Guía OncoSur de MELANOMA

Con el Aval Científico de

SEOM
Sociedad Española
de Oncología Médica

Con el patrocinio de

Fundación Oncosur

NOVARTIS

Guía OncoSur de MELANOMA

Fundación Oncosur

© Copyright 2022. Fundación OncoSur.
© Copyright 2022. Arán Ediciones, S.L.

Castelló, 128, 1.º - 28006 Madrid
e-mail: libros@grupoaran.com
http://www.grupoaran.com

Reservados todos los derechos.

Esta publicación no puede ser reproducida o transmitida, total
o parcialmente, por cualquier medio, electrónico o mecánico,
ni por fotocopia, grabación u otro sistema de reproducción de información
sin el permiso por escrito de los titulares del Copyright.

El contenido de este libro
es responsabilidad exclusiva de los autores.
La Editorial declina toda responsabilidad sobre el mismo.

ISBN: 978-84-18987-46-5

Editado en España

Participantes

Coordinadores de la guía

Dr. José Antonio López Martín
Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dr. Javier Espinosa Arranz
Sección de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Ciudad Real. Ciudad Real

Autores

Dra. María del Carmen Álamo de la Gala
Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Dra. Victoria Casado Echarren
Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Quirón Salud. Madrid

Dr. Javier Cassinello Espinosa
Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara

Dr. Luis de la Cruz Merino
Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Dr. Javier Espinosa Arranz
Sección de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Ciudad Real. Ciudad Real

Dra. Isabel Fernández-Rañada Shaw
Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara

Dra. Lara Ferrándiz Pulido
Unidad de Gestión Clínica de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Dra. María C. Garrido Ruiz
Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dra. María Isabel Gómez Barreda de la Gándara
Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara

Dr. Diego Dimas Jara Casas
Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dra. Cynthia Daniela López Hervas
Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara

Dr. José Antonio López Martín
Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dr. Javier Medina Martínez
Servicio de Oncología Médica. Hospital Virgen de la Salud. Toledo

Dr. David Moreno-Ramírez
Unidad de Gestión Clínica de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Dr. Óscar Muñoz Moreno-Arrones
Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Dr. Pablo L. Ortiz Romero
Grupo de Oncología Cutánea. Instituto i+12. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. Servicio de Dermatología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Madrid

Dra. Irene Otero Blas
Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dr. Luis Ríos Buceta
Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Dra. Erica Riveiro Falkenbach
Grupo de Oncología Cutánea. Instituto i+12. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dr. José Luis Rodríguez Peralto
Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Presidente de la Fundación OncoSur

Dr. Luis Gonzaga Paz-Ares Rodríguez
Jefe del Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Coordinadora de Docencia de las guías OncoSur

Dra. Lara Iglesias Docampo
Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Coordinador Científico de las guías OncoSur

Dr. Santiago Ponce Aix
Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Directora Técnica de las guías OncoSur

Dña. María Eugenia López Muñoz
Licenciada en Sociología y en Ciencias del Trabajo. Fundación OncoSur. Madrid

Índice

1. Epidemiología. Prevención. Melanoma familiar 9
   1. Factores de riesgo ambientales y de exposición 9
      1.1. Exposición solar 9
      1.2. Exposición a lámparas ultravioleta 10
   2. Fenotipo 10
      2.1. Número de *nevi* melanocíticos 10
      2.2. Color del pelo y de los ojos 11
      2.3. Fototipo 11
      2.4. Quemaduras solares 11
   3. Relación del melanoma con otros tumores 11
   4. Asociación con otras entidades 12
      4.1. Dermatitis atópica 12
      4.2. Diabetes *mellitus* 12
      4.3. Obesidad 12
      4.4. Otras 12
   5. Exposición dietética, hábitos tóxicos, hábitos alimenticios y exposición a fármacos 13
      5.1. Consumo de café 13
      5.2. Tabaco 13
      5.3. Complementos dietéticos 13
   6. Prevención y diagnóstico precoz 15
   7. Melanoma familiar 16
   8. Recomendaciones 16

2. Diagnóstico dermatológico del melanoma. Estadificación. Seguimiento 19
   1. Diagnóstico dermatológico del melanoma 19
   2. Estadificación del paciente con melanoma 21
      2.1. Ampliación de márgenes del melanoma primario y biopsia del ganglio centinela 23
      2.2. Pruebas de imagen en la estadificación del paciente con melanoma 25
   3. Seguimiento del paciente con melanoma 25
   4. Recomendaciones 27
   5. Aspectos prácticos 28

3. Diagnóstico anatomopatológico del melanoma. Clasificación molecular 31
1. Diagnóstico anatomopatológico del melanoma 31
1.1. Criterios histológicos básicos para el diagnóstico del melanoma 31
1.2. Datos histológicos útiles en el manejo del paciente que pueden tener valor pronóstico y que hay que mencionar en el informe de anatomía patológica 32
2. Clasificación molecular del melanoma 34
2.1. Mutación de *BRAF* 34
2.2. Alteraciones genéticas de *NRAS* 36
2.3. Alteraciones genéticas de *KIT* 36
2.4. Alteraciones genéticas de *GNAQ/GNA11* 36
2.5. Alteraciones genéticas de *PTEN* 36
3. Conclusión 37
4. Recomendaciones/aspectos prácticos 37
4.1. Recomendaciones quirúrgicas 37
4.2. Recomendaciones para el diagnóstico 37

4. Tratamiento quirúrgico del melanoma primario 41
1. Abordaje quirúrgico de lesión sospechosa de malignidad 41
2. Abordaje quirúrgico del melanoma primario 42
2.1. Concepto 42
2.2. Márgenes recomendados de resección 42
2.3. Recomendaciones 43
2.4. Localizaciones especiales 44
3. Biopsia del ganglio centinela 44
3.1. Concepto 44
3.2. Procedimiento 45
3.3. Indicaciones 45
3.4. Controversia en melanomas finos 47
3.5. Controversia en melanomas gruesos 48
3.6. Existencia de metástasis en tránsito 48
3.7. Histología desmoplásica 48

5. Tratamiento adyuvante del melanoma 51
1. Manejo de los ganglios linfáticos 51
2. Enfoque general de la terapia adyuvante 52
2.1. Estadificación y pronóstico 52
2.2. Pacientes de bajo riesgo 53
2.3. Enfermedad de alto riesgo con ganglios negativos (estadio IIB o IIC) 53
2.4. Enfermedad de alto riesgo (estadio III) 54
2.5. Radioterapia adyuvante 59
3. Conclusiones y recomendaciones 60

6. Tratamiento del melanoma locorregionalmente avanzado 63
1. Introducción 63
2. Incidencia y factores de riesgo del melanoma locorregionalmente avanzado 64

3. Algoritmo de toma de decisiones 64
4. Objetivo terapéutico en el paciente con MLRA 65
5. Tratamiento quirúrgico de las metástasis 66
5.1. Resección quirúrgica 66
5.2. Láser de CO_2 66
5.3. Amputación 67
5.4. Disección ganglionar. Metastasectomía ganglionar 67
6. Tratamientos regionales 67
6.1. Electroquimioterapia 67
6.2. Perfusión del miembro aislado 67
7. Tratamientos locales, intralesionales y perilesionales 68
7.1. *Talimogene laherparepvec* 68
7.2. Imiquimod 68
7.3. Interleucina-2 intralesional 69
8. Radioterapia 69
9. Tratamiento sistémico 69

7. Tratamiento del melanoma avanzado contra dianas moleculares 71
1. Dianas moleculares en melanoma 71
2. Tratamiento contra dianas moleculares en melanoma avanzado (I) 73
2.1. Inhibidores de *BRAF* 73
2.2. Toxicidad de inhibidores de *BRAF* 73
2.3. Inhibidores de *MEK* 74
2.4. Toxicidad de inhibidores de *MEK* 75
2.5. Combinaciones de inhibidores de *BRAF* e inhibidores de *MEK* 75
3. Eficacia en metástasis cerebrales 78
4. Tratamiento contra dianas moleculares en melanoma avanzado (II) 79
4.1. Inhibidores de *KIT* 79
5. Recomendaciones 80

8. Inmunoterapia del melanoma avanzado 83
1. Moléculas coestimuladoras y coinhibidoras 83
2. Anticuerpos anti-CTLA-4: ipilimumab 84
3. Anticuerpos anti-PD-1 85
3.1. Nivolumab 85
3.2. Pembrolizumab 85
4. Combinaciones anti-PD-1 con anti-CTLA-4 88
5. Virus oncolíticos 89
6. Perspectivas futuras y conclusiones 89
7. Recomendaciones y aspectos prácticos 90

9. Integración de los nuevos tratamientos del melanoma avanzado en la práctica clínica 93
1. Preguntas y respuestas en el tratamiento farmacológico del melanoma avanzado 94
1.1. ¿Qué pruebas complementarias debo realizar ante un paciente con melanoma avanzado? 94
1.2. ¿Debo siempre plantear un tratamiento farmacológico sistémico en un paciente con melanoma avanzado? 95

1.3. En un paciente con melanoma metastásico *BRAF* V600, ¿qué inhibidor de *BRAF/MEK* debo elegir? 95
1.4. ¿Qué inmunoterapia es preferible en primer lugar, un anti-PD-1 o un anti-CTLA-4? 96
1.5. ¿Cuál es el anti PD-1 de elección? 96
1.6. ¿Cuánto tiempo debe mantenerse el tratamiento con anti-PD-1? 97
1.7. ¿Tiene algún sentido ofrecer anti-CTLA-4 tras la progresión a anti-PD-1? 98
1.8. En pacientes con mutación en *BRAF*, ¿qué tratamiento es mejor en primer lugar: la inmunoterapia o el tratamiento antidiana? 99
1.9. Inmunoterapia: ¿combinación o monoterapia? 100
1.10. ¿Existen biomarcadores que permitan seleccionar a los pacientes que más se benefician de la inmunoterapia? 100
1.11. ¿Existen más combinaciones de inmunoterapia en desarrollo? 101
1.12. ¿Se están desarrollando combinaciones de inmunoterapia con tratamientos biológicos? 101
1.13. ¿Hay datos para combinar la inmunoterapia con la radioterapia? 102
1.14. ¿Le queda a la quimioterapia algún papel en el tratamiento del melanoma metastásico? 103
2. Recomendaciones 103

10. Situaciones especiales: melanoma de mucosas, melanoma ocular y metástasis cerebrales 107
1. Melanoma de mucosas 107
1.1. Recomendaciones y aspectos prácticos 108
2. Melanoma ocular 109
2.1. Diagnóstico 110
2.2. Factores pronósticos y estadificación 110
2.3. Recomendaciones y aspectos prácticos 112
3. Melanoma conjuntival 113
4. Metástasis cerebrales 113
4.1. Factores de riesgo 114
4.2. Recomendaciones y aspectos prácticos 114

CAPÍTULO 1

Epidemiología. Prevención. Melanoma familiar

Javier Espinosa Arranz

La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) ha publicado en 2020 los datos del cáncer en España: se estima una incidencia de melanomas nuevos en España de 2.507 varones y 3.672 mujeres. La mortalidad en 2018 alcanzó los 982 casos para ambos sexos. En cuanto a la supervivencia a los 5 años, se estima en 75,8 % en varones y del 84,6 % en mujeres (1).

Los principales factores de riesgo del melanoma son ambientales y fenotípicos. Dentro de los factores ambientales, destacan la exposición a la radiación ultravioleta, sobre todo intermitente, y entre los factores fenotípicos personales destacan el fototipo de piel (III y IV), la presencia de *nevi* (sobre todo más de 50), la presencia de *nevi* atípicos, el antecedente de quemaduras solares, en particular en la infancia, los antecedentes personales y familiares y ciertos factores dietéticos o de abuso.

La importancia del melanoma recae en el hecho de que permite plantear y planificar estrategias de prevención primaria y de detección precoz que podrían cambiar de forma radical el pronóstico de la enfermedad, pues afectarían tanto a la incidencia como a la forma de presentación, como se ha demostrado en países donde las campañas han dado ya sus frutos. La vigilancia de pacientes con riesgo ha provocado en el tiempo un incremento de los melanomas *in situ* y con menor espesor, y un descenso de los melanomas nodulares (2).

1. FACTORES DE RIESGO AMBIENTALES Y DE EXPOSICIÓN

1.1. Exposición solar

La exposición solar es uno de los principales factores de riesgo de padecer melanoma maligno cutáneo (MMC).

La exposición solar intermitente está relacionada con la aparición del melanoma (3), sobre todo cuando esta exposición ocurre en la infancia y adolescencia.

En España ha habido trabajos que relacionan la exposición solar y el riesgo de desarrollar melanoma: OR *(odds ratio)* 2,6 (1,2-3,3) para la exposición solar continua por residencia o laboral. La no utilización de cremas para el sol incrementa el riesgo de melanoma en 2,6 veces (OR = 2,6; 1,6-3,6). Tomar más de 30 baños de sol al año es un factor de riesgo (1,8 -1,2-2,8), y el tiempo libre a la intemperie también (OR = 3,0; 1,6-5,5) (4).

La exposición crónica podría tener efecto protector (5). Se ha calculado una OR de 0,31 (0,19-0,52) para una exposición de entre 20.000 y 30.000 horas a lo largo de la vida, de 0,13 (0,06-0,26) para una exposición a lo largo de la vida de entre 30.000 y 40.000 horas y una OR de 0,20 (0,10-0,40) cuando esta exposición excedió de 40.000 horas de sol en la vida. Al ajustar para la edad, sexo y tipo de piel, entre 20.000 y 30.000 horas todavía mantiene su efecto protector de forma significativa (OR = 0,50; 0,28-0,90) (6).

1.2. Exposición a lámparas ultravioleta

Los resultados indican, en general, una relación con dicha exposición, si bien hay estudios contradictorios. Un metaanálisis encontró que la exposición a lámparas solares incrementa el riesgo de melanoma cutáneo. El riesgo relativo (RR) global fue de 1,20 (1,08-1,34), que se eleva a 1,25 (1,09-1,43) en estudios poblacionales. El riesgo aumenta un 1,8 % más con cada sesión adicional al año. El uso inicial antes de los 35 años conlleva un RR de 1,87 (1,41-2,48). En la Unión Europea, en los 15 países miembros iniciales, se ha calculado que un total de 3.438 casos en el registro de 2008 se atribuyeron a las lámparas solares, la mayoría en mujeres (7).

La exposición solar intermitente aumenta el riesgo de melanoma. También las lámparas ultravioleta.

La exposición solar crónica parece tener efecto protector.

2. FENOTIPO

2.1. Número de *nevi* melanocíticos

Los portadores de un número elevado de *nevi* melanocíticos (sobre todo en número de 50 o más) y *nevi* clínicamente atípicos tienen mayor predisposición a padecer melanoma, así como las personas que han sufrido quemaduras antes de la edad de 20 años, factor que predispone a su vez a estas entidades (8).

En algunas series, el 86 % de los pacientes con melanoma y el 22 % tenía 10 o más *nevi* y *nevi* atípicos, respectivamente (6).

Influyen factores genéticos como el tipo de piel o la raza, y ambientales, como el clima, la exposición al sol e incluso la toma de alcohol o el tabaco (9).

Los portadores de muchos *nevi* parece que tienen más probabilidad de tener un melanoma en el tronco (10).

En niños con lunares, son factores de riesgo de melanoma: más de 50 *nevi* melanocíticos, *nevi* atípicos, historia familiar, exposición ultravioleta, piel ligeramente pigmentada y la inmunosupresión. Esto implica posibles medidas preventivas en la edad pediátrica (11).

2.2. Color del pelo y de los ojos

El color del pelo: el color claro predispone al melanoma. En un metaanálisis el color rojo se asocia con un RR de 2,64 (2,25-3,10), sobre todo en países del centro de Europa con respecto a Australia, por ejemplo. Para el pelo rubio el RR es 2,00 (1,47-2,73) y para el castaño claro, 1,46 (1,26-1,68).

En cuanto al color de los ojos, el RR para los ojos azules o grises es 1,57 (1,37-1,78) y para los verdes/grises, 1,51 (1,26-1,79) (12).

2.3. Fototipo

Según los fototipos, el I tiene un RR de 2,27 (1,77-2,92), el II, un RR de 1,99 (1,62-2,45) y el III, un RR de 1,35 (1,12-1,63). La presencia de efélides implica un RR de 1,99 (1,79-2,20) (12).

2.4. Quemaduras solares

En general las personas con quemaduras previas tienen mayor número de *nevi*. Las quemaduras antes de los 20 años se relacionan con un aumento del riesgo de 1,4 (0,86-2,1), el riesgo es mayor para las quemaduras solares antes de los 6 años (OR = 3,2; 1,5-6,7) y para las personas que se quemaron entre los 20 y los 40 años (OR = 1,6; 1,0-2,5). Además, las quemaduras antes de los 20 años predisponen a la aparición de *nevi* melanocíticos y *nevi* atípicos, precursores del melanoma (6).

Tienen mayor riesgo de melanoma los portadores de *nevi* melanocíticos y atípicos, sobre todo si son numerosos (< 50).

Las personas con fonotipo I, pelo claro y ojos azules o grises tienen mayor riesgo de melanoma.

Las quemaduras solares, sobre todo en la infancia, predisponen al melanoma.

3. RELACIÓN DEL MELANOMA CON OTROS TUMORES

El MMC se ha relacionado con la aparición de segundas neoplasias.

En un metaanálisis realizado a más de 350.000 pacientes con melanoma, se encontró un aumento del riesgo de cáncer en general (RR = 1,57; 1,29-1;90, 95 % IC), de melanoma y de otros tumores como tumores óseos (2,09; 1,08-4,05), cáncer de piel no melanoma (4,01; 1,81-8,87), tejidos blandos (6,80; 1,29-35,98), colon-recto (1,12; 1,00-1,25), mama (1,14; 1,07-1,22), riñón (1,34; 1,23-1,45), próstata (1,25; 1,13-1,37) y linfoma no Hodgkin (1,37; 1,22-1,54). Lo relacionan con factores de riesgo comunes que acontecen en las personas, a las que se podría proporcionar consejos sobre prevención (13).

El melanoma predispone a un segundo melanoma (10 veces más riesgo) y a otros tumores cutáneos como el basocelular o el epidermoide (más de 4 y 2 veces, respectivamente) (14).

En algunas series, el 7,86 % de los pacientes con MMC tendrán un segundo primario, aunque suelen ser de menos espesor que los primeros ($p < 0,01$) y mejor pronóstico ($p < 0,0001$) (15).

Los pacientes que tienen historia personal de melanoma, el siguiente MMC lo presentarán con más frecuencia en la cabeza y el cuello ($p = 0,003$) (10).

Además, se ha encontrado asociación con otros tumores: la relación con el cáncer de páncreas puede deberse a las alteraciones en *CDKN2A,* que predisponen a ambos tipos de cáncer. Las mutaciones de *BAP1* en línea germinal también predisponen a la aparición de melanomas familiares de localización poco frecuente como la úvea (16).

4. ASOCIACIÓN CON OTRAS ENTIDADES

4.1. Dermatitis atópica

La dermatitis atópica no se relaciona con el riesgo de melanoma, según un metaanálisis reciente (17).

4.2. Diabetes *mellitus*

Los resultados son inconsistentes. Un metaanálisis de 9 estudios de cohortes y más de 1 millón de pacientes encontró una relación entre la diabetes de tipo 2 y la aparición de melanoma. El RR global fue de 1,15 (1,00-1,32). Tras ajustar para la edad, el sexo y la obesidad, el RR fue de 1,21 (1,03-1,42), 1,17 (1,01-1,35) y 1,11 (1,00-1,24). En los estudios poblacionales, el riesgo subió a 1,85 (1,31-2,62). Por lo tanto, podría ser un factor de riesgo independiente, si bien reconocen que serían necesarios nuevos estudios para esclarecer los mecanismos fisiopatológicos de esta asociación (18).

La resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo crónico podrían estimular el crecimiento celular a través del IGF-I. Otros estudios preconizan que podría ser a través de un déficit de vitamina D. Podrían estar implicados la leptina y la adiponectina sérica.

4.3. Obesidad

El sobrepeso aumenta el riesgo de melanoma (OR 1,85; 1,14-2,94) en mayores de 50 años (19).

4.4. Otras

Hay un aumento del riesgo de melanoma entre los pacientes con leucemia linfática crónica (3,88; 2,08-7,22), sobre todo entre los varones (3,41; 1,49-7,80), más que entre las mujeres (2,61; 1,13-6,01), y más que en otras poblaciones inmunocomprometidas. Esto podría derivar en un control de estos pacientes (18).

Igualmente, se ha encontrado relación con la enfermedad de Parkinson (18).

El melanoma predispone a un segundo melanoma y a otros tumores cutáneos.

El melanoma se podría asociar con otros tumores.

La obesidad podría aumentar el riesgo de melanoma. La relación con la diabetes es inconsistente.

5. EXPOSICIÓN DIETÉTICA, HÁBITOS TÓXICOS, HÁBITOS ALIMENTICIOS Y EXPOSICIÓN A FÁRMACOS

5.1. Consumo de café

La relación entre el consumo de café y el riesgo de melanoma es inconsistente.

En un trabajo prospectivo con 2.712 pacientes, con una mediana de seguimiento de casi 15 años de una cohorte de más de 475.000 personas, entre los años 1992 y 2000, se encontró una correlación inversa entre el consumo de café y el riesgo de melanoma en varones. No se encontró esta relación inversa en las mujeres. Tampoco se encontró relación con el hábito de consumo de café descafeinado o el té tanto en hombres como en mujeres (20).

Un metaanálisis de 2016 encontró que, con respecto al nivel más bajo de consumo, el RR para el consumo total de café fue de 0,80 (0,69-0,93, 95 % IC), de 0,85 para el café con cafeína (0,71-1,01) y de 0,92 para el descafeinado (0,81-1,05). El consumo de café entre los varones fue significativo en cuanto a su efecto protector (OR = 0,31; 0,14-0,69), pero no entre las mujeres. En los análisis por subgrupos, en los estudios de cohortes el riesgo fue de 0,83 (0,72-0,97), mientras que en los de casos-controles fue de 0,74 (0,51-1,07) para el consumo total. El riesgo descendía un 3 % con cada taza de café total consumida, y un 4 % con cada taza de incremento diario del descafeinado, lo que sugiere un efecto protector del café sobre la aparición del melanoma (21).

En un análisis similar, se encontró un RR para el consumo de café con cafeína de 0,75 (0,63-0,89, p = 0,001), y no fue significativo el efecto protector para el descafeinado (0,92; 0,82-1,05, p = 0,215) (22).

5.2. Tabaco

El tabaco, en mayores de 60 años se ha relacionado con el riesgo de melanoma (9,23).

5.3. Complementos dietéticos

5.3.1. Selenio

Los resultados son contradictorios. Se dice que el selenio puede reducir el riesgo global de cáncer un 31 % (9 %-47 %) y un 45 % el riesgo de morir de cáncer, con más beneficio en los varones que en las mujeres. Sin embargo, según un reciente metaanálisis no parece reducir la incidencia en mujeres, salvo en el cáncer de piel no melanoma y cuando ya se ha padecido, y en los varones tampoco, e incluso se advierte que la toma crónica podría tener efectos perjudiciales, así que no se recomienda su uso como complemento en la prevención del melanoma. El RR varía entre 0,90 y 1,66, con intervalos de entre 0,30 y 3,85) y no significativos (24).

5.3.2. Consumo de niacina

Se han comunicado trabajos que informan sobre un posible efecto preventivo sobre el melanoma y otros tumores cutáneos. También se ha publicado un estudio reciente prospectivo (25).

5.3.3. Vitamina D

La vitamina D *in vitro* tiene propiedades antiproliferativas y proapoptóticas sobre los melanocitos.

Un estudio prospectivo no ha encontrado relación entre el consumo de vitamina D y la aparición del melanoma en una población de más de 100.000 personas (HR = 1,06; 0,88-1,28, p = 0,55), ni relación dosis-respuesta (26).

En un metaanálisis, el riesgo global para el máximo consumo de vitamina D fue 0,86 (0,63-1,13), pero sí se observó una asociación inversa entre el consumo de vitamina D y el grosor del melanoma al diagnóstico (27).

Otro metaanálisis tampoco encontró relación con la ingesta de vitamina D, pero sí con la presencia de algunos polimorfismos del receptor de la vitamina D, en concreto: RR de 1,21 (1,03-1,42) para el polimorfismo Ff del Fokl y un RR de 0,78 (0,65-0,92) y 0,75 (0,59-0,95) para las variantes del receptor Bb y BBc del Bsml (28).

5.3.4. Betacarotenos

Si bien algunos trabajos relacionaron el consumo de betacarotenos con una prevención contra las quemaduras solares y un posible papel beneficioso en el cáncer de piel, un reciente metaanálisis reveló la ausencia de efecto protector. El efecto sobre hombres y mujeres parece diferente, con un RR estimado de 0,62 en varones (0,31-1,25) y de 1,14 en mujeres (0,68-1,89), con un RR global de 0,98 (0,65-1,45), incluso combinado con otros antioxidantes (RR = 1,03; 0-61-1,75), así que su uso como elemento preventivo está desaconsejado (29).

5.3.5. Estatinas y fibratos

Las estatinas inhiben la síntesis de mevalonato y con ello les podría conferir la capacidad de frenar el crecimiento tumoral, incrementar los efectos antitumorales de la quimioterapia o incluso se ha indicado la posibilidad de prevenir el melanoma. Los fibratos actúan por otros mecanismos no bien conocidos. Si bien existen datos que apoyan esta hipótesis en modelos *in vitro* y animales, en humanos no se ha demostrado su utilidad.

Se han publicado estudios que relacionan la toma de estatinas y/o fibratos y un posible efecto preventivo de la incidencia del melanoma. Sin embargo, una revisión sistemática encontró una OR de 0,87 (0,61-1,23) para las estatinas y una OR de 0,45 (0,20-1,01) para los fibratos. Únicamente el subgrupo de pacientes tratados con lovastatina en un ensayo tuvieron menor incidencia de melanoma (OR = 0,52, 0,27-0,99). Por lo tanto, se desaconseja su uso como medida de prevención del melanoma, al menos en las dosis en las que se utiliza para reducir los niveles de lípidos (30).

Otro metaanálisis tampoco ha encontrado relación entre el consumo de estatinas y el riesgo de melanoma (RR 0,86; 0,62-1,20) (31).

5.3.6. Exposición laboral

Podría haber un riesgo elevado para los que trabajan en la construcción en nuestro país (OR de 2,8; 1,4-5,8); en cambio, para los agricultores existe un efecto protector (OR = 0,5; 0,3-0,6) (4).

El café podría tener efecto protector en la aparición del melanoma.

No se ha visto relación con el consumo de selenio, vitamina D o betacarotenos. La niacina podría tener efecto protector.

Tampoco se ha visto efecto protector con las estatinas.

Algunas profesiones podrían predisponer al melanoma.

6. PREVENCIÓN Y DIAGNÓSTICO PRECOZ

En algunas series, el 7,86 % de los pacientes con MMC tendrán un segundo primario, aunque suelen ser de menos espesor que los primeros ($p < 0,01$) y mejor pronóstico ($p < 0,0001$) (15). Esto significa que se les diagnostica de forma más precoz, por la educación sanitaria o por las revisiones médicas.

En niños suizos, el país europeo con mayor incidencia de melanoma en la actualidad, las campañas en los colegios han hecho que 8 de cada 10 niños identifiquen el riesgo de cáncer con la exposición al sol y los fenotipos con mayor riesgo. La información les llegó sobre todo a través de sus padres en el 76 % de los casos, la escuela (11 %) y los medios (9 %). La actitud de protección del sol fue mayor entre los que conocían mejor sus efectos, un nivel sociocultural familiar bajo y fenotipos III y IV. Se preconiza planificar campañas a nivel europeo (32).

Otros especialistas plantean estrategias dirigidas a pacientes y a los médicos para detectar el melanoma de forma precoz y cómo manejarlo (33).

Recientemente se han elaborado planes de salud que buscan prevenir el melanoma en niños con historia familiar de melanoma. A los chicos se les enseña un cambio en los hábitos, sobre todo en lo relacionado con la exposición solar (34).

A los pacientes con melanoma se les advierte sobre la protección del sol y la vigilancia por ellos mismo y por el médico, pero, además, la comunicación con ellos sobre el riesgo familiar y el *screening* y la comunicación con sus familiares y su médico podrían evitar muchos casos de melanoma (35).

Los pacientes con más riesgo de melanoma en Australia, por ejemplo, tenían más probabilidad de recibir la primera atención por parte del médico de Atención Primaria, se les detectó el segundo melanoma en un chequeo rutinario y se les animó a su autoexamen y sus revisiones, más que los pacientes con melanomas de bajo riesgo de presentar un segundo melanoma. Las campañas de detección precoz de segundos melanomas en pacientes con alto riesgo funcionan en países con alta incidencia de melanoma (36).

Se recomienda evitar las exposiciones prolongadas al sol, sobre todo en poblaciones de riesgo (fenotipos de riesgo y pacientes con melanoma previo) y niños, así como vigilar su piel.

Se deberían llevar a cabo campañas en los colegios.

7. MELANOMA FAMILIAR

Existe riesgo de incrementado de melanoma entre los familiares de primer grado de pacientes con melanoma. Menos del 10 % de los melanomas son familiares. En el registro nacional sueco, casi el 9 % de los melanomas tiene melanoma familiar (37). El RR es de 2,5 aproximadamente. El 92 % tiene un solo familiar afectado, el 7,3 %, dos familiares y el 0,6 %, tres o más (38).

Las mutaciones en *CDKN2A* son responsables del 11,5 % de las familias suecas con melanoma familiar (38). Otros genes implicados son: *CDK4, MC1R, BAP1, TERT* y *MITF,* que pueden predisponer a otras neoplasias como el cáncer de páncreas (39,40).

En casos familiares se ha encontrado diagnóstico a edades más tempranas, mayor frecuencia de *nevi* atípicos, múltiples melanomas, mayor probabilidad de pelo rojo o rubio y, excepto para el color del pelo y la edad, el resto de variables son independientes (41).

Podría haber relación entre la longitud de los telómeros y el riesgo de melanoma: se han encontrado telómeros más cortos en el melanoma esporádico con respecto al familiar (42).

Los pacientes que tienen historia familiar de melanoma lo presentarán con más probabilidad en los miembros ($p < 0,001$) (10).

Además, se ha encontrado asociación con otros tumores: la relación con el cáncer de páncreas puede deberse a las alteraciones en *CDKN2A,* que predispone a ambos tipos de cáncer. Las mutaciones de *BAP1* en línea germinal también predisponen a la aparición de melanomas familiares de localización poco frecuente como la úvea (19).

En el melanoma uveal, sin embargo, solo entre el 19 y el 22 % de los casos tienen relación con *BAP1* (43).

Sin embargo, todavía no se conoce el mecanismo que subyace a la relación con otros tumores como el cáncer de mama, de próstata, de colon, de piel, sistema nervioso central, tumores de origen desconocido, leucemia mieloide aguda y mielofibrosis, macroglobulinemia de Waldenström y mieloma, así como el cáncer nasal y el mesotelioma.

El 9 % de los melanomas pueden tener una base hereditaria.

8. RECOMENDACIONES

– Se recomienda la protección contra las radiaciones solares, o bien evitando la exposición, en particular la exposición intermitente, o bien mediante el uso de protectores solares (IA).

– Esta protección debería ir dirigida sobre todo a los niños (recomendación IA).

- Es muy importante evitar las quemaduras solares (recomendación IA).
- Se recomienda en personas con fototipo I, color de pelo claro y ojos azules o grises, la protección contra las radiaciones solares y la vigilancia periódica de la piel (recomendación IA).
- Se recomienda la vigilancia periódica de las lesiones névicas *(nevi* melanocíticos y atípicos) de todas las zonas del cuerpo, en particular las personas que tienen mayor número de lesiones (> 50 *nevi* melanocíticos) (recomendación IA).
- No se recomienda la suplementación dietética de selenio, betacarotenos o vitamina D hasta que no existan más datos, salvo la niacina.
- Tampoco se recomienda el uso de estatinas en la prevención del melanoma.
- Se deberían plantear estrategias de prevención en poblaciones de riesgo, en pacientes con melanoma previo y en los niños (IA).

BIBLIOGRAFÍA

1. SEOM. Las cifras del cáncer en España. Madrid: SEOM; 2020. Disponible en: https://seom.org/dmcancer/cifras-del-cancer/
2. Hübner J, Waldmann A, Geller AC, et al. Interval cancers after skin cancer screening: incidence, tumour characteristics and risk factors for cutaneous melanoma. Br J Cancer 2017;116:253-9.
3. Gallagher RP, Lee TK, Bajdik CD, et al. Ultraviolet radiation. Chronic Dis Can 2010;29(Suppl 1):51-68.
4. Espinosa J, Sánchez JJ, Bravo P, et al. Cutaneous malignant melanoma and sun exposure in Spain. Melanoma Res 1999;8:1-7.
5. Elwood JM, Jopson J. Melanoma and sun exposure: An overview of published studies. Int J Cancer 1997;73:198-203.
6. Kennedy C, Bajdik CD, Willemze R, et al. The influence of painful sunburns and lifetime sun exposure on the risk of actinic keratoses, seborrheic warts, melanocytic nevi, atypical nevi, and skin cancer. J Invest Dermatol 2003;120:1087-93.
7. Boniol M, Autier P, Boyle P, et al. Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis. Br Med J 2012;345:e4757. DOI: 10.1136/bmj.e4757
8. Garbe C, Bütner P, Wei J, et al. Associated factors in the prevalence of more than 50 common melanocytic nevi, atypical melanocytic nevi, and actinic lentigines: Multicenter case-control study of the central malignant melanoma registry of the German Dermatological Society. J Invest Dermatol 1994;102:700-5.
9. Yalçınkaya A, Gül Ü, Kılıç A. Number and size of acquired melanocytic nevi and affecting risk factors in cases admitted to the dermatology clinic. Adv Dermatol Allergol 2016;23:375-80. DOI: 10.5114/ada.2016.62845
10. Watts CG, Madronio C, Morton RL, et al. Clinical Features Associated With Individuals at Higher Risk of Melanoma: A Population-Based Study. JAMA Dermatol 2017;153:23-9. DOI: 10.1001/jamadermatol.2016.3327
11. Levy R, Lara-Corrales I. Melanocytic nevi in children: A review. Pediatr Ann 2016;45:e293-8. DOI: 10.3928/19382359-20160720-07
12. Olsen CM, Carroll HD, Whiteman DC. Estimating the attributable fraction for melanoma: a meta-analysis of pigmentary characteristics and freckling. Int J Cancer 2010;127:2430-45.
13. Caini S, Boniol M, Botteri E, et al. The risk of developing a second primary cancer in melanoma patients: a comprehensive review of the literature and meta-analysis. J Dermatol Sci 2014;75:3-9.
14. Van der Leest RJ, Flohil SC, Arends LR, et al. Risk of subsequent cutaneous malignancy in patients with prior melanoma: a systematic review and meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015;29:1053-62. DOI: 10.1111/jdv.12887
15. Jones MS, Torisu-Itakura H, Flaherty DC, et al. Second primary melanoma: risk factors, histopathological features survival and implications for follow-up. Am Surg 2016;82:1009-13.
16. Helgadottir H, Höiom V. The genetics of uveal melanoma: current insights. The Application Clin Genetics 2016;9:147-55.
17. Gandini S, Stanganelli I, Palli D, et al. Atopic dermatitis, naevi count and skin cancer risk: A meta-analysis. J Dermartol Sci 2016;84:137-43.

18. Qi L, Qi X, Xiong H, et al. Type 2 diabetes mellitus and risk of malignant melanoma: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. Iranian J Publ Health 2014;43:857-66.
19. De Giorgi V, Gori A, Savarese IJ, et al. Role of BMI and hormone therapy in melanoma risk: a case-control study. Cancer Res Clin Oncol 2017. DOI: 10.1007/s00432-017-2387-5
20. Caini S, Masala G, Saieva C, et al. Coffee, tea and melanoma risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Int J Cancer 2017;140(10):2246-55. DOI: 10.1002/ijc.30659
21. Wang J, Li X, Zhang D. Coffee consumption and the risk of cutaneous melanoma: a meta-analysis. Eur J Nutr 2016;55:1317-29.
22. Yew YW, Lai YC, Schwartz RA. Coffee Consumption and Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. Am J Clin Dermatol 2016;17:113-23.
23. Nagore E, Hueso L, Botella-Estrada R, et al. Smoking, sun exposure, number of nevi and previous neoplasia are risk factors for melanoma in older patients (60 years and over). J Eur Acad Dermatol Venereol 2010;24:50-7. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2009.03353.x
24. Dennert G, Zwahlen M, Brinkman M, et al. Selenium for preventing cancer. Cochrane Database Syst Rev 2011;11(5):CD005195. DOI:10.1002/14651858.CD005195.pub2
25. Park SM, Li T, Wu S, et al. Niacin intake and risk of skin cancer in US women and men. Int J Cancer 2017. DOI: 10.1002/ijc.30630
26. Park SM, Li T, Wu S, et al. Vitamin D intake and risk of skin cancer in US women and men. PLOSone 2016. DOI:10.1371/journal.pone.0160308
27. Caini S, Boniol M, Tosti G, et al. Vitamin D and melanoma and non-melanoma skin cancer risk and prognosis: a comprehensive review and meta-analysis. Eur J Cancer 2014;50:2649-58. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.06.024
28. Gandini S, Raimondi S, Gnagnarella P, et al. Vitamin D and skin cancer: a meta-analysis. Eur J Cancer 2009;45:634-41. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.003
29. Druesne-Pecollo N, Latino-Martel P, Norat T, et al. Beta-carotene supplementation and cancer risk: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. Int J Cancer 2010;127:172-84.
30. Freeman SR, Drake AL , Heilig LF , et al. Statins, fibrates, and melanoma risk: a systematic review and meta-analysis J Natl Cancer Inst 2006;98:1538-46.
31. Browning DR, Martin RM. Statins and risk of cancer: a systematic review and metaanalysis. Int J Cancer 2007;120:833-43.
32. Vuadens A, Ackermann S, Levi F, et al. Sun-related knowledge and attitudes of primary and secondary school children in western Switzerland. Eur J Cancer Prev 2016. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000279
33. Madronio CM, Armstrong BK, Watts CG, et al. Doctors' recognition and management of melanoma patients' risk: An Australian population-based study. J Cancer Epidemiol 2016;45:32-9. DOI: 10.1016/j.canep.2016.09.006. Epub 2016 Sep 28
34. Wu YP, Aspinwall LG, Nagelhout E, et al. Development of an Educational Program Integrating Concepts of Genetic Risk and Preventive Strategies for Children with a Family History of Melanoma. J Cancer Educ 2016. DOI:10.1007/s13187-016-1144-9
35. Rodríguez VM, Berwick M, Hay JL, et al. Communication about melanoma and risk reduction after melanoma diagnosis. Psychooncology 2016. DOI: 10.1002/pon.4315
36. Watts CG, Madronio CM, Morton RL, et al. Diagnosis and clinical management of melanoma patients at higher risk of a new primary melanoma: A population-based study in New South Wales, Australia. Australas J Dermatol 2016. DOI: 10.1111/ajd.12530
37. Frank C, Sundquist J, Hemminki A, et al. Risk of other cancers in families with melanoma: novel familial links. Sci Rep 2017;7:42601. DOI: 10.1038/srep42601
38. Frank C, Fallah M, Sundquist J, et al. Population landscape of familial cancer. Sci Rep 2015;5:12891. DOI: 10.1038/srep12891
39. De Simone P, Valiante M, Silipo V. Familial melanoma and multiple primary melanoma. Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia 2017;24. DOI: 10.23736/S0392-0488.17.05554-7
40. Mangas C, Potrony M, Mainetti C, et al. Genetic susceptibility to cutaneous melanoma in southern Switzerland: role of CDKN2A, MC1R and MITF. Br J Dermatol 2016;175:1030-7. DOI: 10.1111/bjd.14897. Epub 2016 Aug 31
41. Nagore E, Botella-Estrada R, García-Casado Z, et al. Comparison between familial and sporadic cutaneous melanoma in Valencia, Spain. J Eur Acad Dermatol Venereol 2008;22:931-6. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2008.02682.x
42. Menin C, Bojnik E, del Bianco P, et al. Differences in telomere length between sporadic and familial cutaneous melanoma. Br J Dermatol 2016;175:937-43. DOI: 10.1111/bjd.14652
43. Rai K, Pilarski R, Boru G, et al. Germline BAP1 alterations in familial uveal melanoma. Genes Chromosomes Cancer 2017;56:168-74. DOI: 10.1002/gcc.22424

CAPÍTULO 2

Diagnóstico dermatológico del melanoma. Estadificación. Seguimiento

Erica Riveiro Falkenbach y Pablo L. Ortiz Romero

El manejo dermatológico de los pacientes con melanoma es muy amplio, incluye desde la sospecha clínica de malignidad, la realización de la biopsia para confirmación diagnóstica, el tratamiento del melanoma primario, hasta la estadificación y el seguimiento posterior de estos pacientes. Aunque existan numerosas guías para el manejo clínico de los pacientes con melanoma, estas divergen en muchos aspectos debido al escaso nivel de evidencia científica. De esta forma, es de suma importancia el tratamiento multidisciplinar de estos pacientes, incluyendo otras especialidades médicas y valorando los casos más complejos a través de un comité multidisciplinar. Resumimos en este capítulo el manejo habitual de los pacientes con melanoma con respecto a su diagnóstico, estadificación y seguimiento, que de ninguna manera puede ser tomado como definitivo o de obligado seguimiento.

1. DIAGNÓSTICO DERMATOLÓGICO DEL MELANOMA

El diagnóstico del melanoma se realiza a través de la identificación clínica de lesiones melanocíticas sospechosas, seguida de su biopsia excisional y confirmación por estudio histopatológico.

En la práctica clínica, la mayoría de los melanomas son descubiertos por el propio paciente, que consulta por una lesión pigmentada que le ha llamado la atención. El beneficio del cribado poblacional total no está establecido en la bibliografía (1,2). Sin embargo, las campañas como el Día del Euromelanoma, que educan y estimulan el autoexamen de toda la superficie cutánea, deben ser fomentadas, ya que presentan un impacto positivo en la prevención y el diagnóstico precoz del melanoma (3).

Actualmente, se recomienda el examen dermatológico en cualquier persona que presente lesiones sospechosas de malignidad. Asimismo, se recomienda el examen dermatológico periódico en

personas con un alto riesgo de desarrollar un melanoma (1,2). La frecuencia y los factores de riesgo que determinan el seguimiento periódico de los pacientes todavía no están establecidos y varían de acuerdo con las distintas guías presentes en la bibliografía (4). Los principales factores de riesgo conocidos para el desarrollo de melanoma se asocian a fototipos cutáneos bajos, a una historia personal o familiar de melanoma, a la existencia de *nevus* atípicos o de un número elevado de *nevus,* aunque sean de apariencia normal (Tabla I) (1).

– Tabla I –

Principales factores de riesgo para el desarrollo de melanoma (1)

Fenotipo
Ojos claros, fototipo bajo (I, II), cabello rubio o pelirrojo, múltiples efélides o lentigos solares
Numerosos *nevi* típicos (n.º > 50)
Numerosos *nevi* clínicamente atípicos (regla ABCDE)
Síndrome de *nevus* displásico (n.º de *nevi* > 100 con 1 o más de un tamaño superior a 6 mm y 1 o más con histología de *nevus* displásico)
Antecedentes
Familiares de primer grado con melanoma o múltiples neoplasias
Historia personal de melanoma

La sospecha clínica de malignidad en una lesión melanocítica se basa en la '"regla ABCDE", donde "A" significa la presencia de "asimetría", "B" de "bordes irregulares", "C" de "color abigarrado", "D" de "diámetro > 6 mm" y "E" de "evolución" de la lesión (cambios de colores, de la forma o del tamaño en un tiempo corto, especialmente si son cambios irregulares o asimétricos) (1,5) (Figura 1). Es importante resaltar que, aunque se incluya en esta regla el diámetro de la lesión, muchos melanomas diagnosticados actualmente tienen un diámetro menor de 5 mm (5).

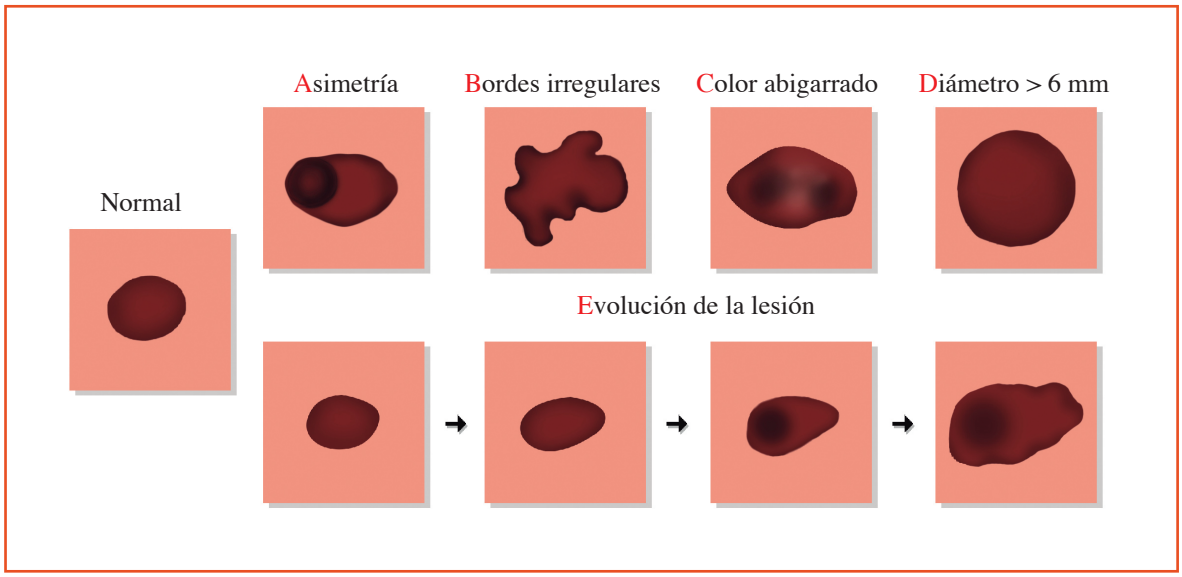


Figura 1. *Alteraciones clínicas sugestivas de malignidad en lesiones melanocíticas ("regla ABCDE").*

El concepto del "patito feo" también favorece la sospecha clínica de melanomas. Las lesiones melanocíticas benignas *(nevus)* de una misma persona tienden a parecerse entre sí, mientras que los melanomas a menudo no se ajustan a ese patrón. La presencia de una lesión pigmentada diferente a las demás hace de ella un "patito feo" que debe ser evaluado por un profesional con experiencia (5).

En la práctica dermatológica, además de la inspección visual, se realiza la dermatoscopia manual para la identificación de lesiones melanocíticas sospechosas. La dermatoscopia manual proporciona informaciones adicionales, que incluyen la arquitectura, la distribución del color y las estructuras vasculares de la lesión. Su utilización por dermatólogos expertos aumenta significativamente la precisión diagnóstica preoperatoria del melanoma cutáneo (6). La fotografía corporal total y la dermatoscopia digital, donde se hace el estudio dermatoscópico y el almacenamiento de imágenes, posibilitan la comparación de las imágenes basales con imágenes de seguimiento de los pacientes (7,8). Están indicadas principalmente en pacientes con múltiples *nevus* atípicos, donde numerosos estudios han comprobado su eficacia en la detección de melanomas incipientes (7,8).

Frente a la sospecha de melanoma, se recomienda la obtención del historial clínico detallado del paciente, incluyendo los factores de riesgo para el desarrollo de este tumor, como antecedentes personales y familiares de melanoma, antecedentes de quemaduras solares y de inmunosupresión, fototipo cutáneo, número total de *nevus* y presencia de *nevus* atípicos. Se recomienda el examen completo de la piel, incluyendo cuero cabelludo, inspección de mucosa oral, área genital y de ganglios linfáticos (1,2).

Toda lesión sospechosa de melanoma debe ser biopsiada y enviada a estudio histopatológico para su confirmación diagnóstica. La National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomienda realizar una biopsia excisional con márgenes laterales de 1 a 3 mm siempre que sea posible (9). El objetivo es evitar márgenes mayores para no influir luego en el mapeo linfático. La orientación de la biopsia debe ser realizada teniéndo en cuenta la ampliación *a posteriori* de la lesión (9). En caso de lesiones grandes o situadas en áreas donde la biopsia excisional sea mutilante (como cara, palmas y plantas de pies), se recomienda una biopsia incisional de la zona más gruesa de la lesión (9). Si el espécimen es considerado inadecuado para el estudio histopatológico, debe considerarse repetir la biopsia.

2. ESTADIFICACIÓN DEL PACIENTE CON MELANOMA

El sistema de estadificación más utilizado en la práctica clínica y con mayor aceptación internacional es la clasificación del American Joint Committe on Cancer (AJCC) en su 8.ª edición. La tabla II presenta la nueva clasificación del AJCC para el melanoma (10).

De acuerdo con el AJCC, la estadificación clínica (cTNM) debe ser utilizada después de la biopsia del melanoma primario e incluye las características patológicas del melanoma primario y la evaluación clínica/radiológica/patológica para metástasis (Tabla III) (10).

La estadificación histopatológica (pTNM), además de las características del melanoma primario, incluye informaciones adicionales obtenidas después de la ampliación quirúrgica del melanoma primario y de la biopsia del ganglio centinela o de la extirpación terapéutica de ganglios linfáticos regionales (Tabla III) (10).

– Tabla II –

Clasificación clínico-histopatológica del paciente con melanoma de acuerdo con la 8.ª edición del AJCC (10)

Clasificación T	Espesor de Breslow	Ulceración
TX (no se puede determinar el espesor)	NA	NA
T0 (sin evidencia de tumor primario)	NA	NA
Tis (melanoma *in situ)*	NA	NA
T1	≤ 1,0 mm	Desconocido o no especificado
T1a	< 0,8 mm	Sin ulceración
T1b	< 0,8 mm	Con ulceración
	0,8-1,0 mm	Sin o con ulceración
T2	> 1,0-2,0 mm	Desconocido o no especificado
T2a	> 1,0-2,0 mm	Sin ulceración
T2b	> 1,0-2,0 mm	Con ulceración
T3	> 2,0-4,0 mm	Desconocido o no especificado
T3a	> 2,0-4,0 mm	Sin ulceración
T3b	> 2,0-4,0 mm	Con ulceración
T4	> 4,0 mm	Desconocido o no especificado
T4a	> 4,0 mm	Sin ulceración
T4b	> 4,0 mm	Con ulceración
Clasificación N	**Número de ganglios**	**Metástasis en tránsito, satelitosis y/o microsatelitosis**
NX	No evaluado	No
N0	Sin metástasis detectadas	No
N1	1 ganglio positivo o metástasis en tránsito, satelitosis y/o microsatelitosis sin metástasis ganglionar	
N1a	1 ganglio positivo oculto*	No
N1b	1 ganglio positivo detectado**	No
N1c	Sin ganglios positivos	Sí
N2	2-3 ganglios positivos o metástasis en tránsito, satelitosis y/o microsatelitosis con 1 ganglio positivo	
N2a	2-3 ganglios positivos ocultos*	No
N2b	2-3 ganglios, al menos 1 positivo detectado**	No
N2c	1 ganglio oculto* o detectado**	Sí

**Detectado por la biopsia del ganglio centinela. **Clínicamente detectado.*
LDH: lactato deshidrogenasa; NA: no se aplica; SNC: sistema nervioso central.

(Continúa en la página siguiente)

– Tabla II –

Clasificación clínico-histopatológica del paciente con melanoma de acuerdo con la 8.ª edición del AJCC (10) (continuación)

Clasificación N	Número de ganglios	Metástasis en tránsito, satelitosis y/o microsatelitosis
N3	≥ 4 ganglios positivos o metástasis en tránsito, satelitosis y/o microsatelitosis con ≥ 2 ganglios positivos o conglomerados adenopáticos	
N3a	≥ 4 ganglios positivos ocultos*	No
N3b	≥ 4 ganglios positivos, ≥ 1 positivo detectado** o conglomerado adenopático	No
N3c	≥ 2 ganglios positivos ocultos o detectados y/o conglomerado adenopático	Sí
Clasificación M	**Localización anatómica**	**LDH**
M0	Sin metástasis a distancia	NA
M1	Con metástasis a distancia	
M1a	Piel, partes blandas incluyendo músculo, y/o ganglios	
M1a(0)	Piel, partes blandas incluyendo músculo, y/o ganglios	Normal
M1a(1)	Piel, partes blandas incluyendo músculo, y/o ganglios	Elevada
M1b	Pulmón	
Mb(0)	Pulmón	Normal
M1b(1)	Pulmón	Elevada
M1c	Otras vísceras	
M1c(0)	Otras vísceras	Normal
M1c(1)	Otras vísceras	Elevada
M1d	SNC	
M1d(0)	SNC	Normal
M1d(1)	SNC	Elevada

**Detectado por la biopsia del ganglio centinela. **Clínicamente detectado.*
LDH: lactato deshidrogenasa; NA: no se aplica; SNC: sistema nervioso central.

2.1. Ampliación de márgenes del melanoma primario y biopsia del ganglio centinela

En todos los pacientes con confirmación histopatológica del diagnóstico de melanoma, deberá realizarse la ampliación quirúrgica de márgenes del tumor primario. La tabla IV presenta los tamaños de los márgenes laterales recomendados de acuerdo con el espesor de Breslow del tumor primario (9).

De acuerdo con el AJCC y la NCCN, la biopsia del ganglio centinela (BGC) debe ser valorada y ofrecida a los pacientes con melanoma de estadio clínico IB y II (9,11). La BGC proporciona información pronóstica importante, identificando así a los pacientes con metástasis ganglionares ocultas que pueden beneficiarse de la linfadenectomía (12).

– Tabla III –
Estadificación clínica (cTNM) e histopatológica (pTNM) del paciente con melanoma de acuerdo con la 8.ª edición del AJCC (10)

cTNM	T	N	M	pTNM	T	N	M
0	Tis	N0	M0	**0**	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	**IA**	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	**IA**	T1b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0	**IB**	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0	**IIA**	T2b	N0	M0
IIA	T3a	N0	M0	**IIA**	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0	**IIB**	T3b	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0	**IIB**	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0	**IIC**	T4b	N0	M0
III	Cualquier T, Tis	≥ N1	M0	**IIIB**	T0	N1b, N1c	M0
–	–	–	–	**IIIC**	T0	N2b, N2c, N3b o N3c	M0
–	–	–	–	**IIIA**	T1a/b-T2a	N1a o N2a	M0
–	–	–	–	**IIIB**	T1a/b-T2a	N1b/c o N2b	M0
–	–	–	–	**IIIB**	T2b/T3a	N1a-N2b	M0
–	–	–	–	**IIIC**	T1a-T3a	N2c o N3a/b/c	M0
–	–	–	–	**IIIC**	T3b/T4a	Cualquier N ≥ N1	M0
–	–	–	–	**IIIC**	T4b	N1a-N2c	M0
–	–	–	–	**IIID**	T4b	N3a/b/c	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1	**IV**	Cualquier T, Tis	Cualquier N	M1

– Tabla IV –
Márgenes recomendados en la ampliación quirúrgica del melanoma primario (9)

Espeso de Breslow	Márgenes clínicos recomendados*
In situ	0,5-1,0 cm
≤ 1,0 mm	1,0 cm
1,01-2 mm	1,0-2,0 cm
2,01-4 mm	2,0 cm
> 4 mm	2,0 cm

**Los márgenes quirúrgicos pueden ser modificados por razones anatómicas o funcionales.*

Asimismo, se ha demostrado que la BGC prolonga la supervivencia libre de enfermedad para todos los pacientes y prolonga la supervivencia específica y libre de enfermedad en pacientes con metástasis ganglionares causadas por melanomas de espesor intermedio (definido como 1,20 a 3,50 mm de espesor de Breslow) (12).

Se recomienda realizar la biopsia del ganglio centinela en el momento de la cirugía de ampliación de márgenes del tumor primario. El uso rutinario de ecografía antes de la realización de la BGC no está recomendado, ya que no se ha demostrado su efectividad (10).

2.2. Pruebas de imagen en la estadificación del paciente con melanoma

En los pacientes con *estadio clínico 0* (melanoma *in situ), I y II,* sin síntomas o signos específicos de metástasis, no están indicadas pruebas de imagen adicionales para el estudio de extensión. Sin embargo, en pacientes donde la exploración física de los ganglios linfáticos sea dificultosa o en pacientes con estadio clínico II con alto riesgo para el desarrollo de metástasis (por ejemplo, con Breslow mayores de 4 mm), se debe plantear una ecografía de los territorios ganglionares en el estudio de extensión inicial (10).

En los pacientes con *estadio clínico III* sin síntomas o signos de metástasis a distancia, se recomienda la realización de una tomografía computarizada (TC) o tomografía computarizada por emisión de positrones (PET/TC). En aquellos pacientes con tumores primarios localizados en la mitad inferior del cuerpo, además del estudio toracoabdominal se deberá incluir un estudio de la pelvis, mientras que en tumores primarios localizados en cabeza o cuello se recomienda incluir la región cervical (10).

Frente a la sospecha de metástasis a distancia, el diagnóstico deberá ser confirmado por biopsia y estudio histopatológico de al menos un sitio metastásico (10). Las metástasis cerebrales son una excepción a esta recomendación, ya que pueden ser confirmadas por pruebas de imagen (10).

En pacientes con *estadio clínico IV,* la realización de pruebas de imágenes, en especial la PET/TC, está indicada para la identificación de metástasis adicionales, estableciendo así el estadio final del paciente. Se recomienda la resonancia magnética nuclear (RMN) craneal como prueba de imagen de elección para el diagnóstico de metástasis en el sistema nervioso central (SNC) (10).

3. SEGUIMIENTO DEL PACIENTE CON MELANOMA

El seguimiento periódico de los pacientes tras el diagnóstico de melanoma tiene tres objetivos principales: detección de recidivas de la enfermedad, identificación de nuevos melanomas primarios y proporcionar apoyo e información a los pacientes (13).

Todavía no existe un consenso con respecto al intervalo de las visitas y al uso de pruebas complementarias en el seguimiento de estos pacientes (2,4). El seguimiento debe ajustarse al estadio de cada paciente, basándose en el riesgo de recidivas de la enfermedad (más frecuente en los primeros 5 años) (14). Asimismo, el equipo médico debe evitar pruebas o tratamientos invasivos innecesarios y tener en cuenta el riesgo de falsos positivos en las pruebas complementarias, los efectos adversos potenciales de la exposición a la radiación acumulada, así como la ansiedad generada en estos pacientes (9).

La tabla V presenta una propuesta de seguimiento periódico de acuerdo con el estadio del paciente. Las consultas de revisión deben incluir historia clínica y exploración física detalladas, prestando atención a los síntomas y signos sugestivos de metástasis. Se recomienda la exploración

– Tabla V –
Propuesta de seguimiento periódico tras el diagnóstico de melanoma

Estadio	Revisiones	Pruebas complementarias
0 *(in situ)*	A los 6 meses y luego anual	• Sin pruebas complementarias
IA	Cada 3 meses en el 1.er año, semestrales en el 2.º año y luego anual	• Pruebas complementarias dirigidas a síntomas • Estudio bioquímico y radiografía simple de tórax al diagnóstico y luego al año
IB y IIA	Cada 3 meses los primeros 2 años, semestral hasta el 5.º año y luego anual	• Pruebas complementarias dirigidas a síntomas • Biopsia del ganglio centinela • Estudio bioquímico y ecografía de territorio ganglionar regional* al diagnóstico, a los 3, 6, 12, 18 y 24 meses, y luego anualmente hasta el 5.º año • Radiografía simple de tórax al diagnóstico y luego anualmente hasta el 5.º año
IIB y IIC	Cada 3 meses los primeros 3 años, semestrales hasta el 5.º año y luego anual	• Pruebas complementarias dirigidas a síntomas • Biopsia del ganglio centinela • Estudio bioquímico y ecografía de territorios ganglionares regionales* al diagnóstico, a los 3, 6, 12, 18, 24, 30 y 36 meses, y luego anualmente hasta el 5.º año • Radiografía simple de tórax al diagnóstico y luego anualmente hasta el 5.º año
III	Cada 3 meses los primeros 3 años, semestrales hasta el 5.º año y luego anual	• Pruebas complementarias dirigidas a síntomas • Estudio bioquímico, ecografía del lecho operado y radiografía simple de tórax al diagnóstico, cada 3 meses durante los primeros 2 años, semestrales hasta el 5.º año y luego anual • TC toracoabdominal o PET/TC al diagnóstico Valorar estudio adicional con TC de pelvis y RNM o TC craneal • Linfadenectomía de la región afectada • Valorar tratamiento adyuvante
IV	Revisiones y pruebas complementarias de acuerdo con el tratamiento sistémico realizado	

**Territorios ganglionares donde con mayor probabilidad es esperable que drene el melanoma primario.*
PET/TC: tomografía computarizada por emisión de positrones; RMN: resonancia magnética nuclear;
TC: tomografía computarizada.

completa de la piel y mucosas en todas las visitas para la detección de nuevas lesiones sospechosas, ya que del 2 al 8 % de estos pacientes presenta un riesgo de desarrollar un segundo melanoma (2,15). La exploración física tiene como objetivo también la detección de posibles metástasis cutáneas, subcutáneas o ganglionares (1).

Aunque no esté bien establecido, algunos centros recomiendan que en todos los pacientes diagnosticados de melanoma invasivo (o sea, excluyendo melanomas *in situ)* se realice un estudio inicial mediante hemograma y bioquímica, incluyendo gamma-GT, fosfatasa alcalina y lactato deshidrogenasa (LDH) y radiografía simple de tórax (que sirva de control para posibles imágenes radiológicas posteriores) (1). Asimismo, frente a la presencia de síntomas o signos clínicos de metástasis, se realizarán las distintas pruebas complementarias necesarias para el diagnóstico de cada caso.

Todos los pacientes deben ser orientados para la prevención de quemaduras solares y para evitar la exposición a la radiación ultravioleta (UV) artificial. Los pacientes deben ser instruidos para realizarse el autoexamen de la piel y ganglios, basado en la evidencia de que más de la mitad de las recidivas son detectadas por ellos mismos (15). De esta manera, se debe proporcionar a los pacientes una vía de acceso directa al equipo médico en caso de sospecha de recidivas (13). El equipo médico debe estar atento también a la necesidad de soporte psicológico para estos pacientes.

Es importante resaltar una vez más que el seguimiento y manejo de los pacientes con melanoma es bastante controvertido en la bibliografía, y que, siempre que sea posible, deberá ser valorado por un comité multidisciplinar.

4. RECOMENDACIONES

- Se deben fomentar campañas de educación que estimulen el autoexamen de la piel para el diagnóstico precoz del melanoma.
- Toda lesión sospechosa de melanoma debe ser biopsiada y enviada a estudio histopatológico para su confirmación diagnóstica.
- La orientación de la biopsia debe ser realizada teniendo en cuenta la ampliación *a posteriori* de la lesión.
- Tras la confirmación histopatológica del diagnóstico de melanoma, se recomienda la ampliación quirúrgica de márgenes del tumor primario.
- Se recomienda estadificar la enfermedad de acuerdo con la 8.ª edición del American Joint Committe on Cancer (AJCC).
- La biopsia del ganglio centinela (BGC) debe ser valorada y ofrecida a los pacientes con melanoma de *estadio clínico IB* y *II*.
- El uso rutinario de ecografía antes de la realización de la BGC no está recomendado.
- En los pacientes con *estadio clínico 0* (melanoma *in situ), I y II,* sin síntomas o signos específicos de metástasis, en general no están indicadas pruebas de imagen adicionales para el estudio de extensión.
- En los pacientes con *estadio clínico III* sin síntomas o signos de metástasis a distancia, se recomienda la realización de TC o PET/TC para el estudio de extensión.
- En el seguimiento periódico de los pacientes tras el diagnóstico de melanoma debe primar la búsqueda de nuevos melanomas primarios y la identificación de síntomas o signos de recidivas de la enfermedad.
- Los pacientes deben ser instruidos para realizarse el autoexamen de la piel y ganglios para la detección de recidivas. Además, se debe proporcionar a los pacientes una vía de acceso directa al equipo médico en caso de sospecha de recidivas.

5. ASPECTOS PRÁCTICOS

– Identificación de lesiones melanocíticas sospechosas: reglas ABCDE (Figura 1) y "patito feo". Realización de dermatoscopia manual y/o digital.

– Biopsia quirúrgica de la lesión sospechosa: biopsia excisional con márgenes laterales de 1 a 3 mm o incisional de la zona más gruesa de la lesión.

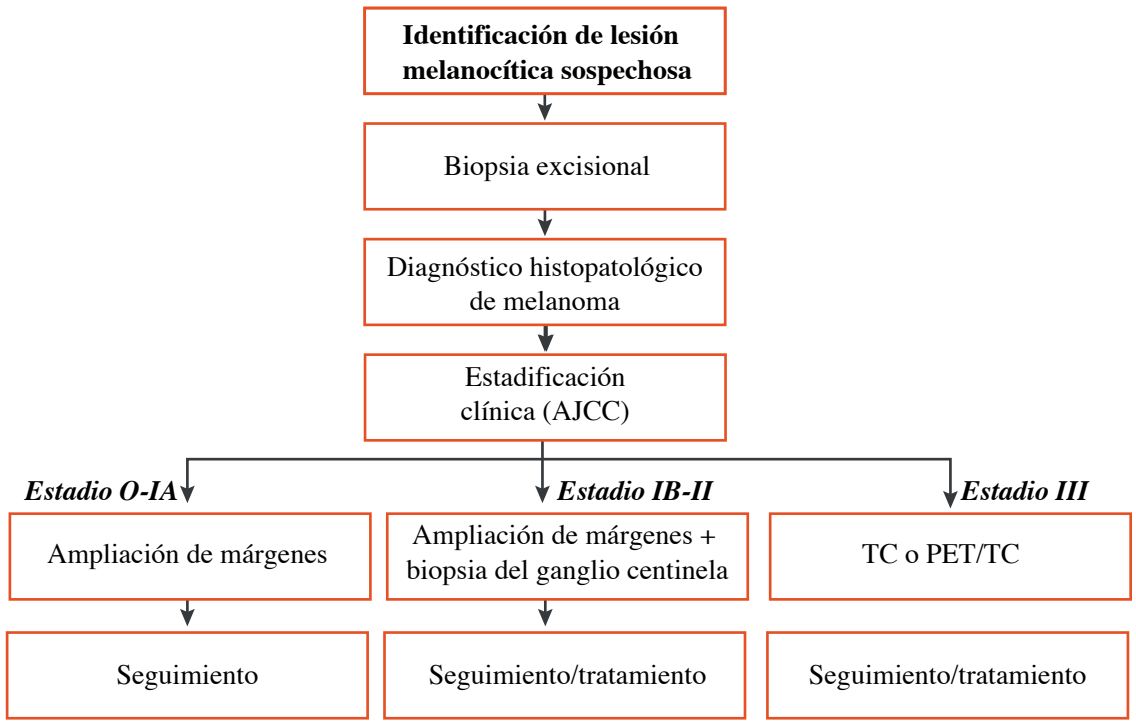
– Ampliación quirúrgica del melanoma primario: márgenes clínicos de 0,5 a 2 cm de acuerdo con el espesor de Breslow (Tabla IV).

– Biopsia del ganglio centinela: realizada en el momento de la cirugía de ampliación de márgenes del tumor primario.

– Estadificación clínica (cTNM) e histopatológica (pTNM) del paciente con melanoma: 8.ª edición del AJCC (Tablas II y III).

– Seguimiento periódico del paciente con melanoma: propuesta de seguimiento descrita en la tabla V.

PUNTOS CLAVE/ALGORITMO



AJCC: American Joint Committe on Cancer; PET/TC: tomografía computarizada por emisión de positrones; TC: tomografía computarizada.

Figura 2. *Algoritmo de diagnóstico, estadificación y seguimiento del melanoma.*

LECTURAS RECOMENDADAS

Amin MB, Edge S, Greene F, et al. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer International Publishing; 2017. p. 1024.

Fong ZV, Tanabe KK. Comparison of melanoma guidelines in the U.S.A., Canada, Europe, Australia and New Zealand: a critical appraisal and comprehensive review. Br J Dermatol 2014;170(1):20-30.

Mangas C, Paradelo C, Puig S, et al. Valoración inicial, diagnóstico, estadificación, tratamiento y seguimiento de los pacientes con melanoma maligno primario de la piel. Documento de consenso de la Xarxa de Centres de Melanoma de Catalunya i Balears. Actas Dermosifiliogr 2010;101(2):129-42.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Melanoma (Version 1.2017). Available from: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf

Watts CG, Dieng M, Morton RL, et al. Clinical practice guidelines for identification, screening and follow-up of individuals at high risk of primary cutaneous melanoma: a systematic review. Br J Dermatol 2015;172(1):33-47.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mangas C, Paradelo C, Puig S, et al. Valoración inicial, diagnóstico, estadificación, tratamiento y seguimiento de los pacientes con melanoma maligno primario de la piel. Documento de consenso de la Xarxa de Centres de Melanoma de Catalunya i Balears. Actas Dermosifiliogr 2010;101(2):129-42.
2. Fong ZV, Tanabe KK. Comparison of melanoma guidelines in the U.S.A., Canada, Europe, Australia and New Zealand: a critical appraisal and comprehensive review. Br J Dermatol 2014;170(1):20-30.
3. Stratigos AJ, Forsea AM, van der Leest RJ, et al. Euromelanoma: a dermatology-led European campaign against non-melanoma skin cancer and cutaneous melanoma. Past, present and future. Br J Dermatol 2012;167(Suppl 2):99-104.
4. Watts CG, Dieng M, Morton RL, et al. Clinical practice guidelines for identification, screening and follow-up of individuals at high risk of primary cutaneous melanoma: a systematic review. Br J Dermatol 2015;172(1):33-47.
5. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, et al.; ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015;26(Suppl 5):v126-32.
6. Fink C, Haenssle HA. Non-invasive tools for the diagnosis of cutaneous melanoma. Skin Res Technol 2016;22.
7. Puig S, Malvehy J. Monitoring patients with multiple nevi. Dermatol Clin 2013;31(4):565-77.
8. Salerni G, Carrera C, Lovatto L, et al. Benefits of total body photography and digital dermatoscopy ("two-step method of digital follow-up") in the early diagnosis of melanoma in patients at high risk for melanoma. J Am Acad Dermatol 2012;67(1):e17-27.
9. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Melanoma (Version 4.2020). Available from: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf
10. Amin MB, Edge S, Greene F, et al. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer International Publishing; 2017. p. 1024.
11. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol 2009;20;27(36):6199-206.
12. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. N Engl J Med 2014;13;370(7):599-609.
13. Marsden JR, Newton-Bishop JA, Burrows L, et al. Revised U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. Br J Dermatol 2010;163(2):238-56.
14. Romano E, Scordo M, Dusza SW, et al. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. J Clin Oncol 2010;28:3042-7.
15. Francken AB, Bastiaannet E, Hoekstra HJ. Follow-up in patients with localised primary cutaneous melanoma. Lancet Oncol 2005;6:608-21.

CAPÍTULO 3

Diagnóstico anatomopatológico del melanoma. Clasificación molecular

María C. Garrido Ruiz y José Luis Rodríguez Peralto

El melanoma es una enfermedad letal de la piel con un curso clínico predecible en función de sus características clínicas y patológicas. El diagnóstico histopatológico sigue proporcionando los datos claves en el pronóstico y en el manejo del paciente. Además, actualmente disponemos de biomarcadores que pueden facilitar la interpretación histopatológica y proporcionar información sobre el potencial biológico y el estado mutacional del melanoma.

1. DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO DEL MELANOMA

1.1. Criterios histológicos básicos para el diagnóstico del melanoma

El diagnóstico histológico de melanoma está basado en una combinación de características citológicas y arquitecturales que deben ser consideradas junto con los datos clínicos. No existe ningún criterio que de forma definitiva permita diferenciar un melanoma de un *nevus* y, a veces, los criterios histológicos tan fácilmente establecidos en la teoría no son tan fácilmente aplicables en la práctica diaria.

Los criterios histopatológicos generales claves en el diagnóstico de los melanomas son:

1. Criterios arquitecturales: asimetría, extensión pagetoide en la epidermis de los melanocitos atípicos, “consumición” o erosión de la epidermis (COE) (1) y un componente dérmico con ausencia de maduración en profundidad.

2. Características citológicas: melanocitos atípicos, aunque puede existir una gran variabilidad morfológica. El pigmento melánico, frecuentemente granular, puede estar presente en los

melanocitos de zonas profundas. El núcleo muestra una cromatina grumosa y un nucleolo prominente. Una imagen característica de la citología del melanoma es la transición abrupta entre tipos celulares diferentes. Como clave importante, hay que prestar atención a las mitosis, que suelen ser frecuentes en zonas profundas y muchas veces atípicas.

1.2. Datos histológicos útiles en el manejo del paciente que pueden tener valor pronóstico y que hay que mencionar en el informe de anatomía patológica

1. *Localización anatómica:* a veces puede dificultar el diagnóstico histológico, y según en qué localización (por ejemplo, melanomas de mucosas) puede tener un valor pronóstico.

2. *Subtipo histológico:* los cuatro subtipos clásicos de melanoma definidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2,3), en orden decreciente de frecuencia, son:
   - El melanoma de extensión superficial (alrededor del 70%) (2).
   - El melanoma nodular (10-15 %).
   - El lentigo maligno melanoma.
   - El melanoma lentiginoso acral.
   - Variantes raras de melanoma: melanoma de mucosas (1 %), melanoma desmoplásico (< 5 %), melanoma nevoide (< 1 %), melanoma primario dérmico, melanoma de tipo *balloon cell,* otras variantes raras de melanoma.

3. *Fase de progresión tumoral:* los melanomas se caracterizan por su peculiar patrón de crecimiento que dicotomiza la historia natural del melanoma en dos fases que han permitido que el melanoma se convierta en uno de los tumores clave para la comprensión de la biología del cáncer (4):
   - Fase de crecimiento radial: melanoma intraepidérmico o microinvasivo en forma de células tumorales aisladas o en pequeños nidos de menos de 15 células en dermis papilar. No presenta figuras de mitosis en el compartimento infiltrante.
   - Fase de crecimiento vertical: invade la dermis reticular u ocupa la dermis papilar en forma de nidos expansivos de más de 15 células, o de mayor tamaño que aquellos presentes en la epidermis. Las mitosis suelen ser frecuentes (4). Existen diferencias biológicas y moleculares sustanciales entre estas dos fases de crecimiento, que permiten el desarrollo de metástasis y cambian el pronóstico de forma dramática.

4. *Espesor tumoral (espesor de Breslow):* el espesor máximo del tumor o espesor de Breslow se considera el factor pronóstico más importante en el melanoma localizado. Mide la dimensión vertical máxima de infiltración desde la capa granulosa de la epidermis o, si la lesión está ulcerada, desde la base de la úlcera hasta la célula neoplásica más profunda que se observe (5). De acuerdo con las categorías establecidas por la American Joint Committee on Cancer (AJCC), en tumores en estadio clínico I, se establecen tres grandes grupos pronósticos:
   - Hasta 1 mm: buen pronóstico (la supervivencia a los 5 años es mayor del 90 %).
   - Entre 1 y 2 mm: pronóstico intermedio.
   - Más de 2 mm: mal pronóstico (para los melanomas gruesos de > 4 mm con ulceración, la supervivencia a los 5 años es de aproximadamente el 45 %) (5).

5. *Nivel de Clark:* los niveles de Clark eran un requisito para subclasificar las lesiones pT1 según el sistema de clasificación antiguo TNM de la 6.ª edición del AJCC y se incluían de forma rutinaria en el informe de anatomía patológica. Sin embargo, de cara al pronóstico, ha quedado

demostrado que la medida de espesor en milímetros es más importante que el nivel anatómico (3), y aunque se sigue incluyendo en el informe de anatomía patológica, no determina el pronóstico. Los niveles de Clark se subclasifican en cinco:

I. Tumor intraepidérmico.
II. Tumor presente en la dermis papilar, pero sin rellenarla ni ampliarla.
III. Tumor que rellena y expande la dermis papilar.
IV. Tumor que invade la dermis reticular.
V. Tumor que invade el tejido subcutáneo.

6. *Ulceración:* se define como un "defecto" de la epidermis por encima del tumor con evidencia de cambios reactivos (como el depósito de fibrina y/o neutrófilos). Es un factor pronóstico dominante en melanoma cutáneo sin metástasis, y siempre hay que informarlo en el informe de anatomía patológica. Se ha demostrado que su significado está íntimamente ligado al espesor tumoral (5).

7. *Índice mitótico:* refleja la capacidad proliferativa del tumor y representa un poderoso factor pronóstico (5). Deben ser cuantificadas en el componente dérmico y en los puntos con mayor número de mitosis *(hotspot)*. El número de mitosis, que en la 7.ª clasificación de la AJCC (2009) era determinante para subestratificar los melanomas finos estadio pT1(6), ha dejado de ser un criterio de corte, pero hay que seguir mencionándolo en el informe de anatomía patológica.

8. *Microsatelitosis y satelitosis:* se define como la presencia de metástasis linfáticas regionales en el trayecto entre el tumor primario y los ganglios linfáticos de drenaje regionales. Se ven como nidos tumorales en la dermis reticular, tejido celular subcutáneo o vasos por debajo del tumor invasivo principal, y separados del tumor por tejido normal y a menos de 2 cm del tumor primario. Las metástasis en tránsito están a más de 2 cm del tumor primario, antes de llegar a la zona de los ganglios linfáticos regionales.

9. *Invasión vascular:* se correlaciona de forma independiente con una menor supervivencia.

10. *Invasión perineural:* puede correlacionarse con un mayor riesgo de recidiva local.

11. *Linfocitos infiltrantes de tumor:* los linfocitos infiltrantes del tumor (TIL) parece que empiezan a desempeñar un papel clave en el desarrollo de la terapia inmunomoduladora, aunque aún no queda claro el valor de la presencia de los TIL. Se evalúan semicuantitativamente, de modo que para calificar como TIL, los linfocitos tienen que rodear y destruir las células tumorales de la fase de crecimiento vertical:
   - TIL no identificados: no hay linfocitos presentes o si los hay, no infiltran el tumor en absoluto.
   - TIL *non-brisk:* los linfocitos infiltran el melanoma focalmente.
   - TIL *brisk:* los linfocitos infiltran difusamente toda la base de la fase de crecimiento vertical o la totalidad del componente invasivo.

12. *Regresión del tumor:* es una respuesta del huésped a una neoplasia maligna, en ausencia de tratamiento. Ocurre en el 10-35% de los melanomas primarios cutáneos. La imagen microscópica muestra fibrosis, con un infiltrado linfocitario entremezclado con melanófagos, subyacente a una epidermis con crestas aplanadas y con nidos de melanocitos notablemente ausentes de la epidermis. Aunque existe mucha controversia sobre la importancia de la regresión para predecir el comportamiento biológico de los tumores, la presencia de regresión se sigue informando y se piensa que tiene valor en la "medida" de la agresividad" del melanoma.

13. *TNM y estadificación en el melanoma:* este protocolo recomienda la estadificación por el sistema del AJCC (Tabla I) y de la International Union Against Cancer (UICC) (7). La estadificación patológica incluye microestadificación del melanoma primario, información patológica sobre las metástasis regionales (microsatelitosis, satelitosis, metástasis en el tránsito y ganglio linfático centinela y ganglios linfáticos después de una linfadenectomía parcial o completa e información sobre metástasis a distancia si procede:
   - Categoría T: la designación "T" se refiere a un tumor primario que no ha sido tratado previamente. Se basa en el grosor del tumor primario y presencia o ausencia de ulceración (véase Tabla I).
   - Categoría N: la estadificación pN implicaría una linfadenectomía adecuada para determinar las metástasis de ganglios linfáticos regionales (Tabla I). La metástasis a zonas de ganglios linfáticos que no son de drenaje se considera enfermedad M1.
   - Categoría M: a menos que haya evidencia patológica de metástasis a distancia, se clasifica como M0 clínico (es decir, sin metástasis a distancia). La categoría pM solo se debe informar cuando las metástasis se han documentado por examen patológico, es decir, pM1 enfermedad; pMX y pM0 no deben ser reportados por el patólogo.

2. CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL MELANOMA

En el año 2005, el grupo de Bastian y cols. demostraron que el melanoma no representa un único tumor, sino que existen distintas vías de malignización más o menos relacionadas con el daño actínico. Se inicia así un nuevo paradigma diagnóstico y farmacológico que ha causado uno de los cambios terapéuticos más relevantes de los últimos años (8). Este estudio ha sido la base para el desarrollo de la clasificación molecular del melanoma fundamentada en la identificación de una serie de posibles dianas terapéuticas y ha permitido el desarrollo de moléculas con actividad frente a melanoma. El hallazgo molecular más importante fue el descubrimiento de la activación constitutiva de la vía de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK) presente en la mayoría de los melanomas, que produce una adicción oncogénica a la proteína hiperactivada, lo que ha permitido el desarrollo de estas terapias dirigidas. Las mutaciones de *BRAF* y *NRAS* son las más frecuentemente detectadas en el melanoma (60 %).

2.1. Mutación de *BRAF*

Aproximadamente la mitad de los melanomas presenta una mutación activadora en *BRAF:* V600E (40-60 %), V600K (20 %) y más raras las V600D, V600E2 y V600R. Estas mutaciones son *drivers* o iniciadoras y habitualmente homogéneas intratumorales y extratumorales, por lo que suelen adquirirse o perderse en sus metástasis. Por ello, aunque se aconseja determinar *BRAF* en las metástasis, su resultado en el tumor primario no debería diferir del de sus metástasis. La determinación de *BRAF* se puede realizar por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a tiempo real o por inmunohistoquímica (VE1), aunque esta última solo detecta la mutación V600E. Se recomienda la determinación inmunohistoquímica en aquellos casos en los que la celularidad tumoral sea escasa. Los fármacos inhibidores de *BRAF* son más eficaces que la quimioterapia convencional en el tratamiento del melanoma diseminado. El primero de los nuevos inhibidores de *BRAF* es vemurafenib (9). Más recientemente se ha desarrollado otro inhibidor de *BRAF,* dabrafenib, que ha demostrado una mediana de supervivencia libre de progresión de 6,7 meses *vs.* 2,9 meses, comparado con la dacarbazina. El beneficio clínico y la prolongación de la supervivencia global (SG) obtenidos con los inhibidores de *BRAF* han hecho que se conviertan en el tratamiento de elección para el melanoma avanzado con mutación en *BRAF*. Los inhibidores de *BRAF* se combinan con inhibidores *MEK*. La combinación

– Tabla I –
Sistema de estadificación de tumores, ganglios y metástasis (TNM), 8.ª ed. AJCC

Clasificación T	Grosor micromimétrico de Breslow	Ulceración
T0	Sin evidencia de tumor primario	
Tis	*In situ*	
T1	≤ 1,0 mm	a: < 0,8mm sin ulceración b: < 0,8mm con ulceración o 0,8-1mm con o sin ulceración
T2	1,01-2,0 mm	a: sin ulceración b: con ulceración
T3	2,01-4,0 mm	a: sin ulceración b: con ulceración
T4	> 4,00 mm	a: sin ulceración b: con ulceración
Clasificación	**Número de ganglios metastásicos**	**Tamaño de ganglio metástasico**
N1	Metástasis en 1 ganglio linfático o metástasis en tránsito, satélites y/o microsatélites sin metástasis en ganglio linfático	a: 1 ganglio linfático con tumor clínicamente oculto (detectado por biopsia selectiva del ganglio centinela) b: 1 ganglio linfático con tumor clínicamente detectado c: presencia de metástasis en tránsito, satélites y/o microsatélites sin metástasis en ganglio linfático
N2	Metástasis en 2-3 ganglios o metástasis en tránsito, satélites y/o microsatélites con metástasis en 1 ganglio linfático	a: metástasis en 2-3 ganglios clínicamente ocultos b: metástasis en 2-3 ganglios, con al menos 1 clínicamente detectado c: presencia de metástasis en tránsito, satélites y/o microsatélites con metástasis en 1 ganglio linfático
N3	4 o más ganglios, conglomerado de adenopatías o metástasis satélite/en tránsito con cualquier metástasis ganglionar	a: metástasis en ≥ 4 ganglios clínicamente ocultos b: metástasis en ≥ 4 ganglios, con al menos 1 clínicamente detectado c: presencia de metástasis en tránsito, satélites y/o microsatélites con metástasis en ≥ 2 ganglios linfáticos
Clasificación M	**Localización**	
M1a	Piel distante, subcutánea o metástasis nodal	
M1b	Metástasis pulmonares	
M1c	Metástasis viscerales (no-SNC)	
M1d	Metástasis en SNC	

de dabrafenib con trametinib es de primera elección, por eficacia y perfil de seguridad, en melanoma metastásico *BRAF* mutado. También está aprobada la combinación en el estadio III resecado, con informe favorable de la SEOM (10). Vemurafenib combina con cobimetinib. También tiene actividad la combinación de encorafenib y binimetinib.

2.2. Alteraciones genéticas de *NRAS*

Las mutaciones en las proteínas RAS pueden activar las vías de señalización de MAPK y PI3K. Entre los genes *RAS*, las mutaciones más frecuentes en el melanoma son en *NRAS* (10-20 %), mientras que las mutaciones en *HRAS* y *KRAS* son muy raras. La presencia de mutaciones en *NRAS* y *BRAF* parece ser mutuamente excluyente y se observan juntas en menos del 1 % de los pacientes (11). Se ha descrito la presencia de mutaciones simultáneamente en *BRAF* y *NRAS* después del tratamiento con inhibidores selectivos de *BRAF* (10). Por el momento, el intento de inhibir selectivamente *NRAS* ha tenido poco éxito, por lo que muchos esfuerzos se están centrando en la investigación de otras moléculas efectoras de la vía de RAS. Sin embargo, están surgiendo datos prometedores con tratamiento con inhibidores de la cinasa MEK en pacientes con melanoma metastásico con mutación en *NRAS*.

2.3. Alteraciones genéticas de *KIT*

Las mutaciones (10 %) y amplificaciones (25 %) del gen *KIT* son relativamente frecuentes en melanomas que se originan en las mucosas, en las regiones acrales y en la piel crónicamente expuesta al sol, mientras que las mutaciones de *BRAF* y *NRAS* ocurren en menos del 10 % de estos casos (12). *KIT* es un receptor transmembrana con actividad tirosina cinasa que media en la supervivencia y la proliferación celular. El gen *KIT* no tiene un "punto caliente", sino que las mutaciones se detectan con distintas frecuencias en los exones 9 (2 %), 11 (60-70 %), 13 (15-20 %) y 17 o 18 (10-15 %). Aunque se ha intentado tratar estos melanomas con inhibidores de la actividad tirosina cinasa de *KIT* (imatinib y sunitinib), las tasas de respuesta observadas han sido más bajas de lo que la experiencia clínica publicada anticipaba, aproximadamente un 22 % con imatinib (12). Existen ensayos clínicos en marcha que están evaluando otros fármacos inhibidores de *KIT*.

2.4. Alteraciones genéticas de *GNAQ/GNA11*

Hasta el 83 % de los melanomas uveales tienen mutaciones en los genes *GNAQ* o *GNA11* que codifican una parte de la proteína de unión a guanosín trifostafo (GTP) (13). Las mutaciones se suelen producir en "puntos calientes" en sendos genes, en los codones 209 y 183. Las mutaciones de *GNAQ* aparecen en el 45 % de los melanomas uveales primarios y en el 22 % de sus metástasis, mientras que las mutaciones de *GNA11* aparecen en el 32 % de los tumores primarios y en el 57 % de sus metástasis (13). Aunque no parece que la presencia de estas mutaciones se asocie con el pronóstico de la enfermedad, su valor puede venir dado por la posibilidad de desarrollar nuevas terapias dirigidas.

2.5. Alteraciones genéticas de *PTEN*

La inactivación de *PTEN* se asocia con varios tipos de cáncer: glioblastoma, melanoma, carcinomas de próstata, mama y endometrio. En el 20-40 % de los melanomas se detecta por inmunohistoquímica

una pérdida o reducción significativa de su expresión, aunque tanto las mutaciones somáticas puntuales como las delecciones homocigóticas de *PTEN* son raras. Como consecuencia de su función, el 82 % de los melanomas con pérdida de *PTEN* tienen incrementos en la expresión de la proteína cinasa B fosforilada (pAKT). Se ha descrito la asociación entre alteraciones de AKT y varios tipos de cáncer, entre ellos el melanoma. Más del 70 % de los melanomas primarios y metastásicos presentan un incremento de la actividad de AKT detectada mediante inmunohistoquímica. Tanto la pérdida de función de *PTEN* como la activación de AKT se han asociado con la mutación de *BRAF* (14). En modelos murinos con mutación de *BRAF* en sus melanocitos se requiere el silenciamiento génico de *PTEN* para la transformación maligna (14). Dado que la vía PI3K/AKT/PTEN puede modularse farmacológicamente, es previsible que sus integrantes principales se conviertan, en un futuro próximo, en biomarcadores con potencial predictivo.

3. CONCLUSIÓN

En conclusión, el espesor de Breslow, la presencia de ulceración, el índice de mitosis y la presencia de metástasis siguen siendo considerados los factores pronósticos más importantes. Asimismo, se debe determinar el estado mutacional en el gen *BRAF* en pacientes con melanoma metastásico, ya que su resultado va a condicionar el tratamiento farmacológico. Sin embargo, hay que tener en cuenta que un melanoma "nativo" para *BRAF* no va a tener necesariamente peor pronóstico, debido a que en los últimos años el auge de la terapia inmunitaria antitumoral ha conllevado el desarrollo de anticuerpos monoclonales que han demostrado una actividad antitumoral y unas tasas de control de enfermedad superiores a las obtenidas mediante quimioterapia (15).

4. RECOMENDACIONES/ASPECTOS PRÁCTICOS (Tabla II)

4.1. Recomendaciones quirúrgicas

1. *Biopsia excisional:* la biopsia excisional permite el diagnóstico de melanoma en la mayoría de los casos; una biopsia incisional dificulta el diagnóstico y evaluación del grosor tumoral si la parte más gruesa de la lesión no se muestra. Las biopsias por afeitado no son apropiadas.

2. *Excision local amplia:* el tratamiento quirúrgico definitivo para el melanoma cutáneo primario es una excisión local amplia hasta la fascia profunda. La anchura recomendada del tejido normal alrededor de la lesión ha disminuido progresivamente, gracias a la experiencia adquirida de múltiples ensayos clínicos grandes que han examinado el impacto del margen quirúrgico sobre la tasa de recurrencia local. La tabla III resume las indicaciones de márgenenes quirúrgicos en el momento actual.

3. Las *secciones congeladas* de ganglios linfáticos centinela también son desaconsejadas, porque disminuye la sensibilidad del procedimiento.

4.2. Recomendaciones para el diagnóstico

1. *Las lesiones ambiguas* suponen un problema en la práctica diaria. En estos casos existen técnicas de biología molecular que determinan las alteraciones genéticas de los tumores y ayudan junto con la histología a decidir su naturaleza *(nevus* o melanoma). La técnicas más usadas de forma rutinaria son la hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) y la hibridación genómica comparada (CGH).

– Tabla II –
Recomendaciones/aspectos prácticos en el manejo del melanoma primario

Recomendaciones quirúrgicas	
Biopsia excisional	– Punch o biopsia excisional: permite el diagnóstico de melanoma en la mayoría de los casos – Las biopsias por afeitado no son apropiadas
Excisión local amplia	– El tratamiento quirúrgico es una excisión local amplia hasta la fascia – La anchura recomendada de tejido normal ha disminuido progresivamente
Secciones congeladas	– Son desaconsejadas porque disminuye la sensibilidad del procedimiento
Recomendaciones para el diagnóstico	
Lesiones ambiguas	– Las técnicas de biología molecular que determinan las alteraciones genéticas de los tumores ayudan junto con la histología a distinguir un *nevus* de un melanoma – Las técnicas más usadas son la hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) y la hibridación genómica comparada (CGH)
Contaje de mitosis	– Se recomienda encontrar las áreas con mayor número de figuras de mitosis *(hotspot)* y evaluar un área correspondiente a 1 mm² – Si no se encuentra ningún punto caliente, se escoge una mitosis representativa y a partir de ese campo se cuenta en los campos adyacentes hasta evaluar una zona correspondiente a 1 mm²
Determinación de *BRAF*	– Se recomienda realizarla por técnicas moleculares. La más extendida es la PCR cuantitativa, salvo en casos con poco material tumoral viable, que se recomienda la inmunohistoquímica (VE1). Es preferible realizar la determinación en las metástasis, pero en caso de no disponer de este material se puede efectuar en el melanoma primario, ya que la mutación *BRAF* es homogénea intratumoral y extratumoral
Medición del espesor de Breslow	– Se recomienda ajustar a la décima más cercana, no a la centésima – En tumores < 1 mm se pueden medir con 2 centésimas, pero se recomienda redondear

– Tabla III –
Recomendaciones de márgenes quirúrgicos según el espesor tumoral (espesor de Breslow)

T	Espesor de Breslow	Márgen quirúrgico
Tis	*In situ*	0,5-1,0 cm
T1	≤ 1,0 mm	1,0 cm
T2	1,01-2,0 cm	1,0-2,0 cm
T3	2,01-4,0 mm	2,0 cm
T4	> 4 mm	2,0 cm

2. *Contaje de mitosis:* se recomienda, como factor pronóstico, identificar las áreas con mayor número de mitosis, el llamado punto caliente *(hotspot)* y evaluar un área correspondiente a 1 mm². Si no se encuentra ningún punto caliente y las mitosis son escasas y dispersas, se debería escoger una mitosis representativa y a partir de ese campo contar en los campos adyacentes hasta evaluar una zona correspondiente a 1 mm².

3. *Determinación del BRAF:* se recomienda realizarlo con técnicas moleculares. La más extendida es la PCR a tiempo real, pero en casos en los que exista poco material tumoral se podría determinar mediante inmunohistoquímica (VE1). Es preferible realizar la determinación en las metástasis, pero en caso de no disponer de este material se puede efectuar en el melanoma primario, ya que la mutación *BRAF* es homogénea intratumoral y extratumoral.

LECTURAS RECOMENDADAS

Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. N Engl J Med 2005;353:2135-47.

Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Updated overall survival (OS) results for BRIM-3, a phase III randomized, open-label, multicenter trial comparing BRAF inhibitor vemurafenib (vem) with dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with BRAFV600E-mutated melanoma. ASCO Meeting Abstracts 2012;30:8502.

Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al.; MSLT Group. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. N Engl J Med 2014;370:599-609.

Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med 2015;372:2521-32.

Smoller BR, Gershenwald JE, Scolyer RA, et al. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Melanoma of the Skin. Version: Melanoma 4.0.0.0. Available from: http://www.cap.org/ShowProperty?nodePath=/UCMCon/Contribution%20Folders/WebContent/pdf/cp-skin-melanoma-17protocol-4000.pdf

BIBLIOGRAFÍA

1. Hantschke M, Bastian BC, LeBoit PE. Consumption of the epidermis.A diagnostic criterion for the differential diagnosis of melanoma and Spitz nevus. Am J Surg Pathol 2004;28:1621-5.
2. Clark WH, Elder DE, Van Horn M. The biologic forms of malignant melanoma. Hum Pathol 1986;17:443-50.
3. Weedon D. Skin pathology. 2.a ed. Edimburgo: Churchill Livingstone (Elsevier Science Limited); 2002.
4. Clark WH Jr, From L, Bernardino EA, et al. The histogenesis and biologic behaviour of primary human melanoma of the skin. Cancer Res 1969;29:705-27.
5. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. J Clin Oncol 2001;19:3635-48.
6. Sobin LH, Gospodarowicz M, Wittekind Ch, editores. UICC TNM Classification of Malignant Tumours. 7th ed. New York, NY: Wiley-Liss; 2009.
7. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al., editors. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017.

8. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. N Engl J Med 2005;353:2135-47.
9. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Updated overall survival (OS) results for BRIM-3, a phase III randomized, open-label, multicenter trial comparing BRAF inhibitor vemurafenib (vem) with dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with BRAFV600E-mutated melanoma. ASCO Meeting Abstracts 2012;30:8502.
10. SEOM. Informe SEOM de evaluación de Dabrafenib más Trametinib en el tratamiento adyuvante del melanoma resecado con alto riesgo de recaída con mutación BRAF. Agosto de 2019.
11. Nazarian R, Shi H, Wang Q, et al. Melanomas acquire resistance to B-RAF(V600E) inhibition by RTK or N-RAS upregulation. Nature 2010;468:973-7.
12. Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. JAMA 2011;305:2327-34.
13. Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, et al. Mutations in GNA11 in uveal melanoma. N Engl J Med 2010;363:2191-9.
14. Dankort D, Curley DP, Cartlidge RA, et al. Braf(V600E) cooperates with Pten loss to induce metastatic melanoma. Nat Genet 2009;41:544-52.
15. Melero I, Hervás-Stubbs S, Glennie M, et al. Immunostimulatory monoclonal antibodies for cancer therapy. Nat Rev Cancer 2007;7:95-106.

CAPÍTULO 4

Tratamiento quirúrgico del melanoma primario

Óscar Muñoz Moreno-Arrones y Luis Ríos Buceta

El melanoma primario se define como cualquier melanoma, sin importar su grosor histológico, que no es secundario a un implante proveniente de un melanoma en otro lugar. Desde un punto de vista histológico, si el melanoma atraviesa la membrana basal epidérmica, se considera invasivo. En caso contrario, se le denomina *in situ.* Un melanoma se considera fino cuando tiene un espesor tumoral (Breslow) menor de 1 mm y grueso si supera los 4 mm.

1. Abordaje quirúrgico de lesión sospechosa de malignidad

El diagnóstico definitivo de melanoma requiere la realización de una biopsia de la lesión, que puede ser parcial (biopsia incisional) o total (biopsia excisional). Generalmente, se prefiere la realización de una biopsia excisional de toda lesión sospechosa que englobe bordes quirúrgicos periféricos y profundos lo suficientemente amplios para asegurar que la pieza quirúrgica contiene en su totalidad al posible melanoma (1). Actualmente se recomienda alcanzar entre 1-3 mm de piel sana perilesional como borde periférico y el plano hipodérmico como borde quirúrgico profundo. Asimismo, de cara a la realización de una posible biopsia del ganglio centinela posterior es recomendable realizar la extirpación de la lesión dañando lo menos posible el drenaje linfático perilesional. Por esta razón, en el caso de melanoma en las extremidades es preferible realizar la escisión siguiendo el eje longitudinal de la extremidad.

La biopsia incisional dirigida a las zonas más sospechosas de la lesión puede estar justificada en caso de que la probabilidad de melanoma sea baja, la lesión sea muy extensa o en localizaciones anatómicas problemáticas como la cara, palmas y plantas, pabellones auriculares o en la región subungueal. La rentabilidad de la biopsia viene determinada por una adecuada selección de su localización,

técnicas como la epiluminescencia o la microscopía confocal ayudan a aumentar la sensibilidad del procedimiento. En general, es preferible una biopsia de espesor total (utilizando punch o bisturí) que una de espesor parcial realizada mediante afeitado. Asimismo, se recomienda realizar la biopsia de las zonas más pigmentadas de la lesión, ya que suelen tener una mayor carga tumoral (2). Es necesario recordar que la biopsia incisional puede ser un mal indicador del Breslow real del melanoma.

Para un correcto diagnóstico de una lesión sospechosa de malignidad, la biopsia excisional es la técnica de elección.

2. ABORDAJE QUIRÚRGICO DEL MELANOMA PRIMARIO

2.1. Concepto

Tras haberse realizado un diagnóstico histológico de melanoma, el tratamiento de elección del melanoma primario es su extirpación quirúrgica con márgenes apropiadamente amplios, con el objetivo de disminuir el riesgo de recurrencia local y conseguir un diagnóstico definitivo de melanoma y una precisa estadificación local de la enfermedad, teniendo en cuenta el resultado estético y funcional final. La existencia de células malignas, que pueden llegar a estar presentes en la piel aparentemente sana perilesional, es la justificación de realizar la extirpación con márgenes amplios (1-3). En los casos en los que se haya realizado una biopsia excisional previa, se deberá realizar una extirpación de la cicatriz con márgenes amplios.

2.2. Márgenes recomendados de resección

Las recomendaciones actuales con respecto a los márgenes quirúrgicos de resección están basados en seis ensayos clínicos (nivel de evidencia 1a) (1-4).

Respecto a los melanomas invasivos (Tabla I), no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre un margen de 1 cm comparado con márgenes de al menos 3 cm respecto a recurrencia local, supervivencia específica de enfermedad, metástasis a distancia o supervivencia global a 5 y 10 años en los estudios clínicos realizados en melanomas con Breslow menor de 2 mm. Asimismo, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas con respecto a recidiva local, recidiva regional, metástasis a distancia, supervivencia específica de enfermedad o supervivencia global a los 5 y 10 años al comparar márgenes de 2 cm con márgenes de 4 cm o mayores de 5 cm en pacientes con melanoma más grueso de 2 mm. Cabe destacar que recientemente se ha demostrado una menor mortalidad asociada a melanoma en el grupo de pacientes con Breslow mayor de 2 mm extirpados con 3 cm de margen al compararse con 1 cm de margen.

En relación con los melanomas *in situ,* la evidencia científica es más pobre que la existente para los melanomas invasivos, ya que no existen datos de ensayos clínicos al respecto. Los márgenes de 5 mm se establecieron en 1992 en la conferencia de consenso del National Institutes of Health. Sin embargo, dado el alto riesgo de recidiva tumoral con estos márgenes (entre el 24-70 %), sobre todo en piel fotodañada, se amplió de un mínimo de 5 mm hasta 10 mm la recomendación sobre los márgenes periféricos establecida en 2014 por el National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2).

– Tabla I –

Estudios que han evaluado la extirpación quirúrgica del melanoma con márgenes amplios

Márgenes (cm)	Breslow (mm)	Estudio (año)	Resultados
1 *vs.* 3	≤ 2	OMS (1991)	No diferente RL ni SG
1 *vs.* ≥ 3	> 2	Reino Unido (2016)	No diferente RL ni SG*
2 *vs.* 4	1-4	Intergrupo (2001)	No diferente RL ni SG
2 *vs.* 4	> 2	Suecia (2011)	No diferente RL ni SG
2 *vs.* 5	> 0,8-2	Suecia (2000)	No diferente RL ni SG
2 *vs.* 5	≤ 2	Francia (2003)	No diferente RL ni SG

**Se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la mortalidad dependiente de la enfermedad.*
RL: recidiva local; SG: supervivencia global.

Respecto al papel de la cirugía microscópica de Mohs, fundamentalmente en pacientes con lentigo maligno (estadio 0 en piel fotodañada), con lesiones típicamente extensas con márgenes mal definidos en áreas anatómicas estéticamente importantes, no existe actualmente una recomendación clara respecto a su indicación. La ventaja de la técnica de Mohs es el ahorro tisular. El principal inconveniente es la posibilidad de falsos negativos dada la dificultad de la detección histológica de melanocitos tumorales en los márgenes de la pieza en las tinciones de hematoxilina y eosina en las secciones congeladas. Diversos marcadores inmunohistoquímicos como el melan-A permiten mejorar la detección de las células tumorales en las secciones congeladas. La técnica de Mohs fijada en parafina *(slow-Mohs)* es más sensible para detectar los melanocitos atípicos, pero no permite conocer el resultado histológico el día de la intervención.

Uno de los primeros estudios que comparó cirugía de Mohs y cirugía convencional concluyó que la primera ofrecía resultados similares o mejores a la cirugía convencional en relación con la supervivencia a 5 años y metástasis a distancia (5). En un estudio posterior, se concluyó un riesgo de recidiva local de 0,3 % tras un seguimiento de 4,7 años (6). En un estudio reciente (7), utilizando la técnica de Mohs modificada ayudada de inmunohistoquímica, se describió un riesgo de recurrencia de 0,34 % tras 2,8 años de seguimiento. En un estudio de 2017 no se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la recidiva, supervivencia global y específica de melanoma a los 5, 10 y 15 años de seguimiento entre ambas técnicas (8). Un estudio de 2015 determinó un riesgo de recidiva del 4 % tras 5 años de seguimiento al utilizar la técnica de extirpación quirúrgica por pases que, al igual que la técnica de Mohs, permite la evaluación histológica de todo el margen periférico, pero, a diferencia de la cirugía de Mohs, se realiza en parafina y, por tanto, es diferida (9).

2.3. Recomendaciones

En melanomas de estadio 0 el margen quirúrgico debe ser de al menos 0,5 cm. En caso de melanomas de estadio I, el margen debe ser de al menos 1 cm y de 2 cm si el melanoma es de estadio II (Tabla II).

La extirpación quirúrgica debe realizarse en bloque, incluyendo la piel y tejido celular subcutáneo hasta la fascia muscular. Respecto a la extirpación de la fascia muscular, en el caso de melanomas invasivos de extremidades y tronco, no parece ofrecer ningún beneficio sobre la supervivencia y no se recomienda. La reconstrucción del defecto dependerá de la localización y el tamaño tumoral. El cierre directo siempre es preferible, pero puede requerirse la realización de colgajos cutáneos o injertos para el cierre cutáneo.

– Tabla II –

Recomendaciones actuales respecto a la extirpación del melanoma primario

Estadio tumoral T	Breslow (mm)	Márgenes quirúrgicos recomendados
In situ	No aplicable	0,5-1 cm
T1	≤ 1,0 mm	1 cm
T2	1,01-2,0 mm	1-2 cm
> T3	> 2,0 mm	2 cm

2.4. Localizaciones especiales

Se denominan melanomas acrales aquellos que afectan a las palmas y plantas y a nivel subungueal. Son generalmente lentiginosos y hasta en un tercio de las ocasiones amelanóticos. Estos melanomas tienen peor pronóstico dado su retraso diagnóstico. Además, no se han realizado ensayos clínicos que estudien los mejores márgenes quirúrgicos para esta localización.

2.4.1. Subungueal

El melanoma procede de la matriz ungueal. La necesidad de realizar una amputación del dedo es un tema controvertido. En el caso de los dedos de los pies, una práctica habitual es la amputación a nivel de la articulación metatarso-falángica. Si el melanoma subungueal se encuentra en el primer dedo del pie, dada la importancia anatómica y funcional para la estabilidad y la marcha, se puede plantear la no amputación de la falange en el caso de que el melanoma no presente datos asociados de agresividad. Si el melanoma subungueal se encuentra en un dedo de la mano, se suele recomendar la resección a nivel de la articulación interfalángica distal. Si el melanoma es más proximal, se puede estudiar la posibilidad de realizar una extirpación completa del tumor con márgenes con reconstrucción posterior del defecto. Se puede plantear la realización de la técnica de Mohs con el objetivo de preservar al máximo posible la estética y la función digital con buenos resultados oncológicos (10).

2.4.2. Palmoplantar

La principal problemática de estos melanomas es la reconstrucción posterior a la extirpación con márgenes ampliados.

Tras el diagnóstico de melanoma, es necesaria una ampliación de los márgenes quirúrgicos dependiendo del Breslow.

3. BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA

3.1. Concepto

El ganglio o ganglios centinelas son aquellos ganglios linfáticos de una determinada región que recogen la linfa proveniente de la zona anatómica afecta de melanoma en primer lugar. De forma teórica se acepta que cuando las células de melanoma acceden al sistema linfático afectan en primer lugar a estos ganglios (2,3).

Clásicamente los pacientes de melanoma eran tratados con extirpaciones amplias del tumor, seguidas de una linfadenectomía regional de carácter electivo. Dado que la linfadenectomía no está exenta de complicaciones y que en estudios posteriores no se demostró una mayor supervivencia global en los pacientes linfadectomizados, se abandonó su realización rutinaria.

En el año 1992 se introdujo la técnica de biopsia del ganglio centinela (BGC) como técnica de estadiaje. Esta técnica tiene como objetivo determinar si el ganglio centinela tiene células malignas. Para identificar correctamente estos ganglios se inyectan trazadores (típicamente azul vital de isosulfán o radiocoloides) intradérmicamente en la zona de melanoma, que son detectados posteriormente en los primeros ganglios linfáticos que reciben su drenaje (ganglios centinelas). Una vez localizados el ganglio o ganglios linfáticos centinela, se realiza una biopsia-extirpación y se analizan en el laboratorio de anatomía patológica de forma seriada con ayuda de marcadores inmunohistoquímicos.

A pesar de que es un procedimiento que se realiza de forma rutinaria, que tiene una base biológica que sustenta su utilidad como procedimiento de estadiaje y que la afectación ganglionar en pacientes de melanoma es el factor pronóstico más importante en melanomas invasivos, esta técnica continúa siendo muy controvertida (Tabla III).

– Tabla III –

Ventajas e inconvenientes de la técnica de biopsia del ganglio centinela

Ventajas	Desventajas
Permite estadificar la enfermedad. Es más útil que la ecografía para detectar micrometástasis en ganglios linfáticos	Procedimiento invasivo sin finalidad terapéutica Hasta en un 2 % de las ocasiones no se identifica el ganglio centinela
Aporta información pronóstica	No está exento de complicaciones (entre el 4-10 %)
Su realización puede ser un criterio de inclusión para numerosos ensayos clínicos	Datos controvertidos sobre su impacto sobre la supervivencia global del enfermo Los resultados deben valorarse con cautela Tasa de falsos negativos de hasta el 20 %

3.2. Procedimiento

Idealmente se realiza en el mismo tiempo quirúrgico que la extirpación con márgenes ampliados del melanoma. Esto se debe a dos razones: permite realizar la extirpación y la biopsia del ganglio centinela en un único tiempo quirúrgico y, además, asegura que el trazador se inyecta en el lugar anatómico preciso. El procedimiento consiste en la inyección de un trazador intradérmico en un radio de hasta 1,5 cm de la lesión tumoral. Esta sustancia es drenada por la cadena linfática más cercana y acaba depositándose en el ganglio o ganglios linfáticos que reciben ese drenaje linfático. Posteriormente, se localiza el ganglio centinela con una gammacámara y es extirpado para su estudio anatomopatológico (Figura 1).

3.3. Indicaciones

Se han realizado numerosos estudios que han analizado el valor de esta técnica. Entre todos ellos, cabe destacar el estudio MSLT-I (Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-I) (11), que se inició en 1994 de forma internacional para determinar si la BGC permite identificar correctamente las micrometástasis

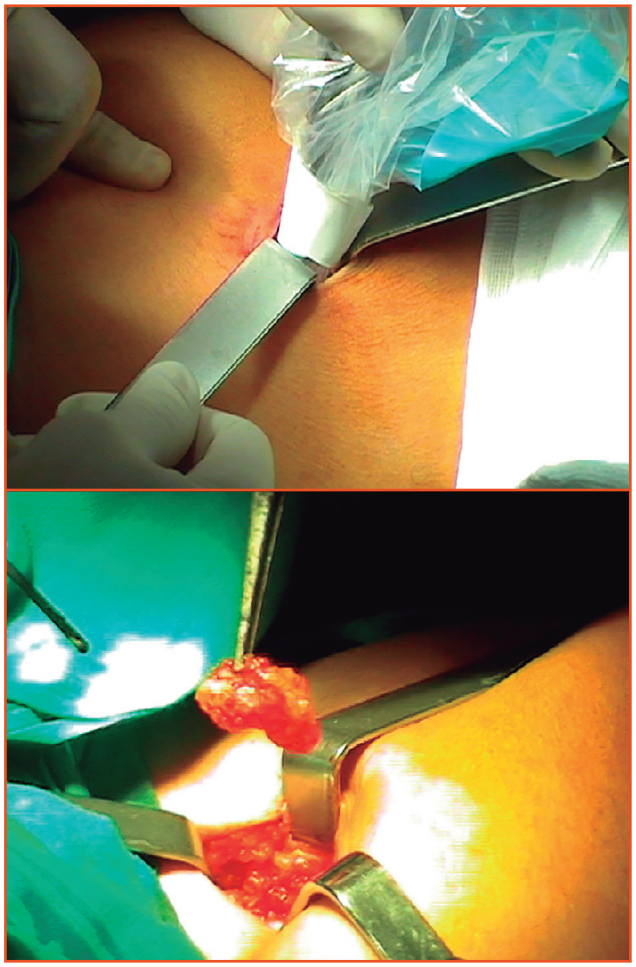


Figura 1. *Localización del ganglio centinela mediante gammacámara y posterior extirpación.*

linfáticas subclínicas y si a los pacientes a los que se les realiza linfadenectomía regional tras un resultado positivo, en comparación con los que se les realiza la linfadectomía tras observarse clínicamente la afectación ganglionar, tienen un pronóstico distinto. Este estudio confirmó la utilidad de la BGC como herramienta pronóstica, aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación con la supervivencia específica de la enfermedad al comparar el grupo manejado con BGC con el grupo al que solo se observó clínicamente en pacientes con Breslow intermedio (1,2-3,5 mm de Breslow). Al analizar el subgrupo de pacientes a los que se demostró *a posteriori* metástasis ganglionar, sí se observó una mayor supervivencia específica de la enfermedad y tiempo libre de enfermedad a los 10 años si se les había realizado BGC. En el caso de melanomas gruesos (≥ 3,5 mm de Breslow), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Aunque se analizaron los melanomas finos (< 1,2 mm), dado el bajo número de casos de enfermedad ganglionar no se pudo realizar un análisis estadístico.

De forma sintética (Tabla IV), podemos afirmar que la indicación de la técnica de BGC es la estadificación inicial en pacientes sin evidencia de enfermedad ganglionar o a distancia con melanomas de un estadio T1b y superiores. Es decir, se realiza habitualmente en pacientes con melanomas primarios de ≥ 1 mm de Breslow. Su indicación en melanomas con un Breslow inferior y en melanomas gruesos es más controvertida (Tabla V). No está indicada su realización en melanomas *in situ* (Tis).

– Tabla IV –

Recomendaciones prácticas con respecto a la BGC

Breslow < 1 mm	Breslow ≥ 1 mm
En caso de coexistencia de factores de riesgo (fundamentalmente índice mitótico ≥ 1 célula/mm^2 o ulceración) plantear su realización	Realizar BGC

BGC: biopsia del ganglio centinela.

– Tabla V –

Comparación de indicaciones de BGC entre guías de práctica clínica

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2)	British Association of Dermatology (BAD) (12)	National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (3)	American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology (13)	American Joint Committee on Cancer (AJCC) (14)	European Society for Medical Oncology (ESMO) (15)
– Breslow > 1 mm (≥ T2a)	– ≥ T1b	– < 0,8 mm con factores de mal pronóstico (ulceración, 2 o más mitosis/mm^3, invasión linfovascular) – 0,8-1 mm con o sin ulceración – > 1 mm	– T1b (0,8-1 mm o < 0,8 mm con ulceración): recomendable, pero discutir con el paciente – T2-T3: recomendable – T4: recomendable, pero discutir con el paciente	– > 1 mm – 0,8-1,00 mm si ulceración y/o ≥ 1 mitosis/mm^2	≥ Tib: – > 0,8 mm – < 0,8 mm con ulceración

3.4. Controversia en melanomas finos

La utilidad de la BGC en melanomas de un grosor menor de 1 mm no está clara. Esto se debe a que existen múltiples factores asociados a los melanomas finos que pueden influir en el riesgo de afectación ganglionar. Además, el riesgo de presentar estos factores de riesgo es directamente proporcional al Breslow. Este hecho se traduce en que la población de los diversos estudios es muy heterogénea y, en muchos casos, estos estudios son de carácter retrospectivo. Por estas razones, existe una evidencia de baja calidad sobre la utilidad de la técnica. Por otra parte, la probabilidad de extensión regional en melanomas de Breslow menor a 1 mm es muy baja (menor del 5 %) y, por ende, la rentabilidad de esta técnica invasiva es también mínima.

Como es natural, se han realizado numerosos estudios que tratan de concluir posibles factores de riesgo asociados a enfermedad ganglionar de cara a seleccionar correctamente el conjunto de pacientes con melanomas finos que más se beneficiarían de la BGC. Sin lugar a dudas, el espesor tumoral es el mejor predictor del riesgo de afectación ganglionar regional, de tal manera que la probabilidad de extensión regional en melanomas de Breslow menor a 0,76 es mínima. El segundo factor de riesgo asociado a afectación ganglionar es la existencia de ulceración en el seno del melanoma. Cabe destacar que, en numerosos estudios, se ha demostrado que los melanomas finos tienen frecuentemente menos

ulceración asociada. El índice mitótico es otro factor asociado claramente a afectación ganglionar regional, sobre todo en presencia de Breslow > 0,76 mm. Existen otros factores de riesgo asociados a enfermedad ganglionar como son la edad, la fase de crecimiento vertical, la invasión linfovascular, la cantidad de infiltrado linfocitario peritumoral (TIL) o la existencia de regresión tumoral. Los estudios que sustentan el valor pronóstico de estos factores son de baja calidad o bien ofrecen resultados contradictorios. De esta manera, actualmente es el grosor tumoral y, en segundo plano, la presencia de ulceración y mitosis los principales factores de riesgo asociados a enfermedad ganglionar. En conclusión, en tumores finos debe valorarse la existencia de estos factores de riesgo para indicar la BGC.

3.5. Controversia en melanomas gruesos

Naturalmente, el riesgo de afectación ganglionar es directamente proporcional al Breslow tumoral. En el caso de los melanomas gruesos, se estima que entre un 25-50 % presenta afectación ganglionar regional. La controversia reside en que diversos estudios parecen indicar que la realización de BGC no influye en la supervivencia específica de la enfermedad en pacientes con melanomas gruesos. Sin embargo, la mayoría de guías clínicas recomienda BGC a partir de 1 mm de Breslow, sin señalar un límite superior de grosor como exclusión. Esto se debe a que ofrece una información pronóstica muy valiosa, ya que la positivad de la técnica indica una menor supervivencia y una mayor probabilidad de recibir en el futuro tratamiento sistémico.

3.6. Existencia de metástasis en tránsito

Tanto la satelitosis como la metástasis en tránsito son manifestaciones de la diseminación angiolinfática del melanoma. Se denomina satelitosis a la existencia de un nido de células neoplásicas de al menos 0,05 mm de diámetro situado al menos a 0,3 mm de distancia de la masa tumoral principal. Si el nido excéntrico tumoral está situado al menos a 2 cm de la masa tumoral principal tumoral, hablamos de metástasis en tránsito (4). Su presencia está asociada a un peor pronóstico y, de hecho, su hallazgo obliga a estadificar al melanoma en, al menos, un estadio III. Por tanto, no está claro si los pacientes con metástasis en tránsito, en ausencia de evidencia de afectación ganglionar, se benefician realmente de la BGC. Las guías británicas y alemanas no recomiendan su realización en este supuesto. Sin embargo, la guía de la NCCN sí recomienda la biopsia del ganglio centinela si las metástasis en tránsito son asiladas y resecables. Sea como fuere, en estos pacientes ya clasificados como estadio III, la positividad del ganglio centinela no modificaría el estadio tumoral y no supondría una diferente actitud terapéutica.

3.7. Histología desmoplásica

La variante histológica desmoplásica del melanoma puede ser pura (paucicelular y muy fibrótica) o mixta (con mayor celular y coexistiendo con otras histologías tumorales). Se caracteriza por un riesgo aumentado de recidiva local, invasión neurotrópica y una menor tendencia a la invasión linfática, sobre todo en la variante pura. En diversos estudios se ha demostrado que la positividad para la BGC es efectivamente menor a la esperada. Además, otros estudios han concluido que la positividad para la técnica no se correlaciona consistentemente con la supervivencia específica de melanoma. Añadido a lo anterior, los criterios de diagnóstico de este subtipo histológico no están completamente estandarizados. Actualmente no se pueden realizar recomendaciones específicas respecto a la utilidad de la BGC en melanomas desmoplásicos.

La BGC tiene valor pronóstico. Su indicación en melanomas con Breslow de menos de 1 mm debe ser individualizada para cada paciente.

PUNTOS CLAVE/ALGORITMO

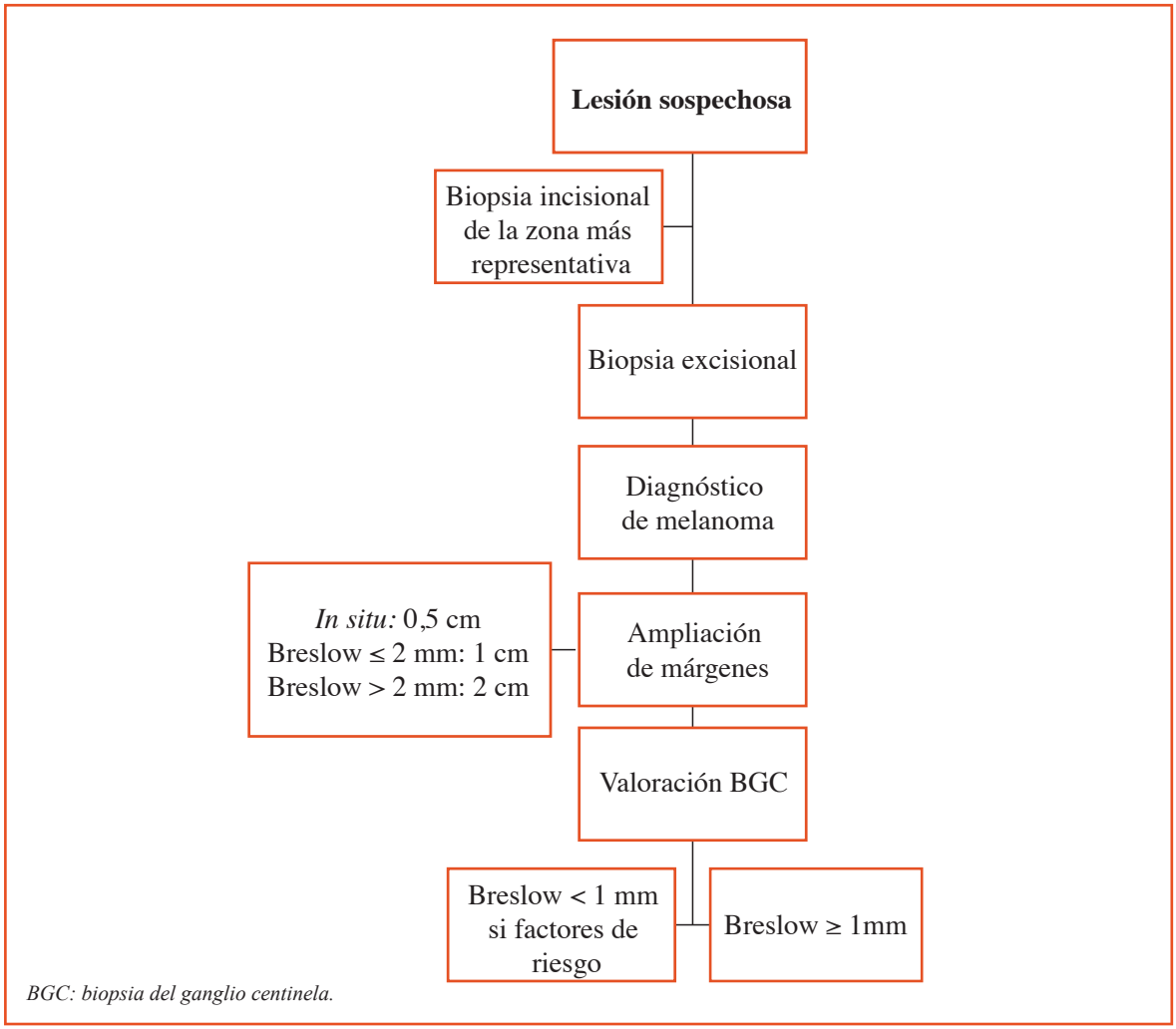


Figura 2. *Aspectos prácticos del tratamiento quirúrgico del melanoma primario.*

LECTURAS RECOMENDADAS

Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015;26(Suppl 5):v126-32.

Garbe C, Peris K, Hauschild A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2016. Eur J Cancer 2016;63:201-17.

National Comprehensive Cancer Network. Melanoma (Version 1.2018). [Consultado 2018 Oct 14]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf

BIBLIOGRAFÍA

1. Berrocal A, Cabañas L, Espinosa E, et al. Melanoma: diagnosis, staging, and treatment. Consensus group recommendations. Adv Ther 2014;31:945-60.
2. National Institute for Heath and Care Excellence (UK); 2019. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance
3. National Comprehensive Cancer Network. Melanoma (version 4.2020).
4. Zenga J, Nussenbaum B, Cornelius LA, et al. Management Controversies in Head and Neck Melanoma A Systematic Review. JAMA Facial Plast Surg 2017;19:53-62.
5. Zitelli JA, Brown C, Hanusa BH. Mohs micrographic surgery for the treatment of primary cutaneous melanoma. J Am Acad Dermatol 1997;37:236-45.
6. Kunishige JH, Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for melanoma in situ. J Am Acad Dermatol 2012;66:438-44.
7. Etzkorn JR, Sobanko JF, Newman JG, et al. Low recurrence rates for in situ and invasive melanomas using Mohs micrographic surgery with melanoma antigen recognized by T cells 1 (MART-1) immunostaining: tissue processing methodology to optimize pathologic staging and margin assessment. J Am Acad Dermatol 2015;72:840-50.
8. Nosrati A, Berliner JG, Goel S, et al. Outcomes of Melanoma In Situ Treated With Mohs Micrographic Surgery Compared With Wide Local Excision. JAMA Dermatol 2017;1;153(4):436-41.
9. De Vries K, Greveling K, Prens LM, et al. Recurrence rate of lentigo maligna after micrographically controlled staged surgical excision. Br J Dermatol 2016;174:588-93.
10. Terushkin V, Brodland DG, Sharon DJ, et al. Digit-Sparing Mohs Surgery for Melanoma. Dermatol Surg 2016;42:83-93.
11. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. N Engl J Med 2014;370:599-609.
12. Marsden JR, Newton-Bishop JA, Burrows L, et al. Revised U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. Br J Dermatol 2010;163:238-56.
13. Wong SL, Faries MB, Kennedy EB, et al. Sentinel lymph node biopsy in melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol 2018;36:399-413.
14. Egger ME, Stevenson M, Bhutiani N, et al. Should sentinel lymph node biopsy be performed for all T1b melanomas in the new 8th edition American Joint Committee on Cancer Sataging System? J Am Coll Surg 2019;228:466-72.
15. Michielin O, Van Akkool ACJ, Ascierto PA, et al. Cutaneous melanoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2019;30:1884-901.

CAPÍTULO 5

Tratamiento adyuvante del melanoma

Cynthia Daniela López Hervas, Isabel Fernández-Rañada Shaw,
María Isabel Gómez Barreda de la Gándara y Javier Cassinello Espinosa

El tratamiento de elección para el melanoma cutáneo en etapas tempranas es la resección quirúrgica de la lesión primaria. La extensión de la cirugía depende del espesor afectado por la lesión.

Para el melanoma en estadios I-IIIB, la cirugía es la piedra angular del tratamiento, con un control local óptimo si los márgenes quirúrgicos se encuentran dentro del rango de seguridad (Tabla I) (1,2).

El objetivo de la resección quirúrgica es minimizar el riesgo de recurrencia, con un resultado funcional y cosmético adecuado.

1. Manejo de los ganglios linfáticos

Dado el riesgo sustancial de complicaciones posoperatorias y morbilidad a largo plazo, la linfadenectomía electiva se considera obsoleta. Desde la introducción de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BGC) en 1992, es posible realizar una valoración previa antes de la resección completa (3).

Se recomienda realizar la BGC en pacientes con melanoma con espesor de al menos 1 mm. Para las lesiones que miden menos de 1 mm de espesor, la probabilidad de afectación de ganglios linfáticos es menor del 10 %: se deberá realizar BGC si existen características histológicas de alto riesgo, tales como ulceración, número de mitosis mayor o igual a 1 mm^2 o nivel de Clark IV o V (4).

Si la BGC es negativa para metástasis por melanoma, no es necesaria la cirugía de los ganglios linfáticos regionales. Si la BGC es positiva para melanoma, se recomienda la linfadenectomía de la

– Tabla I –

Recomendaciones de márgenes quirúrgicos de seguridad para melanoma primario

Espesor del tumor	Margen quirúrgico
≤ 1,0 mm	1,0 cm
1,0 - 2,0 mm	1,0 - 2 cm
2,01 - 4,0 mm	2,0 cm
> 4,0 mm	Al menos 2,0 cm

cuenca ganglionar afectada, aunque ningún ensayo clínico ha demostrado el valor terapéutico de la linfadenectomía completa.

El estudio Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-I (MSLT-I) es el ensayo más extenso que aborda el papel de la BGC. Los pacientes fueron aleatorizados a linfadenectomía frente a observación en pacientes con melanoma y profundidad intermedia (espesor intermedio 1,2-3,5 mm). Las tasas de supervivencia a 5 años fueron similares en los dos grupos (5).

Aunque sigue existiendo controversia en cuanto al beneficio de realizar una BGC, el uso de esta técnica como modalidad de estadificación está ampliamente aceptado. El estado de los ganglios linfáticos es uno de los factores pronósticos más importantes para los pacientes con melanoma, reconocido en el sistema de estadificación de la 8.ª edición del American Joint Committe on Cancer (AJCC), y puede utilizarse para seleccionar pacientes con riesgo de metástasis a distancia (Tablas II y III del capítulo 2) (6).

Un segundo ensayo del grupo MSLT (MSLT-II) (7), que compara la linfadenectomía completa frente a observación en pacientes con BGC positivo, muestra que la linfadenectomía incrementa la tasa de control local de la enfermedad y proporciona información pronóstica, sin embargo, no aumenta la supervivencia específica por melanoma.

Por lo tanto, puede ser una opción razonable la observación con un seguimiento estrecho que incluya una prueba de imagen.

Para pacientes con ganglios regionales clínicamente positivos por palpación sin enfermedad metastásica demostrada, se recomienda la disección de los ganglios linfáticos.

2. ENFOQUE GENERAL DE LA TERAPIA ADYUVANTE

2.1. Estadificación y pronóstico

Para los pacientes que han sido sometidos a una resección completa de un melanoma cutáneo, la decisión de recomendar o no la terapia adyuvante depende del riesgo de recurrencia de la enfermedad, basado en la estadificación en el momento del diagnóstico, junto con la consideración de la edad del paciente, comorbilidad y preferencias personales.

El tamaño del tumor primario (T), el nivel del espesor tumoral, una elevada tasa mitótica y la presencia de ulceración se asocian con un mayor riesgo de recaída.

La presencia de afectación de ganglios linfáticos se asocia con un aumento significativo en el riesgo de recurrencia, y esto se subdivide en función del número y de la extensión de la enfermedad de los ganglios linfáticos.

2.2. Pacientes de bajo riesgo

La mayoría de los pacientes con diagnóstico de melanoma presentan una enfermedad en estadio I o IIA (≤ 2 mm de espesor con ulceración o tumor localizado ≤ 4 mm de espesor sin ulceración). En estos pacientes, la cirugía suele ser curativa y la terapia adyuvante no está indicada, excepto en el contexto de un ensayo clínico.

Siempre que sea posible, debe realizarse la resección completa del tumor. Se considera que tiene un alto riesgo de recurrencia un subconjunto de tumores caracterizados como profundos (profundidad > 4 mm), con ulceración o con alta tasa de mitosis tumoral (≥ 1 por mm^2). Existe un acuerdo general de que los pacientes con melanoma de bajo riesgo (estadio II) pueden observarse con seguridad y no está indicado un tratamiento adyuvante (8).

2.3. Enfermedad de alto riesgo con ganglios negativos (estadio IIB o IIC)

Los pacientes sin afectación ganglionar, pero con características de alto riesgo, tienen un mayor riesgo de recidiva y de diseminación de la enfermedad. El estadio II de la AJCC incluye la clasificación de Breslow 1,01-2,0 mm con ulceración; Breslow 2,01-4 mm sin ulceración (II A); Breslow 2,01-4 mm con ulceración y Breslow > 4 mm sin ulceración (IIB); y Breslow > 4 mm con ulceración (IIC).

Las opciones en este contexto son controvertidas, pues incluyen tanto la observación como la inclusión en un ensayo clínico. En este contexto, cabe señalar que ni la terapia dirigida contra la mutación *BRAF* ni la inmunoterapia están aprobadas en pacientes con enfermedad de alto riesgo con ganglios negativos o ausencia de satelitosis.

2.3.1. INF en estadio II

El estudio ECOG 1684 (9), con altas dosis de INF para melanoma en estadio II, no mostró un beneficio en la supervivencia global (SG), aunque sí en la supervivencia libre de progresión (SLP). Los estudios E 1690 (10) y el North Cooperative Cancer Treatment Group-NCTTG (11) con altas dosis no mostraron beneficios en SLP y tampoco sobre la SG.

Los estudios con bajas dosis de INF, como el estudio francés de Grob y cols**.** (12) y el austriaco de Pehamberger y cols. (13) tampoco mostraron beneficio en la SG, pero sí fueron beneficiosos en la SLP en comparación con el brazo control de observación.

En el estudio francés, 489 pacientes con melanoma resecado en estadio II se aleatorizaron a recibir interferón subcutáneo (INF sc) 3 veces por semana durante 18 meses u observación. El periodo libre de recaída fue superior en el grupo tratado que en el brazo de observación (p = 0,038). A pesar de que los datos iniciales sugerían un impacto sobre la supervivencia global, la diferencia no fue significativa a 8 años de seguimiento (12).

El estudio austriaco (13) incluyó 311 pacientes a recibir INF sc al día durante 3 semanas y luego 3 veces por semana durante 49 semanas o solo observación. El tiempo libre de recaída fue superior

en el brazo del tratamiento que en el de observación ($p < 0,02$). No se registraron diferencias significativas en la supervivencia.

Por lo tanto, en enfermedad en estadio II, la adyuvancia con INF ha demostrado un beneficio en cuanto al intervalo libre de enfermedad, pero no en SG. La mejor tolerancia de las dosis bajas las hace de elección por su menor toxicidad. En Europa se ha aprobado el régimen de dosis bajas de INF sc 3 veces a la semana durante 18 meses para estadios II, régimen no aprobado en EE. UU., dados los escasos beneficios obtenidos en los ensayos clínicos mencionados. Sin embargo, las actuales guías NCCN v.4.2020 y ESMO2019 no recomiendan su uso. Únicamente ESMO lo justifica en los IIC y si no existe acceso a las nuevas terapias.

Los pacientes con ganglios negativos de alto riesgo fueron excluidos del estudio de la European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 18071, que comparó ipilimumab con placebo (14,15).

2.4. Enfermedad de alto riesgo (estadio III)

2.4.1. Interferón alfa

Antes del desarrollo de las terapias dirigidas contra *BRAF* y la inmunoterapia con inhibidores de *checkpoint,* las dosis altas de interferón alfa (IFNα) eran la única opción de tratamiento adyuvante para melanoma de alto riesgo que había demostrado una mejora en la supervivencia global.

La eficacia del IFNα como terapia adyuvante fue aprobada por la Food and Drug Aministration (FDA) en 1995 basándose en el estudio del Eastern Cooperative Oncology Group (E1684) (9). En este ensayo se incluyeron 287 pacientes con melanoma con profundidad > 4 mm (estadio IIB) o afectación subclínica o clínica de los ganglios linfáticos regionales (estadio III).

Es importante destacar que todos los pacientes de este estudio fueron sometidos a linfadenectomía profiláctica o tratamiento cuando tenían ganglios palpables. Fueron asignados aleatoriamente a 1 año de tratamiento con dosis altas de INFα-2b frente a observación. El esquema de tratamiento de INFα consistía en una terapia intravenosa a una dosis de 20 millones de unidades/m², 5 días por semana durante 4 semanas, seguido de 10 millones de unidades/m² subcutánea 3 veces por semana durante 11 meses.

Con un seguimiento a 7 años, el INFα demostró un aumento de 9 meses en SLP (mediana de 1,7 frente a 1 año $p = 0,002$) y mediana de supervivencia global (3,8 frente a 2,8 años $p = 0,02$). Sin embargo, en seguimiento más prolongado el beneficio en términos de SG no fue estadísticamente significativo (9).

Los pacientes que más beneficio obtuvieron con el tratamiento con dosis altas de IFN fueron aquellos con ganglios metastásicos clínicamente palpables, seguidos de aquellos con metástasis microscópicas, aunque en estos la reducción no llegó a alcanzar significación estadística, posiblemente por el pequeño número de pacientes con este tipo de metástasis.

Se han realizado varios metaanálisis en los años posteriores sobre el valor del IFN y se han encontrado resultados contradictorios: un beneficio en SLP, pero con resultados negativos respecto a la supervivencia libre de metástasis (SLMD) y supervivencia global (SG).

En el metaanálisis publicado en 2013 por Mocellin (16), se analizaron 18 ensayos clínicos aleatorizados, con un total de 10.499 pacientes. Se concluyó que el IFN adyuvante tuvo una mejoría signi-

ficativa de la SLP (HR *[hazard ratio]* = 0,83; IC [intervalo de confianza] 0,78 a 0,87, p < 0,00001) y también, aunque con menor beneficio, en SG (HR = 0,91; IC 95 %: 0,85 a 0,97; p = 0,003). El NNT (número necesario a tratar) calculado fue de 35 pacientes para evitar una muerte.

Basándose en estos datos, la FDA aprobó el interferón pegilado para el tratamiento de pacientes con melanoma en estadio III.

Una de las mayores limitaciones de este régimen de tratamiento es su toxicidad. De hecho, solo el 75 % de los pacientes que iniciaron el estudio ECOG 1684 pudieron completarlo. Durante el primer mes, alrededor del 50 % de los enfermos requirieron una disminución de la dosis, y el 67 % de todos ellos tuvieron alguna reacción tóxica grave (grado 3) en algún momento del tratamiento (9).

Los efectos secundarios más frecuentes son fatiga, fiebre, síndrome gripal, mialgias, anorexia, náuseas, vómitos, cefalea, depresión e ideas suicidas. Y las anormalidades bioquímicas incluyen elevación de enzimas hepáticas, neutropenia, disfunción tiroidea y anemia (Tabla II).

– Tabla II –

Toxicidad asociada al interferón*

Efectos adversos	Todos los grados %	Grado 3-4 (rango) %
Fatiga	96	21-24
Fiebre	81	18
Mialgias	75	4-17
Náuseas	66	5-9
Vómitos	66	5
Mielosupresión	92	26-60
Incremento de AST	63	14-29
Depresión/síntomas neuropsiquiá-tricos	40	2-10

**Perfil de toxicidad de interferón alfa a dosis altas en pacientes con melanoma (13). AST: aspartato-aminotransferasa.*

La mayoría de los efectos adversos se pueden manejar con un adecuado tratamiento de soporte o mediante la reducción de dosis.

El EORTC 18081 investigó si el IFNα-2b pegilado mejora la supervivencia de los pacientes con melanoma ulcerado en estadio II. Los pacientes con melanoma ulcerado T2-T4b N0M0 recibieron IFNα-2b pegilado adyuvante (3 mg/kg por semana) durante 2 años frente a placebo. El objetivo primario fue la supervivencia libre de recaida y los criterios de valoración secundarios son la supervivencia libre de metástasis a distancia y la supervivencia global, así como la calidad de vida (QoL). La supervivencia libre de recaída mejoró frente a observación (HR = 0,66). A los 3 años la supervivencia libre de recaída fue del 80 % frente al 72,9 % para el grupo sin tratamiento. En cuanto a la supervivencia libre de metástasis a distancia, la HR fue de 0,39 (0,15-0,97). A los 3 años, la tasa fue del 90,6 % frente al 76,4 % en el grupo que no había recibido el interferón. Hay que destacar que solo el 29 % de los que recibieron interferón lograron finalizar el tratamiento, en la mayoría de los casos por toxicidad (17).

En general, la decisión con respecto al uso de interferón adyuvante debe ser consensuada con el paciente, tras una adecuada conversación, señalando los efectos adversos del tratamiento, los beneficios y las posibles contraindicaciones del esquema. El esquema de INFα-2b a dosis altas es 20 millones de unidades/m^2 5 días por semana durante 4 semanas, seguido de 10 millones de unidades/m^2 por vía subcutánea 3 veces por semana durante 11 meses. Tanto las guías americanas como las europeas no aconsejan su uso en el estadio IV.

2.4.2. Inhibidores de puntos de control de la respuesta inmunológica

La inmunoterapia ha representado un avance importante en el tratamiento de pacientes con melanoma de alto riesgo en el contexto adyuvante después de la cirugía inicial.

Ipilimumab

Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal (IgG1κ) anti-CTLA-4 *(cytotoxic T lymphocyte antigen-4),* cuyo uso como terapia adyuvante para el melanoma de alto riesgo resecado se basó en los resultados de un ensayo de fase III en el que el ipilimumab disminuyó significativamente la tasa de recurrencia y mejoró la supervivencia general en comparación con placebo. Aunque no hay resultados que comparen directamente el ipilimumab con el interferón alfa (IFNα), la magnitud del beneficio de supervivencia global con ipilimumab (en el esquema de 10 mg/kg) hizo que este fuera el agente preferido para los pacientes con enfermedad en estadio III antes del desarrollo de nivolumab como adyuvante.

En el ensayo de fase III de la European Organitation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 18071 (14), 951 pacientes con melanoma en estadio III fueron asignados aleatoriamente a recibir ipilimumab o placebo.

La dosis administrada fue de 10 mg/kg cada 3 semanas durante 4 ciclos y, posteriormente, cada 3 meses durante 3 años, salvo toxicidad inaceptable o recaída que evitara su continuación. El placebo se administró con el mismo esquema.

Con una mediana de seguimiento de 2,7 años para la cohorte de estudio, la mediana de SLP mejoró significativamente con ipilimumab (26 meses frente a 17 meses) y a 5 años fue significativamente mayor con ipilimumab en comparación con placebo: 40,8 frente a 30,3 % (HR = 0,76, IC 95 %: 0,64-0,89); asimismo, la SG a 5 años fue también superior: 65,4 frente a 54 % (HR = 0,72, IC 95 %: 0,58-0,88, p = 0,001).

Sin embargo, la toxicidad de grado 3 o 4 relacionada con la inmunidad se observó en el 45 % de los pacientes en el brazo de ipilimumab (frente al 2 % en el grupo placebo) y el 49 % de ellos tuvieron que interrumpir el tratamiento debido a los efectos adversos.

Se observaron acontecimientos adversos de cualquier grado en el 98,7 % de los pacientes tratados con ipilimumab, incluyendo 54,1 % de grado 3 o 4.

Los efectos adversos más comunes relacionados con el sistema inmunológico fueron toxicidad dermatológica, gastrointestinal, endocrina y hepática (grado 3 o superior en el 4,2, 16,8, 7,8 y 10,9 % de los pacientes, respectivamente). Hubo 5 muertes relacionadas con el tratamiento en pacientes tratados con ipilimumab (3 por colitis, 1 por miocarditis y 1 por fallo multiorgánico asociado al síndro-

me de Guillain-Barré) (14). Los resultados se han publicado tras 7 años de seguimiento. Ipilimumab mejoró la supervivencia libre de recaída (HR = 0,75, p < 0,001), la supervivencia libre de metástasis a distancia (HR = 0,76, p = 0,002) y la supervivencia global (HR = 0,73, p = 0,002), con un beneficio absoluto del 8,7 % para todos los subgrupos con respecto al grupo control (18).

Sobre la base de los resultados descritos inicialmente en este estudio, ipilimumab fue aprobado por la FDA en 2015 para su uso como tratamiento adyuvante a dosis de 10 mg/kg cada 3 semanas por 4 dosis, seguido de 10 mg/kg cada 3 meses durante 3 años en ausencia de toxicidad grave o progresión de la enfermedad.

En 2020 se publicó el ensayo de fase III de adyuvancia en melanoma que comparó dos regímenes de ipilimumab, a dosis de 3 mg/kg y 10 mg/kg frente a IFN a altas dosis. La dosis de 3 mg/kg mostró menor toxicidad de grado 3 (37 %) comparado con la dosis de 10 mg/kg (58 %) y con IFN (79 %) y mostró aumento en la supervivencia global (HR = 0,78 (0,61-1,00), p = 0,044) frente a IFN (17).

Nivolumab

Es un anticuerpo monoclonal de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2.

Actualmente es el agente de inmunoterapia preferido para adyuvancia en el melanoma de alto riesgo gracias a los datos de eficacia y a su buena tolerancia.

Los resultados del ensayo en fase III CheckMate 238 (20), doble ciego, aleatorizado, que comparó el tratamiento con nivolumab 3 mg/kg frente a ipilimumab a dosis de 10 mg/kg en melanoma en estadio IIIB, IIIC o IV se han actualizado. Con un seguimiento de más de 50 meses, a los 4 años, la supervivencia libre de recaída, objetivo primario del estudio, fue de 51,7 % (95 %, IC: 46,8-56,3) para nivolumab frente a 41,2 % (36,4-45,9) para ipilimumab [HR = 0,71 (0,60-0,86), p = 0,0003]. La supervivencia global fue del 77,9 % (95 %, IC: 73,7-81,5) frente al 76,6 % (72,2-80,3), respectivamente (HR = 0,87 (0,66-1,14), p = 0,31). Nivolumab mostró mejor tolerabilidad.

No hubo diferencias en cuanto a la expresión de PD-L1. El beneficio se observó en todos los subgrupos especificados, estadio III frente a estadio IV, la presencia o ausencia de ulceración, el grado de afectación ganglionar (microscópica frente a macroscópica), el estado PD-L1 y el estado de mutación *BRAF*.

Nivolumab fue aprobado por la FDA en diciembre de 2017 para el tratamiento adyuvante en pacientes que se sometieron a una resección definitiva de un melanoma cutáneo con afectación de ganglios linfáticos, y para pacientes con enfermedad en estadio IV que se sometieron a una resección definitiva de toda la lesión. Su empleo también está aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

Pembrolizumab

La eficacia de pembrolizumab como adyuvante en melanoma se demostró mediante el ensayo de fase III KEYNOTE 054 de la EORTC (21), en el que 1.019 pacientes fueron asignados aleatoriamente a pembrolizumab (200 mg cada 3 semanas por 18 dosis) o un placebo compatible. Todos los

pacientes tenían melanoma en estadio III completamente resecado. Los resultados iniciales, con una mediana de seguimiento de 15 meses, indicaron que la supervivencia libre de recaída aumentó significativamente con pembrolizumab en comparación con placebo (HR 0,57; IC 98,4 %: 0,43-0,74; tasa de 12 meses de 75,4 frente a 61,0 % y tasa de 18 meses 71,4 frente a 53,2 %). La expresión de PD-L1 no fue un predictor de capacidad de respuesta. A 3,5 años, la supervivencia libre de metástasis a distancia fue del 65,3 % frente al 49 % en el grupo control, sin diferencias en cuanto a la expresión de PDL-1 ni el estatus *BRAF* (22).

En cuanto a los efectos adversos graves (grado 3, 4 o 5) fueron más comunes con pembrolizumab que con placebo (14,7 frente a 3,4 %), y hubo una muerte relacionada con el tratamiento debido a pembrolizumab (miositis).

El 15 de febrero de 2019 la FDA ha aprobado la administración de pembrolizumab en el escenario de adyuvancia en todos los pacientes que se sometieron a una resección definitiva de un melanoma cutáneo con afectación de ganglios linfáticos. La dosis recomendada de pembrolizumab es de 200 mg administrada con infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas, hasta recaída de la enfermedad o toxicidad inaceptable por un máximo de 1 año. Su empleo también está aprobado por la EMA.

2.4.3. Terapia dirigida

Inhibidores de BRAF y MEK

Las mutaciones de *BRAF* están asociadas con la exposición intermitente al sol y están presentes en aproximadamente el 50 % de los melanomas.

Dabrafenib más trametinib

En el ensayo en adyuvancia COMBI-AD de fase III, 870 pacientes con melanoma en estadio III con mutación *BRAF* V600 completamente resecado fueron asignados aleatoriamente a la combinación de dabrafenib (150 mg 2 veces al día) más trametinib (2 mg 1 vez al día) o a los placebos correspondientes durante 1 año.

Con una mediana de seguimiento de más de 40 meses, los pacientes con melanoma en estadio III con una carga mutacional inferior, como biomarcador, se beneficiaron más de la terapia combinada (HR para la supervivencia libre de recaída de 0,49 (0,35-0,68), $p < 0,0001$). Encontraron además que la alta expresión del gen *IFNγ* se relacionaba con una mayor supervivencia libre de recaída para ambos grupos (23).

Los datos se han actualizado en 2020: con una mediana de seguimiento de 60 meses para la combinación de dabrafenib más trametinib y de 59 meses para el grupo de placebo, la mediana de supervivencia libre de recaída no se ha alcanzado (NA) para el grupo tratado con la combinación (IC 95 %, 47,9 m - NA) frente a 16,6 meses para el grupo placebo (IC 95 %, 12,7-22,1 m). La HR fue 0,51 (IC 95 %, 0,42-0,61).

La supervivencia libre de recaída a los 4 años fue del 55 % (IC 95 %, 50-60 %) para los pacientes tratados con dabrafenib más trametinib frente al 38 % (IC 95 %, 34-43 %) para el grupo tratado con placebo. A los 5 años las cifras son 52 % (IC 95 %, 48-58 %) y 36 % (IC 95 %, 32-41 %), respectivamente. La supervivencia global no puede publicarse de momento hasta no tener un seguimiento más prolongado.

El análisis a 5 años del estudio COMBI-AD representa el seguimiento más largo hasta la fecha de un estudio de fase III de un tratamiento adyuvante estándar para pacientes con *BRAF* V600 mutado en estadio III resecable. Estos resultados sugieren que 12 meses de tratamiento adyuvante de dabrafenib más trametinib confiere un beneficio de supervivencia a largo plazo en pacientes con melanoma mutante *BRAF* V600 en estadio III (24).

Los efectos adversos más comunes (> 20 % de los pacientes), independientemente del grado de relación con el tratamiento, fueron: pirexia, fatiga, náuseas, cefalea, *rash,* diarrea, vómitos, artralgias y mialgias (cualquier grado 97 %, grado 3/4, 41 %) (24).

En abril de 2018 la FDA aprobó la combinación de dabrafenib más trametinib para el tratamiento adyuvante en pacientes que se sometieron a una resección definitiva de un melanoma cutáneo *BRAF* V600E/K mutado con afectación de ganglios linfáticos. Su empleo también está aprobado por la EMA.

Vemurafenib

El ensayo en fase III BRIM-8 evaluó un inhibidor de *BRAF* como agente único en terapia adyuvante frente a placebo en melanoma en estadio IIC o III. Los pacientes recibieron vemurafenib 960 mg 2 veces al día, en ciclos de 28 días durante un periodo de 52 semanas.

El objetivo principal del ensayo fue la supervivencia libre de enfermedad, en 184 pacientes con enfermedad en estadio IIIC y no se alcanzó con vemurafenib en comparación con placebo (mediana de 23,1 frente a 15,4 meses, HR 0,80, IC 95 %: 0,54-1,18). En 314 pacientes con enfermedad en estadio IIC, IIIA o IIIB, la supervivencia media libre de enfermedad se prolongó con vemurafenib (mediana no alcanzada frente a 36,9 meses, HR 0,54, IC del 95%: 0,37 a 0,78), pero este resultado fue un objetivo secundario y debe ser considerado exploratorio (25).

2.5. Radioterapia adyuvante

Aunque históricamente el melanoma se consideraba un tumor relativamente radiorresistente, la radioterapia (RT) puede ser una opción de tratamiento adyuvante después de la extirpación completa de un melanoma o después de una linfadenectomía terapéutica para el control de la enfermedad local (26).

Asimismo, las localizaciones anatómicas pueden limitar la capacidad de obtener márgenes ampliamente negativos, particularmente los tumores localizados en la cabeza y el cuello. La RT también se ha utilizado eficazmente en el escenario de márgenes positivos o cercanos, donde la reexcisión no se considera factible.

Los datos más significativos de la RT adyuvante provienen de un ensayo de fase III que se llevó a cabo en Australia y Nueva Zelanda (27). Tras la resección quirúrgica, los pacientes fueron aleatorizados a recibir RT (48 Gy en 20 fracciones) u observación; se incluyeron 250 pacientes con ganglios linfáticos clínicamente positivos (cabeza y cuello, axila o ingle) y con factores de alto riesgo de recaída locorregional. Con una mediana de seguimiento de 6 años, hubo significativamente menos recaídas en el grupo de RT adyuvante (21 frente al 36 %; HR = 0,52; IC 95 %: 0,31-0,88). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en SLR o en SG.

En los melanomas de mucosas, como los de cabeza y cuello, la RT primaria se ha utilizado para tratar melanomas nasosinusales avanzados (28).

La RT, por consiguiente, no mejora la SLR ni la SG y la toxicidad a largo plazo puede ser muy importante. Dada la eficacia cada vez mayor de las terapias sistémicas para los pacientes con melanoma metastásico y los estudios en el contexto adyuvante (por ejemplo, con inmunoterapia), el valor de la RT adyuvante en pacientes con alto riesgo de metástasis local y a distancia no está todavía bien definido. Sin embargo, la RT sigue siendo una alternativa terapéutica que se ha de considerar como tratamiento adyuvante a la cirugía en los melanomas primarios asociados con una alta tasa de recurrencia local a pesar de una resección aparentemente adecuada y en aquellos con márgenes positivos después de la extirpación quirúrgica.

3. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- La cirugía es el tratamiento del melanoma en estadios tempranos. El tamaño de los márgenes quirúrgicos dependerá de la profundidad de la lesión.
- El objetivo de la resección quirúrgica es minimizar el riesgo de recaída local con resultados cosméticos y funcionales adecuados.
- La biopsia selectiva del ganglio centinela (BGC) es un procedimiento de estadificación que provee información pronóstica importante.
- No se recomienda realizar la BGC en lesiones de menos de 1 mm de profundidad, salvo que existan factores patológicos de alto riesgo como es la ulceración, invasión linfovascular o nivel de Clark IV o V.
- Aunque la linfadenectomía siempre se ha considerado el tratamiento estándar en pacientes con un ganglio centinela positivo, con los resultados de los últimos estudios también puede ser una opción razonable la observación con un seguimiento estrecho que incluya una prueba de imagen.
- Los pacientes de alto riesgo deben ser incluidos en ensayos clínicos siempre que sea posible.
- Los pacientes con melanoma de bajo riesgo de recurrencia (ausencia de afectación ganglionar y tumor ≤ 4 mm de espesor sin ulceración o ≤ 2 mm de espesor con ulceración, estadio IIA) tienen una alta probabilidad de curación y buen pronóstico a largo plazo, por lo que el tratamiento adyuvante no está indicado.
- Los pacientes en estadio II con datos de riesgo de recurrencia (tumor primario > 4 mm, o > 2 mm con ulceración) fueron excluidos de la fase III de ipilimumab y pembrolizumab frente a placebo, y nivolumab frente a ensayos de ipilimumab. La terapia adyuvante con inhibidores *check point* o agentes dirigidos a día de hoy está en evaluación por parte del estudio KEYNOTE-716 (NCT03553836) (29). A pesar del mayor riesgo de recurrencia, la terapia adyuvante generalmente no se recomienda debido a la toxicidad asociada a dicho tratamiento y al pronóstico relativamente favorable en comparación con aquellos pacientes con afectación de los ganglios linfáticos.
- Los pacientes con afectación ganglionar de estadio III y aquellos con enfermedad en estadio IV que se han sometido a una resección definitiva del tumor tienen un riesgo significativamente mayor de recurrencia y muerte por melanoma**.** Actualmente disponemos de terapias dirigidas y

tratamientos inmunoterápicos que han demostrado mejorar la supervivencia en estos pacientes. La selección de un agente específico dependerá en gran medida del estado de mutación *BRAF* y especialmente de los perfiles de toxicidad.

– En la mayoría de los pacientes cuyo tumor es *BRAF wt* o desconocido, se recomienda el tratamiento con fármacos anti-PD-1 en lugar de ipilimumab, dado su perfil de toxicidad.

– En los pacientes cuyo tumor tiene la mutación *BRAF* V600, sugerimos la combinación dabrafenib más trametinib por los datos de eficacia y seguridad. Otra opción es la utilización de nivolumab o pembrolizumab, si bien ambas no se han comparado directamente.

– En pacientes con enfermedad en estadio IIIA, independientemente del estado de mutación *BRAF,* la probabilidad de recurrencia de la enfermedad es inferior al 20 %, por lo tanto, la observación también debe considerarse una opción.

– En los pacientes con melanoma en estadio IIIA y enfermedad ganglionar > 1 mm, la combinación de dabrafenib y trametinib ha demostrado eficacia con muy buena tolerancia. Este grupo no fue considerado en el estudio con nivolumab.

BIBLIOGRAFÍA

1. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol 2009;27(36):6199-206.
2. Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R, et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. N Engl J Med 2004;350(8):757-66.
3. Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. Lancet 2005;365(9460):687-701.
4. Hayes AJ, Maynard L, Coombes G, et al. Wide versus narrow excision margins for high-risk, primary cutaneous melanomas: long-term follow-up of survival in a randomized trial. Lancet Oncol 2016;17(2):184-92.
5. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. N Engl J Med 2014;370(7):599-609.
6. Amin MB, Edge S, Greene F, et al. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer International Publishing; 2017. p. 1024.
7. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. N Engl J Med 2017;376(23):2211.
8. Kaufman HL, Kirkwood JM, Hodi FS, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on tumour immunotherapy for the treatment of cutaneous melanoma. Nat Rev Clin Oncol 2013;10:588.
9. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of highrisk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. J Clin Oncol 1996;14(1):7-17.
10. 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;18:2444-58.
11. 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;13:2776-83.
12. 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.
13. Pehamberger H, Soyer P, Steiner A, et al. Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. J Clin Oncol 1998;16:1425-9.
14. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol 2015;16:522.
15. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. N Engl J Med 2016;375:1845-55.

16. Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, et al. Interferon alpha adjuvanttherapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2013;102(7):493-501.
17. Eggermont AMM, Rutkowski P, Dutriaux C, et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon-alfa2b vs observation in stage II B/C patients with ulcerated primary: results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 18081 randomised trial. Eur J Cancer 2020;133:94-103.
18. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, et al. 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 trial. Eur J Cancer 2019;119:1-10.
19. Tarhini AA, Lee SJ, Hodi FS, et al. Phase III randomized study of adjuvant ipilimumab (3 or 10 mg/Kg) versus high-dose interferon-alfa2b for resected high-risk melanoma. North American Intergroup E1609. J Clin Oncol 2020;38:567-75.
20. Ascierto PA, Vecchio M, Mandalá M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III B-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomisez, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2020;21:1465-77.
21. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. N Engl J Med 2018;378:1789-801.
22. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Pembrolizumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma: Final results regarding distant metastasis-free survival from the EORTC 1325-MG/Keynote 054 double-blinded phase III trial. ESMO 2020, abstract LBA46.
23. Dummer R, Brase JC, Garrett J, Campbell CD, Gasal E, Squires M, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib versus placebo in patients with resected, BRAF(V600)-mutant, stage III melanoma (COMBI-AD): Exploratory biomarker analyses from a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020;21(3):358-72. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30062-0
24. Dummer R, Hauschild A, Santinami M et al. Five-year analysis of adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III melanoma. N Engl J Med 2020;383:1139-48.
25. Maio M, Lewis K, Demidov L, et al. Adjuvant vemurafenib in resected, BRAFV600mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 2018;19:510.
26. Rao NG, Yu HH, Trotti A 3rd, et al. The role of radiation therapy in the management of cutaneous melanoma. Surg Oncol Clin N Am 2011;20:115.
27. Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J, et al. Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. Lancet Oncol 2015;16:1049.
28. Gilligan D, Slevin NJ. Radical radiotherapy for 28 cases of mucosal melanoma in the nasal cavity and sinuses. Br J Radiol 1991;64:1147.
29. KEYNOTE-716 (NCT03553836). Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03553836?term=KEYNOTE-716&draw=2&rank=1 (Revisado en noviembre 2021).

CAPÍTULO 6

Tratamiento del melanoma locorregionalmente avanzado

David Moreno-Ramírez y Lara Ferrándiz Pulido

El melanoma locorregionalmente avanzado (MLRA) representa un estadio clínico caracterizado principalmente por la presencia de metástasis en tránsito y/o satelitosis, con metástasis ganglionar o sin ella (estadios IIIB-IIIC de la clasificación del American Joint Committee on Cancer, edición de 2017), y que, en ausencia de metástasis a distancia, representa un acortamiento en la supervivencia del paciente y un escenario clínico de manejo complejo.

La aproximación al paciente en este estadio debe iniciarse con una reestadificación que permita descartar la presencia de metástasis a distancia, y para lo que se acepta como técnica con mayor validez la PET-TC (tomografía computarizada por emisión de positrones). La exéresis quirúrgica de la/s metástasis continúa siendo considerada el tratamiento de primera elección en la enfermedad localmente avanzada.

En caso de metástasis irresecables, la electroquimioterapia con bleomicina, la perfusión hipertérmica del miembro aislado con melfalán, con factor de necrosis tumoral (TNF por su sigla en inglés) o sin él, así como diferentes opciones de inmunoterapia tópica o intralesional han demostrado respuestas terapéuticas favorables.

En cualquier caso, el tratamiento del paciente con MLRA probablemente requiera de diferentes opciones terapéuticas que puedan ser empleadas de forma repetida en el mismo paciente, secuencial o simultáneamente con otras terapias locorregionales o sistémicas.

1. Introducción

En el paciente con melanoma cutáneo (MC) la progresión locorregional representa un escenario clínico con un importante impacto sobre el pronóstico de supervivencia, y muy especialmente sobre la calidad de vida y capacidad funcional del paciente.

El concepto de MLRA incluye aquellas situaciones clínicas caracterizadas por la progresión de la enfermedad sobre la región anatómica o miembro en el que se localizaba el tumor primario. Este escenario clínico se corresponde clínicamente con el desarrollo de satelitosis, metástasis en tránsito y metástasis ganglionar regional. Estas metástasis se relacionan con la diseminación intralinfática del tumor y se corresponden con los estadios IIIB, IIIC y IIID de la clasificación del American Joint Committee on Cancer 2017 (1). Además, el paciente con metástasis a distancia por diseminación hematógena puede presentar enfermedad limitada a la piel y/o a los ganglios linfáticos (estadio IVM1a), cuyo tratamiento puede basarse en las mismas opciones terapéuticas que para la enfermedad locorregionalmente avanzada. Además de las metástasis en tránsito y/o satelitosis también pueden considerarse dentro del concepto de MLRA a aquellos pacientes con tumores primarios o recurrencias locales irresecables, con tumores voluminosos.

2. INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO DEL MELANOMA LOCORREGIONALMENTE AVANZADO

La incidencia de metástasis en tránsito y satelitosis en pacientes con MC ha sido evaluada en diferentes estudios, entre los que destaca una reciente serie prospectiva de Pawlik y cols. (2) sobre 1.395 pacientes con MC; con una media de seguimiento de 4 años después de la exéresis del tumor primario y la realización de la biopsia del ganglio centinela (BGC), la incidencia de metástasis en tránsito demostrada por estos autores fue del 6,6 %. En este mismo estudio se analizaron posibles factores clinicopatológicos predictores del desarrollo de metástasis en tránsito, y se demostró en el análisis multivariante que la edad, la localización en las extremidades inferiores, la positividad del ganglio centinela y el espesor de Breslow superior a 2 mm fueron factores predictores independientes ($p < 0,001$) para el desarrollo de metástasis en tránsito ($p < 0,001$). Con respecto a la discutida relación positiva entre la práctica de la BGC –independientemente del estatus patológico ganglionar– y un incremento en la incidencia de metástasis en tránsito, los autores de este estudio no encontraron relación estadísticamente significativa, por lo que sugieren que no debe considerarse la práctica de la BGC como un factor de riesgo para el desarrollo de metástasis en tránsito (2).

Además, en esta misma serie se demostró una elevada incidencia, del 57 %, de metástasis sistémicas en pacientes con enfermedad en tránsito (2); en este sentido, la positividad de la BGC, la localización subcutánea de los tránsitos frente al tránsito de localización cutánea, un diámetro superior a 2 cm de la metástasis, así como intervalos libres de enfermedad inferiores a 1 año se han demostrado como factores predictores de desarrollo de metástasis a distancia en el paciente con enfermedad localmente avanzada (2).

3. ALGORITMO DE TOMA DE DECISIONES

La toma de decisiones terapéutica (Figura 1) incorpora una fase previa en la que se valorarán los siguientes aspectos: existencia de metástasis visceral a distancia (reestadificación), resecabilidad de las metástasis y operabilidad del paciente. Para la reestadificación del paciente con enfermedad en tránsito, la técnica de imagen recomendada es la PET-TC; no obstante, esta puede ser sustituida por una TC de tórax y abdomen. Además, debido al elevado riesgo de metástasis cerebrales que pueden tener estos pacientes, se recomienda completar el estudio de extensión con una resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral (3,4).

Debido a que la primera opción terapéutica que se debe valorar en el paciente con MLRA es la resección quirúrgica de las metástasis cutáneas, subcutáneas y/o ganglionares, las siguientes

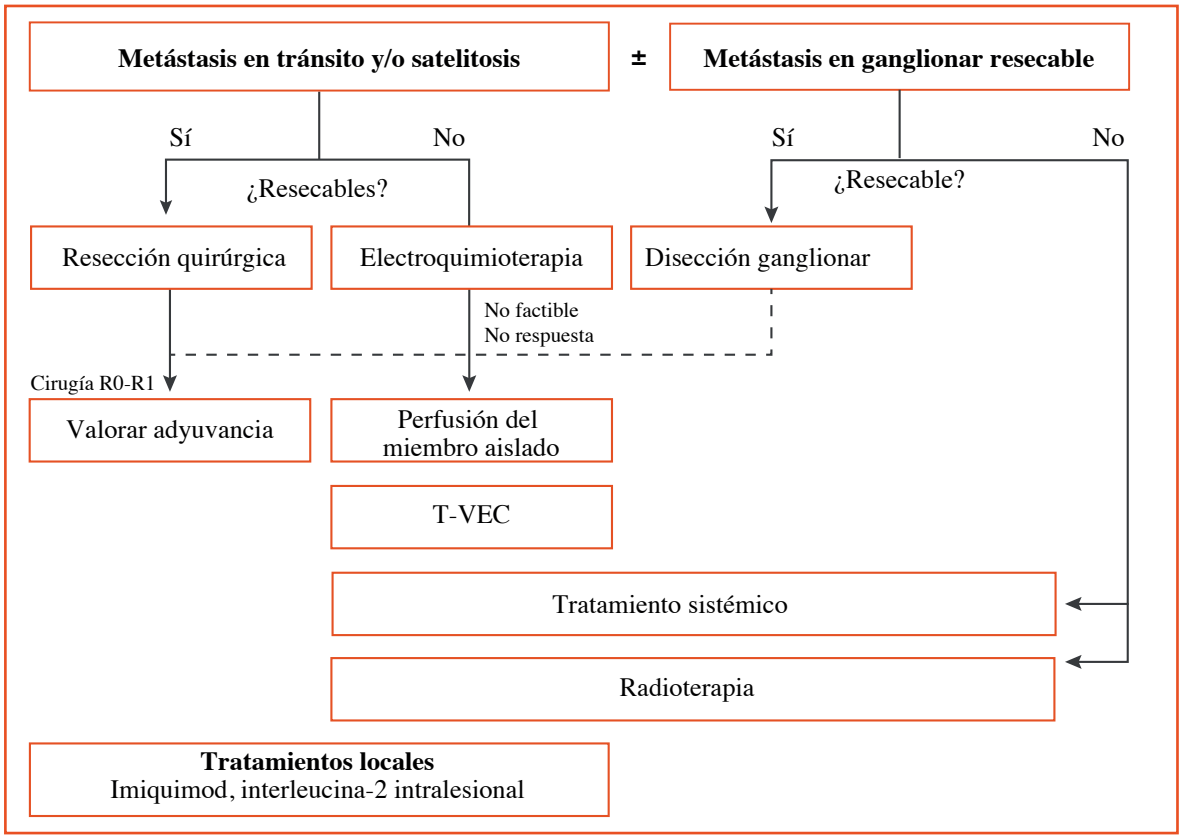


Figura 1. *Algoritmo de toma de decisiones en el paciente con melanoma locorregionalmente avanzado.*

actuaciones estarán orientadas a valorar la resecabilidad de las metástasis y la operabilidad del paciente. La resecabilidad de las metástasis puede ser valorada mediante una exploración física detallada que permita identificar el grado de adherencia del tumor a las estructuras profundas y vecinas, valoración del diámetro y/o número de la/las metástasis. La ecografía locorregional con sondas de baja resolución (6 MHz-14 Mhz) representa una técnica que, realizada a la cabecera del paciente, permite una valoración más detallada de la región en la que asientan las metástasis, así como de las regiones ganglionares proximales. La relación de las estructuras vasculares y nerviosas con las masas metastásicas puede ser correctamente evaluada mediante ecografía. En pacientes con tumores más profundos, de mayor volumen, la realización de una RMN o una TC con gadolinio ayudará a identificar la existencia de invasión muscular y nerviosa, u ósea, respectivamente, criterios aceptados de irresecabilidad.

En aquellos pacientes con enfermedad locorregional resecable es preciso valorar la operabilidad del paciente, para lo que se emplean las escalas habituales de capacidad funcional (ECOG-PS, índice de Karnofsky) y riesgo anestésico (ASA), así como la expectativa de vida del paciente.

4. OBJETIVO TERAPÉUTICO EN EL PACIENTE CON MLRA

En general, el MLRA condiciona una reducción de la supervivencia del paciente con MC. Además, los tratamientos sistémicos actualmente disponibles para el paciente con MLRA no han demostrado un beneficio de supervivencia global relevante en este escenario clínico.

Por ello, los objetivos terapéuticos principales en el paciente con MLRA son los siguientes:
– Detener o estabilizar el avance locorregional de la enfermedad.
– Mantener la calidad de vida y capacidad funcional del paciente.
– Ofrecer una paliación efectiva cuando el avance de la enfermedad es inexorable.

5. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LAS METÁSTASIS

El tratamiento quirúrgico de las metástasis locorregionales incluye la resección de las metástasis en tránsito y la disección ganglionar o metastasectomía ganglionar en los casos de metástasis ganglionar (Figura 1).

5.1. Resección quirúrgica

A pesar de considerarse el tratamiento de primera elección, la resección quirúrgica de la metástasis en tránsito y/o satelitosis no ha demostrado mejorar el pronóstico final, en términos de supervivencia global, del paciente con MC. No obstante, la resección convencional puede considerarse una opción adecuada para el control regional en pacientes con baja carga tumoral resecable. La resección de las metástasis en tránsito y/o satelitosis es un tratamiento que puede ser repetido en diferentes ocasiones en el mismo paciente a medida que estas lesiones se desarrollan. De la misma forma, es habitual que un paciente con enfermedad visceral a distancia presente implantes metastásicos locorregionales o a distancia que pueden ser tratados mediante resección convencional.

La resección de una metástasis en tránsito y/o satelitosis debe incluir la lesión y si es posible un margen de 1-2 cm, reconstruyendo el defecto mediante cierre directo siempre que sea posible. En defectos de mayor tamaño, estarían indicados injertos cutáneos o colgajos locales, pero evitando plastias que impliquen desplazamientos de amplias porciones de tejidos. Después de la cirugía, la elección entre ofrecer tratamiento adyuvante u observación depende de cada paciente. Si se ofrece tratamiento adyuvante, la elección del tipo de tratamiento dependerá de varios factores. En caso de positividad para la mutación *BRAF,* se puede optar por un tratamiento con inhibidores. En este sentido, la combinación dabrafenib + trametinib es la que cuenta con mayor experiencia positiva. Puede optarse por una inmunoterapia, nivolumab o pembrolizumab. En caso de que el paciente hubiera recibido tratamiento previo en adyuvancia, por ejemplo, se puede optar por el mismo tratamiento si han transcurrido más de 3 meses desde su finalización, o cambiar a otra clase de fármacos.

5.2. Láser de CO_2

En pacientes con lesiones metastásicas superficiales, de menor diámetro y especialmente si son numerosas, se puede plantear la ablación mediante láser de CO_2. A pesar del interés paliativo, este procedimiento se acompaña de una elevada frecuencia de recidiva, próxima al 50% de los pacientes, con un intervalo libre de recurrencia corto, de entre 2 y 7 semanas. Por lo tanto, la metastasectomía con láser de CO_2 puede estar indicada como tratamiento complementario a otras alternativas locorregionales como la perfusión del miembro aislado, la radioterapia, o incluso el tratamiento sistémico para el abordaje de aquellas lesiones tumorales remanentes numerosas y de pequeño tamaño.

5.3. Amputación

En pacientes con MLRA de una extremidad se considera la amputación una opción paliativa de último recurso. Actualmente es un procedimiento que se restringe a pacientes con melanoma avanzado de la extremidad acompañado de dolor intratable, hemorragia incoercible o ulceración masiva cuando se han agotado todas las opciones terapéuticas, regionales y/o sistémicas orientadas a conservar la extremidad. No obstante, un reciente estudio ha demostrado supervivencia a los 10 años en el 40 % de los pacientes que fueron sometidos a una amputación terapéutica, en la que se incluyó toda la enfermedad visible (5).

5.4. Disección ganglionar. Metastasectomía ganglionar

Hasta el 20 % de los pacientes con enfermedad en tránsito desarrollan metástasis ganglionar (6). No obstante, no existe evidencia de calidad en cuanto a la realización de disección ganglionar en pacientes con enfermedad en tránsito sin demostración clínica de metástasis ganglionar. En pacientes con metástasis ganglionar clínica o radiológicamente evidente, está indicada la disección ganglionar terapéutica de la misma forma que en pacientes sin enfermedad en tránsito.

Después de la metastasectomía se puede optar por un tratamiento adyuvante. En tumores *BRAF* mutados, la opción de ofrecer la combinación dabrafenib + trametinib está admitida por las guías con la misma evidencia que la inmunoterapia. La RT puede ofrecerse según el tamaño, la localización, el número de ganglios afectos o la afectación grosera y/o extracapsular.

6. TRATAMIENTOS REGIONALES

En aquellos pacientes con enfermedad irresecable la electroquimioterapia (EQT), seguida de la perfusión del miembro aislado representan las primeras opciones que se deben valorar (Figura 1).

6.1. Electroquimioterapia

La EQT consiste en una modalidad terapéutica por la que se administra un quimioterápico, bleomicina generalmente, por vía intravenosa con aplicación posterior de impulsos eléctricos breves y de alta intensidad sobre la superficie y espesor tumoral (7). Estos pulsos eléctricos permeabilizan la superficie celular e incrementan la incorporación del quimioterápico al interior de la célula neoplásica, sin los efectos tóxicos de la quimioterapia sistémica. La EQT ha demostrado respuesta terapéutica global en el 73 % de los pacientes tratados, con respuestas completas en el 50 % de ellos. La electroquimioterapia es un procedimiento bien tolerado en general, se realiza bajo anestesia general o raquimedular y se acompaña de una baja frecuencia de acontecimientos adversos, entre los que destacan el dolor leve, parestesias y pigmentación marrón de las áreas tratadas. Actualmente se está ensayando el uso conjunto de electroquimioterapia y tratamiento sistémico dirigido. En este sentido, el tratamiento con ipilimumab y electroquimioterapia ha demostrado, en un estudio retrospectivo, control de la enfermedad en el 60 % de los pacientes sin toxicidad importante (7).

6.2. Perfusión del miembro aislado

La perfusión del miembro aislado (PMA) consiste en la creación de un circuito circulatorio entre la extremidad afectada por el tumor y una bomba de perfusión extracorpórea mediante la canulación de

los vasos principales del miembro afectado y la compresión externa de la raíz del miembro mediante torniquete; con ello se consigue aislar la circulación de la extremidad de la circulación sistémica, lo que permite la administración al miembro aislado de dosis de quimioterápico hasta 10 veces superiores que las administradas en los regímenes de quimioterapia sistémica. Los fármacos más habitualmente perfundidos son el melfalán en monoterapia o combinado con TNF. La perfusión se desarrolla bajo condiciones de hipertermia, con lo que se mejora la liberación del fármaco y la sensibilidad de las células tumorales al mismo (8).

La PMA ha demostrado respuestas completas entre el 40 y el 75 % de los pacientes tratados con melfalán en monoterapia y del 44 al 90 % en pacientes tratados con melfalán y TNF (8).

Los principales inconvenientes de esta técnica son la menor disponibilidad derivada de su mayor complejidad y, por lo tanto, su disponibilidad en centros de referencia. Además, la realización de PMA requiere que el paciente presente un adecuado estado general (ECOG-PS 0-1) y ausencia de enfermedad vascular periférica. La toxicidad grave (grados IV-V de Wieberdink) se presenta en menos del 5 % de los pacientes. Sin embargo, se trata de efectos adversos que pueden llevar a la amputación de la extremidad tratada (8).

7. TRATAMIENTOS LOCALES, INTRALESIONALES Y PERILESIONALES

En aquellos pacientes en los que no son factibles, o en centro en los que no están disponibles la EQT y la PMA, existen opciones terapéuticas locales o intratumorales, las más recientes respaldadas por resultados obtenidos en ensayos clínicos. En otros casos estas opciones terapéuticas tópicas o intralesionales están basadas en evidencia científica limitada, por lo que su efectividad real precisa ser confirmada en ensayos clínicos o al menos en series descriptivas más amplias.

7.1. *Talimogene laherparepvec*

El *Talimogene laherparepvec* (T-VEC) es un virus herpes de tipo 1 de administración intratumoral, modificado genéticamente para inducir efectos oncolíticos y promoción de la inmunidad antitumoral. T-VEC está indicado en pacientes con MLRA irresecable (estadio IIIB, IIIC, IIID y IVM1a), sin evidencia de enfermedad a distancia ósea, pulmonar, cerebral ni de otras localizaciones. Los ensayos de fase III de T-VEC han demostrado respuesta duradera en el 25 % de los pacientes, con respuesta global en el 40 % y una mediana de supervivencia global de 41 meses. Las complicaciones del tratamiento con T-VEC se han relacionado con el desarrollo de síndrome constitucional, náuseas, fiebre, moderadas o leves, sin que se hayan registrado acontecimientos adversos mortales durante el tratamiento con T-VEC. Además, se han descrito respuestas a distancia del foco tumoral infiltrado con T-VEC (9).

7.2. Imiquimod

El imiquimod 5 % tópico ha sido probado en diferentes regímenes de aplicación para el tratamiento de las metástasis cutáneas del melanoma, con respuesta completa o parcial en la mayoría de los casos publicados (4). Un estudio de fase I/II analizó la respuesta de una cohorte de 13 pacientes con metástasis cutáneas y/o subcutáneas múltiples, a los que se aplicó imiquimod 5 % tópico diario

durante 4 semanas e interleucina-2 intralesional posterior. La respuesta obtenida, sobre un total de 182 lesiones tratadas, fue de un 50 % de respuesta objetiva global, con un 40 % de respuesta completa (10,11).

En tanto que la respuesta de las metástasis en tránsito y satelitosis es impredecible y las pautas aplicadas han sido variables, se precisan estudios controlados para confirmar el valor real del imiquimod tópico en el tratamiento adyuvante de las metástasis cutáneas de melanoma, tanto en monoterapia como asociado a otras alternativas terapéuticas. El imiquimod ha sido aplicado en el paciente con MLRA en combinación con otras opciones terapéuticas. Una opción complementaria consiste en la aplicación secuencial de crioterapia e imiquimod (crioinmunoterapia). La crioterapia permitiría una mayor exposición de antígenos tumorales que potenciaría el efecto inmunomodulador de imiquimod.

La factibilidad, disponibilidad y facilidad de aplicación de imiquimod lo convierten en una opción terapéutica que se ha de valorar también en pacientes con lesiones cutáneas superficiales y que ya reciben otros tratamientos.

7.3. Interleucina-2 intralesional

La interleucina-2 intralesional administrada a cada una de las metástasis cutáneas y/o subcutáneas de melanoma 2-3 veces por semana durante un periodo variable ha demostrado, en una serie prospectiva, una tasa de respuesta del 85 % de las metástasis tratadas. El tratamiento fue bien tolerado, con efectos adversos leves y moderados (12,13).

8. RADIOTERAPIA

En el paciente con MLRA la radioterapia tiene dos aplicaciones específicas: radioterapia adyuvante y paliativa. En el primer caso aquellos pacientes con enfermedad en tránsito y/o ganglionar en los que se consigue la resección del tumor visible (cirugía R0 o R1) la radioterapia puede favorecer un alargamiento del periodo libre de recaída locorregional.

En pacientes con enfermedad irresecable en los que han fracasado o no han sido posibles otras opciones terapéuticas, la radioterapia ha sido considerada como un procedimiento paliativo en pacientes con dolor intratable, hemorragia incoercible o ulceración masiva. Sin embargo, la radioterapia en el paciente con MLRA ha ganado interés reciente a partir de las observaciones que indican la posibilidad de beneficios más allá del campo irradiado (efecto *abscopal)* en pacientes tratados con radioterapia al mismo tiempo que reciben inmunoterapia. La radioterapia induce un efecto antitumoral mediado por células T que complementa la actividad de los inhibidores de *checkpoint* inmune, promoviendo el reclutamiento y la función de las células T dentro del microambiente tumoral. La combinación de inhibidores de *checkpoint* inmunes y radioterapia representa una aproximación de interés que requiere de estudios prospectivos (9).

9. TRATAMIENTO SISTÉMICO

En los pacientes con MLRA con ausencia de enfermedad visceral a distancia, las guías clínicas recomiendan terapias dianas o inmunoterapia siguiendo los mismos esquemas terapéuticos que en el melanoma con metástasis visceral a distancia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Amin MB, Edge S, Greene F, et al. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer International Publishing; 2017. p. 1024.
2. Pawlik TM, Ross MI, Johnson MM, et al. Predictors and natural history of in-transit melanoma after sentinel lymphadenectomy. Ann Surg Oncol 2005:587-96.
3. Pflugfelder A, Kochs C, Blum A, et al. S3-Guideline "Diagnosis, therapy and follow-up of melanoma" - short version. JDDG 2013;563-603.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Melanoma. V4.2020. Disponible en: www.NCCN.org
5. Read RL, Stalley P, Thompson JF. The Contemporary Role of Major Amputation in the Management of Advanced Limb Melanoma. Ann Surg Oncol 2015:4067-72.
6. Read R, Haydu L, Saw RPM, et al. In-transit Melanoma Metastases: Incidence, Prognosis, and the Role of Lymphadenectomy. Ann Surg Oncol 2015:475-81.
7. Kunte C, Letule V, Gehl J, et al. Electrochemotherapy in the treatment of metastatic malignant melanoma: A prospective cohort study by InspECT. Br J Dermatol 2017;176(6):1475-85.
8. Moreno-Ramírez D, de la Cruz L, Ferrándiz L. Isolated Limb Perfusion for Malignant Melanoma: Systematic Review on Effectiveness and Safety. The Oncologist 2010;15:416-27.
9. Testori A, Ribero S, Bataille V. Diagnosis and treatment of in-transit melanoma metastases. Eur J Surg Oncol 2017;544-60.
10. Sigüenza M, Pizarro A, Mayor M, et al. Tratamiento tópico de las metástasis cutáneas de melanoma con imiquimod. Actas Dermosifiliogr 2005;96:111-5.
11. Nagore E, Sanmartín O, Botella-Estrada R, et al. Imiquimod para el tratamiento de las metástasis cutáneas de melanoma. Actas Dermosifiliogr 2005;96:549-50.
12. Green DS, Bodman-Smith MD, Dalgleish AG, et al. Phase I/II study of topical imiquimod and intralesiona interleukin-2 in the treatment of accesible metastases in malignant melanoma. Br J Dermatol 2007;156:337-45.
13. Radny P, Carola UM, Bauer J, et al. Phase II trial of intralesional therapy with interleukin-2 in soft-tissue melanoma metastases. P Radny y cols. Br J Cancer 2003;89:1620-6.

CAPÍTULO 7

Tratamiento del melanoma avanzado contra dianas moleculares

Victoria Casado Echarren y Diego Dimas Jara Casas

El manejo actual de los pacientes con melanoma avanzado es complejo y, afortunadamente, el desarrollo de nuevas terapias ha permitido mejorar su pronóstico y evolución.

Entre las distintas estrategias terapéuticas se incluyen fármacos inmunoterápicos anti-PD-1 (anticuerpos contra la proteína de la muerte celular programada) y/o anti-CTLA-4 (anticuerpo monoclonal contra las proteínas asociadas del linfocito T citotóxico), así como tratamientos dirigidos a la inhibición de la vía de las MAP quinasas *(mitogen-activated protein kinase),* por medio de fármacos inhibidores de las dianas *BRAF y MEK* en pacientes portadores de la mutación V600 en el gen *BRAF.*

A continuación, se expone la evidencia descrita en cuanto a las terapias dirigidas empleadas en el tratamiento del melanoma avanzado.

1. DIANAS MOLECULARES EN MELANOMA

Entre las distintas alteraciones moleculares descritas en melanoma, se han identificado varias dianas moleculares de gran relevancia por sus implicaciones terapéuticas. Destacan las relacionadas con la vía de las MAP quinasas, entre las que se incluyen las mutaciones en *BRAF, MEK, NRAS y KIT,* y que han permitido el desarrollo de nuevos tratamientos dirigidos (Figura 1).

El gen *BRAF* (V-RAF homólogo B1 del oncogén viral del sarcoma murino) es el que alberga mutaciones con mayor frecuencia en el melanoma cutáneo (aproximadamente un 40-60 % de los melanomas). Las mutaciones oncogénicas en *BRAF* provocan una activación de la ruta RAF-MEK-ERK

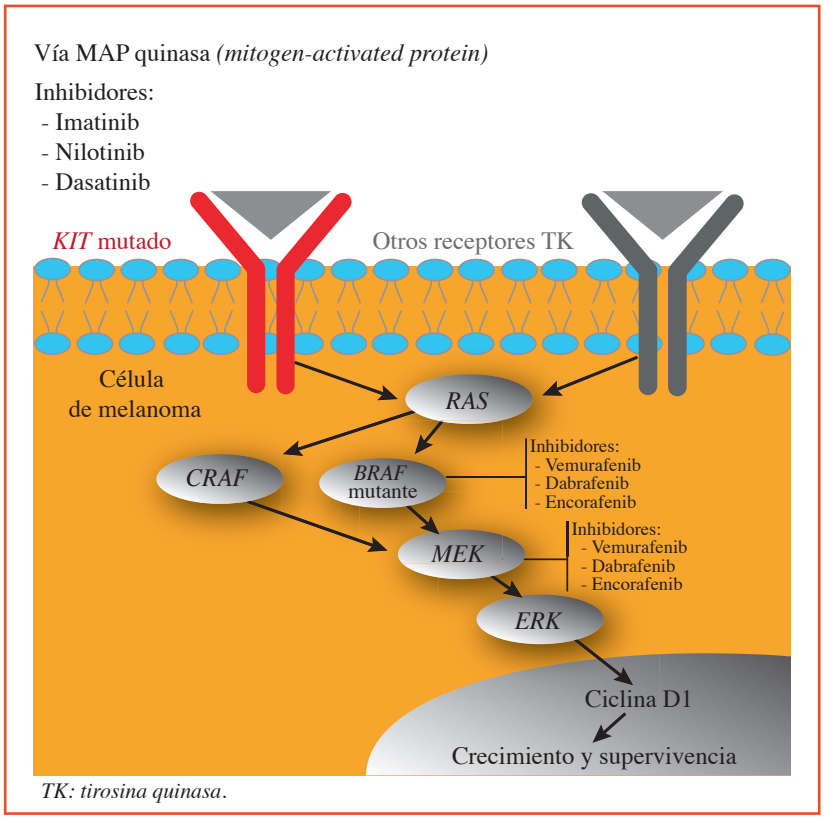


Figura 1. *Vía de las MAP quinasas (efectores de la señalización mitogénica).*

que estimula la proliferación celular. Las mutaciones en *BRAF* observadas más frecuentemente en melanoma son la V600E (74-90 %), V600K (15-25 %), V600R y V600D. En el 80-90 % de los casos consisten en la sustitución de ácido glutámico por valina en el aminoácido 600 (mutación V600E9) y en la mayoría de los casos restantes en una sustitución alternativa (lisina por valina) en la localización V600 (V a K) (1,2).

Conocer el estatus mutacional del tumor es obligado en el melanoma avanzado, en el que debe valorarse la presencia o no de una mutación *driver* localizada en V600 en *BRAF.* De igual forma, debería considerarse la determinación de *NRAS* en pacientes *BRAF* nativos y en pacientes con melanoma acral o de mucosas, o bien en melanomas de "áreas de piel con daño solar crónico". La nueva generación de plataformas de secuenciación, además de proporcionar información sobre *BRAF* y *NF1,* incluye mutaciones alternativas distintas a V600E y mutaciones de *NRAS* y *KIT.*

En cuanto a la relación entre mutación *BRAF* y pronóstico, en general se asocia a una evolución clínica más agresiva, a primarios en el tronco, edades tempranas de presentación y ausencia de daño solar crónico.

Los inhibidores de *BRAF* suponen un importante avance para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado portadores de la mutación, y en el momento actual la combinación con inhibidores de *MEK* ha reemplazado la monoterapia con inhibidores de *BRAF* exclusivos.

Por tanto, ambas mutaciones, *BRAF* y *NRAS,* ofrecen la posibilidad de bloquear la progresión del melanoma avanzado.

A continuación revisaremos los distintos tratamientos disponibles tanto en monoterapia como en combinación.

2. TRATAMIENTO CONTRA DIANAS MOLECULARES EN MELANOMA AVANZADO (I)

2.1. Inhibidores de *BRAF*

Los inhibidores de *BRAF* vemurafenib, dabrafenib y encorafenib han demostrado presentar actividad antitumoral en monoterapia en ensayos clínicos de fase III en pacientes con melanomas avanzados con mutación en *BRAF* (3-5). Sin embargo, casi todos presentaron como mecanismo de resistencia la reactivación de la vía MAP quinasa con elevación de la actividad de pERK, incluyendo segundas mutaciones en *NRAS* (NRASQ61) y en *MEK* (MEK1Q56 y MEK1E203), y manteniendo la mutación *BRAF* V600 (6,7).

Vemurafenib ha demostrado beneficio en supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) en monoterapia en pacientes con melanoma avanzado portadores de mutación V600. La eficacia de vemurafenib se ha evaluado en 337 pacientes en un ensayo clínico de fase III (BRIM3 o NO25026) y en 132 pacientes incluidos en un ensayo clínico de fase II (BRIM2 o NP22657).

En el estudio de fase III BRIM3 se comparó vemurafenib frente a dacarbazina. Con un seguimiento de 12,5 meses para los pacientes tratados con vemurafenib y 9,5 meses para los que recibieron dacarbazina, la SG fue de 13,6 meses *vs.* 9,7 (HR 0,70; 95 % IC, 0,57-0,87) y la SLP fue de 6,9 *vs.* 1,6 meses (HR 0,38; 95 % IC, 0,32-0,46). Es decir, las medianas de supervivencia ofrecían una ganancia estimada de 3,9 meses y una reducción del riesgo de progresión o muerte del 62 % (3,8,9).

La eficacia y seguridad de *dabrafenib* se fundamenta en los resultados de nueve estudios clínicos, que incluyen dos estudios de fase II y un estudio pivotal de fase III.

En el estudio de fase III se compararó frente a dacarbazina, y se observó un aumento en SLP de 5,1 meses *vs.* 2,7 meses, respectivamente (HR 0,33; 95 % IC, 0,18-0,51), y una diferencia en la mediana de tiempo hasta la progresión o muerte de 2,4 meses a favor del brazo de dabrafenib (5,1 meses *vs.* 2,7 meses) (4). Este resultado estuvo respaldado por la evaluación llevada a cabo por el comité independiente. La SG favorecía a dabrafenib con un seguimiento de 15 meses y 13 meses para quimioterapia, pero no resultó estadísticamente significativa; aunque no hay que olvidar que el 57 % de los pacientes inicialmente tratados con dacarbazina recibieron posteriormente dabrafenib (10).

Los datos de *encorafenib* procedentes de una de las ramas comparadoras del ensayo clínico COLUMBUS evidenciaron actividad del fármaco en monoterapia con tasas de respuesta del 51 %, frente al 63 % de la combinación con encorafenib-binimetinib, con SLP de 9,6 meses (95 % IC, 7,4-14,8) frente a 14,9 meses (95 % IC, 11,0-20,2) (5,11).

2.2. Toxicidad de los inhibidores de *BRAF*

Las toxicidades más frecuentemente asociadas con la inhibición de *BRAF* que aparecen en el 15 % o más de los pacientes son: complicaciones dermatológicas *(rash,* reacciones de fotosensibilidad, hiperqueratosis, etc.), artralgias, fatiga, alopecia, náuseas y diarrea. Respecto a otras toxicidades, parecen ser más específicas de cada fármaco más que un efecto de clase.

La toxicidad cutánea clínicamente significativa es común con el uso de inhibidores de *BRAF.* El riesgo de segundos tumores incluye carcinoma de células escamosas, como queratoacantomas entre el 20 y 26 % de los casos. Aparecen en las primeras semanas de tratamiento, se tratan quirúrgicamente y no obligan a la suspensión del tratamiento.

Según los estudios, en torno a un 2,5 % de los pacientes tratados con inhibidores de *BRAF* desarrollaron un segundo melanoma primario como consecuencia de la activación paradójica de la vía MAP quinasa secundaria a la inhibición de *BRAF* y a la presencia de segundas mutaciones en *RAS.*

Por tanto, con el tratamiento combinado (inhibidores de *BRAF* más inhibidores de *MEK)* existe menor toxicidad cutánea, incluyendo cáncer cutáneo debido al doble bloqueo de la activación de la vía MAP quinasa.

Respecto a las otras toxicidades descritas con inhibidores de *BRAF,* son destacables las artralgias, la cefalea, la debilidad y el cansancio. También toxicidades oculares como uveítis, conjuntivitis y ojo seco.

Además, puede existir radiosensibilización y efecto de rellamada, incluyendo órganos viscerales y cutáneos, en pacientes tratados con radioterapia antes, durante o tras el tratamiento. Por tanto, para minimizar el riesgo de toxicidad, debe considerarse suspender el tratamiento con inhibidores de *BRAF* al menos durante 3 días antes o después del tratamiento con radioterapia fraccionada.

Algunos efectos adversos que deben considerarse con vemurafenib son: prolongación del intervalo QT, por lo que se recomienda la realización de electrocardiograma (ECG) y monitorización de electrolitos antes de cada tratamiento y tras la modificación de la dosis. Se ha descrito, de igual forma, disminución del aclaramiento de creatinina en pacientes tratados con vemurafenib, generalmente en los dos primeros meses con recuperación variable según los casos. Se han descrito también casos de parálisis periférica facial.

Algunas toxicidades relacionadas más específicamente con dabrafenib son: síndrome febril en el 28 % de pacientes en el estudio de fase III e hiperglucemia severa en el 6 % de los casos. Se describieron toxicidades graves en el 4 % de los casos, que precisaron interrupción del tratamiento y modificación de la dosis (4,10).

En cuanto a las toxicidades descritas con encorafenib en monoterapia, destacan principalmente las artralgias (grado 1-2 en el 34 % de los casos), la alopecia en el 56 %, y otras toxicidades cutáneas como eritrodistesia palmoplantar, hiperqueratosis, piel seca o náuseas (5,11).

2.3. Inhibidores de *MEK*

Los inhibidores de *MEK* en el momento actual son ampliamente utilizados en combinación con inhibidores de *BRAF* y tienen actividad clínica significativa en pacientes con melanoma con mutación en *BRAF* V600. Igualmente, pueden tener un papel como agente único en pacientes *BRAF* nativos con mutación de *RAS,* así como en aquellos con variantes de mutaciones de *BRAF* distintas a V600.

Los datos preclínicos y clínicos indican que el tratamiento con inhibidores de *MEK* en monoterapia tras progresión a inhibidores de *BRAF* no se traduce en actividad clínica significativa; sin embargo, la combinación sí ha demostrado ser capaz de retrasar el desarrollo de resistencias (6,7).

Los principales inhibidores de *MEK* disponibles son *cobimetinib, trametinib y binimetinib.* Todos ellos son inhibidores alostéricos, reversibles y de alta especificidad de las quinasas MEK1 y MEK2 *(mitogen-activated extracelular signal regulated kinase)* que pertenecen a la vía de las MAP quinasas, vía crítica para la proliferación celular en células normales así como en una gran cantidad de neoplasias:

- *Cobimetinib:* está aprobado para su uso en combinación con vemurafenib (12).
- *Trametinib:* en el estudio de fase III METRIC realizado en pacientes con melanoma avanzado portadores de la mutación V600E o V600K, la SLP fue mayor de manera estadísticamente significativa para trametinib en monoterapia en comparación con quimioterapia (mediana de 4,8 meses *vs.* 1,5 meses, (HR 0,45; IC 95 %, 0,33-0,63). Las medianas de supervivencia fueron de 15,6 y 11,3 meses, respectivamente (HR 0,78; IC 95 %, 0,57-1,06). El beneficio se observó en todos los subgrupos de pacientes, incluyendo los de mal pronóstico (metástasis cerebrales y viscerales) (13,14). En el momento actual está aprobado en monoterapia y en combinación con dabrafenib.
- *Binimetinib:* ha mostrado beneficio en SLP en un estudio en pacientes con melanoma avanzado, *NRAS* mutado *vs.* dacarbazina (NCT01763164) (15). En pacientes con mutación en *BRAF,* su uso está aprobado en combinación con encorafenib (5,11).

En pacientes con melanoma uveal son raras las mutaciones en *BRAF, NRAS* y *KIT,* se observan mutaciones somáticas en los genes *GNAQ* o *GNA11,* que activan la vía MAP quinasa. Estas mutaciones están presentes tanto en la posición Q209 del exón 5 como, y menos frecuentemente, en la posición R183 del exón 4. El inhibidor de *MEK selumetinib* ha mostrado beneficio en SLP en pacientes con melanoma uveal en un estudio aleatorizado en comparación con dacarbazina (16,17). Actualmente están en marcha estudios adicionales sobre la combinación de *MEK* más *AKT* y *MEK* más *PKC* (NCT01941927, NCT01801358).

2.4. Toxicidad de inhibidores de *MEK*

La toxicidad dermatológica es frecuente con los inhibidores de *MEK.* En algunos estudios hasta el 87 % de los pacientes presentaron efectos adversos cutáneos, que fueron graves en el 12 % de los casos y requirieron hospitalización en el 6 %. Se han descrito diarrea y edema en el 43 y 26 % de los casos.

Otras toxicidades menos frecuentes son: disminución de la fracción de eyección cardiaca, alteraciones visuales descritas en más del 15 % de los casos, la más frecuente coriorretinopatía serosa central (12-15).

2.5. Combinaciones de inhibidores de *BRAF* e inhibidores de *MEK*

Las combinaciones de inhibidores de *BRAF* e inhibidores de *MEK* han demostrado retrasar el desarrollo de resistencias adquiridas propias de los inhibidores de *BRAF* en monoterapia, secundaria a la reactivación de la vía MAP quinasa mediada por *MEK.*

Los objetivos de los estudios con combinaciones de inhibidores de *BRAF* e inhibidores de *MEK* fueron retrasar el desarrollo de resistencias al tratamiento y reducir algunas toxicidades específicas de inhibidores de *BRAF.*

Las combinaciones de dabrafenib más trametinib, vemurafenib más cobimetinib, y enocrafenib más binimetinib han demostrado mayores índices de respuesta, mayores aumentos en SLP y SG, así como menor toxicidad dermatológica con respecto a los inhibidores de *BRAF* o *MEK* en monoterapia.

2.5.1. Dabrafenib más trametinib

En el estudio de fase III COMBI-d 423 pacientes con mutación *BRAF* (V600E/V600K) recibieron dabrafenib más trametinib o dabrafenib *vs.* placebo, demostrándose un beneficio en SLP para la com-

binación (mediana de 11 meses *vs.* 8,8, HR 0,67 (0,53-0,84), p = 0,0004) (15,16). Dichas diferencias se mantuvieron a 3 años en todos los subgrupos analizados tanto en SLP (22 % *vs.* 12 %) como en SG (44 % *vs.* 32%), a pesar del *crossover* descrito de la rama control a la combinación (18-20).

El índice de respuestas objetivas (respuestas completas y parciales) fue significativamente mayor con la combinación (69 % *vs.* 53 %), con 16 % de respuestas completas para la combinación y 13 % para dabrafenib.

En el estudio en fase III, COMBI-v, 704 pacientes portadores de la mutación en *BRAF* (V600E/V600K) recibieron dabrafenib más trametinib *vs.* vemurafenib. Se describió un aumento significativo de la SG a los 3 años para la combinación (25 % *vs.* 11 %) y de la mediana de SLP (11,4 *vs.* 7,3 meses), así como un aumento en las respuestas objetivas (67 % *vs.* 53 %). Además, el 58 % de los pacientes asignados a la combinación mantenían el tratamiento inicial (21).

Los datos más recientes actualizados tras un seguimiento a 5 años, procedentes del análisis conjunto de los ensayos clínicos COMBI-d y COMBI-v, revelaron una SLP para la combinación del 19 % (IC 95 %, 15 - 22) y una SG del 34 % (IC 95%, 30-38) (22).

En el estudio en fase II BRF113220 parte C, 162 pacientes fueron aleatorizados 1:1:1 a recibir 150 mg de dabrafenib dos veces al día, frente a 150 mg de dabrafenib dos veces al día más 1 mg de trametinib una vez al día, y 150 mg de dabrafenib dos veces al día más 2 mg de trametinib una vez al día. Los resultados actualizados a 5 años evidenciaron una mediana de SLP de 5,8 *vs.* 9,2 *vs.* 9,4 meses, respectivamente, y una SG de 20,2 *vs.* 22,5 *vs.* 25 meses (23).

Se analizaron de forma retrospectiva los factores asociados a una evolución más favorable procedente de los ensayos clínicos COMBI-d, COMBI-v y BRF113220. Los pacientes con lactato deshidrogenasa (LDH) en límites normales previos al inicio del tratamiento y afectación metastásica en menos de tres localizaciones presentaron una mayor SLP a 2 años (46 % [40-54]) y mayor SG (75 % [70-81]), frente a los pacientes con niveles de LDH superiores dos veces al límite normal, con una SLP a 1 año del 8 % y una supervivencia global del 40 % (24).

Además, aquellos pacientes con LDH normal, en los que el sumatorio de los diámetros basales de las metástasis resultó ser superior a 66 mm, presentaron una menor SLP a 3 años con respecto a aquellos con un sumatorio inferior a dicha cifra (18 % *vs.* 36 %) (25).

En cuanto a los eventos adversos, la toxicidad dermatológica fue mayor en los pacientes tratados con dabrafenib más placebo respecto al grupo de combinación; en un 9 % de los casos se observó carcinoma de células escamosas frente al 3 % para la combinación.

La pirexia resultó ser el efecto adverso más frecuentemente documentado con la combinación de dabrafenib y trametinib, presente en aproximadamente la mitad de los pacientes (grado 3 en torno al 5 %), lo que ocasionó reducción de dosis en al menos un 3 % de los pacientes.

También se describió cefalea, escalofríos, astenia y diarrea en más del 30 % de los pacientes, e hipertensión arterial de grado 3 en el 10 %. Otros efectos adversos de grado 3 que ocurrieron en el 4 % fueron: alteración de la fracción de eyección, elevación de gamma-glutamil-transpeptidasa (GGT), hiponatremia y neutropenia. Además, se describieron otros eventos adversos de especial interés, pero poco frecuentes, como la toxicidad ocular, neumonitis e insuficiencia renal.

Finalmente, los efectos adversos que motivaron interrupción del tratamiento en un 3 % o más de los pacientes fueron pirexia, escalofríos, náuseas y vómitos y alteración de la fracción de eyección (20,21).

2.5.2. Vemurafenib más cobimetinib

Los datos que avalan la eficacia de cobimetinib y vemurafenib combinados para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado proceden de dos estudios: el estudio de fase Ib NO25395 (BRIM7) (26,27) y el ensayo clínico aleatorizado pivotal de fase III confirmatorio GO28141 (coBRIM), que comparaba cobimetinib y vemurafenib *vs.* vemurafenib y placebo (28).

El estudio en fase Ib NO25395 (BRIM7) evaluó la combinación de vemurafenib-cobimetinib en 129 pacientes que no habían recibido tratamiento previo con inhibidor de *BRAF-MEK* y en aquellos que habían progresado a vemurafenib en monoterapia. Tras un seguimiento de 5 años, en la cohorte de pacientes *naïve* de tratamiento se evidenció una mediana de SG de 31,8 meses (IC 95 %, 24,5-NA), frente a una mediana de 8,5 meses (IC 95 %, 6,7-11,1) en la cohorte que había progresado previamente a vemurafenib. No se objetivaron cambios en la frecuencia y gravedad de los efectos adversos previamente descritos (26,27).

En el ensayo clínico aleatorizado pivotal de fase III confirmatorio GO28141 (coBRIM), se comparó cobimetinib-vemurafenib *vs.* vemurafenib y placebo. Se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor del tratamiento combinado para la variable primaria de SLP determinada por el investigador (HR 0,51; IC 95 % 0,39, 0,68; p < 0,0001), con una mediana de 9,9 meses para vemurafenib-cobimetinib frente a 6,2 para vemurafenib-placebo.

En la actualización, de los datos a 4 años presentados en SMR (Society for Melanoma Research) en 2016 se evidenció un mantenimiento del beneficio en SLP a favor de la combinación (12,3 meses *vs.* 7,2 meses HR 0,58 (0,46; 0,72; p < 0,001) (70 % *vs.* 50 %), con una tasa de respuestas completas del 16 % para la combinación frente al 11 % en monoterapia (28,29).

En el análisis final de supervivencia preespecificado por protocolo que se realizó tras 250 eventos, la mediana de los pacientes en tratamiento con la combinación fue de 22,5 meses (IC 95 %: 0,76 [0,60-0,96]; p = 0,0188) *vs.* 17,4 en los tratados con vemurafenib en monoterapia. De nuevo, los resultados fueron consistentes en todos los subgrupos.

Los efectos adversos ≥ grado 2 que fueron más frecuentes en el brazo de la combinación con respecto al brazo de vemurafenib y placebo (diferencia ≥ 2 %) fueron elevación de glutamato piruvato transaminasa (GPT) (11,4 % *vs.* 6,3 %), elevación de creatinfosfoquinasa (CPK) (10,2 % *vs.* 0 %), elevación de glutamato-oxalacetato transaminasa (GOT) (8,3 % *vs.* 2,1 %), diarrea (6,3 % *vs.* 0 %), elevación de fosfatasa alcalina (4,3 % *vs.* 1,7 %), hiponatremia (2,4 % *vs.* 0,4 %), fotosensibilidad (2,4 % *vs.* 0 %) y desprendimiento de retina (2,4% *vs.* 0 %).

Los efectos adversos de especial interés identificados con el tratamiento en combinación de vemurafenib y cobimetinib y que requieren un seguimiento específico son la retinopatía serosa, los eventos de sangrado, en su mayoría G1 o G2, la fotosensibilidad, la toxicidad cutánea, la disfunción ventricular izquierda y la diarrea. La mayoría de estos efectos adversos son reversibles y manejables con tratamiento de soporte, modificaciones e interrupciones de dosis (26-29).

2.5.3. Encorafenib más binimetinib

Los datos procedentes del estudio de fase III COLUMBUS, que comparó la combinación de encorafenib-binimetinib frente a vemurafenib y encorafenib en monoterapia (NCT01909453), respectivamente, demostraron una SLP de 14,9 meses para la combinación frente a 7,3 meses para vemurafenib

(HR 0,54, IC 95 %, 0,41-0,71; p < 0,001) y 9,6 meses para encorafenib en monoterapia (HR 0,75, IC 95% 0,56-1,00; *tw* p = 0,051). La tasa de respuestas objetivas con la combinación resultó ser del 63 % *vs.* 40 % con vemurafenib, y del 51 % con encorafenib (si bien el estudio no estaba diseñado para comparar los dos inhibidores de *BRAF* en monoterapia de forma directa) (5,11).

Recientemente se han publicado los datos de supervivencia global tras un seguimiento de 48,8 meses, evidenciando una supervivencia global de 33,6 meses (IC 95 % 24,4-39,2) para la combinación, frente a 16,9 meses para vemurafenib en monoterapia (IC 95 % 14,0-24,5, HR 0,61 [IC 0,47-0,79]; p < 0,0001) y 23,5 meses para encorafenib (95 % IC, 19,6-33,6) (30).

Los eventos adversos de grado 3-4 que se observaron al menos en el 5 % de los pacientes con la combinación fueron la elevación de la GGT (9 %), aumento de la CPK (7%) e hipertensión (6 %). Con vemurafenib se observaron un 6 % de artralgias y con encorafenib en monoterapia los principales eventos de grado 3-4 fueron la eritrodisestesia palmoplantar (14 %), las mialgias (10 %) y las artralgias (9 %) (5,11,30)

2.5.4. Elección de la mejor combinación

Según un metanálisis publicado en red recientemente, en el que se incluyeron los datos de 1.230 pacientes procedentes de los ensayos clínicos coBRIM (vemurafenib-cobimetinib), COMBI-v (dabrafenib-trametinib) y COLUMBUS (encorafenib-binimetinib), en los que la rama control fue vemurafenib, no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en SG, SLP o tasa de respuesta, como consecuencia de la comparación indirecta de las tres combinaciones (31). La elección por tanto de la combinación de inhibidor de *BRAF-MEK* debe regirse por el perfil de toxicidad y seguridad, y adecuarse a las características de cada paciente.

A continuación se resumen los principales datos de supervivencia y toxicidad de los estudios más importantes de combinación de inhibidores de *BRAF* e inhibidores de *MEK* en melanoma avanzado (Tabla I).

3. EFICACIA EN METÁSTASIS CEREBRALES

Debido a la frecuencia de metástasis cerebrales en melanoma (10-40 % de los pacientes con melanoma avanzado según las series), se han desarrollado diversos estudios específicos.

En un estudio multicéntrico de fase II realizado con 146 pacientes con metástasis cerebrales tratados con vemurafenib, la tasa de respuesta intracraneal en la cohorte 1, que corresponde a los pacientes que no habían recibido tratamiento local previamente (n = 90), fue del 18 %, con una SLP de 3,7 meses para la afectación cerebral, y una supervivencia global de 8,9 meses (32).

En el estudio BREAK-MB se incluyeron 171 pacientes, con al menos una lesión cerebral, tratados con dabrafenib. La tasa de respuestas fue del 39,2 % en los pacientes sin tratamiento local previo y del 30,8 % en los pacientes que recibieron tratamiento local. Se objetivaron respuestas en un 15 % de pacientes portadores de la mutación *BRAF* V600K (33).

La combinación de dabrafenib y trametinib fue evaluada en un estudio prospectivo de fase II (COMBI-MB) en 125 pacientes con metástasis cerebrales y con la mutación *BRAF* V600. Se observó el 58 % de tasa de respuestas intracraneales en pacientes asintomáticos sin tratamiento previo. La mediana de SLP fue de 5,6 meses (35).

– Tabla I –

Resultados de estudios de combinación iBRAF + iMEK

Estudio	Brazos de tratamiento	Supervivencia libre de progresión (mediana)	Supervivencia global (mediana)	Tasa de respuestas	Efectos adversos de grado 3/4
BRF113220 NCT0107217	Fase II dabrafenib 150 mg /12 horas + trametinib 2 mg / 24 horas *vs.* dabrafenib	9,4 *vs.* 5,8 meses	25 *vs.* 20,2 meses	76 *vs.* 54 %	58 *vs.* 45 %
COMBI-D NCT01584648	Fase III dabrafenib + trametinib *vs.* dabrafenib	11 *vs.* 8,8 meses	25,1 *vs.* 18,7 meses	69 *vs.* 53 %	35 *vs.* 54 %
COMBI-V NCT0159790	Fase III dabrafenib Trametinib *vs.* vemurafenib	11,4 *vs.* 7,3 meses	26,1 *vs.* 17.2 meses	64 *vs.* 51 %	52 *vs.* 62 %
COMBI-V + COMBI-D	*Pooled* análisis dabrafenib + trametinib	11,1 meses	25,9 meses	68 %	59 %
BRIM7 NCT01271803	Fase Ib vemurafenib + cobimetinib (grupo sin tratamiento previo con iBRAF)	13,7 meses	28 meses	87 %	62 %
coBRIM NCT01689519	Fase III vemurafenib + cobimetinib *vs.* vemurafenib	12,3 *vs.* 7,3 meses	22,5 *vs.* 17,4 meses	70 *vs.* 50 %	65 *vs.* 59 %
COLUMBUS	Fase III encorafenib + binimetinib *vs.* vemurafenib	14,9 *vs.* 7,3 meses	33,6 *vs.* 16,9 meses	64 *vs.* 41 %	68,2 *vs.* 65,6 %

4. TRATAMIENTO CONTRA DIANAS MOLECULARES EN MELANOMA AVANZADO (II)

4.1. Inhibidores de *KIT*

Las mutaciones en *c-KIT* se han descrito en el 15-20 % de los pacientes con melanomas acrales o de mucosas y en un pequeño porcentaje de melanomas de áreas de daño solar crónico.

Algunos estudios con inhibidores de *KIT* han mostrado actividad clínica en pacientes con mutaciones en el gen *c-kit.* En un estudio de fase II con 43 pacientes con melanoma avanzado portadores de la mutación *c-kit,* se empleó la dosis de 400 mg/día de imatinib.

Se observó una mediana de SLP de 3,5 meses, con un índice de SLP a los 6 meses del 36,6 %. El índice de control de la enfermedad fue del 53,5 %, 10 pacientes alcanzaron respuesta parcial (RP)

(23,3 %; 95 % IC, 10,2 % *vs.* 36,4 %) y 13 pacientes con enfermedad estable (30,2 %; 95 % IC, 16,0 % *vs.* 44,4 %). Hay que destacar que 9 de los 10 pacientes con RP presentaban mutaciones en los exones 11 y 13. La supervivencia global a 1 año fue del 51 %. En general, imatinib a la dosis de 400 mg/día fue bien tolerado (34).

5. RECOMENDACIONES

- La recomendación terapéutica inicial en pacientes diagnosticados de melanoma maligno avanzado portadores de mutación *BRAF* es la combinación de inhibidores de *BRAF* e inhibidores de *MEK,* o bien tratamientos inmunoterápicos en función del perfil del paciente.
- Las combinaciones de dabrafenib más trametinib, vemurafenib más cobimetinib o encorafenib más binimetinib son superiores a dabrafenib o vemurafenib en monoterapia en términos de respuesta objetiva, supervivencia libre de progresión y supervivencia global en pacientes con melanoma metastásico con mutación en *BRAF* V600.
- La dosis recomendada de trametinib tanto en monoterapia como en combinación con dabrafenib es de 2 mg una vez al día. La dosis recomendada de dabrafenib, cuando se utiliza en combinación con trametinib es de 150 mg 2 veces al día.
- La dosis recomendada de vemurafenib es de 960 mg (4 comprimidos de 240 mg) 2 veces al día (equivalente a una dosis diaria total de 1.920 mg) y la de cobimetinib es de 60 mg (3 comprimidos de 20 mg) una vez al día durante 21 días seguidos (días 1 a 21: periodo de tratamiento), con posterior descanso de 7 días.
- La dosis recomendadada de encorafenib es de 450 mg una vez al día y la de binimetinib 45 mg dos veces al día.
- Durante el tratamiento con inhibidores de *BRAF* e inhibidores de *MEK,* deben monitorizarse periódicamente los valores analíticos, la función cardiaca y deben realizarse exámenes oftalmológicos y dermatológicos.
- Los pacientes deben ser advertidos de los efectos adversos y de determinadas toxicidades específicas como lesiones cutáneas y posibilidad de reacciones de fotosensibilidad, con el objetivo de evitar interrupciones innecesarias de la dosis y maximizar el beneficio de los fármacos a largo plazo.
- Los correspondientes niveles de reducción de dosis para cada fármaco están disponibles en las fichas técnicas y en los informes de posicionamiento terapéutico (IPT) (5,7,10,11).
- Se incluyeron pocos pacientes con metástasis cerebrales en los estudios pivotales con trametinib y cobimetinib, por lo que, a pesar de los resultados globales positivos, la eficacia en esta población no ha podido ser cuantificada con precisión y está siendo evaluada en estudios específicos en curso.
- En cuanto a la secuencia del tratamiento, los pacientes con mutación de *BRAF* y una enfermedad muy sintomática de inicio deberían ser tratados con terapia dirigida en combinación (inhibidor de *BRAF* y *MEK)* por las mayores posibilidades de respuestas objetivas.
- En los pacientes mutados con una enfermedad menos sintomática, los resultados actuales en supervivencia no permiten establecer un criterio de selección del tratamiento, por lo que este deberá individualizarse para cada paciente entre inhibidor de *BRAF* asociado a inhibidor de *MEK* o inmunoterapia.

PUNTOS CLAVES PARA RECORDAR

- Los pacientes con melanoma metastásico y mutación *BRAF*, en especial aquellos con alta carga tumoral, deben ser tratados de entrada con terapia de combinación.
- Los factores asociados a una evolución más favorable son: pacientes con lactato deshidrogenasa (LDH) normal y menos de 3 localizaciones metastásicas.
- Para obtener el máximo beneficio de los fármacos diana los pacientes deben ser advertidos de los efectos adversos y su manejo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Smalley KS, Sondak VK. Melanoma - an unlikely poster child for personalized cancer therapy. N Engl J Med 2010;363:876.
2. Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. J Clin Oncol 2011;29(10):1239.
3. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med 2011;30;364(26):2507-16.
4. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet 2012 28;380(9839):358-65.
5. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Encorafenib plus binimetinib 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.
6. Sosman JA, Pavlick AC, Schuchter LM, et al. Analysis of molecular mechanisms of response and resistance to vemurafenib (vem) in BRAFV600E melanoma (abstract #8503). J Clin Oncol 2012;30s.
7. Van Allen E, Wagle N, Sucker A, et al. The genetic landscape of clinical resistance to RAF inhibition in metastatic melanoma. Cancer Discov 2014;4(1):94-109.
8. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. N Engl J Med 2012;23;366(8):707-14.
9. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe de posicionamiento terapéutico PT/V1/15112013.2 Informe de Posicionamiento Terapéutico de Vemurafenib (Zelboraf®). Fecha de publicación: 22 de noviembre de 2013. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/.../IPT-zelboraf-melanoma.pdf
10. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe de posicionamiento terapéutico dabrafenib/V2/17062016. Informe de Posicionamiento Terapéutico de dabrafenib (Tafinlar®). Fecha de publicación: 17 de junio de 2016. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/.../IPT-dabrafenib- Tafinlar.pdfnoma.pdf
11. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2018;19(10):1315-27.
12. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe de Posicionamiento Terapéutico de cobimetinib (Cotellic®) en melanoma irresecable o metastásico con mutación V600 de BRAF IPT, 56/2016 Versión 1. Fecha de publicación: 21 de noviembre de 2016. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/.../docs/IPT-cobimetinib-Cotellic-melanoma.pdf
13. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe de Posicionamiento Terapéutico PT-MEKINIST/V1/05042016. Informe de Posicionamiento Terapéutico de trametinib (Mekinist®) en melanoma irresecable o metastásico con mutación V600 de BRAF. Fecha de publicación: 5 de abril de 2016. Fecha de corrección: 21 de noviembre de 2016. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/.../IPT-trametinib-mekinist.pdf
14. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med 2012;367(2):107-14.

15. Dummer R, Schadendorf D, Ascierto PA, et al. Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017;18(4):435-45.
16. Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, et al. Mutations in GNA11 in uveal melanoma. BC N Engl J Med 2010;363(23):2191.
17. Carvajal RD, Sosman JA, Quevedo JF, et al. Effect of selumetinib vs chemotherapy on progression-free survival in uveal melanoma: a randomized clinical trial. JAMA 2014;311(23):2397.
18. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet 2015;386(9992):444-51.
19. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. N Engl J Med 2014;371(20):1877-88.
20. Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. Ann Oncol 2017;28:1631-9.
21. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. N Engl J Med 2015;372(1):30-9.
22. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. N Engl J Med. 2019;15;381(7)626-36.
23. Long GV, Eroglu Z, Infante J, et al. Long-Term Outcomes in Patients With BRAF V600-Mutant Metastatic Melanoma Who Received Dabrafenib Combined With Trametinib. J Clin Oncol 2018; 1;36(7):667-73.
24. Long GV, Grob JJ, Nathan P, et al. Factors predictive of response, disease progression, and overall survival after dabrafenib and trametinib combination treatment: a pooled analysis of individual patient data from randomised trials. Lancet Oncol 2016;17(12):1743-54.
25. Schadendorf D, Long GV, Stroiakovski D, et al. Three-year pooled analysis of factors associated with clinical outcomes across dabrafenib and trametinib combination therapy phase 3 randomised trials. Eur J Cancer 2017;82:45-55.
26. Ribas A, González R, Pavlick A, et al. Combination of vemurafenib and cobimetinib in patients with advanced BRAFV600-mutated melanoma: a phase 1b study. Lancet Oncol 2014;15(9):954-65.
27. Ribas A, Daud A, Pavlick AC, et al. Extended 5-Year Follow-up Results of a Phase Ib Study (BRIM7) of Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutant Melanoma. Clin Cancer Res 2020; 1;26(1):46-53.
28. Larkin J, Ascierto P, Dreno B, et al. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutated Melanoma. N Engl J Med 2014;371:1867-76.
29. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B. 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.
30. Ascierto PA, Dummer R, Gogas HJ, et al. Update on tolerability and overall survival in COLUMBUS: landmark analysis of a randomised phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib vs vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600-mutant melanoma. Eur J Cancer 2020;126:33-44.
31. Consoli F, Bersanelli M, Perego G, et al F. Network indirect comparison of 3 BRAF+MEK inhibitors for the treatment of advanced BRAF mutated melanoma. Clin Transl Oncol 2020;22(6):900-7.
32. McArthur GA, Maio M, Arance A, et al. Vemurafenib in metastatic melanoma patients with brain metastases: an open-label, single-arm, phase 2, multicentre study. Ann Oncol 2017;28(3):634.
33. Long G, Trefzer U, Davies M, et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2012;13:1087-95.
34. Davies MA, Saiag P, Robert C, 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.
35. Guo J, Si L, Kong Y, et al. Phase II, Open-Label, Single-Arm Trial of Imatinib Mesylate in Patients With Metastatic Melanoma Harboring c-Kit Mutation or Amplification. J Clin Oncol 2011;29 (21):2905-9.

CAPÍTULO 8

Inmunoterapia del melanoma avanzado

María del Carmen Álamo de la Gala y Luis de la Cruz Merino

El melanoma es el tipo de cáncer dermatológico con mayor tasa de mortalidad. Si bien este tumor en estadios iniciales tiene unas elevadas tasas de curación con el abordaje quirúrgico estándar, cuando se detecta en fases más avanzadas la probabilidad de diseminación a distancia se incrementa notablemente (1). El melanoma es considerado el tumor sólido más inmunogénico. Por ende, el estudio del eventual beneficio de la moderna inmunoterapia ha tenido en el melanoma avanzado su principal modelo. En la actualidad, ya disponemos de suficiente evidencia científica que certifica el beneficio clínico con impacto en las tasas de respuesta, control de enfermedad y supervivencia de este abordaje inmunoterápico frente a las terapias convencionales en melanoma (2-5).

En este trabajo se pretende realizar una actualización de los principales datos clínicos obtenidos con la terapia sistémica basada en la moderna inmunoterapia en melanoma.

1. Moléculas coestimuladoras y coinhibidoras

En el contexto de la respuesta inmune adaptativa, la interacción entre las células presentadoras de antígenos, las células tumorales y los linfocitos T, así como entre los linfocitos T y el resto de células del organismo, es llevada a cabo gracias a una serie moléculas coestimuladoras y coinhibidoras que regulan la activación del linfocito T. La respuesta inmunitaria es un proceso dinámico y finamente regulado que habitualmente está gobernado por moléculas inducibles que tienden a mantener lo que se denomina la "homeostasis inmune". Las moléculas CTLA-4 *(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4)* y PD-1 *(programmed death-1)* son dos de las principales moléculas inhibidoras, cuya activación frena la actividad del linfocito T, dando lugar a un detrimento de la respuesta inmune frente a las células tumorales (2).

2. ANTICUERPOS ANTI-CTLA-4: IPILIMUMAB

El primer anti-CTLA-4 aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en 2011 en melanoma metastásico fue el anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 denominado ipilimumab. Sobre la base de los resultados previamente obtenidos con diferentes niveles de dosis en los estudios en fase temprana (6), se desarrollaron dos ensayos clínicos de fase III en primera y segunda línea de melanoma localmente avanzado irresecable y/o metastásico (7,8).

El primer ensayo incluyó 676 pacientes con melanomas en estadio III irresecables o IV que habían progresado tras recibir tratamiento para enfermedad metastásica. Con una proporción de 3:1:1, los pacientes fueron aleatorizados a recibir 4 dosis de ipilimumab de 3 mg/kg cada 3 semanas junto con la vacuna del péptido gp100 (403 pacientes), ipilimumab a la misma dosis en monoterapia (137 pacientes) y la vacuna del péptido gp100 en monoterapia (136 pacientes). Este ensayo demostró una mediana de supervivencia global de 10,1 meses para el brazo de ipilimumab en monoterapia, 10 meses para ipilimumab/gp100 y 6,4 meses para el brazo que recibió solo gp100 (HR *[hazard ratio]* = 0,68, $p < 0,001$) (7).

El segundo ensayo clínico incluyó 502 pacientes con melanoma avanzado que no habían recibido tratamiento previo para enfermedad metastásica. Con una proporción de 1:1, los pacientes fueron aleatorizados a recibir ipilimumab a dosis de 10 mg/kg más dacarbazina 850 mg/m^2 cada 3 semanas o placebo más dacarbazina a la misma dosis. Este ensayo demostró una mediana de supervivencia global de 11,2 meses para el brazo de ipilimumab más dacarbazina, comparado con 9,1 meses en el brazo de dacarbazina. Asimismo, se observó mayor tasa de supervivencia en el grupo de combinación: al año (47,3 % *vs.* 36,3 %), a los 2 años (28,5 % *vs.* 17,9 %) y a los 3 años (20,8% *vs.* 12,2 %) (HR = 0,72, $p < 0,001$). La mediana de duración de respuesta fue de 19,3 meses en el brazo de terapia combinada y 8,1 meses en el brazo de dacarbazina (8). Tras un seguimiento mínimo de 5 años, los datos han demostrado que la supervivencia a 5 años del tratamiento con dacarbazina más ipilimumab es de un 18,2 % frente a un 8,8 % en el brazo de dacarbazina en monoterapia. Las curvas de supervivencia empiezan a aplanarse y entrar en una fase de *"plateau"* a partir del tercer año, de tal modo que en el brazo que incluía ipilimumab, la supervivencia global a 3 años fue de un 21,3 % y a 5 años de un 18,2 % (9).

Con respecto a la dosis óptima de ipilimumab en melanoma avanzado, recientemente se han comunicado los resultados del estudio CA184-169 en el que se incluían pacientes con melanoma localmente avanzado o metastásico irresecable (10). Los enfermos eran randomizados a recibir 4 ciclos de ipilimumab a dosis de 3 o 10 mg/kg y se contemplaba una fase de retratamiento a la semana 24 con 4 ciclos adicionales de anti-CTLA-4. Se incluyeron unos 365 pacientes por brazo de tratamiento y tras un seguimiento mínimo de 43 meses la mediana de supervivencia global fue de 15,7 *vs.* 11,5 meses (HR = 0,84, $p = 0,04$) a favor del brazo de ipilimumab a dosis de 10 mg/kg, con un 31 % de pacientes vivos a 3 años *vs.* 23 % en el grupo de ipilimumab 3 mg/kg. Este impacto en supervivencia parecía objetivarse independientemente del estatus *BRAF* y de otros factores como estadio tumoral y el hecho de haber recibido o no tratamiento previo. Asimismo, la tasa de efectos secundarios fue también superior en el brazo de dosis altas de ipilimumab con una tasa de toxicidades de grado 3/4 del 34 % *vs.* 18 %, fundamentalmente a expensas de episodios de diarrea/colitis, hipofisitis y elevación de transaminasas (10).

Los efectos adversos observados con ipilimumab, por tanto, parecen ser dosis-dependiente y pueden aparecer de forma súbita o a largo plazo. Los efectos adversos más comúnmente observados con los anti-CTLA-4, son dermatitis (prurito, *rash),* enterocolitis, endocrinopatías (hipofisitis, tiroiditis), elevación de enzimas hepáticas y uveítis (10).

3. ANTICUERPOS ANTI-PD-1

Son anticuerpos dirigidos contra PD-1 (CD279), que son proteínas ubicadas en la membrana del linfocito T, linfocito B y monocitos. De igual forma, sus ligandos PD-L1/PD-L2 se expresan en la membrana de las células presentadoras de antígenos, en las células tumorales y en el resto de las células del organismo. Estas moléculas parecen actuar por tanto en una segunda fase de la respuesta inmune (fase efectora), cuando la molécula del linfocito T activado (PD-1) se une a su ligando (PD-L1), expresado en las células tumorales, y se produce la inactivación de los linfocitos T (2,4).

3.1. Nivolumab

Uno de los primeros anti-PD-1 evaluados clínicamente en melanoma avanzado fue el anticuerpo monoclonal humano IgG4 denominado nivolumab. En diferentes ensayos de fase I, nivolumab pudo demostrar una eficacia prometedora con tasas de respuesta objetiva (TRO) del 30-40 % y un perfil de seguridad favorable, lo que dio pie a los preceptivos ensayos clínicos de fase III para registro (11,12).

En uno de los ensayos de fase III se incluyeron pacientes con melanoma metastásico refractarios a ipilimumab o terapia dirigida anti-BRAF, observándose una tasa de respuesta objetiva del 32 % en el brazo de nivolumab, frente a un 11 % en el brazo de quimioterapia. La toxicidad fue inferior en el brazo experimental que en el de quimioterapia (11).

También se dispone de datos de eficacia de nivolumab en primera línea, gracias a los resultados obtenidos en un ensayo de fase III que incluyó a 418 pacientes *(BRAF* no mutados) que no habían recibido tratamiento previo para melanoma metastásico (12). Con una proporción de 1:1, los pacientes fueron aleatorizados a recibir nivolumab 3 mg/kg, cada 2 semanas o dacarbazina 1.000 mg/m^2, cada 3 semanas. Tras 1 año de seguimiento, la tasa de supervivencia global fue de 72,9 % (95 % IC [intervalo de confianza], 65,5 a 78,9) en el brazo de nivolumab y 42,1 % (95 % IC, 33,0 a 50,9) con dacarbazina (HR = 0,42; 99,79 % IC, 0,25 a 0,73; p < 0,001). La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 5,1 meses en el brazo de nivolumab y 2,2 meses en el brazo de dacarbazina (HR = 0,43; 95 % IC, 0,34 a 0,56; p < 0,001). La tasa de respuesta objetiva fue del 40 % (95 % IC, 33,3 a 47,0) en el brazo de nivolumab y de 13,9 % (95 % IC, 9,5 a 19,4) con dacarbazina (OR *[odds ratio]* 406; p < 0,001). Asimismo, se concluyó que la respuesta favorable a nivolumab era independiente de la expresión o no de PD-L1. Por otro lado, en un análisis realizado con posterioridad se observó que los pacientes con mutación *BRAF* V600 también se beneficiaban del tratamiento con anti-PD-1.

Los datos a 5 años muestran que permanecen vivos el 39 % de los pacientes tratados con nivolumab frente al 17 % de los que recibieron dacarbacina. La SLP a 5 años ha sido del 28 % en los pacientes tratados con nivolumab frente al 3 %. Destaca el hecho de que el 83 % de los pacientes que han sobrevivido los 5 años en el grupo tratado con nivolumab no han precisado tratamiento posterior (13).

Nivolumab ha mostrado eficacia en pacientes tratados previamente con ipilimumab e incluso que recayeron tras el tratamiento con nivolumab siempre que hubieran transcurrido al menos 6 semanas desde la última dosis (14,15).

3.2. Pembrolizumab

Pembrolizumab es otro anticuerpo monoclonal humanizado de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) (HuMAb) que también se une al regulador negativo de actividad linfocitaria (PD-1), bloqueando su interacción con PD-L1 y PD-L2.

Un ensayo clínico de fase II incluyó 540 pacientes con melanoma metastásico refractario a ipilimumab que, con una proporción de 1:1:1, se aleatorizaron a recibir pembrolizumab 2 mg/kg cada 3 semanas, pembrolizumab 10 mg/kg cada 3 semanas o quimioterapia a elección del investigador (carboplatino + paclitaxel, carboplatino, paclitaxel, dacarbazina o temozolamida). A los 6 meses de seguimiento la tasa de supervivencia libre de progresión fue del 34 % (95 % IC, 27 %-41 %) y 38 % (95 % IC, 31 %-45 %) para pembrolizumab a 2 mg/kg y 10 mg/kg, respectivamente, comparado con 16 % (95 % IC, 10 %-22 %) para el brazo de quimioterapia. La tasa de respuesta objetiva fue del 21 %, a dosis de 2 mg/kg, 25 % a dosis de 10 mg/kg y 4 % para el brazo que recibió quimioterapia (5).

Tras este ensayo de fase II, pembrolizumab fue comparado con el anticuerpo anti-CTLA-4 ipilimumab en el ensayo de fase III KEYNOTE 006. El ensayo KEYNOTE 006 comparó la eficacia de pembrolizumab (anti-PD-1) e ipilimumab (anti-CTLA-4) (16). Se incluyeron 834 pacientes con melanoma avanzado, que, en su mayoría, no habían recibido tratamiento previo. Con una proporción de 1:1:1 los pacientes fueron randomizados a recibir pembrolizumab de 10 mg/kg, cada 2 y 3 semanas o 4 dosis de ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas. La tasa de supervivencia libre de progresión estimada a los 6 meses fue de 47,3 % para pembrolizumab cada 2 semanas, 46,4 % para pembrolizumab cada 3 semanas y 26,5 % para ipilimumab (HR = 0,58; $p < 0,001$ para ambos esquemas con pembrolizumab frente a ipilimumab; 95 % IC, 0,46 a 0,72 y 0,47 a 0,72, respectivamente). La tasa de supervivencia estimada a los 12 meses en cada caso fue de 74,1 %, 68,4 % y 58,2 % (para pembrolizumab cada 2 semanas HR = 0,63, 95 % IC, 0,47 a 0,83, $p = 0,0005$; para pembrolizumab cada 3 semanas HR = 0,69, 95 % IC, 0,52 a 0,90; $p = 0,0036$). Asimismo, se obtuvo una mayor tasa de respuesta con pembrolizumab 33,7 % y 32, 9 % comparado con ipilimumab 11,9 % ($p < 0,001$ para ambas comparaciones).

Los efectos adversos asociados al uso de anti-PD-1 (nivolumab o pembrolizumab) son fatiga, erupción cutánea, diarrea, colitis y endocrinopatías (hipotiroidismo/hipertiroidismo). Aunque parecen ser menos frecuentes que los observados con anti-CTLA-4 (Tabla I).

– Tabla I –
Tipos de toxicidades inmunorrelacionadas con anticuerpos inmunomoduladores y frecuencia de aparición

Efectos adversos inmunes de grado 3-4 (%)	Anti-PD-1	Anti-CTLA-4	Nivolumab + ipilimumab
Diarrea	11,2-19,2	22,7-33,1	44,1
Colitis	1,0-3,6	8,2-11,6	11,8
Hepatitis	1,1-6,4	1,2-7,1	30,0
Hipotiroidismo	4,4-10,1	2,0-4,2	15,0
Hipertiroidismo	1,9-6,5	1,0-2,3	9,9
Hipofisitis	< 1	2,3-3,9	7,7
Neumonitis	1,3-1,9	0,4-1,6	6,4
Rash	9,3-21,7	14,5-20,9	28,4
Prurito	14,1-18,8	24,4-35,4	33,2

En el estudio de fase III KEYNOTE 006, los efectos adversos más comunes (>10 %) de cualquier grado relacionados con el tratamiento de pembrolizumab fueron cansancio, diarrea, toxicidad cutánea *(rash)* y prurito. Con respecto a toxicidades severas de grado 3 a 5, estas fueron de un 13,3 %, 10,1 % y 19,9 % para los grupos de pembrolizumab cada 2 semanas, pembrolizumab cada 3 semanas e ipilimumab, respectivamente (Tabla II). La tasa de suspensión definitiva del tratamiento fue más

– Tabla II –

Datos clave de los estudios de fase III en melanoma avanzado con la moderna inmunoterapia

Estudio	Brazo control	Brazo experimental	Eficacia	Toxicidad grado 3/4(%)
NCT0094653	Placebo + vacuna gp100	Ipilimumab 3 mg/kg + gp100/ipilimumab 3 mg/kg + placebo	SG: 10 *vs.* 10,1 *vs.* 6,4 meses (HR = 0,68, p < 0,001)	15 % (I-3)
NCT00324155	Dacarbazina + placebo	Dacarbazina + ipilimumab 10 mg/kg	SG: 11,2 *vs.* 9,1 meses SG a 3 años: 20,8 *vs.* 12,2 % (HR = 0,72, p < 0,001)	56,2 % (D + I)
NCT01721772 CheckMate 066	Dacarbazina	Nivolumab 3 mg/kg	SG a 1 año: 72,9 *vs.* 42,1 % (HR = 0,42, p < 0,001) SLP mediana: 5,1 *vs.* 2,2 meses TRO: 40 *vs.* 13,7 %	11,7 % (N)
NCT01721746 CheckMate 037	QT a criterio del investigador (dacarbazina o carboplatino + paclitaxel)	Nivolumab 2 mg/kg	TRO: 31,7 % *vs.* 10,6 %	5 % (N)
NCT01866319 KEYNOTE 006	Ipilimumab 3 mg/kg	Pembrolizumab cada 2 o 3 semanas	SLP a 6 meses: 47,3-46,4 % *vs.* 26,5 % (HR = 0,58, p < 0,001) SG a 12 meses: 74,1-68,4 % *vs.* 58,2 %	13,3-10,1 % (P2/3)
NCT01844505 CheckMate 067	Ipilimumab	Nivolumab Nivolumab + ipilimumab	Mediana SLP: 11,5 *vs.* 6,9 *vs.* 2,9 meses	55 % (N+I) 16,3 % (N) 27,3 % (I)
NCT CA184-169	Ipilimumab 3 mg/kg	Ipilimumab 10 mg/kg	Mediana SG: 15,7 *vs.* 11,5 (HR = 0,84, p = 0,04)	34 % (I-10), 18 % (I-3)
NCT00769704 (OPTiM)	GM-CSF	*Talimogene, laherparepvec* intralesional	TRO: 26,4 % *vs.* 5,7 % Mediana SG: 23,3 *vs.* 18,9 meses	< 3 % (T-VEC)

D: dacarbazina; HR: hazard ratio; *I: ipilimumab; N: nivolumab; P: pembrolizumab;QT: quimioterapia; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; TRO: tasa de respuesta objetiva; T-VEC: talimogene laherparepvec.*

baja en el grupo de pacientes que recibieron pembrolizumab comparado con ipilimumab (4, 6, 9 y 9,4 %, respectivamente). El hipotiroidismo e hipertiroidismo fueron los efectos adversos severos más frecuentes en el grupo que recibió pembrolizumab, mientras que la colitis y la hipofisitis fueron los más frecuentes en el grupo que recibió ipilimumab. En general, el grupo que recibió pembrolizumab presentó un perfil de seguridad más favorable que con ipilimumab (Tabla I).

Tras una mediana de seguimiento de 57,7 meses, la mediana para la SG fue de 32,7 meses (95 % IC: 24,5-41,6) para los grupos combinados de pembrolizumab, frente a 15,9 meses (13,3-22,0) para los pacientes tratados con ipilimumab (HR = 0,73 [0,61-0,889], p = 0,00049). La mediana de la SLP fue de 8,4 meses (6,6-11,3) para pembrolizumab fente a 3,4 meses (2,9-4,2) para ipilimumab (HR = 0,57 [0,48-0,67], p < 0,0001).

En cuanto a la toxicidad de grado 3-4, fue del 17 % para pembrolizumab frente al 20 % para ipilimumab. Los efectos más frecuentes fueron colitis (2 % frente a 6 %), diarrea (2 % frente a 3 %) y fatiga (< 1 % frente a 1 %). Para la toxicidad de cualquier grado, esta fue del 14 % para los pacientes que recibieron pembrolizumab, frente al 18 % para los que recibieron ipilimumab (17).

4. COMBINACIONES ANTI-PD-1 CON ANTI-CTLA-4

Tras los primeros datos alentadores de la combinación de ipilimumab y nivolumab melanoma metastásico, se diseñó un ensayo clínico de fase II que incluyó 142 pacientes con melanoma avanzado que no habían recibido tratamiento previo (18). Con una proporción de 2:1, los pacientes fueron randomizados a recibir ipilimumab 3 mg/kg combinado con nivolumab 1 mg/kg o placebo, 1 vez cada 3 semanas (4 dosis), seguido de nivolumab 3 mg/kg o placebo cada 2 semanas hasta progresión o toxicidad, o ipilimumab a dosis estándar. En este trabajo, entre los pacientes sin mutación *BRAF,* la tasa de respuesta objetiva fue del 61 % (44 de 72 pacientes) en el grupo que recibió la terapia combinada frente al 11 % (4 de 37 pacientes) en el que recibió ipilimumab y placebo (p < 0,001). Asimismo, se evidenció una respuesta completa en 16 pacientes (22 %) en el grupo que recibió terapia combinada. No se objetivó ninguna respuesta completa en los pacientes tratados con ipilimumab en monoterapia. Los resultados fueron similares en los 33 pacientes con mutación *BRAF* V600. Efectos adversos de grado 3 o 4 fueron registrados en el 54 % de los pacientes que recibieron la terapia combinada, comparado con 24 % en el grupo que solo recibió ipilimumab. Hubo 3 muertes relacionadas con el uso de terapia combinada. Ninguna de las muertes ocurridas en el grupo que solo recibió ipilimumab se vio vinculada con el fármaco en estudio (18).

Por último, el ensayo clínico de fase III CheckMate 067, doble ciego, en el que se aleatorizaron 945 pacientes con melanoma en estadio III irresecable o metastásico (no tratados previamente) a recibir nivolumab en monoterapia, ipilimumab en monoterapia o la combinación de ambos fármacos, comunicó una mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de 11,5 meses en el grupo de combinación (IC 95 %, 8,9 a 16,7), en comparación con 2,9 meses (IC del 95 %, 2,8 a 3,4) con ipilimumab y 6,9 meses (IC 95 %, 4,3 a 9,5) con nivolumab. Las tasas de respuesta objetiva fueron 57,6 % para los pacientes tratados con la combinación, 43,7 % para nivolumab y 19 % para el grupo de ipilimumab (19,20).

Se realizó un análisis por subgrupos que determinó que los pacientes con PD-L1 positivo tenían una SLP de 14 meses en ambos brazos que incluían nivolumab (tanto en monoterapia, como en combinación) y 3,9 meses en el grupo de ipilimumab como agente único. Sin embargo, los pacientes PD-L1 negativos parecen beneficiarse más de ambos fármacos en combinación, con una SLP de 11,2 meses, frente a 5,3 meses y 2,8 meses en los brazos de nivolumab e ipilimumab, respectivamente.

Con respecto a la toxicidad, la combinación anti-CTLA-4 y anti-PD-1 ha demostrado ser notablemente más tóxica que cada una de estas terapias por separado. En el ensayo CheckMate 067 la terapia combinada causó mayor toxicidad, con un 55 % de eventos adversos de grado 3 a 4, en comparación con un 16,3 % en los pacientes tratados con nivolumab y un 27,3 % con ipilimumab. Es importante reseñar que las toxicidades se consideraron manejables en la práctica clínica habitual con inmunosupresores (corticoides principalmente) y no hubo muertes relacionadas en el grupo de combinación en este ensayo (Tabla I).

Tras 60 meses de seguimiento, la mediana de SG para el grupo de pacientes tratados con la combinación nivolumab + ipilimumab fue de 60 meses, mientras que para los pacientes tratados con nivolumab en monoterapia fue de 36,9 meses y 19,9 meses para los que recibieron ipilimumab en monoterapia. La HR de la combinación nivolumab + ipilimumab fue de 0,52 con respecto a ipilimumab y de nivolumab con respecto a ipilimumab, de 0,63. La supervivencia a 5 años ha sido del 59 % en los pacientes tratados con la combinación, frente al 44 % para los tratados con nivolumab y el 26 % para los que recibieron ipilimumab. Con respecto a la tolerabilidad, la toxicidad de grados 3-4 fue superior (59 %) para el tratamiento combinado, con respecto a nivolumab e ipilimumab en monoterapia (23 y 28 %, respectivamente) (21).

En la tabla II se resumen los principales estudios con imunoterapia en melanoma avanzado.

5. VIRUS ONCOLÍTICOS

Los virus oncolíticos son una nueva estrategia inmunoterápica basada en el empleo de virus nativos o atenuados que son utilizados para destruir selectivamente a células de melanoma y consecutivamente inducir respuestas antitumorales sistémicas. *Talimogene laherparepvec* (T-VEC) es el primer virus oncolítico que ha demostrado beneficio clínico en un ensayo de fase III (ensayo OPTiM) (22). T-VEC es un herpes virus simple de tipo 1 (VHS-1) modificado genéticamente, que se replica dentro de las células tumorales y produce GM-CSF. Se inyecta intralesionalmente e induce lisis tumoral con la consiguiente liberación de neoantígenos. El ensayo de fase III OPTiM incluyó 436 pacientes con melanoma en estadios IIIb, IIIc o IV y que fueron randomizados a recibir T-VEC *vs.* GM-CSF en monoterapia. T-VEC demostró una tasa de respuestas objetivas duraderas superior a GM-CSF (16,3 % *vs.* 2,1 %). La mediana de supervivencia global fue de 23,3 meses *vs.* 18,9 meses, diferencias no estadísticamente significativas. La tasa de respuestas objetivas por intención de tratar fue del 26,4 % *vs.* 5,7 % a favor de T-VEC. Asimismo, al evaluar las respuestas a distancia, se objetivó que el 34 % de los pacientes presentó respuesta en lesiones no viscerales alejadas de las localizaciones tumorales inyectadas con T-VEC. En el análisis estratificado por subgrupos se objetivó que la eficacia con T-VEC era superior en estadios IIIb, IIIc y IV M1a. Los efectos secundarios principales con estos virus oncolíticos fueron fatiga, calambres, pirexia, náuseas, cuadro seudogripal y dolor en la zona de inyección.

Tras estos resultados, en diciembre de 2015 la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) aprobó T-VEC para pacientes con melanoma en estadios IIIb, IIIc y IV M1a.

6. PERSPECTIVAS FUTURAS Y CONCLUSIONES

El melanoma ha sido tradicionalmente considerado la neoplasia sólida más inmunogénica. La frecuente expresión de neoantígenos y la propia inestabilidad genómica de este tumor cuantificada en la elevada carga mutacional objetivada hacen del melanoma un modelo ideal para el desarrollo

de estrategias inmunoterapéuticas. Históricamente las citoquinas (interleuquinas, interferones, GM-CSF, etc.) han ocupado un lugar en el arsenal terapéutico del melanoma, sea en adyuvancia o en la enfermedad avanzada. Sin embargo, estas aproximaciones empíricas se basaban en evidencias científicas poco sólidas y de un beneficio clínico cuestionable. En la actualidad, la moderna inmunoterapia goza de fundamentos científicos más robustos y puede considerarse que es una terapia dirigida alejada del empirismo de las citoquinas y la quimioterapia. Los anticuerpos monoclonales anti-CTLA-4 y anti-PD-1 han demostrado impactar en supervivencia global al mejorar a la quimioterapia estándar y, comparados entre ellos, los anticuerpos anti-PD-1 tienen un mejor balance global con respecto a eficacia y toxicidad, debiendo considerarse el estándar de tratamiento de primera línea en todos los casos de melanoma metastásico irresecable *BRAF wild type.* El papel de la combinación anti-CTLA-4 y anti-PD-1 está por dilucidar, ya que, si bien parece más eficaz que la terapia anti-CTLA-4 y que los agentes anti-PD-1 en monoterapia, también resulta notablemente más tóxica.

Aunque los avances en terapia dirigida e inmunoterapia en melanoma han sido muy importantes en los últimos años, con medianas de supervivencia global que alcanzan y sobrepasan los 60 meses en los estudios recientemente comunicados, todavía se requieren esfuerzos adicionales para mejorar los resultados actuales. De hecho, se encuentran en marcha numerosos ensayos clínicos para probar el eventual sinergismo de diferentes combinaciones. En el futuro, los resultados de estos estudios junto con la identificación de biomarcadores predictivos de respuesta permitirán seguir avanzando en el abordaje sistémico basado en inmunoterapia en el melanoma avanzado.

7. RECOMENDACIONES Y ASPECTOS PRÁCTICOS

– En pacientes candidatos a inmunoterapia, los anticuerpos monoclonales anti-PD-1 son en la actualidad la terapia de elección en primera línea de tratamiento en melanoma *BRAF* nativo y forman parte de la terapia de elección en primera línea en melanoma metastásico *BRAF* mutado.

– El anticuerpo anticitotóxico asociado a linfocitos T (CTLA-4), ipilimumab, ha demostrado aumento de supervivencia en segunda línea, por lo que podría considerarse una opción válida tras fracaso de una terapia previa con anti-PD-1, e inhibidores de *BRAF* en el caso de población *BRAF* mutada.

– La combinación de anti-PD-L1 más anti-CTLA-4 es la alternativa con mayor tasa de respuestas numéricamente, pero a costa de una mayor toxicidad, fundamentalmente gastrointestinal y hepática. Nuestra recomendación es plantearla en casos concretos, sobre todo en situaciones de enfermedad rápidamente progresiva, alta carga tumoral y LDH elevada, en los que se quiera garantizar el control de la enfermedad. Los pacientes con melanoma *BRAF* mutado también se benefician de este régimen de combinación en primera línea.

– T-VEC puede ser una opción de tratamiento a considerar en pacientes con melanoma localmente avanzado o metastásico no resecable estadio IIIB-IIIC y en pacientes muy seleccionados en estadio IV-M1a.

– Conviene considerar siempre la posible inclusión de los pacientes en los ensayos clínicos abiertos en el país y/o consultar su disponibilidad a través de grupos cooperativos como el Grupo Español de Melanoma (GEM, https://www.groupgem.es).

PUNTOS CLAVE PARA RECORDAR

- La inmunoterapia es una modalidad de tratamiento sistémico clave para el melanoma metastásico, tanto BRAF *wild type* como *BRAF* mutado.
- Los resultados con la aplicación de la moderna inmunoterapia en melanoma han conducido a la aprobación de los anticuerpos monoclonales anti-CTLA-4 (ipilimumab) y anti-PD-1 (nivolumab y pembrolizumab). Con su aplicación, la supervivencia de los pacientes con melanoma avanzado ha aumentado del 20-25 % al 55-60 % a los 2 años.
- Los anticuerpos contra la proteína PD-1 (nivolumab y pembrolizumab) han demostrado aumentar la supervivencia, el tiempo hasta la progresión y la tasa de respuestas frente a quimioterapia y frente a ipilimumab (anticuerpo anti-CTLA-4), y se consideran un tratamiento estándar en primera línea en pacientes con melanoma *BRAF wild type*.
- La mayor eficacia de la combinación anti-CTLA-4 + anti-PD-1 viene acompañada de una mayor toxicidad que, si bien es manejable, hace que el tratamiento deba ser administrado en centros y por profesionales con experiencia en el manejo de efectos adversos relacionados con esta autoinmunidad yatrogénica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC.
2. Parry RV, Chemnitz JM, Frauwirth KA, et al. CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms. Mol Cell Biol 2005;25(21):9543-53.
3. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med 2013;369(2):122-33.
4. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010.
5. Aranda F, Vacchelli E, Eggermont A, et al. Trial Watch: Immunostimulatory monoclonal antibodies in cancer therapy. Oncoimmunology 2014;3:e27297.
6. Wolchok JD, Neyns B, Linette G, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose ranging study. Lancet Oncol 2010;11(2):155-64.
7. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010;363(8):711-23.
8. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med 2011;364(26):2517-26.
9. Maio M, Grob JJ, Aamdal S, et al. Five-year survival rates for treatment-naive patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. J Clin Oncol 2015;1;33(10):1191-6.
10. Ascierto A, del Vecchio M, Robert C, et al. Overall survival (OS) and safety results from a phase 3 trial of ipilimumab (IPI) at 3 mg/kg vs 10 mg/kg in patients with metastatic melanoma (MEL). Annals of Oncology 2016;27(Suppl 6):vi379-vi400. DOI:10.1093/annonc/mdw379.1
11. Weber JS, Minor DR, D'Angelo SP, et al. A phase 3 randomized, open-label study of nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538) versus investigator's choice chemotherapy (ICC) in patients with advanced melanoma with prior anti-CTLA-4 therapy. Presented at the European Society for Medical Oncology 2014 Congress, Madrid, September 26-30, 2014. Abstract.
12. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without *BRA*F mutation. N Engl J Med 2015;372:320-30.
13. Robert C, Lang GV, Brady B, et al. Five-year outcomes with nivolumab in patients with wild-type BRAF advanced melanoma. J Clin Oncol 2020;38:3937-46.
14. Larkin J, Minor D, DÁngelo S, et al. Overall survival in patients with advanced melanoma who received nivolumab versus investigator´s choice chemotherapy in CheckMate 037: a randomized, controlled, open-label phase III trial. J Clin Oncol 2017;36:383-90.

15. Weber J, DÁngelo S, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-laber, phase 3 trial. Lancet Oncol 2015;16:375-84.
16. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med 2015;372(26):2521-32.
17. Robert C, Ribas A, Schachter J, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (Keynote-006): post-hoc 5 years results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019;20:1239-51.
18. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in untreated Melanoma. N Engl J Med 2015;372:2006-17.
19. Larkin J, Chiarion-Sileni, González R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. N Engl J Med 2015;373(1):23-34.
20. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med 2017;5;377(14):1345-56.
21. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med 2019;381:1535-46.
22. Kohlapp FJ, Kaufman HL. Molecular pathways: mechanism of action for talimogenela herparepvec, a new oncolytic virus immunotherapy. Clin Cancer Res 2016;1;22(5):1048-54.

CAPÍTULO 9

Integración de los nuevos tratamientos del melanoma avanzado en la práctica clínica

José Antonio López Martín, Irene Otero Blas y Diego D. Jara Casas

El melanoma es una neoplasia mucho menos frecuente que los tumores epiteliales de colon, pulmón, mama y próstata. A pesar de ello, se ha podido generar un conocimiento biológico y translacional que, además de haber redundado en el descubrimiento de dianas y tratamientos de elevada eficacia, ha permitido formular hipótesis y desarrollar conceptos transversales que han desencadenado una revolución terapéutica en la Oncología.

Resulta incuestionable que la última década ha supuesto un notable progreso en el tratamiento de los pacientes con melanoma. Iniciamos el siglo XXI con una triste realidad: a pesar de los numerosos estudios realizados sobre esta enfermedad a lo largo del siglo XX, la piedra angular del tratamiento seguía siendo la cirugía del tumor primario y de los ganglios regionales.

Junto a ella, disponíamos de una modesta y controvertida aportación de fármacos que pivotaba sobre el uso del interferón alfa 2a en pacientes con enfermedad localizada de alto riesgo y el de la monoquimioterapia en pacientes con enfermedad avanzada. En algunos países se desarrollaron tratamientos celulares con linfocitos infiltrantes de tumor y con dosis altas de interleuquina 2, pero no se convirtieron en estándares, bien por la necesidad de implementar recursos tecnológicos y económicos, bien por la dificultad asociada para su escalado y desarrollo industrial.

Como se ha desarrollado previamente en los capítulos 7 y 8 de esta guía, desde el año 2010 hemos visto incrementadas las posibilidades terapéuticas con el desarrollo tanto de terapias dirigidas contra el melanoma como de nuevas inmunoterapias.

La tabla I refleja los principales hitos en este desarrollo. El objetivo de este capítulo es tratar de identificar algunas de las múltiples cuestiones que se generan durante la práctica clínica con estos nuevos tratamientos, si bien es verdad que gran parte de ellas aún no pueden responderse con los datos disponibles.

– Tabla I –

Hitos recientes en el tratamiento farmacológico del melanoma avanzado

Hito en inmunoterapia	Año	Hito en tratamiento antidiana
	2018	**COLUMBUS (fase III)** Encorafenib + binimetinib > vemurafenib (OS) Encorafenib + binimetinib > encorafenib (PFS) Encorafenib > vemurafenib (OS)
CheckMate 067 (fase III) 1L nivolumab > ipilimumab (PFS, OS) 1L ipilimumab + nivolumab > ipilimumab (OS, PFS) 1L ipilimumab + nivolumab > nivolumab (PFS)	2015	
KEYNOTE 006 (fase III) 1L pembrolizumab > ipilimumab (OS)		
KEYNOTE 002 (fase III) 2L (pos-ipi) pembrolizumab > QT (PFS)	2014	**coBRIM (fase III)** 1L vemurafenib + cobimetinib > > vemurafenib + placebo (PFS, OS)
CheckMate 037 (fase III) 2L (pos-ipi) nivolumab > QT (OR)		**COMBI-d (fase III)** 1L dabrafenib + trametinib > > dabrafenib + placebo (PFS, OS)
CheckMate 066 (fase III) 1L nivolumab > dacarbazina (OS)		**COMBI-v (fase III)** 1L dabrafenib + trametinib > > vemurafenib (PFS, OS)
OPTIM (fase III) T-VEC > GM-CSF (respuestas duraderas)		
KEYNOTE 001 (fase I) Pembrolizumab OR 25 %, respuestas duraderas	2013	
CA209-004 (fase I) Ipilimumab + nivolumab OR 40 %		
CA-209-003 (fase I) > 1L nivolumab OR 28 %, respuestas duraderas	2012	**BREAK-3 (fase III)** Dabrafenib > dacarbazina (PFS)
		METRIC (fase III) >1L trametinib > QT (OS)
		BRAF113220 (fase I/II) Dabrafenib + trametinib incrementa respuestas y disminuye frecuencia de SCC
	2011	**BRIM3 (fase III)** 1L Vemurafenib > DTIC (OS)
CA184-002 (fase III) > 1L ipilimumab +/- gp-100 > gp-100 (OS)	2010	

1. PREGUNTAS Y RESPUESTAS EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL MELANOMA AVANZADO

1.1. ¿Qué pruebas complementarias debo realizar ante un paciente con melanoma avanzado?

En primer lugar, además de realizar un examen físico exhaustivo que incluya una evaluación dermatológica completa, debe realizarse una prueba de imagen de estadificación que incluya cuerpo

completo (TC o PET en determinadas circunstancias) y sistema nervioso central. Se deben determinar los niveles séricos de lactato deshidrogenasa (LDH), confirmar el estadio anatomopatológico y determinar el estado mutacional al menos de *BRAF.*

1.2. ¿Debo siempre plantear un tratamiento farmacológico sistémico en un paciente con melanoma avanzado?

En el caso de pacientes oligometastásicos, se debe considerar la posibilidad de metastasectomía (evidencia de nivel B). En este caso, puede plantearse la administración de inmunoterapia tras la resección completa de la enfermedad metastásica (nivolumab) (1). En enfermedad M1a-b accesible a tratamientos intratumorales, podría considerarse la administración de T-VEC (2), aunque en la actualidad no está financiado en nuestro país por el Sistema Nacional de Salud. En pacientes con enfermedad localmente avanzada en una extremidad, no resecable, también puede indicarse la perfusión hipertérmica de miembro aislado con melfalán (véase capítulo 6).

1.3. En un paciente con melanoma metastásico *BRAF* V600, ¿qué inhibidor de *BRAF/MEK* debo elegir?

En la actualidad existen tres combinaciones de inhibidores de *BRAF/MEK* autorizadas por la Agencia Europea del Medicamento (EMA), que por orden cronológico de autorización son: dabrafenib + trametinib, vemurafenib + cobimetinib y encorafenib + binimetinib.

Las combinaciones no están comparadas directamente entre sí, solo frente a monoterapias con inhibidores de *BRAF.* Las tres combinaciones son superiores a vemurafenib como agente único, tanto en tasa de respuestas como en supervivencia libre de progresión y supervivencia global (véase capítulo 7).

La única comparación directa entre inhibidores de *BRAF* como agentes únicos ha sido la de encorafenib frente a vemurafenib en el estudio COLUMBUS. Sus resultados fueron presentados en la reunión de ASCO 2018 por Dummer y cols., evidenciando una superioridad para encorafenib frente a vemurafenib en términos de supervivencia global (mediana 23,5 *vs.* 16,9 meses; *hazard ratio* [HR] 0,94, intervalo de confianza [IC] 95 % 0,58-0,98; p = 0,033), si bien el estudio carecía del poder estadístico suficiente como para poder confirmar estos resultados (3). En estudios preclínicos, se evidenció una mayor potencia de inhibición de encorafenib con respecto a otros inhibidores de *BRAF* (menor IC_{50} o concentración media inhibitoria), un aumento del tiempo de inhibición (vida media de disociación), además de una capacidad para inhibir con la misma potencia *BRAF* y *CRAF* (4).

Se han publicado resultados de una comparación indirecta entre dabrafenib + trametinib (D+T) y vemurafenib + cobimetinib (V+C), a través de los datos compilados de los estudios COMBI-v y coBRIM, respectivamente (5). Los análisis no revelan diferencias entre ambas combinaciones (D+T *vs.* V+C) en términos de supervivencia global (HR 0,94; IC 95 %, 0,68-1,30), supervivencia libre de progresión (HR 1,05; IC 95 %, 0,79-1,40), o respuestas objetivas *(risk ratio* [RR] 0,90; IC 95 %, 0,74-1,10). En cuanto al perfil de toxicidad, se detectaron pequeñas diferencias en beneficio de D+T en la incidencia de eventos adversos relacionados con el tratamiento (RR 0,92; IC 95 %, 0,87-0,97), en cualquier evento adverso de grado ≥ 3 (RR 0,71; IC 95 %, 0,60-0,85) o en modificaciones del esquema terapéutico (interrupciones o retrasos) (RR 0,77; IC 95 %, 0,60-0,99).

El perfil de toxicidad fue diferente entre ambas combinaciones. La alopecia, artralgias, elevaciones de creatinina, visión borrosa, diarrea, xerodermia, disgeusia, elevación de AST/ALT, queratosis pilar, náuseas, fotosensibilidad, prurito, exantema, quemadura solar y papiloma cutáneo fueron más frecuentes con V+C, mientras que los escalofríos, estreñimiento, tos, pirexia lo fueron con D+T. Hubo eventos adversos relacionados con la medicación, de gravedad mayor o igual a grado 3, que fueron significativamente más frecuentes con la combinación de V+C (incremento de AST o de ALT, exantema maculopapular, exantema no especificado). No se detectaron eventos graves más frecuentemente relacionados con la combinación de D+T (5).

Según un metaanálisis publicado en red en 2019, no hay diferencias estadísticamente significativas entre las tres terapias dirigidas con respecto a mPFS, mOS y ORR (6).

1.4. ¿Qué inmunoterapia es preferible en primer lugar, un anti-PD-1 o un anti-CTLA-4?

Tal y como se describe en el capítulo 8 de esta guía, los estudios KEYNOTE 006 y CheckMate 067 demostraron un aumento de la supervivencia global de los fármacos anti-PD-1 con respecto a los anti-CTLA-4. Los HR de mortalidad frente a ipilimumab fueron de 0,68 para pembrolizumab (IC 95 %, 0,53-0,87 para el esquema cada 2 semanas –p = 0,0009; IC 95 %, 0,53-0,86 para el esquema cada 3 semanas– p = 0,0008) y de 0,65 (IC 95 %, 0,53-0,80; p < 0,001) para nivolumab, lo cual se tradujo en un incremento de la mediana de supervivencia global (SG) y en el porcentaje de largos supervivientes (7,8).

Esto ha conducido a un incremento en la mediana de SG y en el porcentaje de largos supervivientes. En el caso de pembrolizumab, Long y cols. presentaron una actualización de los resultados del estudio KEYNOTE 006 en ASCO 2018: la mediana de supervivencia asociada a pembrolizumab fue de 32,7 meses frente a 15,9 meses con ipilimumab, lo que se tradujo en una supervivencia a 4 años del 41,7 % frente al 34,1 %, respectivamente.

En el caso de nivolumab, la actualización de la supervivencia resultó ser de 36,9 meses (28,3-no alcanzada) frente a 19,9 meses (16,9-24,6) con ipilimumab. Esto se traduce en un porcentaje de supervivencia a 4 años del 46 % (41-52) con nivolumab, frente al 30 % (25-35) con ipilimumab (8).

Por otra parte, la frecuencia de las toxicidades de grado 3-4 asociada a los inhibidores de los *checkpoints* inmunológicos resultó ser mucho menor con los fármacos anti-PD-1: 21 *vs.* 28 % en el caso de nivolumab *vs.* ipilimumab; 17 *vs.* 20 % en el caso de pembrolizumab *vs.* ipilimumab (7,8).

Por todo lo anterior, se deduce que la relación riesgo-beneficio en el tratamiento de primera línea de los pacientes con melanoma metastásico es favorable a los anti-PD-1.

1.5. ¿Cuál es el anti PD-1 de elección?

En el momento actual no existe información clínica que permita elegir un fármaco frente a otro en el tratamiento del melanoma metastásico. Desde el punto de vista preclínico, ambos son anticuerpos monoclonales anti-PD-1 de subclase IgG4 que reconocen epítopos que incluyen residuos aminoacídicos del sitio de unión a PD-L1; aunque lo hacen de diferente manera, ambos bloquean la interacción entre PD-1 y PD-L1 de una manera efectiva y desencadenan activación de linfocitos T. Por lo tanto, preclínicamente no existen datos que sustenten una relación estructura-actividad diferente con connotaciones clínicas (10).

Desde el punto de vista farmacológico, existió una diferencia derivada de los estudios de registro, que consistió en la mayor o menor conveniencia de la periodicidad de la administración: cada 2 semanas (nivolumab) frente a cada 3 (pembrolizumab). En la actualidad esa diferencia ya no es relevante, con la demostración de que la evaluación farmacocinética de la administración de dosis fijas de nivolumab cada 4 semanas puede equipararse a la del esquema originalmente aprobado (11).

1.6. ¿Cuánto tiempo debe mantenerse el tratamiento con anti-PD-1?

Los estudios clínicos que han posibilitado el registro de nivolumab y de pembrolizumab en melanoma avanzado predefinieron una duración máxima de 2 años de tratamiento. Basándonos en estos resultados, se plantean algunas cuestiones que aún no pueden ser contestadas con datos prospectivos directos:

1.6.1. Si se obtiene una respuesta clínica completa antes de los 2 años, ¿cuánto tiempo adicional debo mantener el tratamiento?

Existen datos obtenidos de forma retrospectiva del estudio KEYNOTE 001, en el que se trataron 655 pacientes con pembrolizumab, de los cuales hubo respuesta completa en 105 (16 %), y para los que se realizó un seguimiento medio de 30 meses desde la obtención de dicha respuesta. La proporción de pacientes vivos sin evidencia de enfermedad a 2 los años fue del 90,9 %, desde la fecha de documentación de la respuesta completa. Se decidió suspender el tratamiento y mantener en observación a un total de 67 pacientes (63,8 %). En este subgrupo, la proporción de pacientes vivos sin evidencia de enfermedad a 2 años fue del 89,9 % (12).

1.6.2. Si al llegar a los 2 años de tratamiento la enfermedad sigue siendo detectable, pero su progresión está controlada, ¿debería prolongarse la duración del tratamiento?

En ASCO 2017 se presentó información del estudio KEYNOTE 006 (556 pacientes), sobre los 104 pacientes (19 %) que completaron el tratamiento (mediana de duración: 24,0 meses). Tras un seguimiento medio de 9,0 meses desde su finalización, 102 pacientes (98 %) permanecían vivos. La proporción estimada de supervivientes libres de progresión a los 9,7 meses fue del 91 % en todo el subgrupo, del 95 % en los que tenían respuesta completa (n = 24), del 91 % en los pacientes con respuesta parcial (n = 68) y del 83 % en los que presentaban estabilización de la enfermedad (n = 12) en el momento de la finalización del tratamiento. Esto sugiere un beneficio duradero que persiste tras la interrupción del tratamiento (13).

1.6.3. ¿Tiene sentido mantener el tratamiento con anti-PD-1 tras demonstrar una progresión objetiva de la enfermedad según RECIST?

En un análisis conjunto de los 526 pacientes de los estudios CheckMate 066 y 067 que fueron asignados a la rama de tratamiento con nivolumab, en 306 (58 %) se demostró progresión según criterios RECIST 1.1. El tratamiento se suspendió en el 72 %. De los 85 pacientes que continuaron el tratamiento, 24 (28 %) presentaron una reducción del volumen de las lesiones diana superior al 30 % respecto al que tenían en el momento de la progresión. El tiempo mediano desde la progresión hasta la última dosis de tratamiento fue de 4,7 meses (rango: 1,4-25,8 meses) para el conjunto de dichos pacientes, y de 7,6 meses (rango: 2,4-19,4 meses) para los que respondieron (14).

Autores de la Food and Drug Administration (FDA) han publicado recientemente un análisis conjunto realizado con los datos de 2.624 pacientes tratados en ocho estudios aleatorizados multicéntricos con anti-PD-1 en melanoma avanzado. De los 1.361 pacientes (52 %) que experimentaron progresión objetiva (RECIST) de la enfermedad, 692 (51 %) continuaron con tratamiento, de los cuales 500 eran evaluables para respuesta. Un total de 95 (19 %) de ese subgrupo tuvieron al menos una reducción del 30 % del volumen tumoral, respecto al momento de la progresión, lo que supone un 4 % de los 2.624 pacientes tratados con inmunoterapia. Si bien es verdad que la mediana de supervivencia en los pacientes que mantienen el tratamiento tras la progresión es mayor que en los que este se suspende (24,4 meses –IC 95 %, 21,2-26,3– *vs.* 11,2 meses –IC 95 %, 10,1-12,9–), no puede afirmarse que esto sea un efecto de la decisión de mantener el tratamiento, dado que esta puede estar sesgada por la propia evolución de la enfermedad. Los autores no descartan un beneficio al mantener el tratamiento con anti-PD-1 en los pacientes en progresión a este, descartan que este genere un riesgo añadido relevante para su seguridad, pero cuestionan que deba ser una decisión sistemática para todos (15).

En la actualidad hay un estudio clínico en marcha que tiene como objetivo analizar el efecto de una interrupción aleatorizada al año del tratamiento con anti-PD-1 (estudio DANTE: "A randomised phase III trial to evaluate the Duration of ANti-PD1 monoclonal antibody Treatment in patients with metastatic mElanoma").

1.7. ¿Tiene algún sentido ofrecer anti-CTLA-4 tras la progresión a anti-PD-1?

Hasta la fecha, los datos publicados que tratan de evaluar la utilidad de ipilimumab tras un anti-PD-1, tanto en monoterapia como en combinación, provienen de estudios retrospectivos con series pequeñas. Destacamos los siguientes:

- En un estudio retrospectivo realizado en 40 pacientes con melanoma metastásico que recibieron ipilimumab (3 mg/kg) tras progresión a pembrolizumab o nivolumab, se describió una tasa de respuestas objetivas del 10 %, junto con un 8 % adicional de pacientes que presentaron estabilización de larga duración (> 6 meses). Solo el 10 % tenían mutaciones en *BRAF,* la mayoría (85 %) tenía enfermedad metastásica M1c (8 % en el sistema nervioso central) y hasta un 40 % presentó una elevación de la LDH. Sin embargo, un 35 % de los pacientes experimentó toxicidad de grado 3-4, la mayoría consistía en diarrea (16).
- Otro estudio describió la eficacia de ipilimumab en monoterapia (47 pacientes) o en combinación con nivolumab (37 pacientes) en pacientes en los que fracasó un tratamiento previo con un anti-PD-1. Las tasas de respuestas objetivas fueron, respectivamente, 42 % y 33 %, y la supervivencia al año, de 54 % y 55 % (17).
- Otro estudio recoge la experiencia multicéntrica de Francia y Suiza en 71 pacientes tratados con ipilimumab + nivolumab. De ellos, 28 lo recibieron en progresión a una inmunoterapia previa y tuvieron una supervivencia al año del 42,9 % (mediana de 9,5 meses). La supervivencia libre de progresión (SLP) al año fue del 28,6 % (mediana de 4,1 meses). La toxicidad no fue mayor que la observada en los pacientes tratados en primera línea (18).

En líneas generales, los autores sugieren que puede existir un papel para ipilimumab tras el fracaso de un anti-PD-1, tanto en monoterapia como en combinación, sin embargo no siempre queda claro a qué tipo de "fracasos a anti-PD-1 previo" se está haciendo referencia. Existen otras comunicaciones clínicas en las que la utilidad de estos tratamientos resultó ser más dudosa. Los resultados del estudio en curso NCT02731729 (estudio de fase II, aleatorizado, de ipilimumab *vs.* ipilimumab + nivolumab en pacientes con melanoma en estadio III-IV en progresión o recaída a un anti-PD-1) nos podrá ayudar a posicionar mejor estas opciones de tratamiento.

1.8. En pacientes con mutación en *BRAF*, ¿qué tratamiento es mejor en primer lugar: la inmunoterapia o el tratamiento antidiana?

Esta es una pregunta crítica cuya respuesta aún no se ha podido establecer con resultados maduros procedentes de estudios prospectivos que evalúen ambas secuencias de tratamiento.

La experiencia acumulada sugiere que, en pacientes con enfermedad agresiva en los que sea preciso una rápida respuesta, se debería comenzar con un tratamiento antidiana. Según un grupo de expertos de la Sociedad de Inmunoterapia del Cáncer (SITC), la inmunoterapia debería ser considerada como primera opción en pacientes con buen estado general, en los que la velocidad de respuesta no sea la prioridad, dado su potencial para generar respuestas duraderas (19).

Algunos de los estudios que han tratado de responder a esta pregunta son:

- En la era previa a los anti-PD-1, un estudio recogió información de 274 pacientes con melanoma avanzado *BRAF* mutado que recibieron secuencialmente inhibidores de *BRAF* e inmunoterapia (IL-2, ipilimumab o anti-PD-1). En los 32 pacientes tratados con la secuencia IPI → BRAFi, la tasa de respuesta a los inhibidores de *BRAF* y las supervivencias medianas PFS y OS fueron, respectivamente, 57 %, 6,7 y 19,6 meses, tomando como referencia el momento de inicio de BRAFi. Para los 242 pacientes tratados con la secuencia BRAFi → IPI, los mismos análisis dieron como resultado 66 %, 5,6 y 13,4 meses. En este último grupo, la mediana de supervivencia de los 193 pacientes que progresaron a BRAFi fue de 2,9 meses desde la suspensión de BRAFi. Solamente 40 pacientes recibieron ipilimumab, de los cuales solo la mitad recibió las cuatro dosis previstas. La mediana de PFS en los pacientes tratados con ipilimumab fue de 2,7 meses y la de supervivencia global de 5 meses. El estudio concluye que el tratamiento previo con ipilimumab no afecta a la eficacia de los inhibidores de *BRAF,* pero que la eficacia de ipilimumab tras progresión a BRAFi es muy pobre (20).
- Otro estudio recogió la información de 93 pacientes tratados en un único centro, dentro del programa de acceso expandido de ipilimumab. En los 45 pacientes que recibieron vemurafenib o dabrafenib en primer lugar, la mediana de supervivencia global desde el inicio del primer tratamiento fue de 9,9 meses, frente a 14,5 meses que obtuvieron los 48 pacientes que iniciaron ipilimumab como primer tratamiento (21).
- Otro estudio retrospectivo unicéntrico del mismo grupo, en el que se incluyeron un total de 42 pacientes con melanoma metastásico tratados con pembrolizumab, determinó que los 16 pacientes con mutación en *BRAF* que habían recibido previamente tratamientos antidiana obtuvieron peor SLP y tasa de control de la enfermedad que los 26 pacientes sin mutación que, por lo tanto, no habían recibido dichos tratamientos (mediana PFS: 3 meses *vs.* no alcanzada, respectivamente; p = 0,001; mediana tasa de control de la enfermedad 18,6 *vs.* 65,4 %, respectivamente; p = 0,005) (22).
  La utilidad de esta información es dudosa, no solo por el hecho de ser un estudio retrospectivo, y del comportamiento más agresivo de los tumores *BRAF* mutados, sino por las diferencias clínicas encontradas en ambos grupos: mayor número de sujetos con metástasis cerebrales en pacientes tratados con inhibidor de *BRAF* (37,5 *vs.* 11,5 %), mayor elevación de LDH (68,8 *vs.* 57,7 %), con más de 3 órganos metastásicos (81,2 *vs.* 53,8 %) y menor número de pacientes asintomáticos (PS ECOG 0 en 25 *vs.* 38,5 %).
- Recientemente, en el congreso ESMO 2020, Warner y cols. publicaron los resultados correspondientes al estudio NOBLE, en el que se compararon los datos de registro de vida real de 358 pacientes tratados con la secuencia inmunoterapia (IO) → tratamiento diana (TT) y viceversa. Los pacientes que recibieron la secuencia TT → IO presentaban peores factores pronósticos al inicio

del tratamiento con respecto a la secuencia inversa, con mayor elevación de LDH (30,2 % *vs.* 17,7 %) y mayor número de pacientes con metástasis en más de 3 órganos (47,4 % *vs.* 36,5 %). No se evidenciaron diferencias significativas en supervivencia libre de progresión (13,2 meses para TT → IO *vs.* 12 meses para IO → TT), ni en supervivencia global a 2 años (76 % para TT → IO *vs.* 77 % para IO → TT; HR (IC 95%) 0,90, 0,41-1,95) (23).

– También en el congreso de ESMO 2020, Ascierto y cols. presentaron los resultados preliminares del estudio de fase II SECOMBIT, en el que 251 pacientes fueron aleatorizados a recibir encorafenib + binimetinib (E+B) hasta la progresión, seguido de nivolumab + ipilimumab (N+I) (rama A), N+I hasta la progresión seguido de E+B (rama B), o bien 8 semanas de tratamiento con E+B seguido de N+I hasta la progresión, seguido de E+B (rama C). Con un seguimiento mínimo de 1 año, los resultados preliminares no mostraron diferencias significativas en SLP a 2 años, si bien el estudio aún continúa en curso hasta completar el objetivo principal (supervivencia global) (24).

Los investigadores de estos estudios sugieren que iniciar inmunoterapia en primer lugar podría redundar en un beneficio más duradero, sin afectar negativamente a la eficacia de la inhibición de *BRAF.* Sin embargo, al no ser estudios prospectivos aleatorizados, los pacientes que recibieron inmunoterapia primero podrían haber correspondido a los de mejor pronóstico, por evolución más lenta o menor carga tumoral. De hecho, cuando seleccionamos el subconjunto de pacientes con LDH normal y afectación metastásica en menos de 3 órganos en los estudios con inhibidores de *BRAF/MEK,* la tasa de supervivencia a 3 años es mayor del 60 % (25).

Para resolver la pregunta de la secuencia óptima, se está desarrollando el ensayo EA6134 (NCT02224781) del grupo ECOG-ACRIN, que aleatoriza a los pacientes a iniciar tratamiento con ipilimumab + nivolumab *vs.* dabrafenib + trametinib.

1.9. Inmunoterapia: ¿combinación o monoterapia?

En el capítulo 8 se describen los resultados del estudio CheckMate 067, que compara ipilimumab frente a nivolumab o a la combinación ipilimumab + nivolumab en el tratamiento de primera línea del melanoma en estadio III-IV no resecable. Dicho estudio genera evidencia que apoya la utilidad de la combinación en estos pacientes, aunque no es capaz de demostrar un valor añadido en términos de supervivencia global en la población general estudiada frente a nivolumab en monoterapia, especialmente en pacientes *BRAF wild type* o expresión de PD-L1. Aunque la toxicidad es mayor con la combinación, como se ha expuesto en el capítulo 8, los datos de evaluación de calidad de vida no capturan un efecto perjudicial de la combinación (26).

En el momento actual es otra cuestión abierta y muchos expertos tienen en cuenta varias variables para decidir. Entre ellas destacan el estado funcional, la mutación en *BRAF,* el valor de LDH la expresión de PD-L1, el origen en mucosas la presencia de comorbilidad, la carga tumoral, la localización de la enfermedad y la preferencia del paciente tras recibir la información adecuada, aunque ninguna por sí misma tiene un nivel de evidencia A (19).

1.10. ¿Existen biomarcadores que permitan seleccionar a los pacientes que más se benefician de la inmunoterapia?

Reconocemos la importancia de la existencia de marcadores predictivos de eficacia (o de toxicidad), pero desafortunadamente, en melanoma metastásico no los tenemos.

Los estudios iniciales documentaron una mayor probabilidad de respuesta en pacientes con melanomas con infiltración linfocitaria o expresión de PD-L1. Sin embargo, estos parámetros no han sido validados en esta enfermedad, bien por problemas de muestreo, por heterogeneidad y expresión dinámica de los marcadores, por problemas relacionados con la técnica de evaluación o por una multivariabilidad de las señales en el microambiente tumoral que afectan a la respuesta inmunológica. Algunos autores consideran que puede ayudar a tomar decisiones entre monoterapia con anti-PD-1 frente a la combinación con ipilimumab en pacientes con comorbilidades o con mutación en *BRAF*. En estos casos, una alta expresión de PD-L1 podría apoyar el uso de la monoterapia (19).

Otros marcadores emergentes son la carga mutacional y las firmas de expresión de genes relacionados con IFN-γ. Aunque el melanoma fue el primer tumor en el que se encontraron relaciones entre estos potenciales marcadores y el efecto de la inmunoterapia (ipilimumab), en la actualidad no son biomarcadores validados clínicamente para priorizar tratamientos.

1.11. ¿Existen más combinaciones de inmunoterapia en desarrollo?

Sí, tanto en primera línea como en pacientes en recaída a inmunoterapia previa.

Destacan los resultados negativos de la combinación de pembrolizumab con epacadostat (inhibidor de IDO, indolamina dioxigenasa). Hay otras combinaciones de anti-PD-1 y anti-CTLA-4 en desarrollo. Se esperan resultados de fase III de la combinación de inmunoterapia (anti-PD-1) con tratamientos intratumorales (virus oncolíticos, agonistas de la respuesta inmune innata), además de otras combinaciones en desarrollo que tienen por objeto la actuación en otras moléculas moduladoras de la respuesta inmunológica (por ejemplo, LAG-3, TIM-3, CD40, GITR, CD137, etc.).

1.12. ¿Se están desarrollando combinaciones de inmunoterapia con tratamientos biológicos?

Sí, en la actualidad existen varios ensayos aleatorizados que exploran diferentes combinaciones de tratamientos antidianas con inmunoterapias, tanto en pacientes con mutación en *BRAF* como en pacientes *BRAF wt* (en este caso solo con inhibidores de *MEK).* La razón de ello es la evidencia preclínica de que tanto la inhibición de *BRAF* como la de *MEK* generan un incremento de la inmunogenicidad del tumor y de su infiltración linfocitaria (27).

Recientemente se han publicados los datos del ensayo clínico IMspire150 en el que 555 pacientes fueron aleatorizados a recibir vemurafenib + cobimetinib + atezolizumab frente a la misma combinación sin atezolizumab. La SLP fue significativamente superior para la rama de atezolizumab (15,1 *vs.* 10,6 meses; [HR] 0,78; IC 95 %, 0,63-0,97; p = 0,025). Los datos referentes a SG aún no están maduros. La prevalencia de eventos de grado 3-4 relacionados con el tratamiento fue del 79 % para la rama con atezolizumab frente al 73 % con la rama control. Entre los eventos adversos más relevantes (presentes en más del 30 %) en la rama de atezolizumab frente al grupo control fueron la elevación de la creatinina fosfoquinasa (51,3 % *vs.* 44,8 %), la diarrea (42,2 % *vs.* 46,6 %), el *rash* (40,9 %, en ambos grupos), las artralgias (39,1 % *vs.* 28,1 %), la pirexia (38,7 % *vs.* 26,0 %), la elevación de la alanina aminotransferasa (33,9 % *vs.* 22,8 %) y la elevación de la lipasa (32,2 % *vs.* 27,4 %); la tasa de interrupción del tratamiento fue del 13 % para el grupo con atezolizumab frente al 16 % del control (28).

Sin embargo, recientemente se han presentado los resultados de la parte 3 del ensayo clínico fase III COMBI-I, en el que se aleatorizaron 532 pacientes a recibir spartalizumab + dabrafenib + trametinib frente a la misma combinación sin spartalizumab, con resultados negativos. Con un seguimiento de 27,2 meses, no se alcanzaron diferencias significativas para el objetivo primario (SLP, 16,2 *vs.* 12,0 meses; HR, 0,82 [IC 95 %, 0,655-1,027]; p = .042). Las tasas de eventos relacionados con el tratamiento de grado 3-4 fueron del 55 % para la rama de spartalizumab, frente al 33% para la rama control (29).

También se ha explorado la combinación de dabrafenib-trametinib-pembrolizumab en el ensayo clínico de fase II KEYNOTE 022, en el que 120 pacientes fueron aleatorizados a recibir dicho triplete frente a la misma combinación sin pembrolizumab. Con un seguimiento de 36,6 meses, la SLP fue de 16,9 meses (IC 95 %, 11,3-27,9) para el triplete y 10,7 meses (IC 95 %, 7,2-16,8) para el doblete (HR 0,53; IC 95 %, 0,34-0,83). La supervivencia global a los 24 meses fue de 63,0 % (IC 95 %, 49,4 %-73,9 %) para el triplete frente a 51,7 % (IC 95 %, 38,4 %- 63,4 %) para dabrafenib-trametinib. La tasa de eventos de grado 3-5 fue del 58 % con el triplete, incluida una muerte por neumonitis, frente al 25 % con el doblete (30,31).

Las diferencias encontradas entre los distintos estudios han abierto una serie de controversias en la comunidad científica, sin respuesta a día de hoy. Entre ellas, se ha cuestionado el impacto que podría tener la administración de todas las alternativas de tratamiento disponibles (inmunoterapia y terapia dirigida) en una primera línea, frente a su secuencialidad. También se ha planteado la necesidad de una rama comparadora solo con inmunoterapia, o el posible efecto deletéreo de la toxicidad para las combinaciones.

Otros estudios trataron de explorar la combinación de cobimetinib + atezolizumab para pacientes con melanoma avanzado en estadio IV sin mutaciones en *BRAF* frente a pembrolizumab, con resultados negativos (34).

1.13. ¿Hay datos para combinar la inmunoterapia con la radioterapia?

La mayoría de los pacientes con melanoma metastásico van a recibir inmunoterapia a lo largo de la evolución de la enfermedad. Una buena parte de los pacientes con melanoma metastásico van a precisar radioterapia con intención paliativa. Por ello es necesario conocer qué papel pueden tener en combinación.

Varios estudios y reportes de casos han estudiado el efecto *abscopal* de la radioterapia, por el cual esta es capaz de inducir una respuesta sistémica, que se manifiesta a distancia del volumen tratado. La radioterapia puede provocar la muerte de la célula tumoral, que desencadena la liberación y presentación eficaz de neoantígenos a las células dendríticas (muerte inmunogénica), promoviendo así la secreción de citoquinas proinflamatorias y una consiguiente infiltración por células T CD8. Hay evidencias preclínicas que justifican el desarrollo de la combinación de radioterapia con inmunoterapia.

Desde el punto de vista clínico hay ensayos pequeños de fase I-II que estudian su combinación con ipilimumab, de los que se deduce que no se incrementa la toxicidad, pero no permiten apreciar señales de sinergismo. No existen estudios aleatorizados con ipilimumab. Con respecto a la combinación con anti-PD-1, hay muchos estudios en marcha, aunque aún no disponemos de resultados de estudios prospectivos que sugieran que añadir radioterapia a un inhibidor de *checkpoint* incremente la eficacia de dicho fármaco. Lo que sí existen son un conjunto de experiencias clínicas que sugieren que,

si un paciente en tratamiento con inmunoterapia precisase radioterapia paliativa, podría administrarse conjuntamente, sin haberse documentado un incremento de las toxicidades esperables para cada una de las modalidades por separado.

1.14. ¿Le queda a la quimioterapia algún papel en el tratamiento del melanoma metastásico?

La quimioterapia tiene escasa actividad en el melanoma avanzado y aunque es capaz de generar respuestas en una minoría de pacientes, nunca ha demostrado un beneficio en la supervivencia. La poliquimioterapia y la denominada bioquimioterapia (combinaciones con citoquinas) son capaces de generar una mayor tasa de respuestas objetivas, pero no ofrecen un valor añadido a la monoterapia con dacarbazina.

Desde 2011, la quimioterapia no tiene lugar en las primeras líneas de tratamiento de la enfermedad. Hay alguna evidencia de que la quimioterapia puede proporcionar cierto beneficio tras inmunoterapia. Un estudio de fase II realizado en pacientes en progresión a ipilimumab, comparó pembrolizumab con quimioterapia a elección del investigador. Las quimioterapias utilizadas (dacarbazina, temozolomida, carboplatino, paclitaxel o carboplatino + paclitaxel) globalmente indujeron una tasa de respuestas objetivas del 4 %, con una tasa de control de la enfermedad del 22 % (33).

Otro estudio de fase III en una población similar de pacientes en progresión a ipilimumab, que comparó nivolumab frente a quimioterapia a elección del investigador (dacarbazina o carboplatino + paclitaxel), demostró una tasa de respuestas del 11 % (todas entre los pacientes tratados con carboplatino + paclitaxel), con una tasa de control de la enfermedad del 45 % (34). Destaca el hecho de que, en ambos estudios, la mitad de los pacientes habían recibido otra línea de quimioterapia previa al ipilimumab.

Se han estudiado algunas combinaciones de quimioterapia con ipilimumab. La única con resultados de fase III ha sido la que asoció dacarbazina. Un estudio aleatorizado de fase II documentó una mayor tasa de respuestas con la combinación que con ipilimumab solo (14,3 % *vs.* 5,4 %). Otro estudio de fase III de ipilimumab + dacarbazina *vs.* dacarbazina demostró una mayor supervivencia para la combinación (11,2 *vs.* 9,1 meses; HR, 0,72; $p < 0{,}001$). La toxicidad de grado 3-4 fue significativamente mayor con la combinación (56,3 % *vs.* 27,5 %; $p < 0{,}001$) y la respuesta objetiva de la combinación, 15,2 %, fue similar a lo publicado con ipilimumab en monoterapia (35). Por todo ello, no ha podido generarse evidencia sobre la eficiencia de este esquema frente al tratamiento con ipilimumab en monoterapia, por lo que en la actualidad no se recomienda.

2. RECOMENDACIONES

- El paciente con melanoma avanzado tiene diversas opciones de tratamiento local y sistémico que pueden favorecer su supervivencia. En el momento actual existen controversias sobre cómo secuenciarlos, cuánto tiempo administrarlos y en qué pacientes es mejor una inmunoterapia combinada. Por todo ello, siempre que sea posible, debería considerarse la posibilidad de tratamiento dentro de un ensayo clínico.

- En los últimos 8 años, las guías clínicas o algoritmos han tenido una validez efímera, dada la afortunada incorporación de nuevas evidencias clínico-terapéuticas. En el momento actual, sugerimos consultar el algoritmo recientemente publicado por SITC (19), que hemos adaptado en la figura 1.

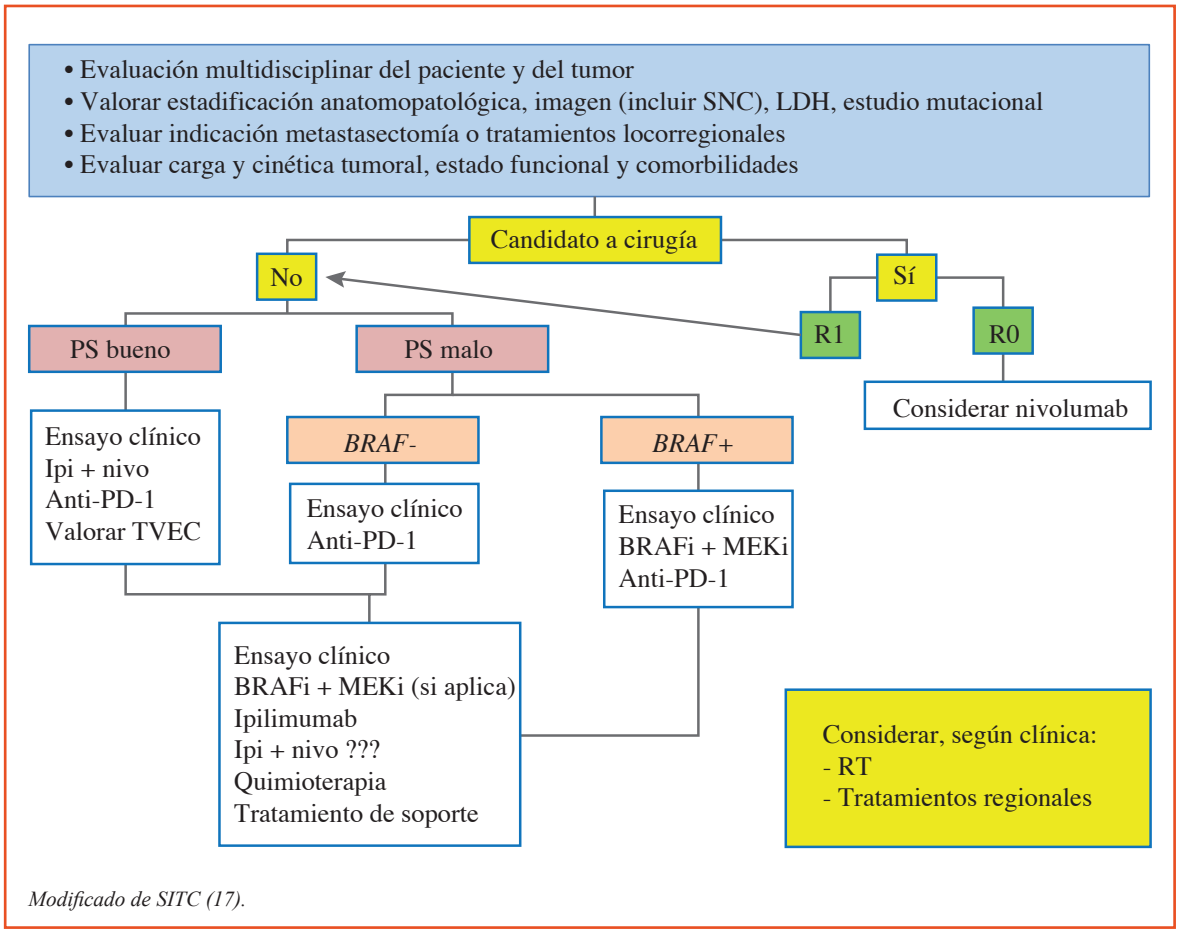


Figura 1. *Propuesta de algoritmo de manejo del paciente con melanoma metastásico.*

BIBLIOGRAFÍA

1. 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(19):1824-35.
2. Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F, et al. Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma. J Clin Oncol 2015;33(25):2780-8.
3. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2018;19(10):1315-27.
4. Delord JP, Robert C, Nyakas M, et al. Phase I Dose-Escalation and -Expansion Study of the BRAF Inhibitor Encorafenib (LGX818) in Metastatic BRAF-Mutant Melanoma. Clin Cancer Res 2017;23(18):5339-48.
5. Daud A, Gill J, Kamra S, et al. Indirect treatment comparison of dabrafenib plus trametinib versus vemurafenib plus cobimetinib in previously untreated metastatic melanoma patients. J Hematol Oncol 2017;10(1):3.
6. Consoli F, Bersanelli M, Perego G, et al. Network indirect comparison of 3 BRAF+MEK inhibitors for the treatment of advanced BRAF mutated melanoma. Clin Transl Oncol 2020;22(6):900-7.
7. Schachter J, Ribas A, Long GV, 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.
8. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, González R, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med 2017;377(14):1345-56.

9. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, González R, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2018;19(11):1480-92.
10. Fessas P, Lee H, Ikemizu S, et al. A molecular and preclinical comparison of the PD-1–targeted T-cell checkpoint inhibitors nivolumab and pembrolizumab. Semin Oncol 2017;44(2):136-40.
11. Long GV, Tykodi SS, Schneider JG, et al. Assessment of nivolumab exposure and clinical safety of 480 mg every 4 weeks flat-dosing schedule in patients with cancer. Ann Oncol 2018;1;29(11):2208-13.
12. Robert C, Ribas A, Hamid O, et al. Durable Complete Response After Discontinuation of Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma. J Clin Oncol 2018;36(17):1668-74.
13. Robert C, Long GV, Schachter J, et al. Long-term outcomes in patients (pts) with ipilimumab (ipi)-naive advanced melanoma in the phase 3 KEYNOTE-006 study who completed pembrolizumab (pembro) treatment. J Clin Oncol 2017; 35(Suppl 15):9504.
14. Long GV, Weber JS, Larkin J, et al. Nivolumab for Patients With Advanced Melanoma Treated Beyond Progression: Analysis of 2 Phase 3 Clinical Trials. JAMA Oncol 2017;3(11):1511-9.
15. Beaver JA, Hazarika M, Mulkey F, et al. Patients with melanoma treated with an anti-PD-1 antibody beyond RECIST progression: a US Food and Drug Administration pooled analysis. Lancet Oncol 2018;19(2):229-39.
16. Bowyer S, Prithviraj P, Lorigan P, et al. Efficacy and toxicity of treatment with the anti-CTLA-4 antibody ipilimumab in patients with metastatic melanoma after prior anti-PD-1 therapy. Br J Cancer 2016;114(10):1084-9.
17. Zimmer L, Apuri S, Eroglu Z, et al. Ipilimumab alone or in combination with nivolumab after progression on anti-PD-1 therapy in advanced melanoma. Eur J Cancer 2017;75:47-55.
18. Tetu P, Mangana J, Dummer R, et al. Benefit of the nivolumab and ipilimumab combination in pretreated advanced melanoma. Eur J Cancer 2018;93:147-9.
19. Sullivan RJ, Atkins MB, Kirkwood JM, et al. An update on the Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on tumor immunotherapy for the treatment of cutaneous melanoma: version 2.0. J Immunother Cancer 2018;6(1):44.
20. Ackerman A, Klein O, McDermott DF, et al. Outcomes of patients with metastatic melanoma treated with immunotherapy prior to or after BRAF inhibitors. Cancer 2014;120(11):1695-701.
21. Ascierto PA, Simeone E, Sileni VC, et al. Sequential treatment with ipilimumab and BRAF inhibitors in patients with metastatic melanoma: data from the Italian cohort of the ipilimumab expanded access program. Cancer Invest 2014;32(4):144-9.
22. Simeone E, Grimaldi AM, Festino L, et al. Correlation between previous treatment with BRAF inhibitors and clinical response to pembrolizumab in patients with advanced melanoma. Oncoimmunology 2017;6(3):e1283462.
23. Warner AB, Tarhini AA, Johnson M, et al. Real world (RW) sequencing outcomes with immunotherapy and targeted therapy (TT) in BRAF+ metastatic melanoma (The NOBLE study series). Ann Oncol 2020;31(Suppl 4): S672-S710.
24. Ascierto PA, Mandala M, Ferrucci PF, et al. First report of efficacy and safety from the phase II study SECOMBIT (SEquential COMBo Immuno and Targeted therapy study). Anna Oncol 2020;31(Suppl 4): S1142-S1215.
25. Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. Ann Oncol 2017;28(7):1631-9.
26. Schadendorf D, Larkin J, Wolchok J, et al. Health-related quality of life results from the phase III CheckMate 067 study. Eur J Cancer 2017;82:80-91.
27. Ascierto PA, Dummer R. Immunological effects of BRAF+MEK inhibition. Oncoimmunology 2018;7(9):e1468955.
28. Gutzmer R, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al.. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAFV600 mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2020;13;395(10240):1835-44.
29. Nathan P, Dummer R, Long GV, et al. Spartalizumab plus dabrafenib and trametinib (Sparta-DabTram) in patients (pts) with previously untreated BRAF V600–mutant unresectable or metastatic melanoma: Results from the randomized part 3 of the phase III COMBI-i trial. Ann Oncol 2020;31(Suppl 4): S1142-S1215.
30. Ascierto PA, Ferrucci PF, Fisher R, et al. Dabrafenib, trametinib and pembrolizumab or placebo in BRAF-mutant melanoma. Nat Med 2019;25(6):941-6.
31. Ferrucci PF, Di Giacomo AM, Del Vecchio M et al. KEYNOTE-022 international team. KEYNOTE-022 part 3: a randomized, double-blind, phase 2 study of pembrolizumab, dabrafenib, and trametinib in BRAF-mutant melanoma. J Immunother Cancer 2020;8(2):e001806.

32. Gogas H, Dréno B, Larkin J. Cobimetinib plus atezolizumab in BRAFV600 wild-type melanoma: primary results from the randomized phase III IMspire170 study. Ann Oncol 2021;32(3):384-94.
33. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol 2015;16(8):908-18.
34. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2015;16(4):375-84.
35. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med 2011;364(26):2517-26.

CAPÍTULO 10

Situaciones especiales: melanoma de mucosas, melanoma ocular y metástasis cerebrales

Javier Medina Martínez

Los melanomas pueden surgir del epitelio mucoso que recubre los tractos respiratorio, digestivo y genitourinario y suelen tener un peor pronóstico que los cutáneos debido a la biología y las particularidades de cada localización anatómica, por lo que la evidencia científica para su manejo óptimo sigue siendo limitada.

El 95 % de los melanomas del ojo se encuentran en la úvea, mientras que el resto surge en la conjuntiva. Existen diferencias significativas entre los melanomas uveales (incluyendo el iris, el cuerpo ciliar y la coroides) y los melanomas que surgen en otros sitios.

Las metástasis cerebrales son una complicación frecuente en pacientes con melanoma, con un riesgo aumentado con la duración de la enfermedad. En series de autopsias de pacientes con enfermedad metastásica se ha detectado su presencia hasta en el 75 % de los enfermos, mientras que la detección clínica está entre el 30 y el 40 % en 3 años de evolución de la enfermedad.

1. Melanoma de mucosas

Los melanomas mucosos son raros y representan aproximadamente el 1 % de todos los melanomas (1); las localizaciones más frecuentes son la mucosa de la cabeza y cuello, anorrectal y vulvovaginal (55, 24 y 18 % de los casos, respectivamente). Los sitios más raros de origen incluyen el tracto urinario, la vesícula biliar y el intestino delgado. Los pacientes tienen una mediana de edad de 70 años y es más común en las mujeres que en los hombres, especialmente por los melanomas del tracto genital (1). No se han identificado factores de riesgo predisponentes claros en esta enfermedad. El 20 % de los melanomas de mucosas son multifocales y el 40 % amelanóticos,

en comparación con menos del 5 y del 10 % de los que surgen en la piel. La estadificación de los melanomas de mucosas varía dependiendo del sitio primario. Sin embargo, se puede usar un sistema simplificado que clasifica los tumores en tres etapas:
- *Etapa I:* enfermedad clínicamente localizada.
- *Etapa II:* participación regional nodal.
- *Etapa III:* afectación metastásica a distancia.

1.1. Recomendaciones y aspectos prácticos

1.1.1. Manejo inicial

Independientemente del sitio primario, la escisión local amplia es la mejor opción cuando es técnicamente factible. Sin embargo, la resección completa con márgenes negativos es frecuentemente difícil debido al patrón de crecimiento lentiginoso frecuentemente asociado con el melanoma de mucosas, la multifocalidad de la enfermedad y las limitaciones anatómicas.

De forma general:
- El manejo quirúrgico de los melanomas de la mucosa de la cabeza y cuello es igual que el de los carcinomas de células escamosas en el mismo sitio.
- Se prefiere la escisión local amplia y conservadora a la exenteración pélvica en el melanoma vulvovaginal y a la resección abdominoperineal en el melanoma anorrectal.
- En pacientes seleccionados, la radioterapia (RT) puede usarse para controlar la enfermedad local cuando una resección completa no es factible debido a que reduce las recidivas locales, pero no tiene impacto sobre la supervivencia.

1.1.2. Terapia adyuvante

La inmunoterapia adyuvante con altas dosis de interferón alfa o ipilimumab tiene datos limitados en pacientes con melanoma de mucosas y su uso se hace por extrapolación (2).

1.1.3. Enfermedad metastásica

De nuevo la información específica es escasa:
- *Tratamiento antidiana:* se debe valorar el estado mutacional del tumor en todos los pacientes de la mutación *BRAF* V600 (10 %). Si no está mutado, se debe realizar el estudio de *KIT* (25 %). El manejo en el caso de mutación *BRAF* puede asemejarse al tratamiento del melanoma de origen cutáneo, mientras que en el caso de positividad de *KIT* puede usarse una molécula inhibidora de *KIT* como imatinib (no es útil en una población no seleccionada por *KIT*). Se han realizado tres ensayos de fase II de imatinib en población *KIT* positivo con respuestas del 23 al 54% y de forma predominante en las mutaciones de los exones 11 y 13. En el último estudio no se observaron respuestas en pacientes con amplificación *KIT* sin una mutación KIT (3). En una publicación más reciente, la tasa de respuestas con dabrafenib alcanza el 78,9 %, con una mediana de supervivencia libre de progresión de 9,2 meses, datos superiores a vemurafenib en monoterapia (4). Otros inhibidores de *KIT*, como sorafenib, dasatinib, nilotinib y sunitinib pueden tener utilidad, aunque su evidencia es más escasa.
- *Anticuerpos anti-CTLA-4:* no hay ensayos aleatorios con ipilimumab. En un estudio multicéntrico, retrospectivo de 33 pacientes con melanoma de mucosa no resecable o

metastásico tratado con ipilimumab, se observó 1 respuesta completa, 1 respuesta parcial, 6 estabilizaciones y 22 progresiones según criterios de valoración de respuesta inmune (5). La mediana de supervivencia global desde el momento de la primera dosis de ipilimumab fue de 6,4 meses (rango: 1,8 a 26,7 meses). En una serie posterior, se notificaron 12,5 % de respuestas y 36 % de estabilizaciones (6).

– *Anticuerpos anti-PD-1:* no existen ensayos clínicos específicos en pacientes con melanoma de mucosas. Un análisis combinado de 6 estudios que utilizaban nivolumab identificó 86 pacientes con melanoma de mucosa avanzado tratados con nivolumab solo y 35 tratados con la combinación de nivolumab más ipilimumab (7):
  - La tasa de respuestas objetivas para nivolumab fue del 23 % en comparación con el 41 % para los pacientes con melanoma cutáneo. La supervivencia libre de progresión media fue de 3,0 frente a 6,2 meses. La toxicidad de grados 3-4 fue del 8,1 %.
  - La tasa de respuestas objetivas para nivolumab más ipilimumab fue de 37 % frente al 60 % para aquellos pacientes con melanoma cutáneo. La mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 5,9 frente a 11,7 meses. La toxicidad de grados 3-4 fue del 40 %.

2. MELANOMA OCULAR

Los melanomas uveales pueden desarrollarse en el iris, cuerpo ciliar y coroides, si bien los de coroides son más frecuentes (80 %) en comparación con los de iris (5 %). Estos últimos también se asocian con un mejor pronóstico que los tumores ciliocoroideos (supervivencia a los 10 años 95 *vs.* 77 %), y en ocasiones es posible la vigilancia activa del tumor sin tratamiento primario (Figura 1).

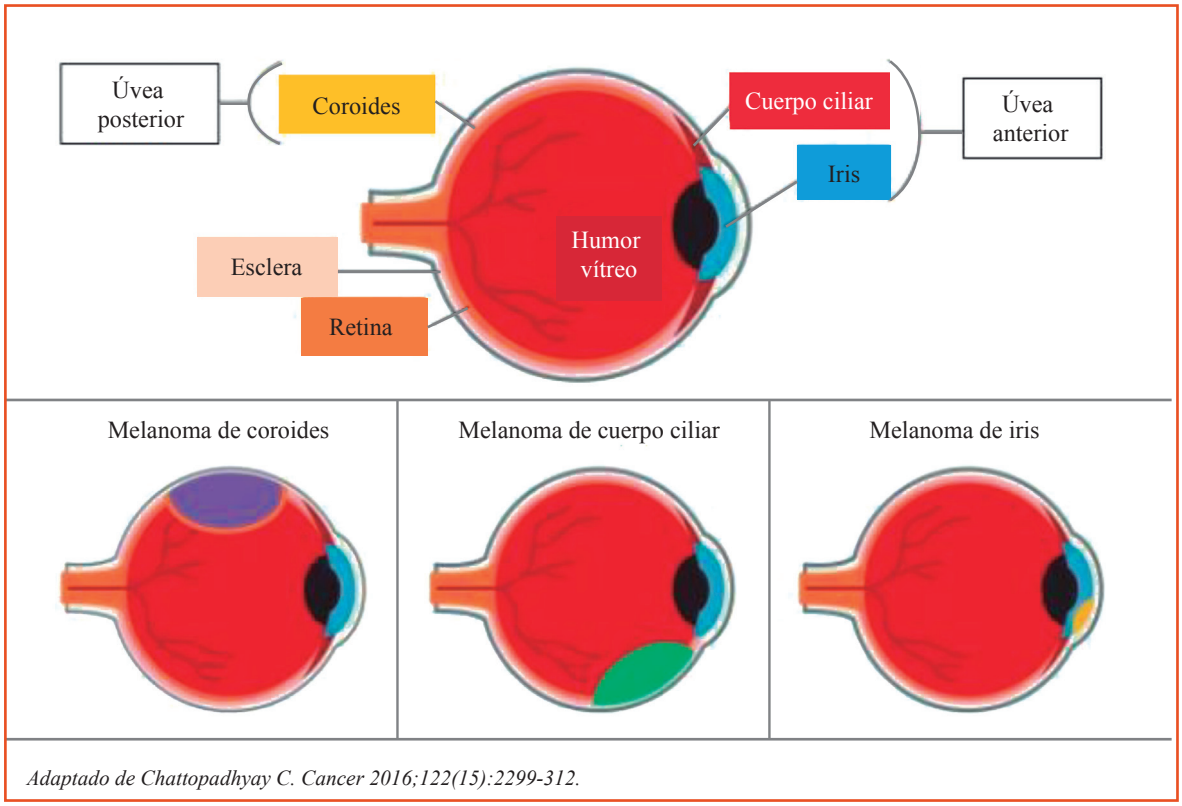


Figura 1. *Tipos de melanomas oculares.*

2.1. Diagnóstico

Los tumores intraoculares generalmente presentan síntomas visuales o se detectan como hallazgos incidentales. El diagnóstico de melanoma uveal se basa en el examen del fondo de ojo y se complementa con técnicas especializadas no invasivas, como la ecografía y la angiografía con fluoresceína. La biopsia generalmente no está indicada, pero se puede realizar en casos seleccionados de tumores del cuerpo ciliar. La patogénesis molecular del melanoma uveal es distinta de la del melanoma cutáneo. Son escasas las mutaciones de *BRAF,* mientras que más del 80 % de los melanomas uveales primarios presentan mutaciones activadoras en *GNAQ* o *GNA11*. Estas mutaciones conducen a la activación de varias vías de señalización, incluyendo la vía de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK). Las mutaciones somáticas inactivantes están presentes en el gen que codifica la proteína asociada a *BRCA1* (BAP1) en el cromosoma 3p21.1 en el 84 % de los tumores avanzados, lo que implica la pérdida de BAP1 en la progresión del melanoma uveal (8). Las mutaciones somáticas recurrentes EIF1AX se han identificado en el 48 % de los melanomas uveales primarios y se asociaron con un buen pronóstico.

2.2. Factores pronósticos y estadificación

El tratamiento local del tumor uveal es eficaz para prevenir la recidiva local en más del 95 % de los casos, sin embargo, casi el 50 % de los pacientes tratados con enucleación desarrollarán metástasis en 5 años. Además, se han descrito recaídas tardías (hasta 25 años) desde el diagnóstico inicial. Los factores clínicos asociados con un mal pronóstico incluyen el tamaño grande del tumor (medido por el mayor diámetro del tumor), la afección tumoral del cuerpo ciliar, la edad y la extensión extraescleral (9).

El pronóstico según la estadificación del American Joint Committe on Cancer (AJCC) que evaluó 7.731 pacientes tratados por melanoma uveal valoró el riesgo de desarrollar metástasis a distancia en las lesiones primarias de T1 a T4 (a los 10 años, 15, 25, 49 y 63 %, respectivamente, y a los 20 años, 25, 40, 62 y 69 %, respectivamente). El riesgo de muerte por enfermedad diseminada aumentó de manera similar (a 10 años, 8, 13, 27 y 43 %, respectivamente, y a los 20 años, 11, 24, 36 y 51 %, respectivamente) (Tablas I y II).

– Tabla I –

Clasificación del melanoma ciliocoroideo según la profundidad de invasión/diámetro basal mayor

Profundidad de la invasión (mm)								
	> 15					4	4	4
	12,1-15				3	3	4	4
	9,1-12		3	3	3	3	3	4
	6,1-9	2	2	2	2	3	3	4
	3,1-6	1	1	1	2	2	3	4
	≤ 3	1	1	1	1	2	2	4
		≤ 3	3,1-6	6,1-9	9,1-12	12,1-15	15,1-18	> 18

Diámetro basal mayor (mm).
Adaptado de AJCC, 7.ª (válida para 8.ª edición, 2017).

– Tabla II –
Clasificación TNM (8.ª edición, 2017)

T1	Tamaño de tumor categoría 1
T1a	Tamaño de tumor categoría 1 sin afectación del cuerpo ciliar o extensión extraocular
T1b	Tamaño de tumor categoría 1 con afectación del cuerpo ciliar
T1c	Tamaño de tumor categoría 1 sin afectación del cuerpo ciliar, pero con extensión extraocular menor o igual a 5 mm de diámetro
T1d	Tamaño de tumor categoría 1 con afectación del cuerpo ciliar y con extensión extraocular menor o igual a 5 mm de diámetro
T2	Tamaño de tumor categoría 2
T2a	Tamaño de tumor categoría 2 sin afectación del cuerpo ciliar o extensión extraocular
T2b	Tamaño de tumor categoría 2 con afectación del cuerpo ciliar
T2c	Tamaño de tumor categoría 2 sin afectación del cuerpo ciliar, pero con extensión extraocular menor o igual a 5 mm de diámetro
T2d	Tamaño de tumor categoría 2 con afectación del cuerpo ciliar y con extensión extraocular menor o igual a 5 mm de diámetro
T3	Tamaño de tumor categoría 3
T3a	Tamaño de tumor categoría 3 sin afectación del cuerpo ciliar ni extensión extraocular
T3b	Tamaño de tumor categoría 3 con afectación del cuerpo ciliar
T3c	Tamaño de tumor categoría 3 sin afectación del cuerpo ciliar, pero con extensión extraocular menor o igual a 5 mm de diámetro
T3d	Tamaño de tumor categoría 3, con afectación del cuerpo ciliar y extensión extraocular menor o igual a 5 mm de diámetro
T4	Tamaño de tumor categoría 4
T4a	Tamaño de tumor categoría 4 sin afectación del cuerpo ciliar ni extensión extraocular
T4b	Tamaño de tumor categoría 4 con afectación del cuerpo ciliar
T4c	Tamaño de tumor categoría 4 sin afectación del cuerpo ciliar y extensión extraocular menor o igual a 5 mm de diámetro
T4d	Tamaño de tumor categoría 4 con afectación del cuerpo ciliar y extensión extraocular menor o igual a 5 mm de diámetro
T4e	Cualquier categoría del tamaño del tumor con extensión extraocular superior a 5 mm de diámetro
Nx	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0	Ausencia de metástasis ganglionar regional
N1	Presencia de metástasis ganglionar regional o depósitos tumorales discretos en la órbita
N1a	Metástasis en 1 o más ganglios regionales
N1b	Sin metástasis ganglionares pero hay depósitos tumorales discretos en la órbita no contiguos con el ojo
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

(Continúa en la página siguiente)

– Tabla III –
Clasificación TNM (continuación)

M1a	Diámetro mayor de la metástasis más grande de 3 cm o menos		
M1b	Diámetro mayor de la metástasis más grande de 3,1-8,0 cm		
M1c	Diámetro mayor de la metástasis más grande de 8,1 cm o mayor		
Estadificación			
Estadio I	T1a	N0	M0
Estadio IIA	T1b-d	N0	M0
	T2a	N0	M0
Estadio IIB	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
Estadio IIIA	T2c-d	N0	M0
	T3b-c	N0	M0
	T4a	N0	M0
Estadio IIIB	T3d	N0	M0
	T4b-c	N0	M0
Estadio IIIC	T4d-e	N0	M0
Estadio IV	Cualquier T	N1	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1a-c

2.3. Recomendaciones y aspectos prácticos

2.3.1. Manejo inicial

- Para los pacientes asintomáticos con tumores pequeños (< 10 mm de diámetro y < 2 mm de altura), la observación puede ser una opción.
- Para los pacientes con tumores más grandes y aquellos con síntomas, se recomienda el tratamiento activo con radioterapia (RT) o enucleación.
- Para los pacientes sintomáticos y aquellos con tumores medianos o grandes, se recomienda el tratamiento con RT. La enucleación puede ser una opción si es poco probable que la RT logre un control local adecuado del tumor o de sus síntomas.

2.3.2. Tratamiento adyuvante

La terapia sistémica adyuvante no se ha evaluado en pacientes con melanoma uveal primario.

Los melanomas uveales tienen un patrón hematogénico de diseminación especialmente al hígado y a los pulmones (60 y 25 %, respectivamente).

2.3.3. Tratamiento sistémico

- *Quimioterapia:* no hay evidencia de impacto en la supervivencia.
- *Tratamiento antidiana:* la utilidad de los fármacos que actúan sobre las mutaciones de *BRAF* es muy limitada. La vía MAPK activada se ha explorado con el ensayo multicéntrico de fase III SUMIT, que aleatorizó a pacientes con melanoma uveal avanzado que no habían recibido terapia sistémica previa a dacarbazina y selumetinib frente a dacarbazina y placebo (10,11). Selumetinib es un inhibidor selectivo de MEK1/2, que se administra a las dosis de 75 mg dos veces al día de forma continuada. La combinación de selumetinib y dacarbacina no ha mejorado la supervivencia libre de progresión frente a dacarbacina sola en este estudio (10). En otro estudio, los resultados con selumetinib frente a dacarbazina muestran una mediana de SLP de 15,9 semanas frente a 7 semanas para la dacarbacina (HR = 0,46, $p < 0,001$). La mediana de SG fue de 11,8 meses para el inhibidor, frente a 9,1 meses para la quimioterapia (11).
- *Ipilimumab:* el Grupo Español de Melanoma (GEM) evaluó prospectivamente la eficacia de 10 mg/kg de ipilimumab en 32 pacientes con melanoma uveal metastásico sin tratamiento (12). Con una mediana de seguimiento de 5,5 meses, 13 pacientes fueron evaluables para la respuesta. De estos, 1 logró una respuesta parcial (7,7 %) y 6 lograron una enfermedad estable (46,2 %). En este ensayo, la mediana de supervivencia global fue de 9,8 meses.
- *Anticuerpos anti-PD-1 o PD-L1:* en una serie retrospectiva multicéntrica de 56 pacientes con melanoma uveal metastásico (13) con regímenes de tratamiento que incluyeron pembrolizumab, nivolumab y atezolizumab en 38, 16 y 2 casos, respectivamente; 36 (62 %) habían recibido ipilimumab previamente. Hubo 2 respuestas parciales (3,6 %), y se observó estabilización de la enfermedad durante ≥ 6 meses en 5 casos (8,9 %). La mediana de supervivencia libre de progresión y supervivencia global fue de 2,8 y 7,6 meses, respectivamente. En otro estudio retrospectivo, la combinación obtuvo una tasa de respuestas objetivas del 15,6 %, de las cuales el 3 % fueron completas y el 12,5 parciales, con estabilización en el 21,9 % de los pacientes. La mediana de duración de la respuesta fue de 25,5 meses. La mediana de SLP fue de 3 meses y la global de 16,1 meses. El 39,1 % de los pacientes experimentaron toxicidad severa de grado 3-4, sobre todo colitis, hepatitis, tiroiditis e hipofisitis. El estatus del paciente ECOG fue el factor de riesgo independiente para una baja supervivencia (14).
  Se han publicado ensayos de fase II en los que combinaron ipilimumab con nivolumab. En uno de ellos (15), la tasa de respuestas objetivas fue del 11,6 %, la mediana de SLP fue de 2,7 meses y la SG, de 15 meses.
  En otro estudio de fase II, hubo 17 % de respuestas parciales y 53 % de estabilizaciones, con una mediana de supervivencia libre de enfermedad de 26 semanas y global de 1,6 años. La toxicidad en estos estudios es muy elevada: el 91 % experimentan algún efecto adverso, el 40 % de grado 3-4 (16).

3. MELANOMA CONJUNTIVAL

La patogénesis molecular del melanoma conjuntival parece ser más similar a la del melanoma cutáneo. El manejo inicial se centra en el control local de la enfermedad, mientras que la enfermedad avanzada se asemeja al del melanoma cutáneo.

4. METÁSTASIS CEREBRALES

El riesgo de metástasis cerebrales en el melanoma avanzado aumenta con la duración de la enfermedad. En los pacientes con enfermedad metastásica, pero sin afectación cerebral, un ensayo

de fase III que comparaba dacarbazina y temozolomida encontró que del 20 al 30 % de los pacientes tenían metástasis cerebrales detectadas en 1 año y del 30 al 40 % en 3 años (17). El 80 % de las metástasis cerebrales son supratentoriales, mientras que el 15 % son infratentoriales o leptomeníngeas, y el 5 % se encuentra en el tronco cerebral (18).

4.1. Factores de riesgo

- Sexo masculino (18).
- Edad > 60.
- Melanomas de mucosas o de piel en el tronco, cabeza, cuello o cuero cabelludo.
- Lesiones primarias profundamente invasivas o ulceradas.
- Histología lentiginosa acral o nodular.
- Más de 3 ganglios linfáticos regionales.
- Metástasis viscerales en el momento del diagnóstico, especialmente si se diseminan a más de un órgano.
- Lactato deshidrogenasa sérica elevada (LDH).
- Mutaciones en *BRAF* y *NRAS*.

4.2. Recomendaciones y aspectos prácticos

- Para los pacientes con una o un número muy limitado de metástasis quirúrgicamente accesibles en una región no elocuente, que es sintomática o requiere confirmación tisular, se sugiere resección quirúrgica en lugar de la radiocirugía estereotáctica (SRS) de las metástasis (grado 2B).

- En los pacientes que se han sometido a la resección quirúrgica de una metástasis, puede ser más recomendable la radioterapia local en lugar de la radioterapia holocraneal (WBRT) o la observación (grado 2C).

- Para pacientes con múltiples lesiones pequeñas, que son asintomáticas, se recomienda SRS en lugar de radioterapia holocraneal (grado 1B). Si se tiene previsto iniciar tratamiento con un inmunoterápico, es importante realizar en primer lugar la SRS con el fin de reducir al máximo la necesidad de corticoides que contrarresten la eficacia de la inmunoterapia.

- Para los pacientes cuyas metástasis cerebrales se han tratado con SRS, se sugiere la observación con vigilancia en lugar de radioterapia holocraneal adyuvante debido al riesgo de efectos neurocognitivos y a la falta de beneficio de supervivencia con la inclusión de la radioterapia holocraneal (grado 2C).

- En los pacientes con una esperanza de vida corta, cuando es probable que las opciones de terapia sistémica ya no ofrezcan un beneficio sustancial y existe una gran carga de tumor intracraneal, puede considerarse el tratamiento con radioterapia holocraneal.

- Existe cada vez mayor evidencia de la utilidad del tratamiento farmacológico sistémico con inmunoterapia o inhibidores de *BRAF/MEK:*
  - Inmunoterapia:
    - Ipilimumab tiene similar actividad en metástasis cerebrales que en extracerebrales (datos de fase II). El 26 % de los pacientes permanecen vivos a los 2 años.
    - Pembrolizumab induce respuestas en el 26 % de los pacientes, con 48 % de los pacientes vivos a 2 años (datos de fase II) (19).

- La combinación de nivolumab e ipilimumab es superior a nivolumab en monoterapia (fase II aleatorizado en 60 pacientes asintomáticos no tratados previamente para la enfermedad cerebral): 46 % *vs.* 20 % de respuestas objetivas, incluyendo 17 % *vs.* 12 % de respuestas completas, respectivamente. El 81 % de los pacientes que recibieron ipilimumab y nivolumab estaban vivos a los 12 meses (20).

• Tratamientos antidianas:
- Dabrafenib y vemurafenib han mostrado actividad como agentes únicos en pacientes con melanoma *BRAF* V600E (datos de fase II). La tasa de respuestas para dabrafenib fue: 39 % (metástasis cerebrales no previamente tratadas), 31 % (previamente tratados), 15 % (*BRAF* V600K); la tasa de respuestas para vemurafenib fue del 25 %, con medianas de PFS y supervivencia global de, respectivamente, 4 y 9 meses (21,22).
- Dabrafenib más trametinib indujo respuestas en el 58 % de los pacientes, con una mediana de PFS de 5,6 meses (fase II) (23). Es posible que iniciar el tratamiento con la combinación dabrafenib + trametinib y continuar con un agente inmunoterápico mejore los resultados tanto en respuestas como en duración de estas y en la supervivencia.
- Precaución: la concurrencia de radioterapia e inhibición de *BRAF* puede generar mayor toxicidad por radiosensibilización.

PUNTOS CLAVE/ALGORITMO

El tratamiento sistémico basado en la inmunoterapia y en los fármacos antidiana es activo en los pacientes con metástasis cerebrales, pero actualmente no se puede afirmar categóricamente que su uso pueda sustituir a la terapia dirigida específicamente contra las metástasis cerebrales (19-23). Este enfoque debe integrarse dentro de un comité multidisciplinar (Figura 2).

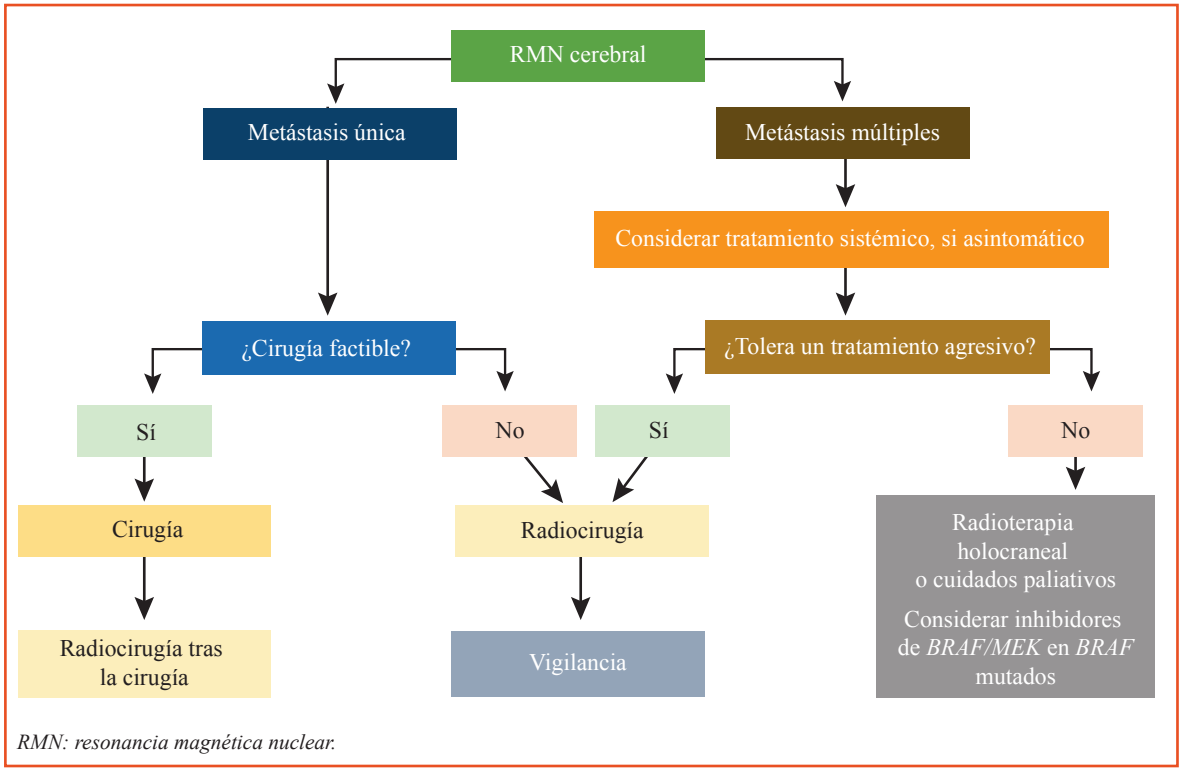


Figura 2. *Algoritmo para el manejo dirigido de metástasis cerebrales de melanoma.*

LECTURAS RECOMENDADAS

Chattopadhyay C, Kim DW, Gombos DS, et al. Uveal melanoma: from diagnosis to treatment and the science in between. Cancer 2016;122(15):2299-312.

Glitza Oliva I, Tawbi H, Davies MA. Melanoma Brain Metastases: Current Areas of Investigation and Future Directions. Cancer J 2017;23(1):68-74.

Harbour JW, Shih HA. Initial management of uveal and conjunctival melanomas. In: Atkins MB, editor. 2018. UpToDate. Available from: www-uptodate-com/contents/initial-management-of-uveal-and-conjunctivalmelanomas?search=melanoma%20uveal&source=search_result&selectedTitle=1~24&usage_type=default&display_rank=1

Shoushtari AN, Munhoz RR, Kuk D, et al. The efficacy of anti-PD-1 agents in acral and mucosal melanoma. Cancer 2016;15;122(21):3354-62.

Tyrrell H, Payne M. Combating mucosal melanomas: recent advances and future perspectives. Melanoma Manag 2018;5(3):MMT11. Available from: futuremedicine.com/doi/pdf/10.2217/mmt-2018-0003

BIBLIOGRAFÍA

1. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. Cancer 1998;83:1664.
2. Lian B, Si L, Cui C, et al. Phase II randomized trial comparing high-dose IFN-α2b with temozolomide plus cisplatin as systemic adjuvant therapy for resected mucosal melanoma. Clin Cancer Res 2013;19:4488.
3. Kim KB, Eton O, Davis DW, et al. Phase II trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma. Br J Cancer 2008;99:734.
4. Kim HK, Lee S, Kim K, et al. Efficacy of BRAF inhibitors in Asian metastatic melanoma patients: potential implications of genomic sequencing in BRAF mutated melanoma. Trasl Oncol 2016;9:557-64.
5. Postow MA, Luke JJ, Bluth MJ, et al. Ipilimumab for patients with advanced mucosal melanoma. Oncologist 2013;18:726.
6. Schaeffer T, Satzger I, Gutzmar R, et al. Clinics, prognosis and new therapeutic options in patients with mucosal melanoma: a retrospective analysis in 75 patients. Medicina 2017;96:e5753.
7. D'Angelo SP, Larkin J, Sosman JA, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Alone or in Combination With Ipilimumab in Patients With Mucosal Melanoma: A Pooled Analysis. J Clin Oncol 2017;35:226.
8. Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, et al. Mutations in GNA11 in uveal melanoma. N Engl J Med 2010;363:2191.
9. Schmittel A, Bechrakis NE, Scheilbenbogen C, et al. Prognostic factors for development of metastatic disease in ocular melanoma: 5 years follow-up of 271 patients (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2003;22:711a.
10. Carvajal RD, Piperno-Neumann S, Kapiteijn E, et al. Selumetinib in combination with dacarbazine in patients with metastatic uveal melanoma: a phase III, multicenter, randomized trial (SUMIT). J Clin Oncol 2018;36:1232-9.
11. Carvajal RD, Sosman JA, Quevedo JF, et al. Effect of selumetinib versus chemotherapy on progression-free survival in uveal melanoma: a randomized clinical trial. JAMA 2014;311:2397-405.
12. Piulats Rodríguez J, Ochoa de Olza M, Codes M, 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 [abstract]. J Clin Oncol 2014;32:9033.
13. Algazi AP, Tsai KK, Shoushtari AN, et al. Clinical outcomes in metastatic uveal melanoma treated with PD-1 and PD-L1 antibodies. Cancer 2016;122:3344.
14. Heppt HV, Amaral T, Käler K C et al. Combined immune checkpoint blockade for metastatic uveal melanoma: a retroscpective, multi-center study. J Immunother Cancer 2019;7:299.

15. Najjar YG, Navrazhim K, Ding F, et al. Ipilimumab plus nivolumab for patients with metastatic uveal melanoma: a multicentre, retrospective study. J Immunother Cancer 2020;8:e000331.
16. Pelster M, Gruschkus SK, Rasett R, et al. Phase II study of ipilimumab and nivolumab (ipi/nivo) in metastatic uveal melanoma (UM). J Clin Oncol 2019; 37(Suppl 15):9522.
17. Osella-Abate S, Ribero S, Sanlorenzo M, et al. Risk factors related to late metastases in 1,372 melanoma patients disease free more than 10 years. Int J Cancer 2015;136:2453.
18. Bedikian AY, Wei C, Detry M, et al. Predictive factors for the development of brain metastasis in advanced unresectable metastatic melanoma. Am J Clin Oncol 2011;34:603.
19. Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A, et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2016;17:976.
20. Long GV, Atkinson V, Lo S, Sandhu S, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. Lancet Oncol 2018;19(5):672-81. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30139-6. Epub2018 Mar 27.
21. McArthur GA, Maio M, Arance A, et al. Vemurafenib in Metastatic Melanoma Patients with Brain Metastases: An Open-Label, Single-Arm, Phase 2, Multicentre Study. Ann Oncol 2017;1;38(3):634-41.
22. Long GV, Trefzer U, Davies MA, et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2012;13:1087.
23. Davies MA, Saiag P, Robert C, 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.

Fundación Oncosur

www.oncosur.org

Con el patrocinio de

NOVARTIS