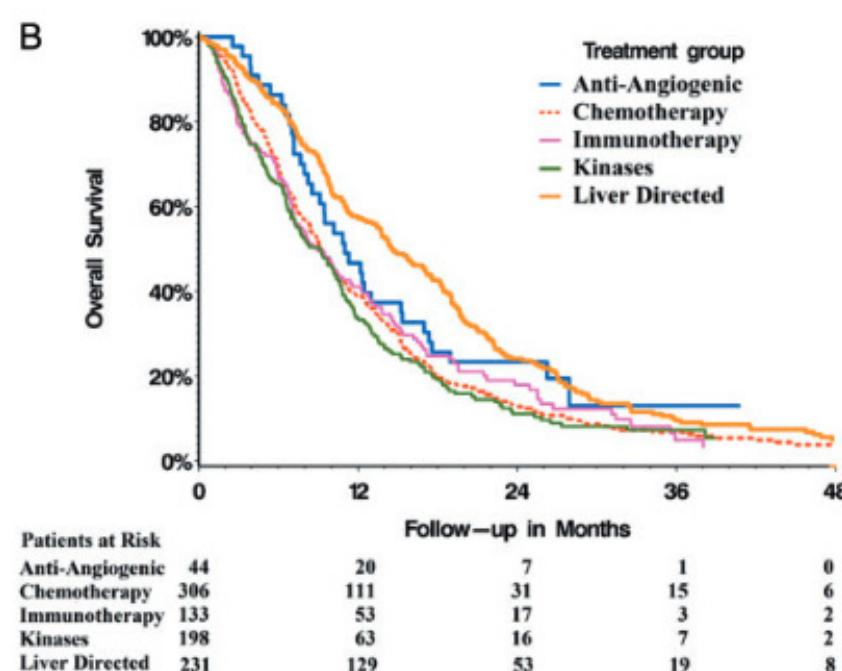
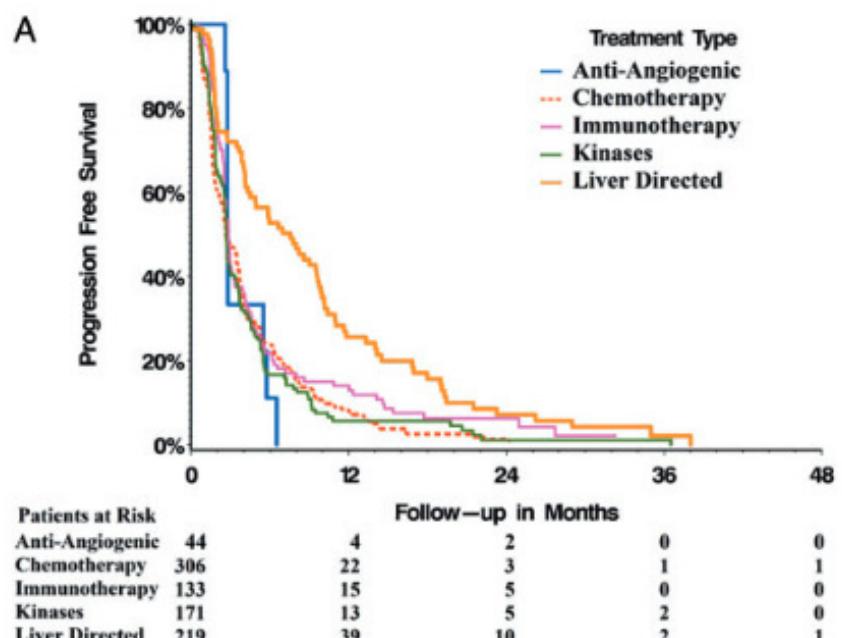
PFS in Patients with Treatment-Limiting Toxicity vs. Patients without Treatment- Limiting Toxicity



MÓDULO 4 Melanoma extracutáneo

Por último, existe una publicación con datos de un metaanálisis con 915 pacientes con al finalidad de determinar la PFS y OS de los pacientes afectos de melanoma uveal en función de las características clínicas y del tratamiento recibido. La mediana de la SLP fue de 3,3 meses (IC del 95%: 2,9-3,6) y la tasa de SLP a los 6 meses fue del 27% (IC del 95%: 24-30). El análisis univariable mostró que el sexo masculino, la lactatodeshidrogenasa (LDH) elevada (es decir, > frente al límite superior de lo normal), la fosfatasa alcalina (ALP) elevada y el diámetro de la metástasis hepática más grande (3 cm frente a < 3 cm) se asociaron sustancialmente con una SSP más corta. El análisis multivariable mostró que el sexo mascu-

lino, la LDH elevada y la ALP elevada se asociaron sustancialmente con una SSP más corta. Los factores más importantes asociados con la tasa de SSP a los 6 meses, tanto en el análisis univariable como en el multivariable, fueron LDH y ALP elevados. La mediana de SG fue de 10,2 meses (IC del 95%: 9,5 a 11,0) y la SG a 1 año fue del 43% (IC del 95%: 40-47). Los factores pronósticos más importantes para una SG más corta según el análisis univariable y multivariable fueron la LDH elevada y la ALP elevada. Los pacientes tratados con tratamientos dirigidos al hígado tuvieron una SSP y una SG más prolongadas y estadísticamente significativas.



En resumen, el éxito observado para el tratamiento con inhibidores de puntos de control del melanoma cutáneo metastatizado no se ha observado para el melanoma uveal en estadio IV. Su limitada eficacia para el tratamiento del melanoma uveal avanzado podría deberse a varias razones. El hígado es el sitio principal de metástasis, y se sabe por el melanoma cutáneo que las metástasis hepáticas parecen responder menos bien que otros tipos. Además, es poco probable que respondan los pacientes con una carga tumoral elevada, como lo indica una LDH elevada. En los análisis retrospectivos, y en nuestra propia serie de casos, la actividad de la LDH sérica ya estaba aumentada en más del 50% de los pacientes. Además, se demostró que el melanoma uveal suele tener una carga mutacional baja. Una carga mutacio-

nal alta se acompaña de un mayor número de neoantígenos, lo que aumenta la probabilidad de reconocimiento por parte de las células inmunes. Curiosamente, los pacientes con melanoma uveal metastatizado y cargas mutacionales inusualmente altas han sido tratados con éxito mediante la inhibición del punto de control, experimentando una supervivencia prolongada o incluso una remisión completa. En dos de estos casos, la secuenciación del exoma reveló una mutación de pérdida de función de la proteína 4 del dominio de unión a metil-CpG (MBD4), lo que resultó en una alta carga mutacional. Por tanto, una alta carga mutacional no detectada podría explicar el éxito esporádico de pacientes individuales con inhibidores de puntos de control.

Definición:

El **melanoma ocular** es una enfermedad por la que se forman células malignas (cancerosas) en los tejidos del ojo. El melanoma ocular comienza en la capa del medio de las tres capas de la pared del ojo. La capa externa incluye la esclerótica (la parte blanca del ojo) y la córnea transparente en la parte anterior del ojo.

Los **melanomas malignos de las mucosas** son tumores raros. Se localizan con más frecuencia en la cavidad nasal, la cavidad oral, la conjuntiva ocular, la mucosa genital y el área perianal.

Conclusión:

El melanoma extracutáneo no supone más del 5% de todos los melanomas; su incidencia anual es muy baja, siendo los oculares los más frecuentes y los de mejor pronóstico. El desarrollo de un melanoma en estas localizaciones no parece asociarse con daño solar, historia familiar o lesiones nevicas precursoras. Esta forma de melanoma suele tener un comportamiento agresivo y ser refractario a los tratamientos convencionales, siendo el diagnóstico generalmente tardío y en estadios avanzados, lo que explica que las tasas de supervivencia sean bajas, con grandes diferencias entre los distintos subtipos. El manejo clínico de los melanomas extracutáneos es particularmente complejo; por un lado, son tumores infrecuentes, de localizaciones dispares, diferentes vías de diseminación, dificultad para el diagnóstico precoz y sin la misma evidencia de buena respuesta a los tratamientos con inmunoterapia y/o terapia dirigida que tanto han cambiado el paradigma del melanoma cutáneo.

ideas clave



Los melanomas extracutáneos, con un comportamiento biológico similar al de los melanomas cutáneos nodulares ulcerados, son tumores infrecuentes y agresivos, localizados en áreas anatómicas en los que la radiación ultravioleta no juega un importante papel carcinogénico.

Aproximadamente un tercio de los pacientes tienen metástasis ganglionares al diagnóstico y las tasas de recidiva local y metástasis a distancia son altas, a pesar de cirugías radicales, incluso en lesiones clínicamente localizadas.

La supervivencia global a los 5 años de los pacientes con melanoma de mucosa es inferior al 25%.

Los pacientes con melanoma de la mucosa tratados con el régimen de combinación NIVO + IPI tienen resultados de supervivencia más favorables que los tratados con anti-PD1 o anti-CTLA4 solos, siendo el régimen de combinación el tratamiento de elección para la mayoría de los pacientes afectos de melanoma de mucosas independientemente de su estatus mutacional.

El melanoma ocular es una forma de cáncer que afecta a la melanina, las células encargadas de producir pigmento en el cuerpo. Pese a que se trata de una enfermedad poco común, es el tipo de cáncer más habitual que se produce en los ojos.

El éxito observado para el tratamiento con inmunoterapia en melanoma cutáneo metastásico no se ha observado para el melanoma uveal en estadio IV. Su limitada eficacia para el tratamiento del melanoma uveal avanzado podría deberse a varias razones. El hígado es el sitio principal de metástasis, y se sabe por el melanoma cutáneo que las metástasis hepáticas parecen responder menos bien que otros tipos.

GLOSARIO

MÓDULO 1: Epidemiología, factores de riesgo, histopatología y biología molecular

Dermatoscopia

Una técnica para ver lesiones de la piel que aumenta la capacidad del médico para distinguir con mayor precisión entre las lesiones sospechosas benignas de la piel. En algunos dermascopes, una gota de aceite mineral se coloca sobre la piel para reducir la reflexión de la luz y hacer la piel más translúcida. Durante un dermoscopio, el médico puede ver la lesión hasta la unión dermoepidérmica, la zona donde generalmente se desarrollan melanomas. Esta zona no es visible a simple vista.

Fotosensibilidad

La sensibilidad al sol y a los efectos de la radiación ultravioleta.

Incidencia

El número de casos nuevos de una enfermedad que ocurren durante un período de tiempo, generalmente en el transcurso de un año. La Tasa de incidencia: Relación entre el número de nuevos casos de una enfermedad a una población determinada cada año.

Dermis

La capa de la piel directamente debajo de la epidermis. La dermis contiene vasos sanguíneos y linfáticos, terminaciones nerviosas, fibras musculares, glándulas sebáceas y sudoríparas y folículos pilosos.

Índice UV

Una predicción diaria de la fuerza de los rayos ultravioleta del sol para una región.

Epidermis

La capa más externa de la piel.

Lentigo

Un punto plano, marrón que está asociado con el envejecimiento o el daño solar. Lentigos son comúnmente conocidos como manchas solares, manchas de la edad o manchas del hígado, a pesar de que no tienen relación con el hígado o la función hepática.

Lesión de la piel

Cualquier crecimiento benigno o maligno en la piel. Los tumores benignos son los lunares y las pecas, los tumores malignos son cáncer de piel, como los melanomas.

Lunares atípicos

Lunares cuyo aspecto difiere de la de los lunares comunes en una o más formas. Los lunares atípicos pueden ser más grandes que los lunares comunes, y pueden tener bordes irregulares o indistintos, con variaciones de color dentro del lunar. Por lo general, son planos, pero pueden elevarse por encima de la superficie de la piel. También conocido como nevos displásicos.

Melanocitos

Células productoras de pigmento especializadas localizadas principalmente en la parte inferior de la epidermis que crean y transfieren pigmento a otras células de la piel y son responsables, al menos en parte, por el color de la piel y del pelo.

Melanoma acrolentiginoso

Melanoma que normalmente aparece en las palmas, plantas, o debajo de las uñas. Este representa menos de 5% de todos los melanomas. Puede ocurrir en cualquier grupo étnico, pero es el melanoma más común en los negros y los asiáticos.

Melanoma avanzado

El melanoma que se ha movido (metástasis) de su ubicación original, por lo general a los ganglios linfáticos o a otros órganos internos. Cuando el melanoma se vuelve muy avanzado, ya no es capaz de ser curados solo con cirugía.

Melanoma de alto riesgo

El melanoma que tiene una probabilidad de 50% o más de presentar recurrencias en los ganglios linfáticos regionales o sitios distantes.

Melanoma de extensión superficial

El tipo más común de melanoma, se extiende a lo largo de la epidermis por un período de meses o años antes de penetrar profundamente en la piel. El melanoma se presenta como una lesión plana o levantada apenas, a menudo con bordes irregulares y las variaciones de color. Las lesiones aparecen más comúnmente en los troncos de los hombres, las piernas de las mujeres, y la parte superior de ambos sexos.

Melanoma desmoplásico

También conocido como melanoma de células fusiformes, es una rara forma de melanoma maligno caracterizado por lesiones pigmentadas en áreas expuestas al sol del cuerpo, más comúnmente en la cabeza y el cuello.

Melanoma nodular

Tipo de melanoma que generalmente aparece como color negro azulado, con forma de cúpula de nódulos en el tronco, la cabeza o el cuello. Los melanomas nodulares tienden a invadir con más rapidez que otros tipos de melanoma y representan el 10% al 15% de todos los melanomas.

Melanoma in situ

Melanoma in situ (Latino para «en sitio»): Melanoma en estadio muy temprano donde se el tumor se limita al epidermis, sin invasión a los tejidos circundantes, los ganglios linfáticos o sitios distantes. Tiene el mejor pronóstico a largo de cualquier melanoma.

Metástasis satélite

Áreas de crecimiento del tumor visible que se extiende más allá del melanoma primario.

Melanoma lentigo maligno

Melanoma resultante de un lentigo en lugar de un lunar y que representan alrededor del 5% de todos los melanomas. Ocurre con más frecuencia en los adultos mayores, generalmente en la cara y otras áreas crónicamente expuestas al sol. Los melanomas son generalmente grandes, planos, lesiones de color canela con diferentes matices de marrón. Por lo general, crecen e invaden más lentamente que otros tipos de melanoma.

Metástasis

La propagación del cáncer desde su lugar de origen a otras partes del cuerpo.

Mitosis

Se refiere a células cancerosas en el proceso de división. Mitosis se pueden contar por un patólogo cuando se examina el tejido bajo un microscopio. El número de mitosis en un área de una muestra patológica se correlaciona con la tasa de división celular.

Mutación

Un cambio permanente en la estructura del ADN que, si no se corrige por la célula, puede ser transmitida a las células posteriores. Las mutaciones que se producen en las áreas críticas del ADN que se correlacionan con los genes que controlan cada cuanto una célula se divide pueden hacer que la célula se convierta cancerosa.

Piel

La cubierta exterior del cuerpo y el órgano mas grande del cuerpo, consiste de una capa externa (epidermis), una capa interna (dermis), y una capa de tejido de grasa (hipodermis). La piel protege el tejido subyacente y los órganos internos de lesiones y los microorganismos, controla la perdida de agua y otros líquidos, y regula la temperatura corporal.

Nevus Compuesto

Elevados, lunares pigmentados uniforme con melanocitos, tanto en la unión dermoepidérmica y la dermis.

Nevus Displásicos

Los lunares asociados con un mayor riesgo de melanoma. Son más grandes que los lunares comunes y generalmente son planos, pero pueden tener elevación y bordes poco definidos o borrosos con coloración irregular. También son conocidos como lunares atípicos.

Profundidad de Breslow (espesor)

Un método, descrito por Alexander Breslow en 1975, para medir la profundidad que un tumor de melanoma primario ha penetrado la piel, independientemente del nivel anatómico. Penetración del tumor se mide en milímetros de la capa más externa de las células vivas a la más profunda extensión del melanoma. El nivel de Clark, una medida antigua de la invasión tumoral, fue reemplazado por el la Profundidad de Breslow, ulceración del tumor, y el recuento mitótico, como los factores más importantes para determinar el pronóstico de un melanoma primario.

Oncogen

Un gen que normalmente estimula la división celular. Así, cuando un oncogén es activado o desregulado a través de mutaciones, se inicia un crecimiento canceroso en una celda.

Pronóstico

Una predicción de la evolución probable de una enfermedad.

Protector solar

Una sustancia que ayuda a absorber, reflejar o dispersar la mayoría de los rayos dañinos del sol. Protectores solares se recomienda ofrecer protección contra los rayos UVA y UVB y tienen un SPF de por lo menos 15. El uso de lociones o cremas que contengan protección solar pueden contribuir a proteger la piel contra el envejecimiento prematuro y daños que pueden conducir al cáncer.

Quemadura de sol

Un enrojecimiento de la piel que ocurre cuando la radiación ultravioleta daña los vasos sanguíneos cerca de la superficie de la piel. Las quemaduras de sol ocurren cuando la piel no puede producir melanina protectora rápidamente o en cantidad suficiente.

Queratinocitos

Las células productoras de queratina; la capa externa de células de la piel y las células más abundantes en la epidermis.

Radiación ultravioleta (luz ultravioleta)

También llamada luz ultravioleta. La parte de la luz solar que es invisible al ojo humano. Algunas longitudes de onda del filtro de la radiación UV a traviesan la atmósfera terrestre y penetran en el cuerpo a través de la piel y los ojos. La radiación ultravioleta puede quemar la piel y melanoma causa y otros tipos de cáncer de piel.

Rayos UVA

Longitud de onda larga ultravioleta (UV) (320 a 400 nm) emitidos por el sol, las camas de bronceado y las lámparas solares. Ellos entran a la piel más profundamente que los rayos UVB, causan el envejecimiento prematuro de la piel, y se cree que causa cáncer de piel.

Rayos UVB

Medio de longitud de onda (290 a 320 nm) «los rayos ardientes» del sol que son la principal causa de las quemaduras solares. Ellos se consideran la principal causa de carcinoma basal y de células escamosas, así como una importante causa de melanoma.

Rayos UVC

Longitud de onda corta los rayos ultravioleta (200-290 nm) absorbida por la capa de ozono de la tierra, que no llegan a la tierra.

Tasa de mortalidad

Relación entre el número de defunciones de una población determinada cada año.

Ulceración

Una condición en la que la epidermis que cubre una parte del melanoma primario no está intacto. La ulceración es determinado por la evaluación microscópica de los tejidos por un patólogo.

MÓDULO 2: Diagnóstico, tratamiento y seguimiento del melanoma localizado y de alto riesgo

Alfa Interferón

Una de las tres especies principales de interferón producidas por el cuerpo. Se ha encontrado ser la más útil en el tratamiento de formas de cáncer como el melanoma, leucemia y cáncer de riñón.

Ganglio centinela

El primer ganglio linfático que recibe el drenaje de un tumor determinado y por lo tanto, el más probable de albergar metástasis, si hay nódulos linfáticos involucrados.

Biopsia de ganglio centinela

Un procedimiento en el cual se identifica el ganglio centinela y se retira del examen microscópico para determinar si el cáncer se ha diseminado más allá de su ubicación original.

Inmunoterapia

El uso de sustancias naturales o fabricadas para ayudar al sistema inmunitario del cuerpo combatir enfermedades con mayor eficacia. Tipos de inmunoterapia incluyen el interferón, las interleucinas, bioquimioterapia, la terapia de vacunas y la terapia a base de anticuerpos.

Dermis

La capa de la piel directamente debajo de la epidermis. La dermis contiene vasos sanguíneos y linfáticos, terminaciones nerviosas, fibras musculares, glándulas sebáceas y sudoríparas y folículos pilosos.

Interferones

Las proteínas naturales producidas por las células normales del cuerpo en respuesta a las infecciones virales y otras enfermedades como el cáncer. El interferón afecta la respuesta inmune y aumenta la resistencia a la infección viral. Terapias de interferón han demostrado poder ayudar al sistema inmunitario del cuerpo combatir a la enfermedad con mayor eficacia y pueden inhibir el crecimiento de vasos sanguíneos que alimentan las células cancerosas.

Ensayo clínico aleatorizado y controlado

Estudio de investigación en la que los pacientes son asignados al azar a un grupo de control (que recibieron el tratamiento estándar) o un grupo de intervención (que recibieron el tratamiento experimental). Estudios controlados y aleatorizados se consideran el método más confiable e imparcial para determinar el tratamiento médico más eficaz.

Lactato deshidrogenasa (LDH)

Una enzima que se encuentra en la sangre y muchos tejidos del cuerpo como el hígado, riñón, cerebro y los pulmones. Los niveles de LDH son determinados por un simple análisis de sangre. Los niveles elevados de LDH pueden indicar la presencia de la enfermedad metastásica.

Linfedema

Una condición en la cual el exceso de linfa se acumula en los tejidos y causa hinchazón. Puede ocurrir en el brazo o la pierna después de que los vasos linfáticos o los ganglios linfáticos en la axila o la ingle se extirpan.

Macrometástasis

Metástasis de ganglios linfáticos que puede observarse durante un examen médico o visto por el ojo humano en la inspección efectuada por un cirujano o patólogo.

Mapeo linfático

Un procedimiento en el cual se inyecta una pequeña cantidad de trazador radioactivo en la piel para trazar el camino de los drenajes linfáticos de un tumor a sus ganglios linfáticos correspondientes.

Melanoma de alto riesgo

El melanoma que tiene una probabilidad de 50% o más de presentar recurrencias en los ganglios linfáticos regionales o sitios distantes.

Metástasis satélite

Áreas de crecimiento del tumor visible que se extiende más allá del melanoma primario.

Nivel de Clark

Un método para medir la profundidad del tumor primario ha penetrado la piel sobre la base de la capa anatómica. Fue utilizado por más de 40 años para clasificar a los melanomas primarios y para determinar qué tratamientos eran apropiados. En 2009, el AJCC sustituyó formalmente el nivel de Clark con otras medidas que se han encontrado ser más informativo. Dado que el nivel de Clark fue utilizado durante tanto tiempo es probable que se siga indicando por algún tiempo en los informes de patología. El nivel de Clark es reportado en números romanos (es decir, I a V) con V siendo el nivel más profundo del nivel de invasión. El nivel I se confina a los límites inferiores de la epidermis y más comúnmente se llama melanoma *in situ*. Los niveles II-IV describen los diferentes grados de penetración o infiltración de la dermis y las capas de grasa debajo de la piel. El melanoma de nivel V ha penetrado en el tejido subcutáneo, la capa de grasa debajo de la piel.

Patólogo

Un médico que se especializa en la identificación de enfermedades vía el estudio de las células y tejidos bajo el microscopio.

PET-TC

Un examen de diagnóstico que permite obtener imágenes del cuerpo al detectar radiación emitida por la de una sustancia radiactiva que es administrada al paciente.

Profundidad de Breslow (espesor)

Un método, descrito por Alexander Breslow en 1975, para medir la profundidad que un tumor de melanoma primario ha penetrado la piel, independientemente del nivel anatómico. Penetración del tumor se mide en milímetros de la capa más externa de las células vivas a la más profunda extensión del melanoma. El nivel de Clark, una medida antigua de la invasión tumoral, fue reemplazado por el la Profundidad de Breslow, ulceración del tumor, y el recuento mitótico, como los factores más importantes para determinar el pronóstico de un melanoma primario en el 2010 las directrices del AJCC.

Sistema linfático

La red de nodos y los vasos en el cuerpo que transporta linfas por el cuerpo entero. También puede ser una vía para la propagación de células cancerosas.

Regla ABCDE

Acrónimo de las directrices generales para identificar un lunar atípico o un melanoma basado en las siguientes características: Asimetría, un Borde irregular, un Color múltiple o inusual, un gran Diámetro, y evidencia que el lunar está Evolucionando.

Terapia Adyuvante

Un tratamiento cuyo objetivo es prevenir o detener la propagación del cáncer a otras partes del cuerpo. A menudo se utiliza después de la extirpación quirúrgica de la lesión primaria. Estos pueden incluir quimioterapia, inmunoterapia, radioterapia y terapia con vacunas.

Tratamiento sistémico

Un tratamiento con sustancias que viajan por el torrente sanguíneo y llegar a afectar a las células cancerosas en todo el cuerpo. Los tratamientos sistémicos incluyen la quimioterapia y la inmunoterapia.

Ulceración

Una condición en la que la epidermis que cubre una parte del melanoma primario no está intacto. La ulceración es determinada por la evaluación microscópica de los tejidos por un patólogo.

MÓDULO 3: Tratamiento quirúrgico, radioterápico y médico del melanoma metastásico

CTLA-4

Proteína que se encuentra en las células T (un tipo de célula inmunitaria) que ayuda al cuerpo a mantener bajo control las respuestas inmunitarias. Cuando CTLA-4 se une a otra proteína llamada B7, impide que las células T destruyan otras células, como las células cancerosas. Algunos medicamentos contra el cáncer, que se llaman inhibidores de puntos de control inmunitario, se usan para impedir la acción de CTLA-4. Cuando se bloquea esta proteína, se sueltan los "frenos" del sistema inmunitario y aumenta la capacidad de las células T de destruir células cancerosas.

Dacarbazina (DTIC)

Un agente de la quimioterapia administrado intravenosamente para tratar el melanoma metastásico. La dacarbazina es el único agente quimioterápico aprobado actualmente para el tratamiento del melanoma avanzado inoperable.

Efecto secundario

A consecuencia de la droga u otra terapia que se suma al efecto terapéutico deseado.

Inhibidor de la cinasa BRAF

Sustancia que bloquea una proteína llamada BRAF. La cinasa BRAF es una enzima que ayuda a controlar el crecimiento y la señalización de las células. Es posible que se encuentre en una forma mutada (cambiada) en algunos tipos de cáncer, como el melanoma y el cáncer colorrectal. El bloqueo de las proteínas de la cinasa BRAF mutada a veces ayuda a evitar la formación de células cancerosas. Algunos inhibidores de la cinasa BRAF se usan para tratar el cáncer.

Inmunoterapia

El uso de sustancias naturales o fabricadas para ayudar al sistema inmunológico del cuerpo combatir enfermedades con mayor eficacia. Tipos de inmunoterapia incluyen el interferón, las interleucinas, bioquimioterapia, la terapia de vacunas y la terapia a base de anticuerpos.

Melanoma avanzado

El melanoma que se ha movido (metástasis) de su ubicación original, por lo general a los ganglios linfáticos o a otros órganos internos. Cuando el melanoma se vuelve muy avanzado, ya no es capaz de ser curados solo con cirugía.

Melanoma metastásico

El melanoma se ha diseminado a otras partes del cuerpo a través del torrente sanguíneo o del sistema linfático.

Metástasis

La propagación del cáncer desde su lugar de origen a otras partes del cuerpo.

Metástasis cerebral

Las metástasis cerebrales se producen cuando las células cancerosas se propagan desde su lugar original al cerebro. Si bien cualquier tipo de cáncer puede propagarse al cerebro, los tipos con mayor probabilidad de causar metástasis cerebrales son los de pulmón, mama, colon y riñón, y el melanoma.

PD-1

Proteína que se encuentra en las células T (un tipo de célula inmunitaria) que ayuda al cuerpo a mantener bajo control las respuestas inmunitarias. Cuando PD-1 se une a otra proteína llamada PD-L1, ayuda a evitar que las células T destruyan otras células, como las células cancerosas. Algunos medicamentos contra el cáncer, que se llaman inhibidores de puntos de control inmunitario se usan para impedir la acción de PD-1. Cuando se bloquea esta proteína, se sueltan los "frenos" del sistema inmunitario y aumenta la capacidad de las células T de destruir células cancerosas.

Temozolomida

Un agente quimioterapéutico actualmente bajo investigación para el tratamiento del melanoma metastásico, incluyendo las metástasis cerebrales, y aprobado para el tratamiento de algunos tipos de cáncer que comienzan en el cerebro.

Radioterapia

Es un tratamiento del cáncer que usa altas dosis de radiación para destruir células cancerosas y reducir tumores. En dosis bajas, la radiación se usa en rayos-x para ver el interior del cuerpo, como en radiografías de los dientes o de huesos fracturados.

Respuesta inmune

La actividad de los diversos componentes del sistema inmune contra los antígenos. La respuesta inmune consiste en las células B, células T, células asesinas naturales, células que procesan los antígenos. Puede ser inespecífica o específica al antígeno en cuestión.

Vacuna Péptido

Una vacuna en la que los antígenos se producen de péptidos sintéticos y se transportan a través del torrente sanguíneo por un adyuvante con el fin de estimular una respuesta inmune.

BIBLIOGRAFÍA

MÓDULO 1: Epidemiología, factores de riesgo, histopatología y biología molecular

Gorbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. Clin Dermatol. 2009; 27:3-9.

Marks R. Epidemiology of melanoma. Clin Exp Dermatol. 2000; 25:459-63.

Saenz S, Conejo-Mir J and Cayuela A. Melanoma epidemiology in Spain. Actas Dermosifiliogr, 2005;96:411-8.

Marcos-Gragera R, Vilar-Coromina N, Galceran J. Rising trends in incidence of cutaneous malignant melanoma and their future projections in Catalonia, Spain: Increasing impact or future epidemic? J Eur Acad Dermatol Venereol, 2010;24:1083-85.

Desmond RA, Soong SJ. Epidemiology of malignant melanoma. Surg Clin North Am. 2003; 83:1-29.

Schmid-Wendtner MH, Berking C, Baumert J, Schmidt M, Sander CA, Plewig G, Volkenandt M. Cutaneous melanoma in childhood and adolescence: an analysis of 36 patients. J Am Acad Dermatol. 2002; 46:874-9.

MacKie RM. Risk factors for the development of primary cutaneous malignant melanoma. Dermatol Clin. 2002; 20:597-600.

GLOBOCAN 2018 melanoma

Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España SEOM 2019. Depósito Legal: M-3800-2019© 2019.

Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. Eur J Cancer, 2005;41:45-60.

Balch CM and Soong SJ. Predicting outcomes in metastatic melanoma. J Clin Oncol, 2008;26:168-9.

Sociedad Española de Calidad Asistencial (SECA) y el Grupo Español de Melanoma (GEM) Manual "La calidad en la atención a pacientes con melanoma cutáneo. Expectativas de pacientes con melanoma cutáneo".

Pizzichetta MA, Talamini R, Stanganelli I, Puddu P, Bono R, Argenziano G, et al. Ame- lanotic/hypomelanotic mela-noma: clinical and dermoscopic features. Br J Dermatol. 2004;150: 1117-24.

Sagabiel R. Clinical presentation. En: Miller SJ, Maloney ME, editors. Cutaneous oncology. Pathology, diagnosis and man-agement. Malden: Blackwell Science; 1998. p.253-61.

Curtin JA. Fridlyand J, Kageshita T, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. N Engl J Med. 2005;353(20):2135-2147. doi:10.1056/NEJMoa050092.

Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. Cell. 2015;161(7):1681-1696. doi: 10.1016/j.cell. 2015.05.044.

Georgina V. Long, Alexander M. Menzies, Adnan M. Nagrial, Lauren E. Haydu, Anne L. Hamilton, Graham J. Mann, T. Michael Hughes, John F. Thompson, Richard A. Scolyer, and Richard F. Kefford. Prognostic and Clinicopathologic Associations of Oncogenic BRAF in Metastatic Melanoma. Journal of Clinical Oncology 2011 29:10, 1239-1246.

Liu W, Hill D, Gibbs AF, Tempany M, Howe C, Borland R, et al. What features do patients notice that help to distinguish between benign pigmented lesions and melanomas?: The ABCD(E) rule versus the seven-point checklist. Melanoma Res ,2005;15:549-54.

MÓDULO 2: Diagnóstico, tratamiento y seguimiento del melanoma localizado y de alto riesgo

GD.L. Morton, J.F. Thompson, A.J. Cochran, N. Mozzillo, O.E. Nieweg, D.F. Roses, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. N Engl J Med, 370 (2014), pp. 599-609.

E. George, S.E. McClain, C.L. Slingluff, N.L. Polissar, J.W. Patterson. Subclassification of desmoplastic melanoma: Pure and mixed variants have significantly different capacities for lymph node metastasis. J Cutan Pathol, 36 (2009), pp. 425-432.

A. Mohebati, I. Ganly, K.J. Busam, D. Coit, D.H. Kraus, J.P. Shah, et al. The role of sentinel lymph node biopsy in the management of head and neck desmoplastic melanoma. Ann Surg Oncol, 19 (2012), pp. 4307-4313.

C. Callery, A.J. Cochran, D.J. Roe, W. Rees, S.D. Nathanson, J.K. Benedetti, et al. Factors prognostic for survival in patients with malignant melanoma spread to the regional lymph nodes. Ann Surg, 196 (1982), pp. 69-75.

A. Doubrovsky, R.A. Scolyer, R. Murali, P.R. McKenzie, G.F. Watson, C.S. Lee, et al. Diagnostic accuracy of fine needle biopsy for metastatic melanoma and its implications for patient management. Ann Surg Oncol, 15 (2008), pp. 323-332.

J.C. Briggs. Subungual malignant melanoma: A review article. Br J Plast Surg, 38 (1985), pp. 174-176..

M.J. Sladden, C. Balch, D.A. Barzilai, D. Berg, A. Freiman, T. Handiside, et al. Surgical excision margins for primary cutaneous melanoma. Clin Exp Dermatol, 36 (2011), pp. 334-335.

G. Giudice, S. Leuzzi, F. Robusto, V. Ronghi, E. Nacchiero, G. Giardinelli, et al. Sentinel lymph node biopsy in head and neck melanoma. G Chir, 35 (2014), pp. 149-155.

A. Tejera Vaquerizo, A. Fernández Orland, E. Gallego, R. Castillo Muñoz, M. Mendiola Fernández, E. Herrera Ceballos. Melanoma cutáneo y embarazo. Med Cutan Iber Lat Am, 35 (2007), pp. 225-228.

M.A. Warycha, J. Zakrzewski, Q. Ni, R.L. Shapiro, R.S. Berman, A.C. Pavlick, et al. Meta-analysis of sentinel lymph node positivity in thin melanoma (≤ 1 mm)., Cancer, 115 (2009), pp. 869-879.

C.M. Balch, S.J. Soong, T. Smith, M.I. Ross, M.M. Urist, C.P. Karakousis, et al. Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2 cm vs. 4 cm excision margins for 740 patients with 1-4 mm melanomas. Ann Surg Oncol, 8 (2001), pp. 101-108.

G. Cohn-Cedermark, L.E. Rutqvist, R. Andersson, M. Breivald, C. Ingvar, H. Johansson, et al. Long term results of a randomized study by the Swedish Melanoma Study Group on 2-cm versus 5-cm resection margins for patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8-2.0 mm. Cancer, 89 (2000), pp. 1495-1501.

V.K. Sondak, G.T. Gibney. Surgical management of melanoma. Hematol Oncol Clin North Am, 28 (2014), pp. 455-470.

Faries et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel Node Metastasis in Melanoma N Engl J Med 2017.

D Moreno, Ramírez, A Boada, L Ferrández, E Samaniego, G Carretero, E Nagore, P Redondo, P Ortí Romero, J Malvehy, R Botella Estrada. Disección ganglionar en el paciente con melanoma y metástasis en el ganglio centinela: propuesta de decisión basada en la evidencia actual. Actas Dermosifiliogr. 2018.

Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017; doi:10.3322/caac.21409.

Kirkwood JM, Strawdeman MH, Ernstoff MS et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996; 14:7

Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK et al. High and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of Intergroup Trial E 1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000; 24:44-2458.

Creagan ET, Dalton RJ, Ahmann DL et al. Randomized surgical adjuvant clinical trial of recombinant interferon alfa-2a in selected patients with malignant melanoma. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2776-2783.

Grob JJ, Dreno B, de la Salmoniere, et al. Randomized trial of interferon alfa-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. *Lancet* 1998; 351:1905-10.

Pehamberger H, Soyer P, Steiner A, et al. Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 1998.

Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim JG, et al. Pooled analysis of four ECOG-Intergroup trials of high-dose interferon alfa-2b (HDI) in 1916 patients with high-risk resected cutaneous melanoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001, 20:1395.

Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA et al. High dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of Intergroup E 1694/S9512/C509801. *J Clin Oncol* 2001; 23:70-2380.

Cascinelli N, Bufalino R, Morabito A, et al. Results of adjuvant interferon study in WHO melanoma programme. *Lancet* 1994; 343:913-4.9. Eggermont AMM, Kleeberg UR, Ruiter DJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group trial with more than 2000 patients, evaluating adjuvant therapy with low or intermediate doses of interferon alpha-2b, in American Society of Clinical 2001 Educational Book. Alexandria, VA, ASCO 2001, pp88-93.

Kirkwood JM, Ibrahim JG, Lawson et al. High dose interferon alfa-2b does not diminish antibody response to GM2 vaccination in patients with resected melanoma: results of the Multicenter Eastern Cooperative Oncology Group phase II trial E 2696. *J Clin Oncol* 2001; 19:1430-1436.

Wheatley K, Hancock B, Gore M et al. Interferon-alpha as adjuvant therapy for melanoma: a meta-analysis of the randomised trials. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20 #1394.

Eggermont, A. M. Met al. (2019). Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of stage III melanoma: long-term follow-up results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 18071 double-blind phase 3 randomised trial. European Journal of Cancer, 119, 1–10. doi:10.1016/j.ejca.2019.07.001.

Berrocal A, Arance A, Castellon VE, de la Cruz L, Espinosa E, Cao MG, et al. SEOM clinical guideline for the management of malignant melanoma (2017). Clin Transl Oncol. 2017 Nov 7.

Schadendorf D, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, et al. Patient-reported outcomes in patients with resected, high-risk melanoma with BRAFV600E or BRAFV600K mutations treated with adjuvant dabrafenib plus trametinib (COMBI-AD): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019 May;20(5):701–10.

Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, et al. Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit with Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients with Resected BRAF V600-Mutant Stage III Melanoma. J Clin Oncol. 2018 Oct 22; JCO1801219.

Eggermont AM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. . Abstract CT001: Pembrolizumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma: Efficacy and safety results from the EORTC 1325-MG/Keynote 054 double-blinded phase III trial. Cancer Research. 2018;78(13 Supplement): CT001–CT001.

Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. N Engl J Med 2017;377:1824–1835.

Manuel Ramos-Casals, Julie R. Brahmer, Margaret K. Callahan, Alejandra Flores-Chávez, Niamh Keegan, Munther A. Khamashta, Olivier Lambotte, Xavier Mariette, Aleix Prat, Maria E. Suárez-Almazor. (2020) Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors. Nature Reviews Disease Primers 6:1.

Dummer Reinhard, Hauschild Axel, Santinami Mario, Atkinson Victoria, Mandalà Mario, Kirkwood John M., Chiarion Sileni Vanna, Larkin James, Nyakas Marta, Dutriaux Caroline, Haydon Andrew, Robert Caroline, Mortier Laurent, Schachter Jacob, Lesimple Thierry, Plummer Ruth, Dasgupta Kohinoor, Gasal Eduard, Tan Monique, Long Georgina V., Schadendorf Dirk. (2020) Five-Year Analysis of Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. N Engl J Med DOI: 10.1056/NEJMoa2005493.

C. Longo, R. Pampena, A. Lallas, A. Kyrgidis, A. Stratigos, K. Peris, C. Garbe, G. Pelliacani. (2020) Adjuvant therapy for cutaneous melanoma: a systematic review and network meta analysis of new therapies. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 34:5, 956–966.

Giorgos Karakousis. (2020) Adjuvant therapy for melanoma: how to choose?. The Lancet Oncology 21:3, 319–320

Alexander M.M. Eggermont et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med* 2018; 378:1789-1801 DOI: 10.1056/NEJMoa1802357

Lisa Zimmer, Elisabeth Livingstone, Jessica C Hassel, Michael Fluck, Thomas Eigenthaler, Carmen Loquai, Sebastian Haferkamp, Ralf Gutzmer, Friedegund Meier, Peter Mohr, Axel Hauschild, Bastian Schilling, Christian Menzer, Felix Kieker, Edgar Dippel, Alexander Rösch, Jan-Christoph Simon, Beate Conrad, Silvia Körner, Christine Windemuth-Kieselbach, Leonora Schwarz, Claus Garbe, Jürgen C Becker, Dirk Schadendorf, Carola Berking, Rudolf A Herbst, Uwe M Martens, Sabine Sell, Rudolf Stadler, Patrick Terheyden, Jochen Utikal. (2020) Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab monotherapy versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet* 395:10236, 1558-1568.

Rozeman EA, Menzies AM, van Akkooi ACJ, et al. Identification of the optimal combination dosing schedule of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma (OpACIN-neo): a multicentre, phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2019; 20:948.

Blank CU, Rozeman EA, Fanchi LF, et al. Neoadjuvant versus adjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma. *Nat Med* 2018; 24: 1655-1661.

Blank C, Rozeman E, Menzies A, et al. LBA42 OpACIN-neo: a multicenter phase II study to identify the optimal neo-adjuvant combination scheme of ipilimumab (IPI) and nivolumab (NIVO). *Ann Oncol* 2018; 29(Suppl. 8): mdy424 052.

Blank CU, Reijers ILM, Pennington T, et al. First safety and efficacy results of PRA-DO: A phase II study of personalized response-driven surgery and adjuvant therapy after neoadjuvant ipilimumab (IPI) and nivolumab (NIVO) in resectable stage III melanoma. *J Clin Oncol* 2020; 38; 15S.

Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, et al. Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600-Mutant Stage III Melanoma. *J Clin Oncol* 2018; 36:3441.

Amaria RN, Reddy SM, Tawbi HA, et al. Neoadjuvant immune checkpoint blockade in high-risk resectable melanoma. *Nat Med* 2018; 24: 1942.

Menzies A, Gonzalez M, Guminiski A, et al. 1220PDPhase 2 study of neoadjuvant dabrafenib+ trametinib (D + T) for resectable stage IIIB/C BRAF V600 mutant melanoma. *Ann Oncol* 2017; 28 (Suppl. 5).

Amaria RN, Prieto PA, Tetzlaff MT, et al. Neoadjuvant plus adjuvant dabrafenib and trametinib versus standard of care in patients with high-risk, surgically resectable melanoma: a single-centre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*

2018; 19: 181-193.

Amaria R et al. Neoadjuvant systemic therapy in melanoma: recommendations of the International Neoadjuvant Melanoma Consortium. Lancet Oncology, The, 2019-07-01, Volumen 20, Número 7, Páginas e378-e389.

Zimmer L, Livingstone E, Hassel JC, et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab monotherapy versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet 2020; 395:1558.

C.N. Owen et al. Management of early melanoma recurrence despite adjuvant anti-PD-1 antibody therapy. Annals of Oncology, 2020. DOI: .

Meyers MO, Yeh JJ, Frank J, Long P, Deal AM, Amos KD, et al. Method of detection of initial recurrence of stage II/III cutaneous melanoma: analysis of the utility of follow-up staging. Ann Surg Oncol. 2009;16(4):941-7.

Podlipnik S, Carrera C, Sanchez M, Arguis P, Olondo ML, Vilana R, et al. Performance of diagnostic tests in an intensive follow-up protocol for patients with American Joint Committee on Cancer (AJCC) stage IIB, IIC, and III localized primary melanoma: A prospective cohort study. J Am Acad Dermatol. 2016;75(3):516-24.

Poo-Hwu WJ, Ariyan S, Lamb L, Papac R, Zelterman D, Hu GL, et al. Follow-up recommendations for patients with American Joint Committee on Cancer Stages I-III malignant melanoma. Cancer. 1999;86(11):2252-8.

Francken AB, Shaw HM, Accortt NA, Soong SJ, Hoekstra HJ, Thompson JF. Detection of first relapse in cutaneous melanoma patients: implications for the formulation of evidence-based follow-up guidelines. Ann Surg Oncol. 2007;14(6):1924-33.

Ribero S, Pampena R, Bataille V, Moscarella E, Thomas L, Quaglino P, et al. Unknown Primary Melanoma: Worldwide Survey on Clinical Management. Dermatology. 2016;232(6):704-7.

Ribero S, Longo C, Dika E, Fortes C, Pasquali S, Nagore E, et al. Pregnancy and melanoma: a European-wide survey to assess current management and a critical literature overview. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31(1):65-9.

MÓDULO 3: Tratamiento quirúrgico, radioterápico y médico del melanoma metastásico

Leung A. et al. Surgery for Distant Melanoma Metastasis. *Cancer J.* 2012 Mar; 18(2): 176–184. doi: 10.1097/PPO.0b013e31824bc981.

Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 363:711–723. 2010.

Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, Patt D, Chen TT, Berman DM and Wolchok JD. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 33:1889–1894. 2015.

Weide B, Martens A, Wistuba-Hamprecht K, Zelba H, Maier L, Lipp HP, Klumpp BD, Soffel D, Eigentler TK and Garbe C. Combined treatment with ipilimumab and intratumoral interleukin-2 in pretreated patients with stage IV melanoma-safety and efficacy in a phase II study. *Cancer Immunol Immunother.* 66:441–449. 2017.

Brohl AS, Khushalani NI, Eroglu Z, Markowitz J, Thapa R, Chen YA, Kudchadkar R and Weber JS. A phase IB study of ipilimumab with peginterferon alfa-2b in patients with unre-sectable melanoma. *J Immunother Cancer.* 4:852016.

Ribas A, Kefford R, Marshall MA, Punt CJ, Haanen JB, Marmol M, Garbe C, Gogas H, Schachter J, Linette G, et al. Phase III randomized clinical trial comparing tremelimumab with standard-of-care chemotherapy in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol.* 31:616–622. 2013.

Wei SC, Duffy CR and Allison JP. Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade therapy. *Cancer Discov.* 8:1069–1086. 2018.

Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, Daud A, Carlino MS, McNeil C, Lotem M, et al. KEYNOTE-006 investigators: Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 372:2521–2532. 2015.

Ribas A, Hamid O, Daud A, Hodi FS, Wolchok JD, Kefford R, Joshua AM, Patnaik A, Hwu WJ, Weber JS, et al. Association of pembrolizumab with tumor response and survival among patients with advanced melanoma. *JAMA.* 315:1600–1609. 2016.

Schachter J, Ribas A, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, Daud A, Carlino MS, McNeil C, Lotem M, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: Final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet.* 390:1853–1862. 2017.

Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, Wolchok JD, Hersey P, Joseph R, Weber JS, et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol.* 30:582–588. 2019.

Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, Grob JJ, Mortier L, Daud A, Carlino MS, McNeil CM, Lotem M, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): Post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 20:1239–1251. 2019.

Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, Hassel JC, Rutkowski P, McNeil C, Kalinka-Warzocha E, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 372:320–330. 2015.

Ascierto PA, Long GV, Robert C, Brady B, Dutriaux C, Di Giacomo AM, Mortier L, Hassel JC, Rutkowski P, McNeil C, et al. Survival outcomes in patients with previously untreated BRAF wild-type advanced melanoma treated with nivolumab therapy: Three-year follow-up of a randomized phase 3 trial. *JAMA Oncol.* 5:187–194. 2019.

Larkin J, Chiarioti-Silenti V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, Schadendorf D, Dummer R, Smylie M, Rutkowski P, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 373:23–34. 2015.

Larkin J, Chiarioti-Silenti V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, Cowey CL, Schadendorf D, Wagstaff J, Dummer R, et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 381:1535–1546. 2019.

Kirchberger MC, Hauschild A, Schuler G and Heinzerling L. Combined low-dose ipilimumab and pembrolizumab after sequential ipilimumab and pembrolizumab failure in advanced melanoma. *Eur J Cancer.* 65:182–184. 2016.

Long GV, Atkinson V, Cebon JS, Jameson MB, Fitzharris BM, McNeil CM, Hill AG, Ribas A, Atkins MB, Thompson JA, et al. Standard-dose pembrolizumab in combination with reduced-dose ipilimumab for patients with advanced melanoma (KEYNOTE-029): An open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 18:1202–1210. 2017.

Zimmer L, Apuri S, Eroglu Z, Kottschade LA, Forschner A, Gutzmer R, Schlaak M, Heinzerling L, Krackhardt AM, Loquai C, et al. Ipilimumab alone or in combination with nivolumab after progression on anti-PD-1 therapy in advanced melanoma. *Eur J Cancer.* 75:47–55. 2017.

Long GV, Robert C, Blank C, Ribas A, Mortier L, Schachter J, Middleton MR, et al. Outcomes in patients treated with ipilimumab after pembrolizumab in KEYNOTE-006. *Eur J Cancer.* 72: S128–S129. 2017.

Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, Hamid O, Hodi FS, Moschos SJ, Khushalani NI, Lewis

K, Lao CD, Postow MA, et al. Combined nivolumab and ipilimumab in melanoma metastatic to the brain. *N Engl J Med.* 379:722–730. 2018.

Long GV, Atkinson V, Lo S, Sandhu S, Gumiński AD, Brown MP, Wilmott JS, Edwards J, Gonzalez M, Scolyer RA, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: A multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 19:672–681. 2018.

Conry RM, Westbrook B, McKee S and Norwood TG. Talimogene laherparepvec: First in class oncolytic virotherapy. *Hum Vaccin Immunother.* 14:839–846. 2018..

Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F, Amatruda T, Senzer N, Chesney J, Delman KA, Spitler LE, Puzanov I, Agarwala SS, et al. Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol.* 33:2780–2788. 2015.

Chesney J, Puzanov I, Collichio F, Singh P, Milhem MM, Glaspy J, Hamid O, Ross M, Friedlander P, Garbe C, et al. Randomized, open-label phase II study evaluating the efficacy and safety of talimogene laherparepvec in combination with ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced, unresectable melanoma. *J Clin Oncol.* 36:1658–1667. 2018.

Ribas A, Dummer R, Puzanov I, Vander Walde A, Andtbacka RHI, Michielin O, Olszanski AJ, Malvehy J, Cebon J, Fernandez E, et al. Oncolytic virotherapy promotes intratumoral T cell infiltration and improves anti-PD-1 immunotherapy. *Cell.* 174:1031–1032. 2018.

Durham NM, Nirschl CJ, Jackson CM, Elias J, Kochel CM, Anders RA and Drake CG. Lymphocyte activation gene 3 (LAG-3) modulates the ability of CD4 T-cells to be suppressed in vivo. *PLoS One.* 9:e1090802014.

Ascierto PA, Bono P, Bhatia S, Melero I, Nyakas MS, Svane I, Larkin J, Gomez-Roca C, Schadendorf D, Dummer R, et al. LBA18Efficacy of BMS-986016, a monoclonal antibody that targets lymphocyte activation gene-3 (LAG-3), in combination with nivolumab in pts with melanoma who progressed during prior anti-PD-1/PD-L1 therapy (mel prior IO) in all-comer and biomarker-enriched populations. *Ann Oncol.* 28(Suppl 5): v605–v649. 2017.

Das M, Zhu C and Kuchroo VK. Tim-3 and its role in regulating anti-tumor immunity. *Immunol Rev.* 276:97–111. 2017.

Long GV, Dummer R, Hamid O, Gajewski TF, Caglevic C, Dalle S, Arance A, Carlino MS, Grob JJ, Kim TM, et al. Epacadostat plus pembrolizumab versus placebo plus pembrolizumab in patients with unresectable or metastatic melanoma (ECHO-301/KEYNOTE-252): A phase 3, randomised, double-blind study. *Lancet Oncol.* 20:1083–1097. 2019.

Harych DH, Hoch U, Langowski JL, Lee SR, Addepalli MK, Kirk PB, Sheng D, Liu X, Sims PW, VanderVeen LA, et al. NKTR-214, an engineered cytokine with biased IL2 receptor binding, increased tumor exposure, and marked efficacy in mouse tumor models. *Clin Cancer Res.* 22:680–690. 2016.

Diab A, Haymaker C, Bernatchez C, Andtbacka RHI, Shaheen M, Johnson D, Markowitz J, Puzanov I, Murthy R, Johnson DH, et al. Intratumoral (it) injection of the TLR9 agonist tilsotolimod (imo-2125) in combination with ipilimumab (ipi) triggers durable responses in pd-1 inhibitor refractory metastatic melanoma (rmm): results from a multicenter, phase 1/2 study. *Ann Oncol.* 29(Suppl 8): viii442-viii466. 2018.

Milhem MM, Long GV, Hoimes CJ, Amin A, Lao CD, Conry RM, Hunt J, Daniels GA, Almubarak M, Shaheen MF, et al. Phase 1b/2, open label, multicenter, study of the combination of SD-101 and pembrolizumab in patients with advanced melanoma who are naïve to anti-PD-1 therapy. *J Clin Oncol.* 37(Suppl 15): 9534. 2019.

Wiehagen KR, Grgis NM, Yamada DH, Smith AA, Chan SR, Grewal IS, Quigley M and Verona RI. Combination of CD40 agonism and CSF-1R blockade reconditions tumor-associated macrophages and drives potent antitumor immunity. *Cancer Immunol Res.* 5:1109–1121. 2017.

Chick RC, Faries MB, Hale DF, Kemp Bohan PM, Hickerson A, Vreeland TJ, Myers JW, Cindass JL, Brown TA, et al. Multi-institutional, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIb trial of the tumor lysate, particle-loaded, dendritic cell (TLPLDC) vaccine to prevent recurrence in high-risk melanoma patients: A subgroup analysis. *J Clin Oncol.* 38(Suppl 5): 63. 2020.

Rosenberg SA, Yang JC, Sherry RM, Kammula US, Hughes MS, Phan GQ, Citrin DE, Restifo NP, Robbins PF, Wunderlich JR, et al. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. *Clin Cancer Res.* 17:4550–4557. 2011.

Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liszkay G, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimatinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018.

Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liszkay G, et al. Encorafenib plus binimatinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(5):603-15.

Long GV, Eroglu Z, Infante J, Patel S, Daud A, Johnson DB, et al. Long-Term Outcomes in Patients With BRAF V600-Mutant Metastatic Melanoma Who Received Dabrafenib Combined With Trametinib. *J Clin Oncol.* 2018;36(7):667-73.

Grimaldi AM, Simeone E, Ascierto PA. Vemurafenib plus cobimetinib in the treatment of mutated metastatic melanoma: the CoBRIM trial. *Melanoma Manag.* 2015;2(3):209-15.

Ascierto PA, McArthur GA, Dreno B, Atkinson V, Liszkay G, Di Giacomo AM, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(9):1248-60.

Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandala M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377(19):1813-23.

Aya F, Fernandez-Martinez A, Gaba L, Victoria I, Tosca M, Pineda E, et al. Sequential treatment with immunotherapy and BRAF inhibitors in BRAF-mutant advanced melanoma. *Clin Transl Oncol.* 2017;19(1):119-24.

Schreuer M, Jansen Y, Planken S, Chevolet I, Seremet T, Kruse V, et al. Combination of dabrafenib plus trametinib for BRAF and MEK inhibitor pretreated patients with advanced BRAF(V600)-mutant melanoma: an open-label, single arm, dual-centre, phase 2 clinical trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(4):464-72.

Davies MA, Saiag P, Robert C, Grob JJ, Flaherty KT, Arance A, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF(V600)-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(7):863-73.

Schachter J, Ribas A, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet.* 2017;390(10105):1853-62.

Turajlic S, Gore M, Larkin J. First report of overall survival for ipilimumab plus nivolumab from the phase III Checkmate 067 study in advanced melanoma. *Ann Oncol.* 2018;29(3):542-3.

Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015;373(1):23-34.

Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med.* 2019;381(7):626-36.

McArthur GA, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. CT012 — Evaluation of atezolizumab (A), cobimetinib (C), and vemurafenib (V) in previously untreated patients with BRAFV600 mutation-positive advanced melanoma: primary results from the phase 3 IMspire150 trial. Presented at: the 2020 AACR Annual Virtual Meeting I; April 27-28, 2020. Abstract CT012.

Pelster MS and Amaria RN. Combined targeted therapy and immunotherapy in melanoma: A review of the impact on the tumor microenvironment and outcomes of early clinical trials. *Ther Adv Med Oncol*. 11:17588359198308262019.

Ribas A, Hodi FS, Callahan M, Konto C and Wolchok J. Hepatotoxicity with combination of vemurafenib and ipilimumab. *N Engl J Med*. 368:1365–1366. 2013.

Ribas A, Butler M, Lutzky J, Lawrence DP, Robert C, Miller W, Linette WMGP, Ascierito PA, Kuzel T, Algazi AP, et al. Phase I study combining anti-PD-L1 (MEDI4736) with BRAF (dabrafenib) and/or MEK (trametinib) inhibitors in advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 33(Suppl 15): 30032015.

Ribas, A.; Lawrence, D.; Atkinson, V.; Agarwal, S.; Miller, W.H.; Carlino, M.S.; Fisher, R.; Long, G.V.; Hodi, F.S.; Tsoi, J. Combined BRAF and MEK inhibition with PD-1 blockade immunotherapy in BRAF-mutant melanoma. *Nat. Med.* 2019, 25, 936–940.

Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 17 (9): 2745-51, 1999.

Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al. Randomized phase III study of temozolamide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 18 (1): 158-66, 2000.

Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol* 22 (6): 1118-25, 2004.

Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 364 (26): 2517-26, 2011.

Boutros C, Tarhini A, Routier E, et al. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13(8):473-486.

Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol* 2016;27(4):559-574.

Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017;28(suppl_4):iv119-iv142.

June CH, Warshauer JT, Bluestone JA. Is autoimmunity the Achilles'heel of cancer immunotherapy? Nat Med 2017;23(5):540-547.

Kamta J, Chaar M, Ande A, Altomare DA, Ait-Oudhia S. Advancing Cancer Therapy with Present and Emerging Immuno-Oncology Approaches. Front Oncol 2017;7: 64.

Long, et al. Presented at ESMO 2019. Abstract 3661.

Tawbi, et al. N Engl J Med 2018; 379;8.

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 Published: November 27, 2017.

M. Majem et al. SEOM clinical guideline for the management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitors (2019). Clinical and Translational Oncology volume 22, pages213-222(2020).

MÓDULO 4: Melanoma extracutáneo: melanoma de mucosas y ocular

Carvajal RD, Spencer SA, Lydiatt W. Mucosal melanoma: a clinically and biologically unique disease entity. J Natl Compr Canc Netw 2012; 10:345.

Rapini RP, Golitz LE, Greer RO Jr, et al. Primary malignant melanoma of the oral cavity. Cancer 1985; 55:1543.

Sutherland CM, Chmiel JS, Henson DE, Winchester DP. J. Am Coll Surg 1994; 179:561.

Pandey M, Mathew A, Abraham EK, et al. Eur J Surg Oncol 1998; 24:303.

Lee SP, Shimizu KT, Tran LM, et al. Laryngoscope. 1994; 104:121-6.

Wada H, Nemoto K, Ogawa Y, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;59: 495-50.

Christopherson K, Malyapa RS, Werning JW, et al. Am J Clin Oncol. 2015;38: 87-9.

Hamid O, Robert C, Ribas A, Hodi FS, Walpole E, Daud A, Arance AS, Brown E, Hoeffer C, Mortier L, Schachter J, Long J, Ebbinghaus S, Ibrahim N, Butler M. Antitumour activity of pembrolizumab in advanced mucosal melanoma: a post-hoc analysis of KEYNOTE-001, 002, 006. *Br J Cancer*. 2018 Sep;119(6):670-674. doi: 10.1038/s41416-018-0207-6. Epub 2018 Sep.

Shoushtari, Alexander et al. CheckMate 067: Long-term outcomes in patients with mucosal melanoma. VL - 38 DOI - 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.10019. *Journal of Clinical Oncology*.

Piulats et al. Phase II study evaluating ipilimumab as a single agent in the first-line treatment of adult patients (Pts) with metastatic uveal melanoma (MUM): The GEM-1 trial. DOI: 10.1200/jco.2014.32.15_suppl.9033 *Journal of Clinical Oncology* 32, no. 15_suppl (May 20, 2014) 9033-9033.

Albert DM, Kulkarni AD. Intraocular melanoma. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 9th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2011, pp 2090-8.

Shields CL, Furuta M, Berman EL, et al. Choroidal nevus transformation into melanoma: analysis of 2514 consecutive cases. *Arch Ophthalmol* 127 (8): 981-7, 2009.

Heppt M.V., Heinzerling L., Kähler K.C., Forschner A., Kirchberger M.C., Loquai C., Meissner M., Meier F., Terheyden P., Schell B., et al. Prognostic factors and outcomes in metastatic uveal melanoma treated with programmed cell death-1 or combined PD-1/cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 inhibition. *Eur. J. Cancer*. 2017;82:56-65.

Algazi A.P., Tsai K.K., Shoushtari A.N., Munhoz R.R., Eroglu Z., Piulats J.M., Ott P.A., Johnson D.B., Hwang J., Daud A.I., et al. Clinical outcomes in metastatic uveal melanoma treated with PD-1 and PD-L1 antibodies. *Cancer*. 2016;122:3344-3353.

Rodriguez J.M.P., Merino L.D.L.C., Espinosa E., Carrión L.A., Algarra S.M., López-Castro R., García M.T.C., Abreu D.R., Iriarte A.J.R., Jaime A.B. Phase II multicenter, single arm, open label study of Nivolumab in combination with Ipilimumab in untreated patients with metastatic uveal melanoma. *Ann. Oncol.* 2018;29:viii442-viii466.

Khoja L, Atenafu EG, Suciu S, Leyvraz S, Sato T, Marshall E, Keilholz U, Zimmer L, Patel SP, Piperno-Neumann S, Piulats J, Kivelä TT, Pfoehler C, Bhatia S, Huppert P, Van Iersel LBJ, De Vries IJM, Penel N, Vogl T, Cheng T, Fiorentini G, Mouriaux F, Tarhini A, Patel PM, Carvajal R, Joshua AM. Meta-analysis in metastatic uveal melanoma to determine progression free and overall survival benchmarks: an international rare cancers initiative (IRCI) ocular melanoma study. *Ann Oncol*. 2019 Aug 1;30(8):1370-1380. doi: 10.1093/annonc/mdz176. PMID: 31150059.

L. Khojal et al. R.C.I. Ocular Melanoma Group. Validating prognostic models in metastatic uveal melanoma (MUM), an international rare cancers initiative.

Castet, Florian et al. "Uveal Melanoma, Angiogenesis and Immunotherapy, Is There Any Hope?." Cancers vol. 11,6 834. 17 Jun. 2019, doi:10.3390/cancers11060834.

J.M. Piulats Rodriguez, L. De La Cruz Merino, E. Espinosa, L. Alonso Carrión, S. Martin Algarra, R. López-Castro, M.T. Curiel García, D. Rodriguez Abreu, A.J. Rullan Iriarte, A. Berrocal Jaime. Phase II multicenter, single arm, open label study of Nivolumab in combination with Ipilimumab in untreated patients with metastatic uveal melanoma. GEM1402.NCT02626962. Annals of Oncology (2018) 29 (suppl_8): viii442-viii466. 10.1093/annonc/mdy289.