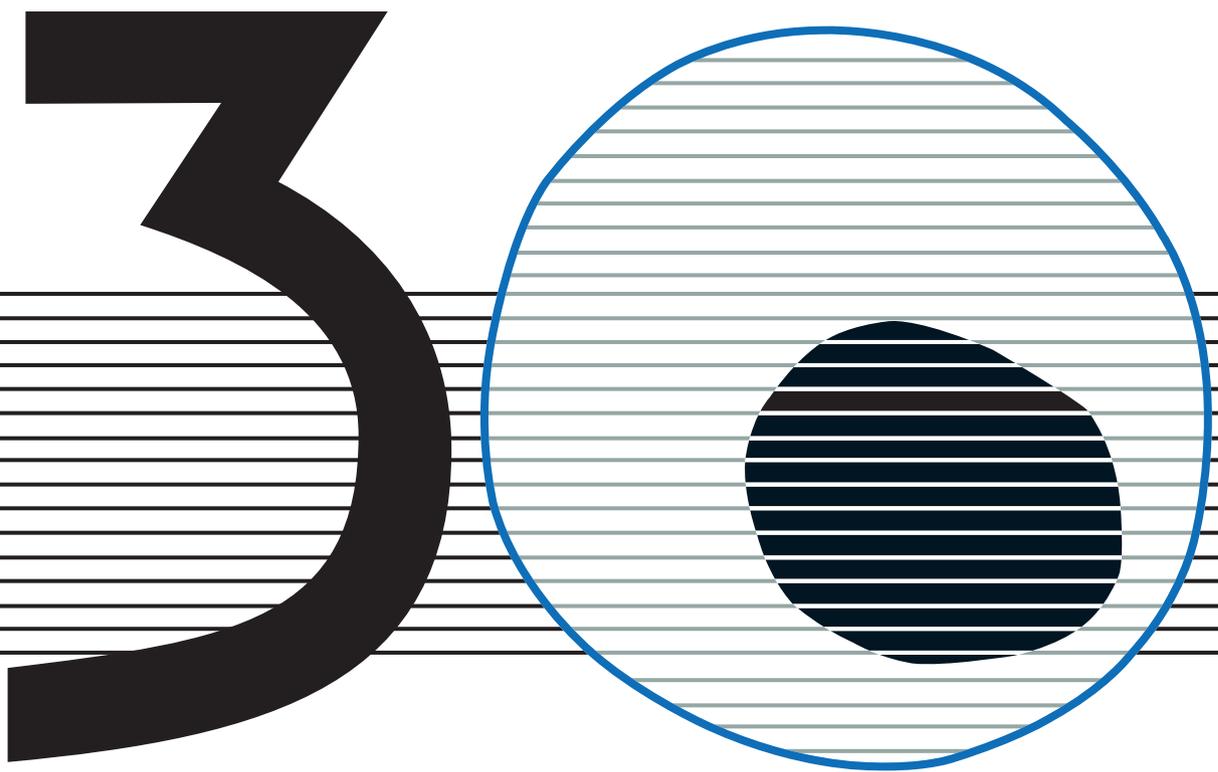


revisiones en

# CÁNCER

MELANOMA (I)

VOL. 31. NÚM. 5, 2017



A Ñ O S

revisiones en

---

# CÁNCER

## SUMARIO

**VOL. 31**

**NÚM. 5**

Epidemiología del melanoma I. Vicente Sánchez, J. Gardezabal García	183
Tratamiento quirúrgico del melanoma cutáneo S. Serrano Ortega, M.C. Serrano Falcón	189
¿Continúa teniendo algún papel interferón en adyuvancia? V. Palomar Coloma	198
Adyuvancia en melanoma BRAF mutado I. Márquez-Rodas, G. Aguado Orihuela	207
Melanoma avanzado: primera línea de tratamiento E. Espinosa	211
Patrones de respuesta a la inmunoterapia en el melanoma metastásico A. Berrocal, A. Fernández	220

revisiones en

---

# CÁNCER

## SUMMARY

**VOL. 31**

**No. 5**

Epidemiology of cutaneous melanoma I. Vicente Sánchez, J. Gardezabal García	183
Surgical treatment of cutaneous melanoma S. Serrano Ortega, M.C. Serrano Falcón	189
Does interferon continue to have an adjuvant role in the management of melanoma? V. Palomar Coloma	198
Adjuvant treatment in BRAF mutant melanoma I. Márquez-Rodas, G. Aguado Orihuela	207
Advanced melanoma: first line therapy E. Espinosa	211
Immunotherapy response patterns in metastatic melanoma A. Berrocal, A. Fernández	220

# Epidemiología del melanoma

I. VICENTE SÁNCHEZ, J. GARDEAZABAL GARCÍA

*Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo, Vizcaya*

## RESUMEN

El melanoma maligno cutáneo ocupa el 19º puesto entre los cánceres más frecuentes del mundo y el 7º en Europa, con una tasa mundial de incidencia ajustada por edad de 3 por 100.000 personas. Representa el 4% de los cánceres cutáneos, pero es responsable del 80% de las muertes por cáncer cutáneo, lo que corresponde a un 1-2% del total de las muertes por cáncer. En líneas generales los melanomas son más frecuentes en personas blancas con fototipos de piel clara, en países desarrollados y en latitudes altas. Las tendencias en la epidemiología del melanoma indican de un incremento continuo en la incidencia, que normalmente no se acompaña de una mayor mortalidad.

**PALABRAS CLAVE:** Melanoma maligno. Epidemiología.

## INTRODUCCIÓN

El melanoma maligno cutáneo ocupa el 19.º puesto entre los cánceres más frecuentes del mundo y el séptimo en Europa, con una tasa mundial de incidencia ajustada por edad de 3 por cada 100.000 personas en 2012 (último año del que se disponen datos). En 2012 se diagnosticaron 232.000 nuevos casos de melanoma, 82.000 de ellos en Europa (1).

El melanoma representa el 4% de los cánceres cutáneos, pero es responsable del 80% de las muertes por cáncer cutáneo, lo que corresponde a un 1-2% del total de las muertes por cáncer (2). Las tendencias generales en la epidemiología del melanoma informan de un incremento continuo en la incidencia, que, en líneas generales, no se ha acompañado de una mayor mortalidad.

## ABSTRACT

*Skin melanoma is reported as the 19<sup>th</sup> most common cancer worldwide and as the 7<sup>th</sup> in Europe, with estimated age-standardized incidence rates of 3 per 100,000. Melanoma represents the 4% of skin cancers, but it is responsible for the 80% of skin cancer deaths, corresponding to approximately 1-2% of all cancer deaths. In general, melanoma is a particularly common tumour in fair-skinned, white population; in developed countries and in high latitudes. The epidemiological studies show a continuous increase in melanoma incidence, which is not followed by a similar trend in mortality rates.*

**KEY WORDS:** *Cutaneous melanoma. Epidemiology.*

## INCIDENCIA

Durante las últimas cuatro décadas se ha observado una tendencia creciente en la incidencia del melanoma cutáneo en las poblaciones blancas en todo el mundo (Fig. 1). En Estados Unidos, en el periodo de 1970 a 2000 se triplicó la incidencia: desde 6 casos por cada 100.000 habitantes y año a principios de 1970, a 18 casos por cada 100.000 personas y año a principios del 2000 (3). En Europa, a pesar de partir de una incidencia más baja en comparación con Estados Unidos, se ha demostrado un ritmo creciente similar (3). El melanoma cutáneo es el cáncer cuya incidencia ha aumentado a mayor velocidad en poblaciones blancas. Desde 1990, existen algunos estudios procedentes de Europa, Canadá, Estados Unidos y Australia que muestran que este aumento de incidencia empieza a enlentecerse o estabilizarse (3).

También se han observado diferencias entre poblaciones de distinto grado de riqueza, de forma que en los países desarrollados con poblaciones blancas se advierten una tasa de incidencia alta y al alza, a diferencia de lo descrito en países subdesarrollados (3). En cifras, la incidencia en países desarrollados se estima en 9,6 por cada 100.000 y, en países subdesarrollados, en 0,8 por cada 100.000 (1). No está claro si estas diferencias son reales o atribuibles a diferencias en la fiabilidad de los registros de tumores entre los diferentes países.

La incidencia también varía entre países (Fig. 1), con las tasas más altas en Australia (34,5 casos por cada 100.000) y Nueva Zelanda (35,8), y las más bajas en Asia (0,5) (1). La incidencia en Estados Unidos se cifró en 14,3 por cada 100.000, seguido por Europa (8,6 por cada 100.000). En Europa se sitúa por detrás de Australia y Estados Unidos, pero fluctúa considerablemente entre unos países y otros, de forma que existe un gradiente norte-sur y este-oeste en este continente. Así, la incidencia es mayor en países de Europa del Norte (Suecia: 18; Noruega: 18,8; Dinamarca: 19,2; Países Bajos: 19,4), en comparación con países del sur de Europa como España (6,9) y Portugal (6,7) (1). Como excepción a esta distribución geográfica destaca Suiza, con una de las tasas más altas de incidencia en Europa (actualmente 20,3) (1). Se desconoce la causa de esta marcada variación intracontinental, si bien podría estar relacionada con el fototipo de piel (III-IV en países mediterráneos, I-II en países escandinavos) y los diferentes patrones de exposición solar, sin olvidar las discrepancias en los registros de cáncer (3) (solo 20 de 41 países europeos cuentan con registros de cáncer de buena calidad; entre otros, la carencia de datos procedentes de países del este y centro de Europa dificultan las estimaciones del global de la población europea).

La incidencia del melanoma a nivel mundial se espera que continúe en aumento hasta, al menos, las próximas dos décadas. En concreto, esta tasa se incrementa en torno a un 3-7% cada año en la mayoría de países, lo que supone una duplicación en la tasa cada 10-20 años (3).

Con respecto a España, el melanoma cutáneo se encuentra en el 15.º puesto entre los cánceres más frecuentes. En 2015 fueron diagnosticados 4.890 nuevos casos de melanoma (2.577 hombres y 2.313 en mujeres) (5). España no cuenta con un registro nacional de casos de melanoma, por lo que las estimaciones se basan en registros regionales (6). En el periodo desde 1993-1997 a 2003-2007 (Fig. 2), se observó un incremento de prácticamente el doble en la tasa de incidencia ajustada por edad (hombres: 4,7 a 7,2; mujeres: 6,4 a 7,9) (5). Este incremento resulta más llamativo si aumentamos el periodo de tiempo: en 1969-1972 la incidencia era solo de 0,2-0,3 por cada 100.000 habitantes, ascendiendo a 3-3,8 en 1992. Es decir, la tasa de incidencia de melanoma en España se ha multiplicado más de 10 veces en las últimas cinco décadas.

#### ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

La Sociedad Americana Contra El Cáncer realiza cada año una estimación acerca de la epidemiología de los cánceres que afectan a la población estadounidense, basándose en registros poblacionales de alta fiabilidad (*Cancer Statistics*: últimos datos disponibles de incidencia de 2013; y de mortalidad, de 1930 a 2014) (8).

En Estados Unidos, el melanoma se ha convertido en un problema de salud pública, afectando fundamentalmente a población blanca no-hispana. Se encuentra entre

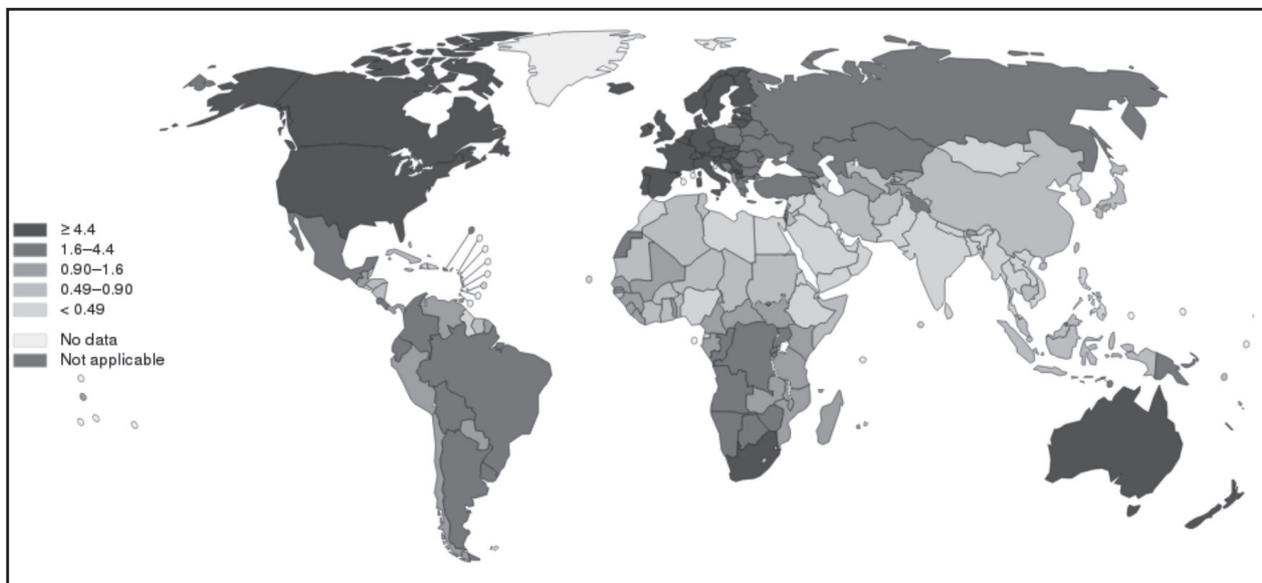


Fig. 1. Distribución mundial de las tasas de incidencia ajustada por edad de melanoma cutáneo, en ambos sexos, en 2012 (4).

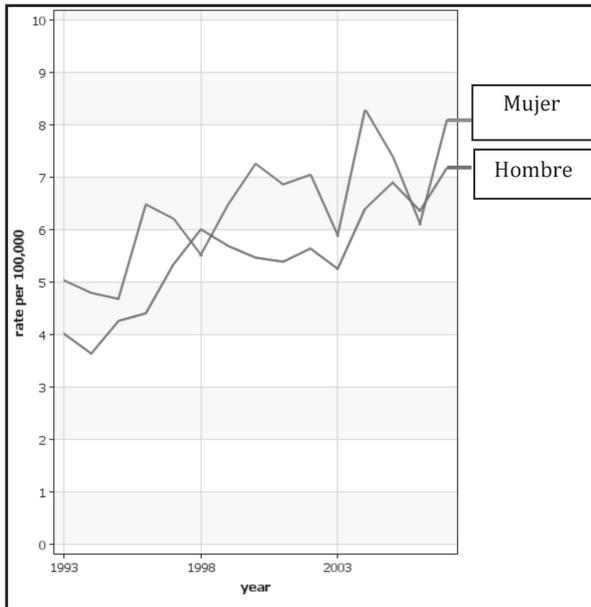


Fig. 2. Melanoma cutáneo en España. Tasa de incidencia ajustada por edad (mundo) (7).

los cánceres más frecuentes, ocupando el 5.º puesto en hombres y el 6.º en mujeres (8).

Para 2017, se prevén 87.110 casos de nuevos melanomas (52.170 en hombres, 34.940 en mujeres) y 9.730 muertes por melanoma (6.380 en hombres, 3.350 en mujeres) (8). La cifra de melanoma *in situ* se estimó en 68.480 para 2016 y 74.680 nuevos casos para 2017 (8,9). Durante el periodo de 1992 a 2004 se han descrito aumentos de la incidencia de todos los subtipos histológicos y espesor de melanomas, independientemente del nivel socioeconómico de los individuos (10).

La probabilidad de la población blanca americana de desarrollar un melanoma a lo largo de la vida es de una por cada 28 hombres y de una por cada 44 mujeres (8). En cambio, en Europa se han descrito riesgos más bajos menores: una de cada 66 personas en Reino Unido y una de cada 142 en España (1).

#### MORTALIDAD

Históricamente, las tasas de mortalidad también aumentaron ligeramente en Estados Unidos y Europa de 1970 hasta 1990. Después, desde principios de 1990 se observó un cambio en la tendencia en muchos países (10). Actualmente, a pesar de la tendencia creciente de incidencia, la mortalidad no ha seguido un curso paralelo. Las tasas de mortalidad se han mantenido estables en Australia, Estados Unidos y algunos países de Europa (10). Algunas investigaciones hablan incluso de una tendencia a la disminución en las tasas de mortalidad (3).

En la estimación para 2012, Australia y Nueva Zelanda se mantienen como los países con la tasa más alta de mortalidad, estimándose una tasa de fallecimiento ajustada para la población mundial de 4 y 4,7 por cada 100.000 habitantes, respectivamente, seguidos por América del Norte (1,9 por cada 100.000) y Europa (1,6 por cada 100.000) (1).

Existen hipótesis acerca de que la prevención, los programas de *screening* y la detección precoz nos han llevado a diagnosticar melanomas finos vinculados a un mejor pronóstico y menor mortalidad, así como la posible existencia de melanomas con un comportamiento biológico menos agresivo (10). No obstante, la tasa de melanomas gruesos se ha mantenido constante o incluso creciente, especialmente en pacientes de edad avanzada, lo que ocasiona también un impacto en la mortalidad (9).

Los registros de mortalidad de España son más fiables que los de incidencia. En 2012 se estima que 967 personas fallecieron a causa de melanoma en España, lo cual se traduce en una de las tasas más bajas de Europa y, en concreto, representa un número de personas fallecidas de 1 por cada 100.000 (1,2 en hombres, 0,9 en mujeres) (1). La tasa de mortalidad varía entre provincias, sin una distribución territorial clara, con una tendencia a la estabilización (Fig. 3).

#### FACTORES DE RIESGO

El mayor factor de riesgo en desarrollo de un melanoma surge de una compleja interacción entre factores ambientales y la predisposición genética o fenotipo de cada individuo. El exceso de radiación ultravioleta procedente de exposición solar o cabinas de bronceado incrementa el riesgo de melanoma (10). La historia de quemaduras en la infancia-adolescencia y un patrón de exposición solar intermitente se han descrito como factores de riesgo para el desarrollo de melanoma, sugiriendo que el riesgo de desarrollar melanoma en la edad adulta se adquiere principalmente en la infancia, aunque una excesiva exposición solar en adultos también supone un riesgo añadido en estos y edades avanzadas. Existen estudios realizados en Australia, Israel y Hawái que apoyan esta idea. En ellos se ha demostrado que el riesgo de desarrollar melanoma se equipara entre población nativa e inmigrantes al país en estudio, con la condición de que el sujeto en estudio migre en la infancia (3).

Últimamente se ha identificado la radiación ultravioleta de las cabinas de bronceado como otro factor etiológico en el desarrollo de estos tumores. En este sentido, el riesgo de las cabinas de bronceado es dosis-dependiente. El subgrupo poblacional más expuesto es el de las mujeres jóvenes, que en este contexto desarrollan melanomas localizados en tronco. El riesgo relativo de esta exposición artificial se ha cuantificado como de un 1,2%, que se incrementa en cada año de sesión. Globalmente se estima que un 5% de los nuevos casos de melanoma son atribuibles a las cabinas de bronceado (10).

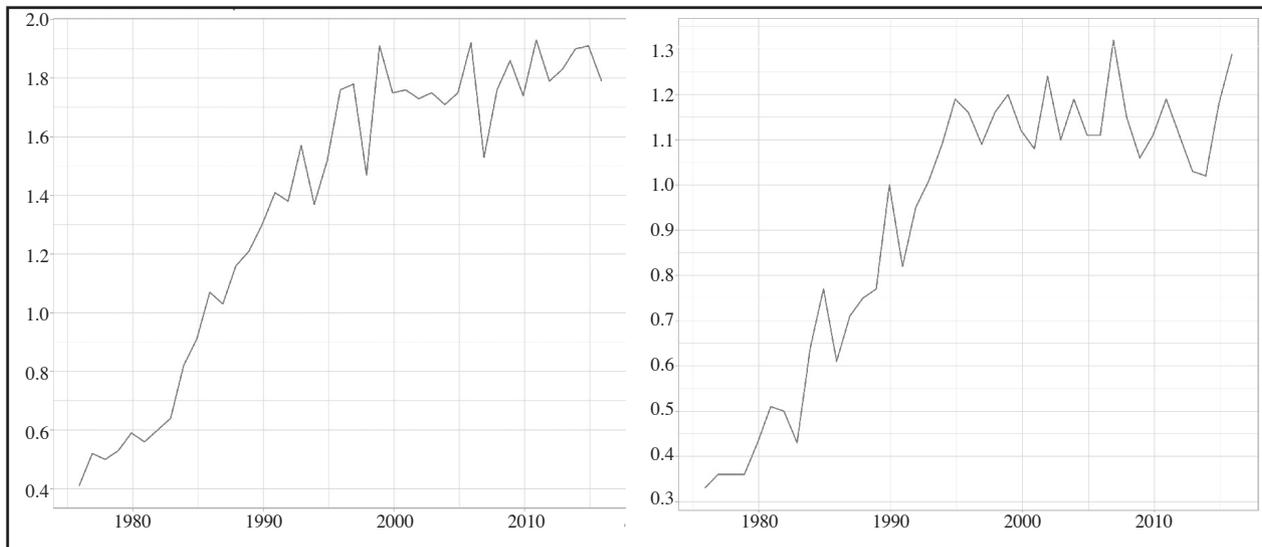


Fig. 3. Tasa de mortalidad ajustada a la población europea. Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III (11).

#### SEXO

La tasa de incidencia también varía en función del género. En países con una alta incidencia de melanoma (Australia, Estados Unidos), la preponderancia es masculina; y en los países con baja incidencia de melanoma hay una preponderancia femenina. Así, en Estados Unidos, la incidencia es aproximadamente un 60% mayor en hombres que en mujeres. La mortalidad por melanoma en Estados Unidos es más del doble (1,87, IC 95% 1,65-2,10) respecto a la mortalidad en mujeres (8), por lo que el sexo comporta un mejor pronóstico en el caso de las mujeres. De hecho, el género es un factor pronóstico comparable a otros como el espesor, la ulceración y el subtipo histológico. Se ha visto que el riesgo de progresión del melanoma es mayor en hombres que en mujeres, con una menor tendencia a desarrollar metástasis ganglionares y viscerales. Los melanomas en fase localizada en mujeres tienen menor capacidad de metastatizar y, por tanto, el pronóstico y supervivencia se ven influenciados por el género (12). La forma en que el género influye en el curso del melanoma resulta aún desconocida, si bien se sabe que los factores hormonales no parecen afectar (10).

En Europa hay discrepancia entre las diferentes regiones: en los países del norte y oeste europeo existe preponderancia femenina; mientras que, en los países del sur, centro y este de Europa, el melanoma predomina en hombres (por ejemplo: República Checa, Finlandia y Eslovaquia) (10). No obstante, a pesar de que la incidencia en países del norte de Europa es mayor en mujeres, se ha observado un notable incremento en la incidencia en hombres en el periodo de 1990 a 2008 (2).

#### EDAD

Desde 1990, algunos estudios de poblaciones de Australia, Nueva Zelanda, Estados Unidos y Europa Occidental describen una estabilización en la tasa de incidencia en personas jóvenes. Por otro lado, en personas mayores de 60 años, especialmente en hombres, se ha observado un aumento notable en la incidencia de melanoma (10).

El incremento en la tasa de incidencia parece estar empezando a disminuir en mujeres jóvenes en Australia y del norte de Europa (13), lo cual puede ser consecuencia de la implantación de campañas a nivel poblacional para reducir la exposición solar y promocionar hábitos más saludables. Del mismo modo, en Europa, la incidencia del melanoma en la población joven (25-49 años) de Noruega y Suecia parece haberse estabilizado durante el periodo de 1990 a 2006. Para el grupo de edad de 25-49 años (ambos sexos), persiste una tendencia creciente en la incidencia en la mayor parte de países de Europa (13).

Comparativamente, en Estados Unidos la incidencia de melanoma en el subgrupo de mujeres jóvenes ha experimentado un alarmante crecimiento durante las últimas tres décadas con respecto a la incidencia de hombres jóvenes (tasa en mujeres: de 8,1 en 1975 a 17,4 en 2008; tasa en hombres: de 8,3 a 12,5 en el mismo periodo) (10). Se discute si estas diferentes tendencias pueden ser resultado de cambios en la exposición a radiación ultravioleta y una mejor concienciación, que esté generando una prevención primaria efectiva en el subgrupo de edades jóvenes de algunas poblaciones.

En diferentes zonas geográficas se ha observado la misma tendencia para el subgrupo de hombres de edad avanzada: en ellos la incidencia es creciente, con una mortalidad que aumenta en paralelo (10). Para el periodo de 1990-2006, en Europa, la incidencia de melanoma en

personas mayores de 50 años ha seguido aumentando, y se ha observado una tendencia alarmante en el melanoma en edades avanzadas (> 70 años), cuya tasa de incidencia es la que más ha aumentado (2). A menudo se diagnostican melanomas de mayor espesor en estadios avanzados o de subtipo nodular, abocando a un peor pronóstico. Por ello, se ha propuesto que el melanoma en ancianos puede tener un comportamiento biológico diferente o tener una evolución distinta por presentarse ante un sistema inmune debilitado.

#### LOCALIZACIÓN ANATÓMICA

La localización anatómica varía en función del sexo. En hombres, los tumores se localizan en tronco; en mujeres, el lugar más común son las extremidades inferiores (especialmente piernas), seguido por el tronco. Para los melanomas localizados en cabeza, cuello y extremidades superiores no se han descrito diferencias entre sexos (3).

La incidencia de los melanomas de tronco y extremidades inferiores decrece en los pacientes de edad avanzada, a diferencia de los melanomas localizados en cabeza y cuello. Casi un 80% de los melanomas en mayores de 80 años aparecen en esta región anatómica (3). Estos melanomas de cabeza y cuello se relacionan con la fotoexposición crónica continua, mientras que los melanomas del tronco se asocian a exposición solar intermitente, lo que sugiere posibles patogénesis diferentes.

#### FACTORES INDIVIDUALES

Entre los factores individuales que predisponen a desarrollar melanoma se incluyen: fototipos claros (I/II) con escasa capacidad de bronceado, múltiples nevus melanocíticos, nevus clínicamente atípicos o displásicos, y la presencia de pecas (10). Otros factores clásicamente descritos son la historia de melanoma familiar, antecedentes personales de cáncer cutáneo no melanoma y estados de inmunosupresión (relacionado con trasplante de órgano sólido, enfermedades linfoproliferativas y pacientes con sida). Además de estos factores bien conocidos, se han descrito otros cuya relación casual resulta por el momento desconocida. Por ejemplo, el consumo crónico de analgésicos no esteroideos (incluida la aspirina) se ha descrito como un factor protector, a diferencia de la enfermedad de Parkinson, la cual genera un riesgo que multiplica por siete el riesgo de tener melanoma (10).

En las personas con antecedentes familiares de melanoma, se ha detectado una probabilidad del doble de desarrollar melanoma respecto a la población general. En un 30-40% de estos pacientes se han detectado mutaciones en dos genes de alta penetrancia relacionados con el ciclo celular: CDKN2A y CDK4 (10).

#### MUTACIONES MOLECULARES

En estudios moleculares acerca de las mutaciones en melanoma se ha descrito la existencia de varias vías en la patogénesis, apoyando la hipótesis de que el melanoma es una enfermedad clínica y molecularmente heterogénea. De esta forma, las mutaciones en BRAF (detectadas en aproximadamente la mitad de melanomas) se han vinculado a zonas de exposición ultravioleta intermitente y en pacientes que han recibido altas dosis de esta radiación en la infancia y adolescencia. En cambio, las mutaciones en c-Kit y amplificaciones en el gen de la ciclina-D se detectan más frecuentemente en casos de melanoma acral y de mucosas (10).

El 80% de melanomas se desarrollan en regiones de exposición solar intermitente. En los melanomas en tronco se ha observado mayor prevalencia de este patrón de exposición solar, asociado a pacientes con múltiples nevus o nevus atípicos. El número de nevus melanocíticos se ha relacionado de una forma directamente proporcional al riesgo de melanoma (10). La mayoría de nevus melanocíticos muestran mutaciones en BRAF: esta mutación parece resultar clave en la patogénesis inicial de las neoplasias melanocíticas, aunque por sí sola no es suficiente. Por tanto, el número de melanocitos puede orientar al estado mutacional del global de las lesiones pigmentadas de la piel de un individuo.

#### ESPESOR

Se piensa que la creciente incidencia en melanoma en Europa puede ser en parte atribuida a un mayor diagnóstico de melanomas finos en los últimos años. Pero desafortunadamente, en la mayor parte de los registros de cáncer no se detalla el estadio de la enfermedad o no existe uniformidad en el estadiaje (espesor, TNM, nivel de Clark), por lo que serían necesarios mejores datos para generar una impresión real de la distribución geográfica del melanoma.

#### PREVALENCIA

La divergencia entre incidencia y mortalidad provoca un aumento de la prevalencia, generando una cantidad creciente de supervivientes a melanoma, de forma especialmente significativa en América del Norte y Europa (2,14) (Fig. 4). El incremento del número de pacientes con melanoma se traduce en un mayor peso de este tumor en los sistemas sanitarios y en la salud pública.

Así, por ejemplo, en Europa, la tasa de supervivencia a 5 años para pacientes diagnosticados entre 1999 y 2007 fue del 83%. De forma similar, en España, se observa una alta tasa de supervivencia a 5 años en comparación con la de otros cánceres: se calcula de un 84,6% (IC 83-86,2) para ambos sexos, con diferencias en el pronóstico según el género (78,2% en varones, 88,7% en mujeres) (6,14).

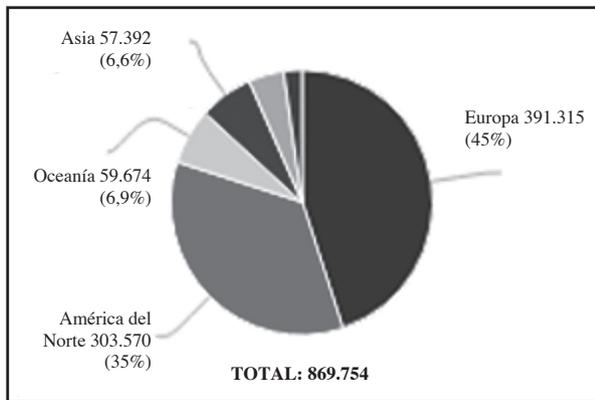


Fig. 4. Número de casos prevalentes estimados (5 años), en ambos sexos, de melanoma cutáneo, en 2012 (15).

La tasa de supervivencia a 5 años está mejorando de forma global. Se cree que puede estar en relación con un mayor diagnóstico de melanoma *in situ* y melanomas finos, y se espera que continúe mejorando.

#### CORRESPONDENCIA:

Jesús Gardeazabal García  
 Servicio de Dermatología  
 Hospital Universitario de Cruces  
 Plaza de Cruces, s/n  
 48903 Barakaldo, Vizcaya  
 e-mail: JESUS.GARDEAZABALGARCIA@osakidetza.eus

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):E359-86. [Último acceso el 30/11/17].
2. Arnold M, Holterhues C, Hollestein LM, Coebergh JW, Nijsten T, Pukkala E, et al. Trends in incidence and predictions of cutaneous melanoma across Europe up to 2015. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28(9):1170-1178.
3. Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol* 2009;27(1):3-9.
4. Estimated age-standardized rates (World) of incident cases, both sexes, melanoma of skin, worldwide in 2012. IARC: OMS; [último acceso el 18/11/17]. Accesible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
5. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Rojas D, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol* 2017;19(7):799-825.
6. Chirlaque MD, Salmerón D, Galceran J, Ameijide A, Mateos A, Torrella A, et al. Cancer survival in adult patients in Spain. Results from nine population-based cancer registries. *Clin Transl Oncol* 2017:1-11.
7. Tasa de incidencia ajustada por edad (mundo) en España (7 registros). International Agency for Research on Cancer (IARC). [Último acceso el 16/11/2017].
8. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67(1):7-30.
9. Glazer AM, Winkelmann RR, Farberg AS, Rigel DS. Analysis of Trends in US Melanoma Incidence and Mortality. *JAMA Dermatology* 2017;153(2):225.
10. Nikolaou V, Stratigos AJ. Emerging trends in the epidemiology of melanoma. *Br J Dermatol* 2014;170(1):11-19.
11. Instituto Nacional de Estadística (INE). Estadística de Defunciones. [Último acceso el 30/11/17].
12. Joosse A, De Vries E, Eckel R, Nijsten T, Eggermont AM, Hölzel D, et al. Gender differences in melanoma survival: Female patients have a decreased risk of metastasis. *J Invest Dermatol* 2011;131(3):719-726.
13. Barbaric J, Sekerija M, Agius D, Coza D, Dimitrova N, Demetriou A, et al. Disparities in melanoma incidence and mortality in South-Eastern Europe: Increasing incidence and divergent mortality patterns. Is progress around the corner? *Eur J Cancer* 2016;55:47-55.
14. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer* 2013;132(5):1133-45.
15. Estimated number of prevalence cases (5-years), both sexes, melanoma of skin, worldwide in 2012. IARC: OMS; [Último acceso el 18/11/17].

# Surgical treatment of cutaneous melanoma

S. SERRANO ORTEGA<sup>1</sup>, M.C. SERRANO FALCÓN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Catedrático de Dermatología. Profesor Emérito. Universidad de Granada. Granada.* <sup>2</sup>*Servicio de Dermatología Médico Quirúrgica. Hospital Inmaculada. Granada*

## RESUMEN

La cirugía del melanoma cutáneo es el tratamiento de primer orden con una eficacia directamente proporcional a la progresión de la enfermedad y curaciones variables del 90% en el estadio I, a solo del 5% en el estadio IV.

En la actualidad, está perfectamente regulada e incluye el tratamiento del tumor primitivo, de las áreas ganglionares y de la enfermedad generalizada.

El tumor primitivo se extirpa con un margen alrededor del tumor de un centímetro, cuando el espesor de Breslow es igual o menor a 1 mm, y de 2 cuando es mayor.

El tratamiento de las áreas ganglionares es diferente si hay ganglios palpables o no. En el primer caso, después de confirmar la naturaleza metastásica de los ganglios, realizamos linfadenectomía radical y, cuando no se palpan ganglios, se hace la biopsia selectiva del ganglio centinela con unas indicaciones y técnica perfectamente reguladas. Cuando el ganglio centinela es positivo, hacemos linfadenectomía del área ganglionar, de la que solo se benefician aquellos pacientes con más ganglios invadidos. La linfadenectomía inmediata después de ganglio centinela positivo o la que se realiza solo si aparece recidiva ganglionar no muestran diferencias en cuanto a la supervivencia.

En estadio IV, la cirugía puede ser útil en metástasis únicas y, cuando no es posible la extirpación completa, puede realizarse cirugía citoreductiva para facilitar otros tratamientos oncológicos.

**PALABRAS CLAVE:** Melanoma cutáneo. Tratamiento quirúrgico.

## INTRODUCCIÓN

El melanoma cutáneo (MC) es un tumor maligno de los melanocitos de la piel con una incidencia y mortali-

## ABSTRACT

*Cutaneous melanoma surgery is the first-order treatment with efficiency. This is directly proportional to the progression of the disease and variable cures of 90% in stage I, and only 5% in stage IV.*

*At present, cutaneous melanoma surgery is perfectly regulated and includes the treatment of the primitive tumor, treatment of the nodes areas and treatment of the generalized disease when it occurs.*

*The primitive tumor is excised with a margin around the tumor of one centimeter when Breslow is equal to or less than 1 mm and 2 cm when it is greater.*

*The treatment of the nodes areas is different if there are palpable nodes. In the first case, after confirming the metastatic nature of the lymphatic nodes, a lymphadenectomy is indicated, and in the second case, a selective biopsy of the sentinel node is indicated instead. The indications and techniques are perfectly regulated. When the sentinel node is positive, the second step is to perform a lymphadenectomy of the lymph node area, which only benefits those patients with more lymph nodes affected.*

*Recently, it has been observed that there are no differences in survival to carry out an immediate lymphadenectomy after sentinel node positive or to perform it alone if there is lymph node recurrence. In stage IV, surgery may be useful in single metastases. Also, when complete excision is not possible, cytoreductive surgery can be performed to facilitate other oncological treatments.*

**KEY WORDS:** *Cutaneous melanoma. Cutaneous melanoma surgery.*

dad cada vez más elevadas. En el volumen X del CI5 (1) encontramos una incidencia en varones españoles que oscila entre  $7,3 \times 10^5$  en el registro de Granada y  $3,6$  en el de Ciudad Real. En las mujeres, la tasa de inciden-

cia mayor la encontramos en el registro de Granada, de  $8,9 \times 10^5$ , y la menor de 3,7 en Cuenca. La mortalidad estimada en España, calculada con el programa Globocam, 2012 de la International Agency for Research on Cancer (IARC) (2) fue de 967 personas (527 hombres y 440 mujeres), las cuales si no se modifican las condiciones actuales de prevención primaria y secundaria llegarán a 1.404 (785 hombres y 619 mujeres) en el año 2035.

La historia natural del MC comprende el crecimiento local invasivo en superficie y profundidad, la propagación por vía linfática a los ganglios regionales y la diseminación de la enfermedad por vía hemática. En general, la eficacia de los tratamientos disminuye a medida que progresa la enfermedad. La American Joint Committee on Cancer (AJCC) clasifica la evolución del MC en cuatro etapas, basándose en cinco factores de pronóstico: a) el espesor de Breslow, b) la presencia o ausencia de ulceración, c) el número de mitosis por  $\text{mm}^2$ , d) la invasión o no de los ganglios linfáticos regionales y e) la presencia o ausencia de metástasis viscerales con o sin elevación de las cifras séricas de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH) (3). De todas las opciones terapéuticas de las que disponemos actualmente, la cirugía es la que ha demostrado mayor eficacia, que llega hasta el 100% de los casos de MC *in situ* y disminuye a medida que avanza la enfermedad.

La cirugía del MC incluye el tratamiento quirúrgico del tumor primitivo, el de las áreas ganglionares y de la enfermedad metastásica.

En la mayoría de los países existen unas Guías de Consenso, elaboradas por expertos, de gran utilidad para planificar el tratamiento. En Europa la de la ESMO (European Society for Medical Oncology) (4); en EE.UU, la guía del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (5); en Australia, Australian Cancer Network (ACN) and New Zealand Guidelines Group (6); y en Canadá de la CCO (Cancer Care Ontario) (7) y CMA (Canadian Medical Association) (8); y en España, muchas comunidades autónomas han elaborado sus propias guías, entre las que destacamos la de la Comunidad Valenciana (9).

#### TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL TUMOR PRIMITIVO

Consiste en la extirpación completa del tumor con márgenes libres. Incluye la biopsia previa, la definición de los márgenes en superficie y en profundidad.

#### BIOPSIA

El diagnóstico de sospecha de MC lo establecemos por la clínica y la dermoscopia del tumor, pero antes de planificar la intervención quirúrgica es preciso confirmarlo y obtener los criterios de histopronóstico (espesor

de Breslow, presencia/ausencia de ulceración y número de mitosis por  $\text{mm}^2$ ), para poder estadificar el tumor de acuerdo con la AJCC (3).

Para ello es necesario hacer una biopsia. Podemos hacer:

- *Biopsia escisional*. Consiste en la extirpación de todo el tumor con un margen variable de 1 a 3 mm en la superficie y hasta tejido celular subcutáneo en profundidad. Está indicada en tumores pequeños, de menos de 2 cm, localizados en zonas donde sea posible el cierre por aproximación de bordes. No es aconsejable modificar con colgajos, injertos o grandes escisiones el drenaje linfático de la zona para evitar falsos negativos si realizamos la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) (8). La biopsia escisional nos permite el estudio histológico de todo el tumor y obtener los criterios de histopronóstico.
- *Biopsia incisional*. Consiste en tomar una muestra del tumor, normalmente con un *punch* de 3 a 4 mm. Está indicada en tumores de mayor tamaño o en los localizados en zonas como la cara, cuero cabelludo, pabellones auriculares, palmas de las manos, plantas de los pies y aparato ungueal, donde no es posible el cierre directo del defecto después de biopsia escisional. Este tipo de biopsia no implica ningún efecto perjudicial en la supervivencia del paciente ni en la evolución de la enfermedad (10). Con ella solo confirmamos el diagnóstico clínico, pero no obtenemos los factores de histopronóstico. La dermoscopia es de gran utilidad para seleccionar la zona a biopsiar (Fig. 1).
- Otras formas de biopsia, como la biopsia por afeitado (*shave biopsy*), en algunos tumores pequeños puede ser una buena alternativa (11). Con los datos obtenidos estadiamos el tumor primitivo (3) y planificamos el tratamiento.

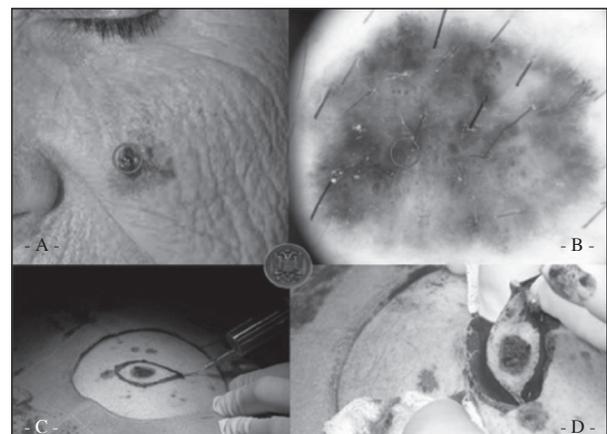


Fig. 1. Biopsia incisional guiada por dermoscopia (A y B). Biopsia escisional (C y D).

## MÁRGENES EN SUPERFICIE

Los márgenes recomendados para extirpar correctamente el MC históricamente han ido de menos a más y luego, de más a menos. En 1907, William Hanley (12) propuso que una pulgada (2,54 cm) alrededor del tumor era un margen suficiente. Luego, en los años 70, ampliamos el margen hasta 5 cm (13,14), para en los años siguientes volver a disminuirlo (15). En la actualidad, los márgenes de extirpación están bien definidos en las distintas guías, de acuerdo con el espesor de Breslow:

- *Tis* (melanoma *in situ*): es suficiente extirpar con 0,5 cm de margen en superficie que puede ampliarse hasta 1 cm. En casos de lentigo maligno de gran extensión y/o cirugía contraindicada, puede hacerse radioterapia o tratamiento con imiquimod (16).
- *Melanomas delgados* (Breslow < 1 mm): extirpación con 1 cm de margen.
- *Melanomas de espesor intermedio* (Breslow de 1-4 mm): extirpación con 2 cm de margen.
- *Melanomas gruesos* (Breslow > 4 mm): extirpación con 2 cm. Márgenes superiores no mejoran el pronóstico (Fig. 2).
- Evidentemente, esta regla también tiene sus excepciones:
  - En el lentigo maligno (LM), melanoma *in situ*, y en el lentigo maligno melanoma (LMM), melanoma con fase de crecimiento vertical, muchas veces el margen de 0,5 cm o el correspondiente a su espesor es insuficiente y en otras no puede aplicarse por su especial localización en la cara (17). Una alternativa es la cirugía de Mohs. El Mohs clásico (estudio de cortes en fresco por congelación) tiene unos índices altos de falsos positivos y falsos negativos (18), por lo que preferimos el Mohs diferido, con estudio de los cortes incluidos en parafina que permite disminuir errores (19). Esta técnica, en general, tiene el inconveniente de que tenemos al paciente durante unos días con la herida abierta, mientras nos llega el informe

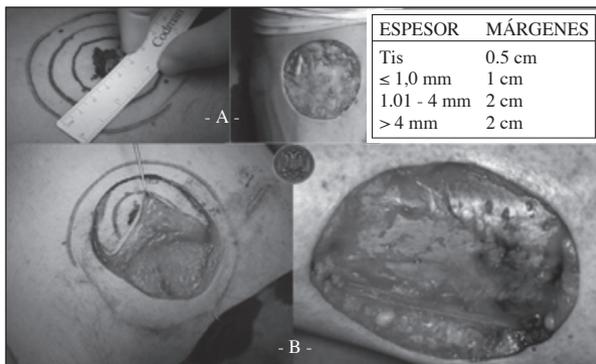


Fig. 2. Márgenes en superficie (A) y en profundidad (B).

del patólogo, ya que muchas veces es necesaria nueva intervención para ampliar márgenes hasta obtener bordes libres. Una buena alternativa que evita este inconveniente es la técnica *spaghetti* o del *collarete*, que consiste en que después de marcar los bordes visibles del tumor, se extirpa por fuera una banda estrecha (“el *spaghetti*”) de piel aparentemente sana alrededor del tumor y se sutura sin extirpar el tumor primario. Esta “cintilla” de piel se envía al laboratorio para su estudio. El mismo procedimiento se repite las veces que sea preciso hasta obtener márgenes libres, momento en el que se extirpa todo el tumor y se reconstruye el defecto (18,20).

- En los melanomas lentiginosos acrales (MLA), su especial localización condiciona la extirpación. Desde antiguo, la tendencia era realizar siempre extirpaciones radicales (21), aunque las alteraciones cosméticas y funcionales que produce la amputación cambiaron la tendencia hacia una cirugía más funcional (22), sin que se modifique la supervivencia cuando se realiza amputación o extirpación amplia (23). En los melanomas de palmas de las manos y plantas de los pies, la extirpación completa aplicando los márgenes de acuerdo con el espesor consigue una supervivencia similar a la amputación (23). En los melanomas subungueales sí es precisa la amputación (24).

Independientemente de la técnica que se siga y los márgenes que se apliquen, es imprescindible que, en el informe anatomopatológico, los márgenes estén libres de tumor. Si estuviesen invadidos, es necesario reintervenir hasta conseguir márgenes libres (25).

## MÁRGENES EN PROFUNDIDAD

No existe consenso ni recomendaciones especiales en las guías. Nosotros respetamos siempre la fascia muscular (26). En un estudio retrospectivo que incluye 964 pacientes con melanomas de espesor  $\geq 1$  mm localizados en el tronco o las extremidades y con un seguimiento durante un periodo de 29 años, llegan a la conclusión que la inclusión de la fascia del músculo subyacente en el bloque de extirpación aumenta el riesgo en 2,5 veces de recidiva ganglionar, y que no se asocia ni a recidiva local ni influye en la supervivencia total (27) (Fig. 2).

## TRATAMIENTO DE LAS RECIDIVAS LOCALES

Cuando se produce una recidiva local, casi siempre relacionada con una extirpación insuficiente (28,29), la extirpamos como si se tratase de un tumor primitivo, con el margen correspondiente a su Breslow.

## TRATAMIENTO DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES

Para clasificar adecuadamente la enfermedad de acuerdo con la AJCC, es preciso conocer el estado de los ganglios linfáticos regionales (3).

Se nos pueden plantear dos posibilidades:

- Pacientes con ganglios palpables.
- Pacientes con ganglios no palpables.

### PACIENTES CON GANGLIOS PALPABLES

Siempre que un paciente tenga ganglios palpables en el área de drenaje linfático del tumor, estos son clínicamente sospechosos, aunque puedan estar o no invadidos. Para resolver la duda podemos hacer:

- *Ecografía*: es una técnica no invasiva, económica y de alta rentabilidad para sospechar la naturaleza metastásica de las adenopatías. En general, los ganglios metastásicos presentan un aumento de la vascularización perinodal, pérdida de la forma redondeada, pérdida de ecos en la zona hilar y ensanchamiento del espacio subcapsular (29).
- *PAAF (punción aspiración con aguja fina)*: la PAAF guiada por ecografía tiene una sensibilidad y especificidad muy elevadas (30) y es de gran utilidad para el diagnóstico de metástasis de melanoma (31). De todas formas, cuando es positiva, afirma pero cuando es negativa no niega y persiste la duda.
- *Biopsia ganglionar*: cuando a pesar de las pruebas anteriores la duda persiste, es necesaria la confirmación histológica mediante una biopsia del ganglio que permita su estudio completo.

Siempre que demostramos la invasión ganglionar, es necesario realizar una linfadenectomía terapéutica (Fig. 3).

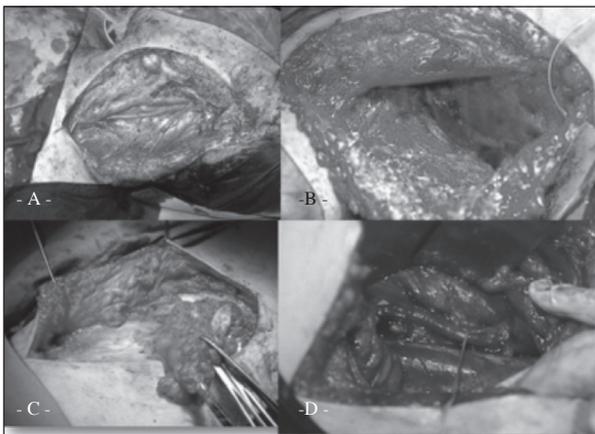


Fig. 3. Linfadenectomía cervical (A), axilar (B), inguinal superficial (C) e inguinal profunda (D).

### PACIENTES CON GANGLIOS CLÍNICAMENTE NEGATIVOS

La palpación y ecografía de las áreas de drenaje linfático son negativas. Conocer si la enfermedad se ha extendido a los ganglios linfáticos nos permite clasificar al paciente y, si los ganglios están invadidos, planificar el tratamiento a seguir: linfadenectomía, terapia adyuvante u observación.

Para conocer el estado de los ganglios podemos hacer:

- *Linfadenectomía electiva*. La disección ganglionar electiva, en ausencia de ganglios palpables, solo beneficia a los pacientes que tienen los ganglios invadidos, los demás sufrirán innecesariamente la morbilidad asociada a la intervención (32). Snow, a final del siglo XIX (33), incorporó la linfadenectomía regional en la cirugía del MC, basándose en la teoría de que los ganglios linfáticos funcionaban como una “trampa” en la propagación de la enfermedad. Años después, Handley estableció la importancia de la extirpación del tumor primitivo combinado con la disección de los ganglios linfáticos regionales (12). Estudios aleatorizados para comparar los resultados de la linfadenectomía electiva, en ausencia de ganglios palpables, con la disección con ganglios palpable (linfadenectomía terapéutica), no encontraron diferencias en cuanto a la supervivencia global (34-36).
- *Biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC)*. La introducción de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) por Morton en 1992 (37) ha cambiado la cirugía del MC. El ganglio centinela (GC) es el primer ganglio que recibe el drenaje linfático de la zona donde se localiza el MC. En la actualidad, la BSGC se considera como un procedimiento estándar en todas las guías (4-9).

En el MC, al igual que en otros tumores sólidos, las metástasis ganglionares se producen de una forma ordenada. La primera “parada” sería en el GC y luego, si la enfermedad progresa, ocurrirá una invasión secuencial de los demás ganglios de la cadena (38). La BSGC es una técnica mínimamente invasiva que hoy está perfectamente reglada: primero se inyecta el radiotrazador, con o sin azul de isosulfán, alrededor del tumor o de la cicatriz de biopsia escisional. Luego hacemos el mapeo de la zona ganglionar para localizar el GC. Ya en quirófano, realizamos la exéresis radioguiada del GC con una sonda gamma portátil y, en el laboratorio de anatomía patológica, se estudia para comprobar si existe o no invasión metastásica del ganglio (39,40).

Existen otras alternativas a la técnica clásica, como el uso de una gammacámara portátil para localizar el GC en sitios de difícil drenaje como la cabeza (41) o el empleo de verde de indocianina como marcador que se demuestra con fluorescencia con infrarrojo cercano (42).

La BSGC es más sensible para demostrar micro-metástasis que la disección ganglionar adyuvante (43), y se considera que cuanto mayor sea la carga tumoral en el GC (44) y el número de ganglios centinelas invadidos (45), peor es el pronóstico y más probabilidades tenemos de encontrar otros ganglios afectados cuando se realiza la linfadenectomía.

Las indicaciones para realizar la BSGC se basan fundamentalmente en el espesor de Breslow, que es el predictor más importante del estado del GC (5). La indicación clásica de la BSGC son los melanomas de espesor entre 1 y 4 mm, ya que en los de menos de 1 mm las posibilidades de extensión de la enfermedad a los ganglios linfáticos son bajas, y en los de más de 4 mm las posibilidades de otras metástasis, cutáneas o viscerales, son muy altas. En los MC de menos de 0,75 mm de espesor, el riesgo de GC+ es de 2,7% y aumenta hasta el 6,2% cuando el espesor es de 0,75 a 1 mm (46). En los MC de > 4 mm el riesgo de GC+ es del 40% (47).

Las guías de Canadá (48) y ESMO (4) recomiendan ofrecer la BSGC a los pacientes con MC de espesor igual o mayor a 1 mm y en todos aquellos que tengan otros signos de alto riesgo como ulceración, mitosis  $\geq 1$  por  $\text{mm}^2$  o pacientes jóvenes. Las guías americana y australiana (NCCN y ACN) recomiendan ofrecer la BSGC a los pacientes con MC de > 0,75 mm. En los MC > 4 mm, con diagnóstico de extensión negativo, la BSGC nos proporciona datos pronósticos y terapéuticos para controlar la enfermedad locorregional.

Las probabilidades de que el GC sea positivo podemos conocerlas mediante el uso de nomogramas. Entre los más empleados está el del MSKCC (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*) (49). Nosotros diseñamos un modelo predictivo del estado del GC en el que los parámetros a incluir fueron obtenidos mediante un modelo matemático con 458 pacientes, 86 (18,78%) con GC positivo y 373 (81,45%) negativo. Este modelo lo validamos con el MSKCC (50). Desde su introducción, la BSGC ha generado muchas controversias (51). El *Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial* (MSLT-I) (52) se inició en 1994 para comprobar si los pacientes con GC positivo demostrado mediante la BSGC, a los que después se les practicó linfadenectomía, tenían la misma evolución que aquellos otros sometidos a observación y a los que se les practicó linfadenectomía solo si aparecieron metástasis ganglionares. En los resultados de este estudio, publicados en 2014, llegan a la conclusión de que la estadificación del MC basada en la BSGC en los melanomas de espesor intermedio o grueso proporciona una información pronóstica importante e identifica a los pacientes con metástasis ganglionares que se benefician de linfadenectomía completa inmediata. En melanomas

de espesor intermedio (1,2 a 3,5 mm), la BSGC y posterior linfadenectomía, si el GC es positivo u observación si es negativo, prolonga el tiempo libre de enfermedad en todos los pacientes y aumenta el tiempo libre de enfermedad en los pacientes con metástasis ganglionar. No encontraron diferencias significativas en la supervivencia a los diez años tanto en los pacientes con MC de espesor intermedio (1,2 a 3,5 mm) como en los que tenían un MC grueso. Las tasas de supervivencia libre de enfermedad a los diez años fueron significativamente más altas en el grupo de BSGC que en el grupo de observación, tanto en los melanomas gruesos como en los de espesor intermedio. Los pacientes del grupo BSGC que tuvieron el GC positivo presentaron peores resultados en la supervivencia que en los que el GC estaba libre de tumor. En los enfermos con MC de espesor intermedio, la tasa de supervivencia a los 10 años fue de  $62,1 \pm 4,8\%$  en los que tuvieron el GC invadido, y de  $85,1 \pm 1,5\%$  en los que tenían el GC libre. Algo parecido comprobaron en los pacientes con MC gruesos, con unas tasas de  $48,0 \pm 7,0\%$  y  $64,6 \pm 4,9\%$ , respectivamente (52).

En los pacientes con GC positivo, realizamos una linfadenectomía (terapéutica) que nos servirá para clasificar adecuadamente la enfermedad (N) y de la que, evidentemente, se beneficiarán todos aquellos pacientes que tengan otros ganglios positivos, situación que sucede entre el 7 y el 33% de los casos (53).

En todas las guías, la recomendación general es realizar linfadenectomía cuando encontramos GC+. Pero ¿esto reporta algún beneficio para el paciente? En el estudio multicéntrico MSLT-2, se establecen dos grupos de pacientes con GC+: a un grupo se le realizó linfadenectomía después de GC+; y al otro observación, realizando linfadenectomía solo si aparecía recidiva ganglionar. No encontraron diferencias entre ambos grupos respecto a la supervivencia específica; el tiempo libre de enfermedad fue ligeramente mayor en el grupo observación; en el 11,5% de casos identificaron metástasis en otros ganglios distintos al GC que fue un factor de riesgo (OR = 1,87), independiente para posterior recidiva de la enfermedad (54).

Para conocer el riesgo de otros ganglios invadidos es de utilidad el N-SNORE (55), que se calcula sumando cinco parámetros (Tabla I).

*En la actualidad, la BSGC es el procedimiento más preciso para clasificar los pacientes con MC y, además, tiene valor pronóstico en tumores de espesor intermedio (pT2 y pT3) y gruesos (pT4). Debe realizarse en pacientes con tumores de > 0,75 con factores pronósticos adversos, en todos MC de espesor intermedio y en los de > 4 mm en ausencia de otras metástasis.*

*La disección ganglionar inmediata después de GC+ no mejora la supervivencia específica y aumenta ligeramente el tiempo libre de enfermedad.*

- *Linfadenectomía* (Fig. 3). En los MC, en estadio III debe hacerse una linfadenectomía por equipos quirúrgicos bien entrenados en la técnica. La disección ganglionar debe incluir todos los niveles (disección radical) de ganglios linfáticos del área ganglionar afectada, si bien algunos recomiendan, en caso de micrometástasis en el ganglio centinela, realizar disecciones parciales que incluyen el nivel donde se localizaba el GC (56).
  - La *disección axilar* debe ser completa incluyendo los niveles I, II y III.
  - La *disección cervical* debe incluir los cinco niveles, y se extiende desde el borde inferior de la mandíbula hasta la clavícula y desde el borde lateral del hioides hasta el borde anterior del trapecio por detrás. La *disección radical modificada*, la que hacemos habitualmente, incluye todos los niveles ganglionares pero preserva estructuras como el músculo esternocleidomastoideo y el nervio espinal accesorio, que se incluyen en la forma anterior.
  - En la *disección inguinal*, dependiendo de la carga tumoral, podemos seguir dos técnicas. La *linfadenectomía superficial*, que incluye todo el contenido del triángulo de Scarpa, disecando el paquete vasculonervioso con ligadura del cayado de la safena, hasta el ligamento inguinal. Está indicada cuando en el GC solo hay micrometástasis y cuando solo hay un ganglio invadido, ya que cuando hay tres o más ganglios superficiales afectados aumenta el riesgo de afectación profunda (57). La *disección ganglionar profunda* se extiende a los ganglios ilíacos/obturadores y debe realizarse cuando exista afectación del ganglio de Cloquet, conglomerado ganglionar, más de un GC con micrometástasis, más de un ganglio clínicamente positivo y/o se demuestren ganglios

ilíacos en las pruebas de imagen (58). Cuando el ganglio de Cloquet está invadido, el riesgo de metástasis en ganglios pélvicos oscila entre el 44 y 90% (59). De todas formas, muchos creen que cuando está afectada la cadena iliaca indica diseminación de la enfermedad, por lo que no debe realizarse la intervención ya que no aumenta la supervivencia (60). Esta situación no es del todo cierta, ya que se ha demostrado que el 20% de los pacientes con ganglios ilíacos/obturadores positivos están vivos a los 20 años (61). No obstante, la presencia de metástasis en ganglios profundos es un buen predictor tanto de supervivencia específica total como de supervivencia libre de enfermedad (62).

Las nuevas técnicas de cirugía robótica se están empleando con éxito en el tratamiento de las metástasis ganglionares de melanoma con la consiguiente disminución de la morbilidad asociada (63).

#### METÁSTASIS EN TRÁNSITO (FIG. 4)

Las metástasis en tránsito se definen como metástasis únicas o múltiples que se localizan en el trayecto entre el tumor primitivo y el área ganglionar de drenaje. En la clasificación de 2009 de la AJCC (3), las metástasis en tránsito se incluyen en estadio IIIB (si no se afectan los ganglios locorreregionales) o en el estadio IIIC (si se afectan los ganglios). Los factores de riesgo para metástasis en tránsito son la edad superior a 50 años, la localización del tumor en extremidades inferiores, el espesor del tumor, ulceración y estado del ganglio centinela (64). Para nosotros, la aparición de metástasis en tránsito se relaciona de forma positiva con la edad superior a 50 años, mayor espesor de Breslow y nivel de Clark, presencia de ulceración, positividad del GC y presencia de otro tipo de recidiva (local, ganglionar o a distancia). No encontramos relación alguna con la realización o no de la BSGC (65). La supervivencia a los cinco años varía entre

TABLA I

Parámetro	Puntuación	Suma	Riesgo
1. Sexo	Mujer = 0, varón = 1	0	0%
2. Signos de regresión en t. primitivo	ausente = 0, presente = 2	1 a 3	Bajo: 5-10 %
3. Número y % de GCs positivos	ausente = 0, presente = 2	4 a 5	Intermedio: 15-20 %
4. Diámetro mayor de la metástasis del GC	≤ 0,5 mm = 0 0,51 a 2,00 mm = 1 2,01 a 10,00 mm = 2 > 10,00 mm = 3	6 a 7	Alto: 40-50%
5. Invasión linfática periganglionar	ausente = 0, presente = 3	> 8	Muy alto: 70-80%



Fig. 4. Mujer de 22 años. Remitida después de extirpación-biopsia de MC (ulcerado de 2,7 mm de espesor) con metástasis entre el primario y área ganglionar con ganglios palpables (PAAF+). Extirpación y linfanectomía cervical.

el 24 y 54%, y su aparición es un marcador importante para metástasis a distancia (66).

El tratamiento quirúrgico, siempre que sea posible, es la mejor alternativa cuando la enfermedad está localizada y no se demuestran otras metástasis a distancia. Cuando la cirugía no está indicada, existen otras alternativas (67). Una técnica intermedia cuando hay pocas lesiones es la destrucción de la metástasis con láser de CO<sub>2</sub> (68).

#### CIRUGÍA EN LA ENFERMEDAD METASTÁSICA

De acuerdo con la de la AJCC, la enfermedad en estadio IV se clasifica en M1a (metástasis a distancia en piel, tejido celular subcutáneo o ganglios en área distinta a la de drenaje del primario), M1b (metástasis pulmonares) y M1c (otras metástasis viscerales con LDH normal o cualquier metástasis a distancia con LDH elevada). Los pacientes con metástasis muy localizadas pueden beneficiarse de la metastasectomía (5). En cualquier caso, es necesario un diagnóstico preciso para valorar las posibilidades quirúrgicas.

Las metástasis a distancia más frecuentes son las cutáneas, subcutáneas y ganglionares en cadenas linfáticas diferentes a la de drenaje del tumor primario (estadio M1a). El tratamiento consiste en la extirpación con margen suficiente de la/las metástasis cutáneas y subcutáneas, y en la disección completa del área ganglionar invadida. La media de supervivencia después de la resección oscila entre 15 y 50 meses, con una supervivencia a los cinco años entre 11 y 49% (69).

Los pacientes con metástasis pulmonares y niveles normales de LDH (M1b) tienen un mejor pronóstico que cuando se afectan otras vísceras, especialmente cuando son únicas. La supervivencia media después de metas-

tasectomía pulmonar oscila entre 11 y 40 meses, con una supervivencia a los cinco años entre 5 y 31% (69). En otras metástasis viscerales (M1c), la supervivencia es menor, pero cuando son resecables la supervivencia media aumenta de 5-8 a 15-28 meses después de metastasectomía.

En otras ocasiones, cuando no es posible la extirpación completa de la metástasis, hay que valorar cirugía paliativa y/o citorreductiva para mejorar la calidad de vida, disminuir síntomas, aumentar la supervivencia o facilitar la acción de otros tratamientos oncológicos.

#### TRATAMIENTO QUIRÚRGICO POR ESTADIOS

- *Etapa 0 (melanoma in situ)*: extirpación biopsia con margen en superficie de 0,5 cm y en profundidad hasta tejido celular subcutáneo.
- *Etapa IA (T1aNoMo) y IB (T1bNoMo y T2aNoMo)*. Cuando el espesor de Breslow es  $\leq 0,75$  mm: extirpación con 1 cm de margen en superficie y en profundidad hasta fascia muscular que no se incluye.
- *Etapa IA (T1aNoMo)*. Cuando el espesor de Breslow está entre 0,76-1 mm: extirpación con 1 cm de margen en superficie y en profundidad hasta fascia muscular que no se incluye. BSGC.
- *Etapa I IB (T1bNoMo)*. Cuando el espesor de Breslow está entre 0,76-1 mm: extirpación con 1 cm de margen en superficie y en profundidad hasta fascia muscular que no se incluye. BSGC.
- *Etapa IB (T1bNoMo) y Etapa II (T2bNoMo, T3aNoMo, T3bNoMo, T4aNoMo y T4bNoMo)*, con un Breslow  $> 1$  mm: extirpación con 2 cm de margen en superficie y hasta fascia muscular que no se incluye. BSGC.
- *Etapa III (cualquier T y N+Mo)*. Si hay ganglios palpables: extirpación del tumor con 2 cm de margen en superficie y hasta fascia en profundidad. Disección ganglionar completa. Terapia adyuvante. Si hay ganglios centinela positivo: discutir y ofrecer BSGC. Terapia adyuvante.
- *Etapa III (satelitos o metástasis en tránsito)*: extirpación quirúrgica completa con márgenes libres si es posible. Terapia adyuvante. Si no es posible cirugía, valorar otras alternativas.
- *Etapa IV (enfermedad metastásica)*: en metástasis única valorar cirugía. Otros tratamientos.

#### CORRESPONDENCIA:

Salvio Serrano Ortega  
Facultad de Medicina  
Universidad de Granada  
Avda. de la Investigación, 11  
18071 Granada  
e-mail: salvio@ugr.es

## BIBLIOGRAFÍA

1. Forman D, Bray F, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kholer B, Piñeros M, et al. Cancer Incidence in Five Continents Vol. X. [Disponible en: [https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/epi/sp164/CI5volX\\_Full.pdf](https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/epi/sp164/CI5volX_Full.pdf)]. [Consultado en octubre, 2017].
2. Globocan 2012. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence Worldwide in 2012. [Disponible en [http://globocan.iarc.fr/Pages/burden\\_sel.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/burden_sel.aspx)]. [Consultado en octubre, 2017].
3. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009;27:6199-6206.
4. Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M, Jost L, Pentheroudakis G; ESMO Guidelines Working Group. Melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl. 5):v194-197.
5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice. Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Melanoma Version I 2017. November 10, 2016. [Disponible en [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/melanoma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/melanoma.pdf)]. [Consultada en octubre de 2017].
6. Australian Cancer Network and New Zealand Guidelines Group. Clinical practice guidelines for the management of melanoma in Australia and New Zealand. [Disponible en <http://www.nhmrc.gov/>]. [Consultado en octubre, 2017].
7. Cancer Care Ontario. Screening for skin cancer. [Disponible en: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?serverId=6&path=/File%20Database/CCO%20Files/PEBC/pebc15-1s.pdf>]. [Revisado en octubre 2017].
8. 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;170:20-30.
9. Guía de Prevención y Tratamiento del Melanoma. Generalitat Valenciana. [Disponible en: [http://www.seoq.org/descargas/melanoma\\_cutaneo\\_2012.pdf](http://www.seoq.org/descargas/melanoma_cutaneo_2012.pdf)]. [Consultado octubre, 2017].
10. Pflugfelder A, Weide B, Eigentler TK, Forscher A, Leiter U, Held L, et al. Incisional biopsy and melanoma prognosis: Facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010;28(3):316-318.
11. Zager JS, Hochwald SN, Marzban SS, Francois R, Law KM, Davis AH, et al. Shave biopsy is a safe and accurate method for the initial evaluation of melanoma. *J Am Coll Surg* 2011;212(4):454-460.
12. Handley WS. The pathology of melanotic growths in relation to their operative treatment. *Lancet* 1907;927:996-8.
13. Serrano Ortega S, Dulanto F. Tratamiento quirúrgico de los melanomas malignos. *Actas Dermosifiliogr* 1986;77:332-336.
14. Kaufmann R. Surgical management of primary melanoma. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:476-481.
15. Veronesi U, Cascinelli N, Adamus J, Balch C, Bandiera D, Barchuk A, et al. Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 cm. *N Engl J Med* 1988;318(18):1159-1166.
16. 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;170:20-30.
17. McKenna JK, Florell SR, Goldman GD, Bowen GM. Lentigo maligna/lentigo maligna melanoma: Current state of diagnosis and treatment. *Dermatol Surg* 2006;32(4):493-504.
18. Gaudy-Marqueste C, Perchenet AS, Taséi AM, Madjlessi N, Magalon G, Richard MA, et al. The "spaghetti technique": an alternative to Mohs surgery or staged surgery for problematic lentiginous melanoma (lentigo maligna and acral lentiginous melanoma). *J Am Acad Dermatol* 2011;64:113-8.
19. Bosbous MW, Dzwierzynski WW, Neuburg M. Staged excision of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: a 10-year experience. *Plast Reconstr Surg* 2009;124(6):1947-55.
20. Kassi K, Vanwijck R, Kanga JM. The "collerette" technique for skin excision and biopsy: an efficient method for managing lentigo maligna of the head and neck. *Int J Dermatol* 2014;53(7):899-903.
21. Daly JM, Berlin R, Urmacher C. Subungual melanoma: a 25-year review of cases. *J Surg Oncol* 1987;35(2):107-12.
22. Moehrl M, Metzger S, Schippert W, Garbe C, Rassner G, Breuninger H. "Functional" surgery in subungual melanoma. *Dermatol Surg* 2003;29(4):366-74.
23. Roh MR, Kim J, Chung KY. Treatment and outcomes of melanoma in acral location in Korean patients. *Yonsei Med J* 2010;51(4):562-8.
24. Oh BH, Jang HS, Lee J, Choi MJ, Nam KA, Chung KY. Delayed Reconstruction for the Non-Amputative Treatment of Subungual Melanoma. *Ann Dermatol* 2015;27(4):417-422.
25. Serrano-Ortega S, Ruiz-Villaverde R, Blasco-Melguizo J, Linares Solano J. Cutaneous melanoma extirpated with insufficient surgical margins. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17(3):296-298.
26. Serrano Ortega S, Fernández Pugnairé MA. Cirugía del Melanoma Cutáneo. *Ganglio Centinela. Monogr Dermatol* 2002;15:127-137.
27. Grotz TE, Glorioso JM, Pockaj BA, Harmsen WS, Jakub JW. Preservation of the deep muscular fascia and locoregional control in melanoma. *Surgery* 2013;153(4):535-41.
28. Miller CJ, Shin TM, Sobanko JF, Sharkey JM, Grunyk JW, Elefantas R, et al. Risk factors for positive or equivocal margins after wide local excision of 1,345 cutaneous melanomas. *J Am Acad Dermatol* 2017;77(2):333-340.
29. Thompson JF, Haydu LE, Sanki A, Uren RF. Ultrasound assessment of lymph nodes in the management of early-stage melanoma. *J Surg Oncol* 2011;104(4):354-60.
30. Voit CA, van Akkooi AC, Eggermont AM, Schäfer-Hesterberg G, Kron M, Ulrich J, et al. Fine needle aspiration cytology of palpable and nonpalpable lymph nodes to detect metastatic melanoma. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(23):1771-1777.
31. Inouye CM, Cimino-Mathews A, Eisner D, Rosenthal DL, VandenBussche CJ. Fine-needle aspiration of metastatic melanoma presenting as bilateral breast cysts. *Diagn Cytopathol* 2017;45(5):446-451.
32. Haro V, Simón F, Ródenas JM, Ortega R, Serrano Ortega S. Disección ganglionar linfática regional en el tratamiento del melanoma maligno cutáneo. Experiencia de 7 años. *Actas Dermosifiliogr* 1993; 84: 169-172.
33. Snow H. Melanotic cancerous disease. *Lancet* 1892;2:872.
34. Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, Brennhovd O, Caceres E, Cascinelli N, et al. Delayed regional lymph node dissection in stage I melanoma of the skin of the lower extremities. *Cancer* 1982;49(11):2420-30.
35. Balch CM, Soong SJ, Bartolucci AA, Urist MM, Karakousis CP, Smith TJ, et al. Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1 to 4 mm thick melanomas for patients 60 years of age and younger. *Ann Surg* 1996;224(3):255-63.
36. Cascinelli N, Morabito A, Santinami M, MacKie RM, Belli F. Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomised trial. *WHO Melanoma Programme. Lancet* 1998;351(9105):793-6.
37. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127(4):392-399.
38. Reintgen D, Cruse CW, Wells K, Berman C, Fenske N, Glass F, et al. The orderly progression of melanoma nodal metastases. *Ann Surg* 1994;220(6):759-767.
39. van der Veen H, Hoekstra OS, Paul MA, Cuesta MA, Meijer S. Gamma probe-guided sentinel node biopsy to select patients with melanoma for lymphadenectomy. *Br J Surg* 1994;81(12):1769-70.
40. Gershenwald JE, Tseng CH, Thompson W, Mansfield PF, Lee JE, Bouvet M, et al. Improved sentinel lymph node localization in patients with primary melanoma with the use of radiolabeled colloid. *Surgery* 1998;124(2):203-10.
41. Vermeeren L, Valdés Olmos RA, Meinhardt W, Bex A, van der Poel HG, Vogel WV, et al. Intraoperative radioguidance with a portable gamma camera: a novel technique for laparoscopic

- sentinel node localisation in urological malignancies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36(8): 1029-36.
42. van den Berg NS, Miwa M, KleinJan GH, Sato T, Maeda Y, van Akkooi AC, et al. (Near-infrared) Fluorescence-guided surgery under ambient light conditions: a next step to embedment of the technology in clinical routine. *Ann Surg Oncol* 2016;23(8):2586-95.
  43. Doubrovsky A, De Wilt JH, Scolyer RA, McCarthy WH, Thompson JF. Sentinel node biopsy provides more accurate staging than elective lymph node dissection in patients with cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 2004;11(9):829-836.
  44. van Akkooi AC, Spatz A, Eggermont AM, Mihm M, Cook MG, et al. Expert opinion in melanoma: the sentinel node; EORTC Melanoma Group recommendations on practical methodology of the measurement of the microanatomic location of metastases and metastatic tumour burden. *Eur J Cancer* 2009;45(16):2736-2742.
  45. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001;19(16):3622-3634.
  46. Andtbacka RH, Gershenwald JE. Role of sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7(3):308-317.
  47. Ferrone CR, Panageas KS, Busam K, Brady MS, Coit DG. Multivariate prognostic model for patients with thick cutaneous melanoma: importance of sentinel lymph node status. *Ann Surg Oncol* 2002;9(7):637-645.
  48. Wright F, Spithoff K, Easson A, Murray C, Toye J, McCready D, et al. Primary Excision Margins and Sentinel Lymph Node Biopsy in Clinically Node-Negative Cutaneous Melanoma of the Trunk or Extremities. [Disponible en: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=73874>]. [Consultado en octubre, 2017].
  49. MSKCC. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. [Disponible en: <https://www.mskcc.org/nomograms/melanoma/sentinel-lymph-node-metastasis>]. [Consultado en octubre, 2017].
  50. Serrano Falcon C. Pronóstico del ganglio centinela en el melanoma maligno. Tesis Doctoral Universidad de Granada, 2010. [Disponible en: <http://www.ugr.es/~salvio/nomograma/es.html>]. [Consultado en octubre, 2017].
  51. Madu MF, Wouters MW, van Akkooi AC. Sentinel node biopsy in melanoma: Current controversies addressed. *Eur J Surg Oncol* 2017;43(3):517-533.
  52. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2014;370(7):599-609.
  53. Gershenwald JE, Andtbacka RH, Prieto VG, Johnson MM, Diwan AH, Lee JE, et al. Microscopic tumor burden in sentinel lymph nodes predicts synchronous nonsentinel lymph node involvement in patients with melanoma. *J Clin Oncol* 2008;26:4296-4303.
  54. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion dissection or observation for sentinel-Node metastasis in melanoma. *N Eng J Med* 2017;376(23):2211-2222.
  55. Murali R, Desilva C, Thompson JF, Scolyer RA. Non-Sentinel Node Risk Score (N-SNORE): a scoring system for accurately stratifying risk of non-sentinel node positivity in patients with cutaneous melanoma with positive sentinel lymph nodes. *J Clin Oncol* 2010;28(29):4441-9.
  56. Love TP, Delman KA. Management of regional lymph node basins in melanoma. *Ochsner J* 2010;10(2):99-107.
  57. Chu CK, Delman KA, Carlson GW, Hestley AC, Murray DR. Inguinopelvic lymphadenectomy following positive inguinal sentinel lymph node biopsy in melanoma: true frequency of synchronous pelvic metastases. *Ann Surg Oncol* 2011;18(12):3309-3315.
  58. Marsden JR, Newton-Bishop JA, Burrows L, Cook M, Corrie PG, Cox NH, et al. Revised U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. *Br J Dermatol* 2010;163(2):238-256.
  59. Marsden JR, Newton-Bishop JA, Burrows L, Cook M, Corrie PG, Cox NH, et al; British Association of Dermatologists (BAD) Clinical Standards Unit. Revised UK guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010;63(9):1401-1419.
  60. Singletary SE, Shallenberger R, Guinee VF. Surgical management of groin nodal metastases from primary melanoma of the lower extremity. *Surg Gynecol Obstet* 1992;174(3):195-200.
  61. Badgwell B, Xing Y, Gershenwald JE, Lee JE, Mansfield PF, Ross MI, et al. Pelvic lymph node dissection is beneficial in subsets of patients with node-positive melanoma. *Ann Surg Oncol* 2007;14(10):2867-2872.
  62. Oude Ophuis CM, van Akkooi AC, Hoekstra HJ, Bonenkamp JJ, van Wissen J, Niebling MG, et al. Risk Factors for Positive Deep Pelvic Nodal Involvement in Patients with Palpable Groin Melanoma Metastases: Can the Extent of Surgery be Safely Minimized? A Retrospective, Multicenter Cohort Study. *Ann Surg Oncol* 2015;22:1172-1180.
  63. Sánchez A, Sotelo R, Rodríguez O, Sánchez R, Rosciano J, Medina L, et al. Robot-assisted video endoscopic inguinal lymphadenectomy for melanoma. *J Robot Surg* 2016;10(4):369-372.
  64. Pawlik TM, Ross MI, Johnson MM, Schacherer CW, McClain DM, Mansfield PF, et al. Predictors and natural history of in-transit melanoma after sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg Oncol* 2005;12(8):587-96.
  65. Clemente-Ruiz de Almiron A, Serrano-Ortega S. Factores de riesgo de metástasis en tránsito en pacientes con melanoma cutáneo. *Actas Dermosifiliogr* 2012;103:207-213.
  66. Francken AB, Accortt NA, Shaw HM, Wiener M, Soong SJ, Hoekstra HJ, et al. Prognosis and determinants of outcome following loco-regional or distant recurrence in patients with cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 2008;15(5):1476-1484.
  67. Testori A, Ribero S, Bataille V. Diagnosis and treatment of in-transit melanoma metastases. *Eur J Surg Oncol* 2017;43(3):544-560.
  68. Kandamany N, Mahaffey P. Carbon dioxide laser ablation as first-line management of in-transit cutaneous malignant melanoma metastases. *Lasers Med Sci* 2009;24(3):411-414.
  69. Ollila DW, Gleisner AL, Hsueh EC. Rationale for complete metastasectomy in patients with stage IV metastatic melanoma. *J Surg Oncol* 2011;104(4):420-424.

## ¿Continúa teniendo algún papel interferón en adyuvancia?

V. PALOMAR COLOMA

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos, Madrid*

### RESUMEN

La escisión quirúrgica es el tratamiento de elección para el melanoma cutáneo en estadio localizado y es curativo en la mayoría de los casos. Sin embargo, algunos pacientes recaerán posteriormente con una enfermedad diseminada. Las características de alto riesgo en el tumor primario y la metástasis de los ganglios linfáticos regionales definen subconjuntos de pacientes que tienen un mayor riesgo de enfermedad recurrente (1,2) (Figs. 1 y 2).

De ahí deriva la importancia de un tratamiento adyuvante capaz de mejorar la supervivencia de estos pacientes, con una toxicidad aceptable. Hasta hace un año, el interferón alfa (IFN- $\alpha$ ) era el único tratamiento que, en ensayos prospectivos aleatorizados, había conseguido una mejoría en supervivencia libre de enfermedad. Las dosis elevadas son las que han demostrado mayor efectividad. Sin embargo, se asocian a una toxicidad muy elevada que obliga a la suspensión o disminución del tratamiento en más de la mitad de los pacientes.

El desarrollo de nuevas pautas e indicaciones de tratamiento con IFN- $\alpha$  y, principalmente, la investigación de nuevas moléculas en adyuvancia (inhibidores del punto de control, así como combinaciones de inhibidores de BRAF y MEK) representa el presente y futuro en esta área del tratamiento del melanoma.

**PALABRAS CLAVE:** Melanoma. Interferón. Tratamiento adyuvante. Inhibidores del punto de control inmunoterapia. Terapia dirigida.

### INTRODUCCIÓN

Los interferones (IFN) son una familia de citocinas producidas de forma natural en respuesta a la infección viral, la estimulación antigénica y la activación inducida por mitógenos (3). Los interferones se caracterizan por poseer una acción antiviral, antiproliferativa e inmunoes-timuladora.

### ABSTRACT

*Surgical excision is the standard treatment for early cutaneous melanoma and is curative in most cases. However, some patients will subsequently relapse with disseminated disease. High-risk features in the primary tumor and regional lymph node metastasis define patient subsets that are at increased risk for recurrent disease (1,2) (Figs. 1 and 2).*

*Hence the importance of an adjuvant treatment capable of improving the survival of these patients, with an acceptable toxicity. Until a few months ago, interferon alpha (IFN- $\alpha$ ) was the only treatment that, in randomized prospective trials, had achieved an improvement in disease-free survival. High doses are those that have shown greater effectiveness; however, they are associated with a very high toxicity that requires the suspension or reduction of treatment in more than half of the patients.*

*The development of new patterns and indications of treatment with IFN- $\alpha$  and, fundamentally, the research of new molecules in the adjuvant setting (checkpoint inhibitors as well as combinations of BRAF and MEK inhibitors) represents the present and future in this area of melanoma treatment.*

**KEY WORDS:** Melanoma. Interferon. Adjuvant therapy. Checkpoint inhibitor. Immunotherapy. Targeted therapy.

Existen varios tipos de IFN según sus propiedades bioquímicas: los principales son el alfa y el gamma (IFN- $\alpha$  y el IFN- $\gamma$ ), y pertenecen a dos familias diferentes, con poca homología entre ellas. El IFN- $\alpha$  pertenece a la familia I de los interferones y lo producen los leucocitos y fibroblastos en respuesta a las infecciones virales. El IFN- $\gamma$  es de tipo II, y está producido por los linfocitos T y por las células *natural killer* (NK) en respuesta a

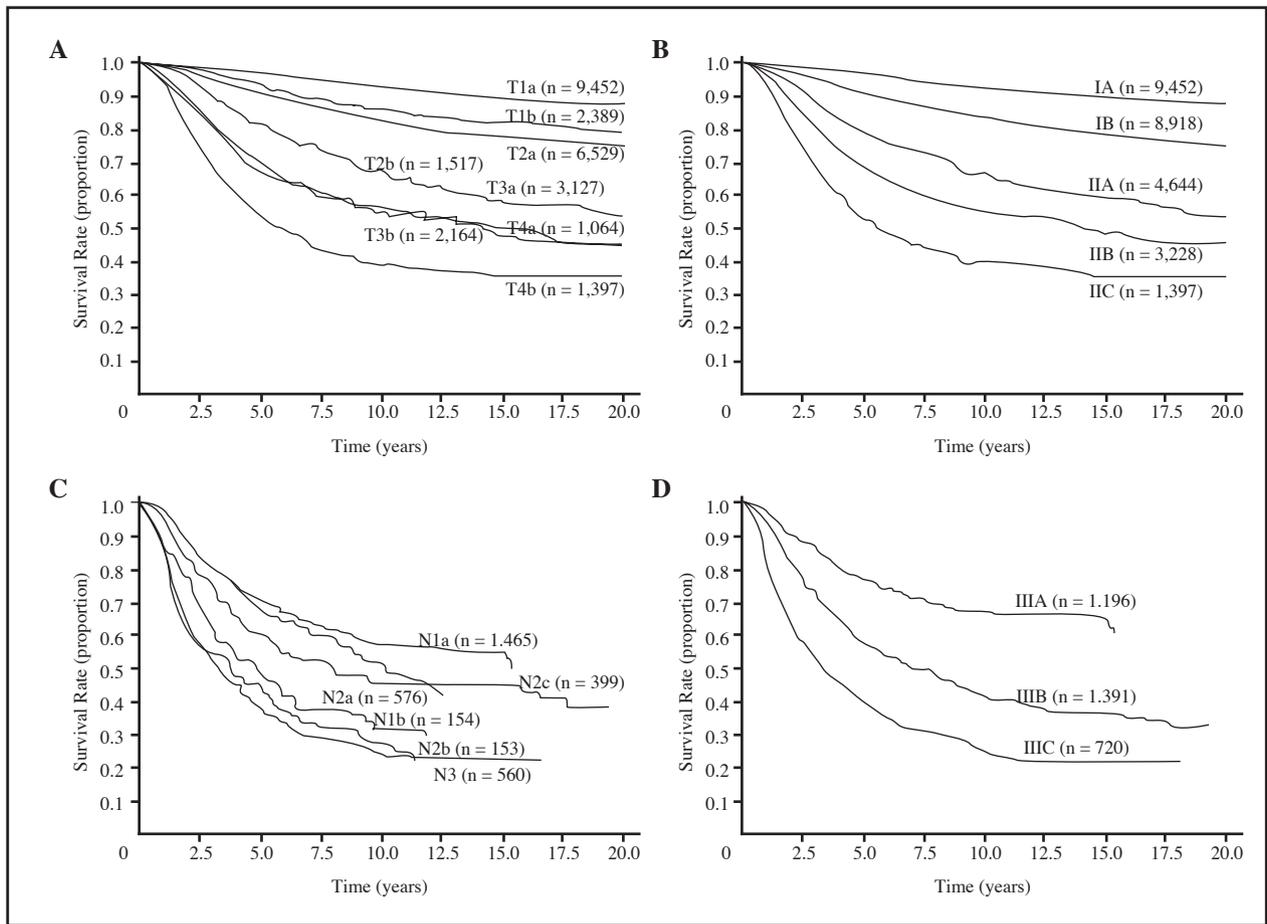


Fig. 1. Supervivencia en función de estadios AJCC (7.ª edición).

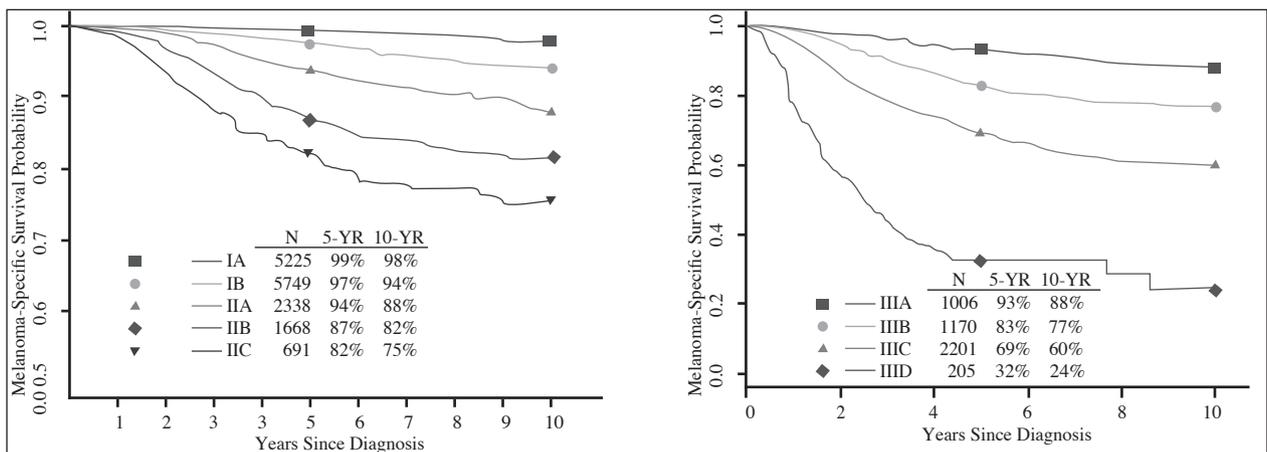


Fig. 2. Curvas de supervivencia específicas del melanoma según los subgrupos de los estadios II y III de la 8.a edición de la base de datos internacional sobre melanoma.

la estimulación antigénica. Existen dos tipos de IFN- $\alpha$ : IFN- $\alpha$ 2a e IFN- $\alpha$ 2b, con mínimas diferencias entre sus moléculas (4).

El IFN- $\alpha$  posee diversos efectos moduladores sobre la respuesta inmunitaria. Los efectos antitumorales se divi-

den en directos e indirectos (5). Los primeros engloban las acciones antiproliferativas, favorecedoras de la diferenciación e inhibitoras de la síntesis de proteínas por parte de las células tumorales que posee el interferón; los segundos se basan en la capacidad del IFN para potenciar

la respuesta inmunitaria frente al tumor. En este sentido, se ha comprobado que el IFN aumenta la expresión de los antígenos tumorales en la superficie de las células neoplásicas, e incrementa la expresión de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad tipos I y II, que son las encargadas de la presentación de los antígenos por parte de las propias células tumorales y de las células presentadoras de antígenos, respectivamente (5). Además, el IFN- $\alpha$  aumenta la actividad de las células NK y el número de linfocitos CD4 que infiltran el melanoma y posee una actividad antiangiogénica que también podría estar relacionada con su acción antitumoral (6).

El IFN- $\alpha$  se empezó a utilizar en el tratamiento adyuvante del melanoma, a partir de los resultados obtenidos en algunos estudios en fase II en melanoma metastásico. Las respuestas obtenidas en estos estudios oscilaron entre el 10 y el 20%, y la mayoría eran respuestas parciales (7), lo cual desalentó su uso de una manera generalizada en los pacientes con enfermedad metastásica. Sin embargo, se observó que los pacientes con enfermedad no visceral eran los que respondían mejor, lo cual sugería que los mejores candidatos para el tratamiento con IFN- $\alpha$  serían aquellos con micrometástasis.

Los estudios clínicos con IFN- $\alpha$  como tratamiento adyuvante del melanoma se dividen según la dosis de IFN- $\alpha$  utilizada en dosis altas, dosis intermedias y dosis bajas (Tabla I). La mayoría de los estudios con dosis bajas han administrado IFN- $\alpha$ 2a, y a la inversa, la mayoría de los que utilizan dosis elevadas han empleado IFN- $\alpha$ 2b.

#### DOSIS BAJAS DE INTERFERÓN (TABLA II)

Existen cinco estudios aleatorizados en los que se comparaba el tratamiento con IFN- $\alpha$  en dosis bajas frente a observación (8-13). Destacar que entre los cinco estudios existieron diferencias en cuanto al tiempo de tratamiento (entre 1 y 3 años), la existencia o no de

TABLA I  
PRINCIPALES REGÍMENES DE IFN UTILIZADOS EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS

<i>Dosis altas</i>	
Fase inducción	20 MU/m <sup>2</sup> , IV, 5 días por semana, durante 4 semanas
Fase mantenimiento	10 MU/m <sup>2</sup> , SC, 3 días por semana, durante 48 semanas
<i>Dosis intermedias</i>	
	3 MU/m <sup>2</sup> SC, 3 días por semana, durante 1,5 a 3 años
<i>Dosis bajas</i>	
Fase inducción	10 MU/m <sup>2</sup> , SC 5 días por semana, durante 4 semanas
Fase mantenimiento	10 MU/m <sup>2</sup> , SC, 3 días por semana, 12 a 24 semanas

TABLA II  
PRINCIPALES ESTUDIOS REALIZADOS CON DOSIS INTERMEDIAS Y BAJAS DE IFN (NCCN 2018) (14)

<i>Ensayo y referencia</i>	<i>Dosis interferón</i>	<i>SLR</i>	<i>SG</i>
Italian Skin Cancer Foundation, Rusciani 1997	Baja	Sí, p < 0,0001	No
Austrian Malignant Melanoma Group, Pehamberger 1998	Baja	Sí, p = 0,02	No
French Cooperative Group on Melanoma, Grob 1998	Baja	Sí, p = 0,035	Tendencia: p = 0,059
Scottish Melanoma Group Study, Cameron 2001	Baja	No	No
WHO Melanoma Programme, Cascinelli 2001	Baja	No	No
AIM HIGH-UK Coordinating Committee on Cancer Research, Hancock 2004	Baja	No	No
EORTC 18871 y DKG-80-1, Kleeberg 2004	Muy baja	No	No
ECOG 1690, Kirowood 2000 y 2004	Baja	No	No
EORTC 18952, Eggermont 2016	Intermedia	No	No
DeCOG trial, Garbe 2008	Baja	Sí, p = 0,018	Sí, p = 0,005
Nordic IFN trial, Hansson 2011	Intermedia	Sí, p = 0,034	No

tratamiento de inducción y el estadio en el que se encontraban los pacientes incluidos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) realizó un estudio con IFN- $\alpha$ 2a que incluyó 444 pacientes con melanoma en estadio III, la mitad de los cuales recibieron tratamiento con IFN- $\alpha$ 2a (3 MU [millones de unidades], 3 veces por semana durante 3 años), y el resto fueron tratados solo con cirugía (8). La actualización en el seguimiento de estos pacientes a los 5 años no encontró mejoría ni en la SLE (supervivencia libre de enfermedad) ni en la SG (supervivencia global) (9).

El French Cooperative Group on Melanoma (10) publicó en 1998 los resultados de un estudio de 489 pacientes aleatorizados con IFN- $\alpha$ 2a en dosis bajas durante 18 meses (incluidos melanomas con Breslow mayor de 1,5 mm) (10). Ninguno de los pacientes tenía adenopatías palpables; sin embargo, no se realizó disección del ganglio centinela en ningún caso. Tras una mediana de seguimiento de 5 años, se encontró un aumento significativo en el intervalo libre de enfermedad, y una tendencia a una mejoría en la SG, que no llegaba a alcanzar significación estadística.

Un estudio multicéntrico incluía una primera fase de 3 semanas de inducción, en la que los pacientes recibían 3 MU de IFN por vía subcutánea diariamente y, posteriormente, pasaban a la fase de mantenimiento con la dosis usual de 3 MU, 3 veces por semana, hasta completar un año. Se incluyeron 311 pacientes (con Breslow > 1,5 mm) y se observó un aumento en el intervalo libre de enfermedad estadísticamente significativo, sin obtenerse beneficio en SG (11).

En 2002, se publicaron los resultados de 674 pacientes con melanoma primario cutáneo con estadios IIB y III (AIM HIGH) (13). La mitad de los pacientes recibieron tratamiento con IFN- $\alpha$ 2a en dosis bajas durante 2 años como máximo, o hasta la recurrencia de la enfermedad, si se producía antes de los 2 años. Las tasas de SG y SLE para todo el grupo a los 5 años fueron de 44 y 32%, respectivamente. No había diferencias estadísticamente significativas en SG o SLE entre los dos grupos.

Tras este último estudio (13), y en una reciente revisión sistemática de todos los estudios publicados antes

de 2002 (15), se ha llegado a la conclusión de la falta de efectividad de las dosis bajas de IFN en el tratamiento adyuvante del melanoma.

#### DOSIS ALTAS DE INTERFERÓN (TABLA III)

El North Central Cancer Treatment Group (16) publicó un estudio en 1995 (con dosis elevadas, utilización de IFN- $\alpha$ 2a en lugar de IFN- $\alpha$ 2b, sin primera fase de inducción y administración intramuscular), donde se incluyeron pacientes de riesgo intermedio y alto. En este estudio no se detectaron diferencias en la SLE ni en la SG al comparar el grupo de pacientes tratados con IFN con el grupo que solo recibió cirugía pero, al analizar por subgrupos, se observó una mejoría estadísticamente significativa en los pacientes con metástasis ganglionares tratados con IFN.

La mayoría de datos del IFN- $\alpha$  en dosis elevadas derivan de tres estudios prospectivos aleatorizados por el Eastern Cooperative Oncology Group (17-19). Todos ellos utilizaron el esquema clásico de dosis altas (Tabla I). El primero de ellos (ECOG 1684) llevó a la aprobación por la FDA (*Food and Drug Administration*) del IFN a dosis elevadas como tratamiento adyuvante del melanoma cutáneo localizado de mal pronóstico (Breslow > 4 mm) o con ganglios clínicamente afectados (17). Este estudio incluyó a 280 pacientes, 143 de los cuales recibieron IFN- $\alpha$ 2b en dosis elevadas y 137 en observación. Los pacientes incluidos tenían melanomas de alto riesgo localizados, con metástasis ganglionares (clínicamente palpables o micrometástasis detectadas en linfadenectomía profiláctica), y pacientes con recurrencias ganglionares regionales. Los resultados de este estudio mostraron un aumento del 42% en la SLE estimada a los 5 años de los pacientes que recibieron tratamiento frente al grupo control (37% frente a 26%;  $p = 0,023$ ) y, lo que es más importante, una mejora del 24% en la SG (46% frente a 37%;  $p = 0,0237$ ). Además, se identificó un subgrupo con ganglios metastásicos clínicamente palpables que obtuvo mayor beneficio del tratamiento con dosis elevadas de IFN- $\alpha$  (con una reducción del riesgo de

TABLA III  
PRINCIPALES ESTUDIOS REALIZADOS CON DOSIS ELEVADAS DE IFN (NCCN 2018) (14)

<i>Ensayo y referencia</i>	<i>Dosis interferón</i>	<i>SLR</i>	<i>SG</i>
ECOG 1684, Kirwood 1996 y 2004	Alta	Sí, $p < 0,0023$ y $p = 0,02$	Sí, $p = 0,0237$ y No
ECOG 1690, Kirwood 2000 y 2004	Alta	Sí, $p = 0,05$ y tendencia $p = 0,09$	No y No
ECOG 1694, Kirwood 2001 y 2004	Alta	Sí, $p = 0,0027$ y $p = 0,006$	Sí, $p = 0,147$ y $p = 0,04$
ECOG E2696, Kirwood 2001 y 2004	Alta	Sí, $p = 0,03$ y No	No y No
Sunbelt Trial, McMasters 2016	Alta	No	No

recurrencia estadísticamente significativa;  $p = 0,0004$ ), seguidos de aquellos con metástasis microscópicas (aunque en estos la reducción no llegó a alcanzar significación estadística, posiblemente por el pequeño número de pacientes en este subgrupo). Los pacientes con tumor localizado en la piel, sin afectación ganglionar, según el análisis realizado, no se beneficiaron del tratamiento con IFN- $\alpha$  a estas dosis.

Además, debido a un problema de toxicidad, solo el 75% de los pacientes que iniciaron el estudio ECOG 1684 pudieron completarlo. Durante el primer mes, alrededor del 50% de los pacientes requirieron una disminución de la dosis, y el 67% de todos ellos tuvieron alguna reacción tóxica grave (grado 3) en algún momento durante el tratamiento.

El estudio (ECOG 1690) con tres grupos de tratamiento (IFN- $\alpha$ 2b en dosis elevadas como en el ECOG 1684, IFN- $\alpha$ 2b en dosis bajas [3 MU SC -vía subcutánea-], 3 días por semana durante 2 años] y observación) se diseñó para comprobar si con una menor dosis obteníamos el mismo beneficio sin la toxicidad descrita con las altas dosis (18). 642 pacientes fueron incluidos y los resultados mostraron un aumento estadísticamente significativo en la SLE a los 5 años entre el grupo tratado con dosis elevadas y el grupo que no recibió tratamiento, mientras que las diferencias entre el grupo tratado con IFN- $\alpha$ 2b en dosis bajas y el no tratado no alcanzaron significación estadística. Sin embargo, lo más relevante de este estudio fue que no se encontraron diferencias en SG entre los tres grupos (supervivencia estimada a los 5 años para el grupo de dosis altas del 52%, dosis bajas del 53%, y observación del 55%). Al realizar un análisis por subgrupos, el que más se benefició del tratamiento con IFN en dosis elevadas, en cuanto a SLE se refiere, fue el de aquellos pacientes con dos o tres ganglios afectados. La discordancia con los resultados del ECOG 1684 se ha intentado explicar argumentando que el porcentaje de SG del grupo control en el ECOG 1690 fue mucho mayor que en el ECOG 1684 (55% frente al 36%). Los autores de estos dos estudios sugieren que la mejor supervivencia del grupo control del ECOG 1690 se debe probablemente a que muchos de los pacientes de este grupo fueron rescatados con IFN- $\alpha$  en dosis elevadas a la recurrencia. Sin embargo, y aunque esta explicación podría justificar la diferencia de supervivencia entre el grupo tratado con dosis altas y el grupo control, no se explicaría la ausencia de diferencias en la SG, y muy pequeña en la SLE, entre el grupo tratado con dosis elevadas y el que recibió dosis bajas.

Se realizó un tercer estudio fase III, el ECOG 1694, que comparó la eficacia de las dosis elevadas de IFN- $\alpha$ 2b con una vacuna GMK (gangliósido GM2 se conjugó con una molécula KLH -keyhole limpet hemocyanin-) (19). Se incluyeron 880 pacientes con estadios IIB, III o con enfermedad regional recurrente. Este estudio tuvo que ser cerrado antes de lo previsto, con una mediana de

seguimiento de los pacientes de 16 meses, debido a la existencia clara de una ventaja en la SG (HR 1,52) y en la SLE (HR 1,47) de los tratados con IFN- $\alpha$  frente a los que recibieron la vacuna. Los pacientes habían sido estratificados según el número de ganglios linfáticos afectados. El análisis posterior demostró una ventaja en la supervivencia de los tratados con IFN- $\alpha$  en cada uno de los grupos, aunque únicamente con significación estadística en aquellos con ganglios no palpables.

Por último, una actualización del estudio ECOG 1684, con una mediana de seguimiento de 12,6 años, ha introducido nuevos interrogantes, ya que mientras la SLE en los pacientes tratados con IFN- $\alpha$  sigue manteniendo la misma ventaja, con significación estadística, frente a los no tratados, la SG muestra una disminución en el nivel de su significación estadística ( $p = 0,02$  a los 7 años, pero del 0,09 a los 12,6 años de seguimiento) (20,21).

#### DOSIS INTERMEDIAS DE IFN (TABLA II)

El mayor estudio EORTC con dosis intermedias es el 18.952 (1.388 melanomas con estadio IIB y III). En este estudio existían dos grupos de tratamiento (diferencia en las dosis de mantenimiento) y un grupo control. En un análisis presentado en 2003 (22), se encontró que no existían diferencias estadísticamente significativas entre los tres brazos del estudio. Sin embargo, aunque el tratamiento con 10 MU no tenía ningún efecto sobre la SG ni sobre el intervalo sin metástasis a distancia, el protocolo con 5 MU durante 2 años tenía un efecto marginal, que no llegaba a la significación estadística, sobre el intervalo sin metástasis a distancia.

*POR LO TANTO, TRAS ESTOS DATOS NOS SEGUIMOS PREGUNTANDO: ¿SIGUE TENIENDO PAPEL, A DÍA DE HOY, EL IFN ADYUVANTE?*

- Sabemos que las dosis elevadas han conseguido aumentar la SLE de los pacientes con melanoma de alto riesgo en todos los estudios; sin embargo, se trata de una mejoría discreta, y a costa de una importante toxicidad.
  - El beneficio del IFN- $\alpha$  en dosis altas sobre la SG es cuestionable; lo cual es problemático, ya que este punto es el más importante para valorar la eficacia de un tratamiento adyuvante. Su elevada toxicidad exige una discusión detallada de estos puntos con el paciente antes de iniciar el tratamiento.
- Por otro lado, en los ensayos de adyuvancia EORTC 18952 y 18991, los pacientes fueron estratificados en función de la presencia de ulceración o no, lo que condujo a hallazgos interesantes en la población de melanoma con ulceración, que eran los únicos sensibles al interferón. Esto ahora ha sido confirmado por

el metaanálisis de datos de todos los ensayos de IFN adyuvantes, comparando el IFN con la observación (23-25). Este metaanálisis demuestra claramente que no hay beneficio de las terapias adyuvantes con IFN en pacientes con melanomas no ulcerados y existen solo beneficios en la población con melanomas ulcerados, lo que resulta en beneficios absolutos del 8% a los 5 años y 10,5% a los 10 años (26-28).

*¿QUÉ AVANCES TENEMOS ACTUALMENTE? ¿EXISTEN FÁRMACOS QUE PODRÍAN REEMPLAZAR ESE PAPEL QUE TENÍA HASTA AHORA EL IFN, COMO ÚNICO FÁRMACO APROBADO EN EL CONTEXTO DE LA ADYUVANCIA?*

Hasta el año 2016, el IFN $\alpha$ -2b se mantenía como el único tratamiento activo en la adyuvancia en pacientes tratados quirúrgicamente de melanoma maligno con alto riesgo de recaída. Muchos fármacos han sido testados durante años sin llegar a alcanzar resultados satisfactorios. Sin embargo, el panorama terapéutico en este contexto ha cambiado enormemente en los últimos años.

#### *Vacunas*

Durante años se han evaluado y se está experimentando con múltiples vacunas para tratamiento adyuvante del melanoma: vacunas compuestas por gangliósidos, vacunas peptídicas, vacunas preparadas a partir de células dendríticas pulsadas con antígenos peptídicos, y vacunas preparadas a partir de células tumorales modificadas genéticamente. Su principal ventaja son sus escasos efectos secundarios. Hasta el momento, ninguna de estas vacunas ha conseguido demostrar en ensayos prospectivos una mejoría en la SLE ni en la SG.

#### *Inhibidores del punto de control*

Tras los excelentes resultados en el contexto de enfermedad avanzada irreseccable o metastásica en paciente con melanoma, la inhibición del punto de control ha representado una importante vía de investigación en el tratamiento adyuvante.

Nivolumab, ipilimumab y pembrolizumab son inhibidores de *checkpoint* aprobados para el tratamiento del melanoma avanzado; todo ello ha conducido a la puesta en marcha de ensayos clínicos para su uso como tratamiento adyuvante.

Los primeros datos fueron publicados en el 2016 con el tratamiento con ipilimumab (anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno 4 del linfocito T citotóxico [CTLA-4]). El ensayo EORTC 18071 fase III evaluó ipilimumab como terapia adyuvante para pacientes con melanoma de alto riesgo en estadio III (29,30).

Novcientos cincuenta y un pacientes fueron asignados al azar a ipilimumab o placebo. El interferón no se utilizó como comparador porque en Europa no se utiliza rutinariamente ni se acepta como un estándar. Todos los pacientes tenían melanoma en estadio III (el 80% estadio IIIB o IIIC y 20% estadio IIIA con melanoma > 1 mm de diámetro en el ganglio centinela). El tratamiento con ipilimumab se administró a una dosis de 10 mg/kg cada tres semanas para cuatro dosis, luego cada tres meses durante tres años a menos que la toxicidad o la recaída impidieran su continuación.

El estudio cumplió su objetivo primario, mejorando significativamente la supervivencia libre de recurrencia. Con un seguimiento mediano de 5,3 años, el impacto sobre la SG representa una reducción del 28% del riesgo relativo de muerte (HR 0,72,  $p = 0001$ ). El estudio mostró un aumento en supervivencia libre de recaída (SLR) (HR 0,76) así como aumento en supervivencia global (supervivencia general a los cinco años 65,4 vs. 54,4%, HR 0,72,  $p = 0,001$ ). Este beneficio se observó a pesar del uso de varias terapias sistémicas en pacientes que posteriormente desarrollaron enfermedad recurrente. Sin embargo, la toxicidad asociada con el adyuvante ipilimumab fue significativa. Se observaron eventos adversos de cualquier grado en el 98,7% de los pacientes tratados con ipilimumab, incluidos 54,1% grado 3 o 4. Los efectos adversos relacionados con el sistema inmune de grado 3 o 4 ocurrieron en el 41,6% de los pacientes y llevaron a la interrupción del tratamiento o, rara vez, a la muerte. Los eventos adversos relacionados con el sistema inmune más comunes incluyeron toxicidad dermatológica, gastrointestinal, endocrina y hepática (grado 3 o superior en 4,2, 16,8, 7,8 y 10,9% de los pacientes, respectivamente). Además, destacar que se presentaron cinco muertes relacionadas con el tratamiento en pacientes tratados con ipilimumab (tres por colitis, uno por miocarditis y uno por insuficiencia multiorgánica asociado al síndrome de Guillain-Barré).

La calidad de vida se evaluó mediante el cuestionario de calidad de vida EORTC versión 3.0 (QLQ-C30). Hubo una disminución estadísticamente significativa en el estado de salud global tanto durante como después de la terapia de inducción, pero la diferencia no superó el umbral clínicamente relevante.

El tratamiento con ipilimumab como tratamiento adyuvante a dosis de 10 mg/kg fue aprobado por la FDA el 28 de octubre de 2015, aunque, debido a la toxicidad reflejada en el estudio, no ha sido aprobado por la EMA (European Medicines Agency).

Un segundo ensayo de fase III en el contexto adyuvante compara el ipilimumab a dos dosis (10 mg/kg vs. 3 mg/kg) con dosis altas de IFN (E-1609, NCT01274338). Los objetivos primarios son SG y SLR. Se presentó un análisis exploratorio no planificado del ensayo E-1609 en ASCO 2017 (31). Se basó en un seguimiento de 3,1 años de 773 pacientes aleatorizados a ipilimumab a 3 o 10 mg/kg. La toxicidad fue menor con el programa de

3 mg/kg y, por el momento, no hubo diferencias en SLR a tres años (4,3 y 42,6%, respectivamente, HR 1,0), pero se requiere un seguimiento más prolongado.

Por lo tanto, hasta que haya más datos disponibles para respaldar resultados equivalentes en la configuración de adyuvante, se prefiere el régimen de ipilimumab 10 mg/kg sobre el régimen de dosis más bajas que está aprobado para pacientes con metástasis a distancia.

Por otro lado, recientemente se han publicado los datos del estudio fase III (*Checkmate 238*) (32), que incluye 906 pacientes con melanoma reseado con estadio IIIB, IIIC o IV, habiendo recibido tratamiento adyuvante con nivolumab (anticuerpo monoclonal humano (IgG4-k) dirigido contra PD-1) a dosis de 3 mg/kg cada dos semanas frente al tratamiento con ipilimumab a dosis de 10 mg/kg cada 3 semanas durante 4 dosis, y luego cada 12 semanas hasta completar un año. Se excluyeron los pacientes con melanoma ocular, así como los pacientes que usaron corticosteroides sistémicos o aquellos que habían recibido terapia sistémica previa para el melanoma. Los pacientes con melanoma acral y mucoso fueron permitidos. El 29% de los pacientes tenía afectación ganglionar microscópica, mientras que el 71% tenía enfermedad macroscópica o reseada en estadio IV. Las mutaciones BRAF estuvieron presentes en el 42% de los pacientes.

La supervivencia libre de recurrencia, el objetivo primario del ensayo, aumentó significativamente con nivolumab comparado con ipilimumab (a los 12 meses, 70,5 vs. 60,8% y a los 18 meses, 66,4 vs. 52,7%; HR 0,65). Se observó un beneficio similar con nivolumab tanto en aquellos con expresión de ligando de muerte celular programada 1 (PD-L1)  $\geq 5\%$  así como PD-L1  $< 5\%$ .

Se observó un similar beneficio con nivolumab en los subgrupos principales preespecificados, incluida la enfermedad en estadio III vs. estadio IV, la presencia o ausencia de ulceración, el grado de afectación ganglionar (microscópica frente a macroscópica), expresión de PD-L1 y presencia o no de mutación de BRAF.

La toxicidad se redujo significativamente con nivolumab, con eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3 o 4 en el 14% de los pacientes tratados con nivolumab frente al 46% de los asignados a ipilimumab; y se interrumpió el tratamiento en 4 vs. 30% de los casos. Se requerirá un seguimiento adicional para evaluar el impacto en la supervivencia general.

Los resultados de pembrolizumab en un ensayo de fase III (NCT02362594) en pacientes con melanoma de alto riesgo en estadio III, tras resección completa, y comparado con placebo están pendientes. Además, se está llevando a cabo un ensayo de fase III (NCT02506153, Southwest Oncology Group S1404), que compara pembrolizumab con dosis altas de interferón o dosis altas de ipilimumab en pacientes con enfermedad de alto riesgo en estadio III o IVA tras la resección completa.

### Terapia dirigida

Además, para los pacientes con melanoma metastásico y una mutación de BRAF V600, el tratamiento dirigido a la ruta de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAP) con una combinación de un inhibidor de BRAF y un inhibidor de MEK es una opción indiscutible de tratamiento. Estos resultados han llevado a la evaluación de este enfoque en la configuración de adyuvante. En septiembre de 2017, en la población con mutación de BRAF V600, se han publicado datos de un estudio de la combinación del inhibidor de BRAF dabrafenib con el inhibidor de MEK trametinib (33).

En este ensayo doble ciego, controlado con placebo, fase III (COMBI-AD), se asignó al azar a 870 pacientes con melanoma en estadio III completamente reseado con mutaciones BRAF V600E o V600K para recibir 2:1 la combinación de dabrafenib oral a una dosis de 150 mg dos veces al día más trametinib en una dosis de 2 mg una vez al día o placebo durante 12 meses. El objetivo primario fue la supervivencia libre de recaída. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la supervivencia global, la supervivencia libre de metástasis a distancia, la ausencia de recaídas y la seguridad.

Con una mediana de seguimiento de 2,8 años (mínimo de 2,5 años), el uso adyuvante de la terapia combinada con dabrafenib más trametinib cumplió su objetivo primario y resultó en un riesgo significativamente menor de recurrencia (tasa de tres años 58 vs. 39%, HR 0,47, IC 95%: 0,39-0,58) en pacientes con melanoma en estadio III, con mutaciones BRAF V600E o V600K, que el uso adyuvante de placebo, y no se asoció con nuevos efectos tóxicos.

Como objetivo secundario, la SG se prolongó con la terapia dirigida (tasa de tres años 86 frente a 77%, HR 0,57, IC 95% 0,42-0,79).

Por otra parte, en un ensayo de fase III (BRIM 8), vemurafenib en monoterapia se comparó frente a placebo en 498 pacientes durante un año. Todos los pacientes incluidos presentaban estadio IIC o III y mutación de BRAF<sup>V600</sup> (34). La supervivencia libre de enfermedad se prolongó significativamente con vemurafenib (mediana no alcanzada vs. 25,8 meses con placebo, cociente de riesgo 0,65, IC del 95%: 0,50-0,85). El beneficio fue limitado en los pacientes con estadios IIC, IIIA y IIIB, y no fue significativo en aquellos con enfermedad en estadio IIIC. Los datos de SG aún son inmaduros. Con estos resultados, no queda claro el futuro de la inhibición de BRAF en monoterapia en el tratamiento adyuvante del melanoma de alto riesgo y habrá que esperar a los datos de SG (Tabla IV).

### CONCLUSIONES

El papel de la terapia adyuvante con IFN parece seguir teniendo importancia para todos aquellos países que no

TABLA IV  
PRINCIPALES RESULTADOS DE ENSAYOS CLÍNICOS EN ADYUVANCIA DESDE EL 2015

<i>Ensayo</i>	<i>Estadio</i>
COMBI-AD dabrafenib + trametinib vs. placebo (2017)	IIIA (> 1 mm)/IIIB/C mutación BRAF V600
EORTC 18071 ipilimumab vs. placebo (2015/2016)	IIIA (> 1 mm)/IIIB/C
Checkmate-238 nivolumab vs. ipilimumab (2017)	IIIB/C/IV resecao
EORTC 1325 pembrolizumab vs. placebo (2018)	IIIA/IIIB/C
BRIM 8 vemurafenib vs. placebo (2017)	II/IIIA/IIIB/C mutación BRAF V600
Southwest Oncology Group S1404 pembrolizumab vs. ipilimumab vs. IFN altas dosis (2018)	IIIA/IIIB/C/IV resecao

tengan acceso a nivolumab o la combinación de dabrafenib y trametinib. Sin embargo, debe quedar claro que la terapia con IFN debe restringirse únicamente a pacientes con melanoma con ulceración.

Los pacientes que se han sometido a una resección definitiva del melanoma cutáneo y con mayor riesgo de recurrencia deben participar en ensayos clínicos, siempre que sea posible.

Mientras que el ipilimumab adyuvante está aprobado a una dosis de 10 mg/kg, esta dosis es tóxica y no ha sido aprobada por la EMA en el entorno adyuvante. Nivolumab (pendiente de aprobación por las agencias reguladoras en el contexto adyuvante) ha demostrado superioridad y con menor toxicidad sobre la terapia adyuvante con ipilimumab en el ensayo *Checkmate-238* (32); por lo que ipilimumab parece quedar relegado a un posible papel cuando conozcamos los resultados de los estudios de este fármaco en combinación.

Los pacientes con enfermedad en estadio III pero con afectación  $\leq 1$  mm de un solo ganglio linfático se excluyeron de los ensayos de ipilimumab, nivolumab y terapia dirigida. La inmunoterapia adyuvante con altas dosis de IFN- $\alpha$  y la observación son opciones en este contexto.

En los estadios IIIA (> 1 mm) y IIIB- IIIC se podrían plantear varias posibilidades:

- Para pacientes con una mutación BRAF V600, la terapia adyuvante con terapia dirigida (dabrafenib más trametinib) prolongó significativamente la supervivencia general en comparación con el placebo (33). Sin embargo, este régimen no está aprobado para el tratamiento adyuvante, y su uso está restringido actualmente al ensayo clínico. En un futuro (a la espera de aprobación), se podría plantear, si ese paciente presenta mutación de BRAF, tanto la combinación de dabrafenib y trametinib, como el tratamiento con nivolumab hasta completar un año de tratamiento (salvo en EIIIA, estadio no incluido en el ensayo de nivolumab).

- En el mismo contexto, en el caso de un paciente que no presente la mutación de BRAF, se podría plantear tratamiento con nivolumab hasta completar un año. De nuevo en EIIIA (no incluido en el ensayo de nivolumab), ipilimumab (en > 1 mm y en países donde el fármaco esté aprobado) o IFN a altas dosis podrían jugar un papel.
- Por último, en el subgrupo de pacientes estadio IV resecaos podríamos valorar un tratamiento con nivolumab independientemente del estado de la mutación de BRAF.

Por lo tanto, podemos concluir que, a pesar del esquema hipotético en el tratamiento adyuvante del melanoma de alto riesgo que planteamos en esta revisión, a día de hoy tendremos que esperar a los resultados maduros de algunos de estos ensayos, así como a la decisión de las agencias reguladoras para definir con más precisión el papel definitivo del IFN y de estos nuevos fármacos en el contexto adyuvante.

CORRESPONDENCIA:  
Virginia Palomar Coloma  
Servicio de Oncología Médica  
Hospital Clínico San Carlos  
C/ Doctor Martín Lagos, s/n  
28040 Madrid  
e-mail: virpalomarcoluma@gmail.com

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *J Clin Oncol* 2009;27(36):6199-6206.
2. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017;67(6):472-492.

3. Adjuvant therapy for melanoma. En: Sober AJ, Haluska FG, editors. *Skin Cancer*. Hamilton, BC Decker Inc, 2001; p. 206-224.
4. McKenna RM, Oberg KE. Antibodies to interferon-alpha in treated cancer patients: Incidence and significance. *J Interferon Cytokine Res* 1997;17(3):141-3.
5. Frank SJ, Meyers M. Interferon as adjuvant therapy for high risk melanoma. *Melanoma Lett* 1995;13:1-4.
6. Slaton JW, Perrotte P, Inoue K, Dinney CP, Fidler IJ. Interferon-alpha-mediated down-regulation of angiogenesis-related genes and therapy of bladder cancer are dependent on optimisation of biological dose and schedule. *Clin Cancer Res* 1999;5(10):2726-34.
7. Steiner A, Wolf C, Pehamberger H. Comparison of the effects of three different treatment regimens of recombinant interferons (r-IFN-alpha, r-IFN-gamma, and r-IFN-alpha plus cimetidine) in disseminated malignant melanoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 1987;113(5):459-65.
8. Cascinelli N, Bufalino R, Morabito A, Mackie R. Results of adjuvant interferon study in WHO melanoma programme. *Lancet* 1994;343(8902):913-4.
9. Cascinelli N, Belli F, MacKie RM, Santinami M, Bufalino R, Morabito A. Effect of long-term adjuvant therapy with interferon alpha-2a in patients with regional node metastases from cutaneous melanoma: A randomised trial. *Lancet* 2001;358:866-9.
10. Grob JJ, Dreno B, de la Salmonière P, Delaunay M, Cupissol D, Guillot B, et al. Randomised trial of interferon a -2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. *Lancet* 1998;351:1905-10.
11. Pehamberger H, Soyer HP, Steiner A, Kofler R, Binder M, Mischer P, et al. Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 1998;16:1425-9.
12. Cameron DA, Cornbleet MC, Mackie RM, Hunter JA, Gore M, Hancock B, et al. Adjuvant interferon alpha 2b in high risk malignant melanoma. The Scottish study. *Br J Cancer* 2001;84(9):1146-9.
13. Hancock BW, Wheatley K, Harris S, Ives N, Harrison G, Horsman JM, et al. Adjuvant interferon in high-risk melanoma: the AIM HIGH Study-United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research randomized study of adjuvant low-dose extended-duration interferon alfa-2a in high-risk resected malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2004;22:53-56.
14. Lens MB, Dawes M. Interferon alfa therapy for malignant melanoma: A systematic review of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2002;20:1818-25.
15. Melanoma, Version 2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.
16. Creagan ET, Dalton RJ, Ahmann DL, Jung SH, Morton RF, Langdon RM Jr, 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.
17. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy for high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996;14:7-17.
18. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, Richards J, Flaherty LE, Ernstoff MS, et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: First analysis of Intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000;18:2444-58.
19. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA, Sondak VK, Agarwala SS, Ernstoff MS, et al. High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801. *J Clin Oncol* 2001;19:2370-80.
20. Moschos SJ, Kirkwood JM, Konstantinopoulos PA. Present status and future prospects for adjuvant therapy of melanoma: Time to build upon the foundation of high-dose interferon alfa-2b. *J Clin Oncol* 2004;22:11-4.
21. Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J, Sondak V, Ernstoff MS, Rao U, et al. A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clin Cancer Res* 2004;10:1670-7.
22. Analysis of the EORTC Melanoma Group 18952 randomized trial on 2 intermediate dose schedules of IFN-alpha2b compared with observation in 1388 patients with high risk melanoma stages IIB-III. ECCO 12- The European Cancer Conference Copenhagen, Denmark. Sept. 21-25, 2003;1(5):aAbstr. 10.
23. Eggermont AM, Suci S, Testori A, Kruit WH, Marsden J, Punt CJ, et al. Ulceration and stage are predictive of interferon efficacy in melanoma: Results of the phase III adjuvant trials EORTC 18952 and EORTC 18991. *Eur J Cancer* 2012;48:218-225.
24. Eggermont AM, Suci S, Rutkowski P, Kruit WH, Punt CJ, Dummer R, et al. Long term follow up of the EORTC 18952 trial of adjuvant therapy in resected stage IIB-III cutaneous melanoma patients comparing intermediate doses of interferonalpha-2b (IFN) with observation: ulceration of primary is key determinant for IFN-sensitivity. *Eur J Cancer* 2016;55:111-21.
25. Suci S, Ives N, Eggermont AM, Kirkwood JM, Lorigan P, Markovik S, et al. Predictive importance of ulceration on the efficacy of adjuvant interferon-a (IFN): an individual patient data (IPD) meta-analysis of 15 randomized trials in more than 7,500 melanoma patients (pts). *J Clin Oncol* 2014;32:5s (suppl. abstr. 9067).
26. Wheatley K, Ives NJ, Lorigan P. Does adjuvant vaccine therapy really have activity in malignant melanoma? *J Clin Oncol* 2007;25:4693.
27. Wheatley K, Ives N, Hancock B, Gore M, Eggermont A, Suci SK. Does adjuvant interferon-alpha for high-risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta-analysis of the randomised trials. *Cancer Treat Rev* 2003;29(4):241-252.
28. Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: A systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:493-501.
29. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, 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(5):522-30.
30. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med* 2016;375(19):1845-1855.
31. Tarhini AA, Lee SJ, Hodi FS, Rao UNM, Cohen GI, Hamid O. A phase III randomized study of adjuvant ipilimumab (3 or 10 mg/kg) versus high-dose interferon alfa-2b for resected high-risk melanoma (U.S. Intergroup E1609): Preliminary safety and efficacy of the ipilimumab arms. *Journal of Clinical Oncology* 2017;35:15\_suppl, 9500-9500.
32. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* 2017;377(19):1824-1835.
33. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med* 2017;377(19):1813-1823.
34. Lewis K, Maio M, Demidov M, Mandala M, Ascierto PA, Herbert C, et al. LBA7\_PR-BRIM8: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of adjuvant vemurafenib in patients (pts) with completely resected, BRAFV600+ melanoma at high risk for recurrence. *Annals of Oncology* (2017) 28 (suppl\_5): v605-v649.

# Adyuvancia en melanoma BRAF mutado

I. MÁRQUEZ-RODAS, G. AGUADO ORIHUELA

*Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Universidad Complutense de Madrid, Madrid*

## RESUMEN

La mutación de BRAF ocurre en torno al 40% de los melanomas, tanto en estadios metastásicos como en enfermedad localizada. Si bien se han hecho grandes avances en la terapia del melanoma metastásico, tanto en terapia dirigida como en inmunoterapia, el tratamiento preventivo del melanoma resecado de alto riesgo ha permanecido, hasta ahora, sin perspectivas de mejora. En 2017, dos estudios, BRIM8 y COMBI-AD, nos han demostrado que el tratamiento con terapia dirigida frente a BRAF tiene impacto no solo en la enfermedad metastásica sino también en la prevención de la recaída tras cirugía. En esta breve revisión, resaltaremos los hallazgos más importantes de estos dos estudios, así como sus implicaciones clínicas inmediatas.

**PALABRAS CLAVE:** Melanoma. Mutación en BRAF. Terapia adyuvante.

## INTRODUCCIÓN: MUTACIÓN EN BRAF EN MELANOMA LOCALIZADO

El descubrimiento de la mutación de BRAF como potencial alteración molecular tratable es una de las bases del cambio de paradigma en el tratamiento del melanoma que ha venido en esta segunda década del siglo XXI. Sin embargo, en la enfermedad metastásica estamos lejos aún de asegurar unas perspectivas reales de cura a nuestros pacientes con estos tratamientos. Trasladar estos beneficios al campo de la prevención en una enfermedad como el melanoma en la que, hasta este año, las opciones de tratamiento preventivo para los casos de alto riesgo pasaban por el interferón (cada vez más en desuso, y próximo a quedarse obsoleto) o la observación, es la estrategia más rentable a largo plazo para nuestros pacientes y para la sociedad.

## ABSTRACT

*BRAF mutant melanoma accounts for 40% of patients in both metastatic and localized disease. Although important advances have been made in the field of metastatic setting, specifically in targeted and immune therapies, preventive treatments for high risk resected melanoma remained elusive. This year 2017, two clinical trials, BRIM8 and COMBI-AD, have demonstrated that the benefit shown in metastatic disease is translated also into the preventive post surgery setting. In this brief review, we will highlight the main findings of these two studies and their clinical implications.*

**KEY WORDS:** Melanoma. BRAF mutation. Adjuvant therapy.

En esta revisión, vamos a analizar los resultados de los ensayos clínicos que utilizan la estrategia de inhibición de BRAF como tratamiento adyuvante en el melanoma BRAF mutado.

De forma similar al melanoma metastásico (1), la mutación de BRAF se encuentra en alrededor de un 40-50% de pacientes con melanoma resecado no metastásico (2). Si bien su papel como factor pronóstico no está claro, sí que algunos estudios apuntan a un peor pronóstico de los melanomas desde pT2b a pT4b si estos tienen mutación en BRAF frente a los melanoma BRAF y NRAS nativos (3).

Por tanto, estos datos, unidos al clásico desarrollo de los fármacos oncológicos (primero desarrollados en el contexto metastásico, y después en el contexto adyuvante), hizo que se diseñaran dos estudios para evaluar el

papel de la inhibición de BRAF en melanoma resecao de alto riesgo: BRIM8 y COMBI-AD.

Sirva para el lector, que encontrará el papel de la inmunoterapia descrito en un capítulo aparte de esta monografía, saber que el beneficio observado de nivolumab frente a ipilimumab en el ensayo CA209-238 es independiente del estado de BRAF (4). Si esta estrategia es igual, mejor o peor que las terapias dirigidas aún no lo sabemos, y debería ser objeto de ensayos clínicos fase III que comparen ambas estrategias.

#### ESTUDIO BRIM8

El estudio BRIM8 es un ensayo clínico aleatorizado, fase III, doble ciego, que compara la eficacia de vemurafenib a la dosis aprobada en enfermedad metastásica (960 mg/12 h VO) durante un año (52 semanas) frente a placebo en pacientes con melanoma estadio IIC-III A-II-IB-III C resecao y mutación en BRAF. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a recibir cada rama del estudio (5).

El objetivo principal del estudio fue la supervivencia libre de enfermedad (SLE), siendo esta supeditada (en un diseño de análisis jerárquico) a la supervivencia del grupo de pacientes con melanoma estadio III C. Es decir, si en este subgrupo los resultados fueran negativos, aunque en los demás subgrupos (IIC-III B) los resultados fueran positivos, el estudio se consideraría negativo.

Se aleatorizaron 157 pacientes estadios IIC-III A-III B a placebo frente a 157 del mismo subgrupo a vemurafenib, y 91 estadios III C a placebo frente a 93 a vemurafenib.

En la población global, vemurafenib fue superior en términos de SLE al placebo, con una mediana no alcanzada para vemurafenib (29,8 meses-NA) frente a 25,8 meses del placebo (20,5-NA), un HR de 0,65 (0,5-0,85) y una  $p = 0,0013$ .

Sin embargo, en el subgrupo al cual estaban supeditados los resultados, el estadio III C, estas diferencias no fueron significativas: la mediana de SLE para vemurafenib fue de 23,1 meses (18,6-26,5) frente a 15,4 meses para el placebo (11,1-35,9), con un HR de 0,8 (0,54-1-18) y una  $p = 0,2598$ .

Excluyendo este subgrupo, es decir, solo en los melanomas estadios IIC-III A-III B, la mediana de SLE para vemurafenib no fue alcanzada frente a 36,9 meses para el placebo (21,4-NA), con un HR de 0,54 (0,37-0,78) y una  $p = 0,001$ . A pesar de este análisis de subgrupos, no se puede considerar significativo desde el punto de vista estadístico, por lo anteriormente referido al estadio III C. No disponemos de datos de supervivencia global (5).

Por tanto, en términos globales, de acuerdo a los objetivos y diseño del estudio, el ensayo BRIM8 no puede considerarse formalmente positivo, aunque demuestra que la inhibición de BRAF, incluso con monoterapia, es

capaz de retrasar la recaída del melanoma de alto riesgo resecao BRAF mutado.

#### ESTUDIO COMBI-AD

El estudio COMBI-AD tiene un diseño similar, siendo un ensayo fase III aleatorizado, doble ciego, que comparaba la combinación de dabrafenib + trametinib a la misma dosis que la utilizada en melanoma metastásico (150 mg/12 h VO dabrafenib y 2 mg/24 h trametinib) frente a un doble placebo, en pacientes con melanoma estadio III A-III B-III C resecao y mutación en BRAF (6).

La aleatorización fue 1:1 para cada rama, y los pacientes se trataron durante 12 meses (438 pacientes en la rama de tratamiento y 432 en la rama de placebo), siendo la supervivencia libre de recaída (SLR) el objetivo principal.

Con una mediana de seguimiento de 2,8 años, la combinación de dabrafenib + trametinib demostró superioridad estadísticamente significativa en SLR frente a placebo, con un HR de 0,47 (0,39-0,58) y una  $p < 0,001$ . La mediana no fue alcanzada para la rama de tratamiento frente a los 16,6 meses del grupo control.

Esta mediana de seguimiento también da la posibilidad de estimar la supervivencia global, cuya mediana no fue alcanzada para ninguno de los dos grupos. Sin embargo, la tasa de supervivientes al año, durante dos y tres años fue de 97, 91 y 86% para la rama de dabrafenib + trametinib, frente a 94, 83 y 77% para la rama de placebo, correspondiendo a un HR de 0,57 (0,42-0,79,  $p < 0,0006$ ). A pesar de este valor de la  $p$  para el HR de supervivencia global, es importante saber que en el momento actual esta diferencia en supervivencia global no puede considerarse significativa, debido a que el nivel preespecificado para este objetivo secundario era de una  $p = 0,000019$  (6).

El beneficio en SLR fue consistente en todos los subgrupos, incluyendo ulceración, estadios III A-III B-III C, número de ganglios, tipo de mutación en BRAF, edad o sexo (6).

#### BRIM8 Y COMBI-AD EN PERSPECTIVA

Las comparaciones indirectas hay que tomarlas con cautela cuando comparamos resultados de dos ensayos distintos. Sin embargo, con un objetivo como la supervivencia libre de recaída/enfermedad y en una población (la adyuvante) que puede ser más homogénea entre estudios que las poblaciones metastásicas, esta comparación puede ser interesante.

La tabla I resume los hallazgos de ambos ensayos en términos de resultados de eficacia y de toxicidad, comparando ambas ramas experimentales de los estudios, así como ambas ramas de placebo.

TABLA I  
RESUMEN DE LOS HALLAZGOS MÁS RELEVANTES DE LOS ESTUDIO BRIM8 Y COMBI AD (5,6)

	BRIM 8						COMBI AD					
	Vemurafenib			Placebo			Placebo			Rama dabrafenib + trametinib		
<i>Número pacientes</i>	250			248			432			438		
<i>Edad mediana</i>	51-55			49-50			51			50		
<i>Estadio IIC (N)</i>	15			12			0			0		
<i>Estadio IIIA (N)</i>	36			39			71			83		
<i>Estadio IIIB (N)</i>	106			106			187			169		
<i>Estadio IIIC (N)</i>	93			91			166			181		
<i>Objetivo principal</i>	Supervivencia libre de enfermedad (SLE)						Supervivencia libre de recaída (SLR)					
<i>Objetivos secundarios</i>	Supervivencia libre de metástasis, supervivencia global, seguridad, calidad de vida						Supervivencia global, supervivencia libre de metástasis, seguridad, calidad de vida					
<i>Mediana de seguimiento (meses)</i>	31-34						33,6					
<i>SLE/SLR (mediana meses) Población global</i>	NA			25,8			16,6			NA		
<i>SLE/TLR (% sin evento al año, 2 años, 3 años)</i>	82,2	62,2	No estimado	63,1	53,1	No estimado	56	44	39	88	67	58
<i>% beneficio diferencial frente a placebo</i>	19,1	9,1	-	-	-	-	-	-	-	32	23	19
<i>Beneficio tratamiento frente a placebo en estadio IIIC</i>	NO						SI					
<i>SG (mediana meses)</i>	No estimada			No estimada			NA			NA		
<i>SG (% vivo al año, 2 años, 3 años)</i>	No estimada			No estimada			94	83	77	97	91	86
<i>% efectos adversos grado 3-4</i>	57			15			14			41		
<i>% discontinuación de tratamiento por efectos adversos</i>	20			2			3			26		
<i>% nuevos tumores cutáneos no melanoma</i>	7-10			1			2			2		

Estas últimas son de especial interés, ya que nos ayudan a entender la consistencia entre ambos estudios.

Si nos fijamos en las curvas de supervivencia libre de enfermedad/recaída de ambos estudios, llama la atención que, sobre todo a partir del segundo año, las curvas del estudio BRIM8 se acercan más (5), mientras que las

curvas del estudio COMBI-AD se mantienen separadas (6). Esto es un reflejo de lo que sucede en la enfermedad metastásica. Las curvas de supervivencia de vemurafenib frente a DTIC del estudio BRIM3 se separan rápidamente, pero esta separación, en el caso de la supervivencia libre de progresión, desaparece en torno a los 6 meses (7).

Sin embargo, cuando se comparan los resultados de las combinaciones de inhibidores de BRAF y MEK, tanto vemurafenib + cobimetinib, como dabrafenib + trametinib, la separación de las curvas respecto a sus respectivos comparadores (inhibidores de BRAF en monoterapia) sucede mucho más tarde (8,9).

Por tanto, estos dos estudios parecen trasladar lo que sabemos en la enfermedad metastásica a la adyuvancia.

## CONCLUSIONES

Tanto los estudios BRIM8 como COMBI-AD demuestran de forma clara que la terapia dirigida frente a BRAF es capaz de retrasar de forma eficaz la recaída del melanoma de alto riesgo tras cirugía frente a placebo.

Si bien es siempre difícil comprar estudios independientes entre sí, los resultados de la combinación de dabrafenib + trametinib parecen superiores a los obtenidos con la monoterapia de vemurafenib, tanto en comparación con su grupo control como comparando los grupos de tratamiento entre ellos (dabrafenib + trametinib *versus* vemurafenib, en comparación indirecta). Si a eso se une una menor tasa de efectos secundarios grado 3-4 y una menor tasa de tumores cutáneos no melanoma con la combinación, así como unas potenciales diferencias en supervivencia global con esta combinación (pendientes de más tiempo de seguimiento), parece lógico pensar que, en melanoma estadio III resecado con mutación en BRAF, si nos decidimos por el tratamiento adyuvante basado en terapia dirigida, la elección debería ser en principio la combinación de dabrafenib y trametinib.

No obstante, quedan muchas preguntas por responder en la adyuvancia, cuyas respuestas tendrán que venir de la mano de ensayos clínicos. Entre ellas, cabría destacar: ¿qué opción es superior en melanoma BRAF mutado, nivolumab o dabrafenib + trametinib? ¿Qué tratamiento aplicamos a los pacientes con estadios IIC? ¿Es suficiente con un año de tratamiento o debe prolongarse más, como en otras patologías (*i.e.* GIST)? ¿Cuáles son las características moleculares de los pacientes libres de progresión con placebo, que podrían ser identificados para decidir no hacer tratamiento adyuvante alguno?

## CORRESPONDENCIA:

Iván Márquez-Rodas  
Unidad de Cáncer Heredofamiliar  
Servicio de Oncología Médica  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón  
C/ Dr. Esquerdo, 46  
28007 Madrid  
e-mail: ivanpantic@hotmail.com

## BIBLIOGRAFÍA

1. Arance Fernández AM, Alós Hernández L, Cerezuela Fuentes P, Ortiz Reina S, Ortega Izquierdo E, Martí Laborda RM, et al. Epidemiological study to evaluate the prevalence of BRAF V600 mutation in patients (pts) diagnosed with advanced melanoma (AM) in routine clinical practice in Spain. *J Clin Oncol* 2015;33(15\_suppl):e20115-e20115.
2. Kim SY, Kim SN, Hahn HJ, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. Meta-analysis of BRAF mutations and clinicopathologic characteristics in primary melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2015;72(6):1036-1046.e2.
3. Thomas NE, Edmiston SN, Alexander A, Groben PA, Parrish E, Krickler A, et al. Association Between NRAS and BRAF Mutational Status and Melanoma-Specific Survival Among Patients With Higher-Risk Primary Melanoma. *JAMA Oncol* 2015;1(3):359-68.
4. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* 2017;377(19):1824-1835.
5. Lewis K, Maio M, Demidov L, Mandala M, Ascierto PA, Herbert C, et al. LBA7\_PRBRIM8: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of adjuvant vemurafenib in patients (pts) with completely resected, BRAFV600+ melanoma at high risk for recurrence. *Ann Oncol [Internet]* 2017 [cited 2017 Oct 30];28(suppl\_5). Available from: [https://academic.oup.com/annonc/article/28/suppl\\_5/mdx440.047/4109959](https://academic.oup.com/annonc/article/28/suppl_5/mdx440.047/4109959)
6. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med* 2017;377(19):1813-1823.
7. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *N Engl J Med* 2011;364(26):2507-16.
8. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015;372(1):30-9.
9. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Di Giacomo AM, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(9):1248-60.

# Melanoma avanzado: primera línea de tratamiento

E. ESPINOSA

*Servicio de Oncología. Hospital Universitario La Paz, Madrid*

## RESUMEN

El tratamiento de los pacientes con melanoma avanzado depende de la expresión de BRAF en el tumor. Cuando BRAF está mutado, el tratamiento puede consistir en una combinación de inhibidor de BRAF e inhibidor de MEK o en inmunoterapia basada en un anticuerpo anti-PD1. Cuando BRAF no está mutado, los anti-PD1 son la base del tratamiento. Gracias al empleo de estos fármacos, la expectativa de vida ha pasado de menos de un año a aproximadamente dos años. Además, algunos pacientes consiguen sobrevivir a largo plazo. El beneficio del tratamiento depende de factores pronósticos relacionados con la carga tumoral. La investigación ahora se centra en la combinación de terapias dirigidas e inmunoterapia.

**PALABRAS CLAVE:** BRAF. Dabrafenib. Ipilimumab. Melanoma. Nivolumab. Pembrolizumab. Vemurafenib.

## INTRODUCCIÓN

*Revisiones en Cáncer* abordó el tratamiento del melanoma en el año 2011, cuando acababa de aprobarse el uso de ipilimumab y de vemurafenib en EE.UU. y antes de que ambos fármacos llegaran a Europa. Hasta entonces, los fármacos empleados frente a esta enfermedad pertenecían al grupo de la quimioterapia clásica: dacarbacina, temozolomida, fotemustina, carboplatino, paclitaxel... Todos ellos ofrecían tasas de respuestas objetivas inferiores al 10% y medianas de supervivencia global inferiores a un año, lo cual no se diferenciaba mucho de lo que cabía esperar con la evolución natural de la enfermedad. La poliquimioterapia elevaba modestamente la tasa de respuestas, pero no aumentaba la supervivencia.

Desde entonces, el panorama terapéutico de esta enfermedad ha cambiado drásticamente, pasando de

## ABSTRACT

*Tumour BRAF expression determines the selection of treatment for advanced melanoma. In the presence of BRAF mutation, treatment consists of the combination of a BRAF inhibitor and a MEK inhibitor, or PD-1 based immunotherapy. PD-1 based therapy is the treatment of choice for BRAF-wild type tumours. Life expectancy for patients with advanced melanoma has improved from less than one year to over two years with the use of new drugs. Some patients become long-term survivors. The magnitude of this benefit largely depends on prognostic factors related to tumour burden. Current investigation focuses on the combination of targeted therapy and immunotherapy.*

**KEY WORDS:** BRAF. Dabrafenib. Ipilimumab. Melanoma. Nivolumab. Pembrolizumab. Vemurafenib.

comportar un pronóstico uniformemente ominoso a la posibilidad de que algunos pacientes sobrevivan a largo plazo. Además, no solo han llegado fármacos nuevos y eficaces, sino que el melanoma se ha convertido en la punta de lanza de la inmunoterapia moderna que ya se emplea en otros tipos de tumores. Todo ello obliga a reescribir el capítulo de tratamiento del melanoma.

Aquí se abordará el tratamiento en primera línea de la enfermedad avanzada. El punto de partida es la división de este tumor en dos grandes grupos, dependiendo del estado de la mutación en BRAF. Si atendemos a los tipos de fármacos, estos pueden clasificarse en terapias dirigidas –con los inhibidores de BRAF y de MEK a la cabeza– y en inmunoterapia, representada principalmente por el ya mencionado ipilimumab y por los anti-PD1 (Tabla I).

TABLA I

FÁRMACOS Y COMBINACIONES APROBADAS EN ESPAÑA (AÑO 2017)

<i>Para BRAF*</i>	iBRAF + iMEK: vemurafenib + cobimetinib, dabrafenib + trametinib
<i>Para todos</i>	Anti-CTLA: ipilimumab Anti-PD1: nivolumab, pembrolizumab Anti-CTLA4 + Anti-PD1: ipilimumab + nivolumab **

*BRAF\**: mutado en BRAF; *iBRAF*: inhibidor de BRAF; *iMEK*: inhibidor de MEK; *\*\**: pendiente de precio de financiación en España en noviembre de 2017.

## INHIBIDORES DE BRAF

## JUSTIFICACIÓN

La mutación en el oncogén BRAF es frecuente en el melanoma y favorece su proliferación, activando de forma constitutiva la vía de las MAP-quinasas. En nuestro medio, la proporción estimada de melanomas mutados en BRAF se sitúa en torno al 40%, cifra que varía dependiendo de la localización anatómica del tumor primario: es más frecuente en los tumores del tronco (60%, aproximadamente), algo menos en las extremidades, rara en los de zonas acras y mucosas (< 10%) y prácticamente nula en los de origen ocular. Dentro de las posibles mutaciones de BRAF, se detecta la V600E en más del 80% de los casos, seguida por V600K, y otras como V600R y V600D.

## EFICACIA

Vemurafenib fue el primer inhibidor de BRAF con eficacia demostrada en melanoma. Se administra por vía oral y la dosis de inicio es de 960 mg (4 comprimidos) cada 12 horas de forma continua hasta progresión o intolerancia. El ensayo en fase II incluyó a pacientes previamente tratados y mostró una tasa de respuestas del 53%, una mediana de supervivencia libre de progresión de 6,8 meses y una mediana de supervivencia global de 15,9 meses, datos que se confirmaron en fase III frente a la dacarbacina (1-3). Estos resultados eran los más favorables jamás publicados en el tratamiento del melanoma avanzado, lo cual llevó a investigar a fondo el papel de la inhibición de BRAF. El segundo inhibidor de BRAF desarrollado fue el dabrafenib. Se administra por vía oral a la dosis de 150 mg (2 comprimidos) cada 12 horas de forma continua. La comparación de dabrafenib frente a dacarbacina demostró superioridad en todos los parámetros analizados (4).

En general, los inhibidores de BRAF consiguen respuestas objetivas en la mitad de los pacientes, respuestas que duran una mediana de 6 meses. La supervivencia global asociada al empleo de estos fármacos se sitúa entre los 14-18 meses (Tabla II), aunque la cifra depende en buena medida del acceso a fármacos de segunda línea. Otro factor importante es el tipo de mutación que presente el tumor: la respuesta es mejor cuando se trata de la variedad habitual, V600E, mientras que disminuye en las variedades minoritarias. Se considera que vemurafenib y dabrafenib son equivalentes en términos de eficacia.

## TOXICIDAD

Los inhibidores de BRAF dan lugar a toxicidades variadas. Las más típicas afectan a la piel, con la aparición de exantema o lesiones proliferativas. Entre estas últimas destacan la hiperqueratosis (aproximadamente en un 40% de los pacientes), los queratoacantomas y los carcinomas epidermoides cutáneos (10% de incidencia), fruto de una activación paradójica de la vía de MAPK en la piel. Algo menos frecuente es la paniculitis, que puede afectar tanto a las extremidades como a la grasa subcutánea del tronco. La frecuencia de afectación cutánea hace aconsejable que todos los pacientes sean revisados periódicamente por un dermatólogo. Entre los efectos extracutáneos destacan las artralgias, la astenia y la elevación de transaminasas. Todos estos efectos son comunes a los dos inhibidores. Están descritos, con muy baja frecuencia, hipertensión arterial y fenómenos trombóticos o hemorrágicos.

El vemurafenib, además, se asocia a una fotosensibilidad intensa que afecta a casi todos los pacientes y que obliga a tomar precauciones incluso ante la exposición muy breve a la luz solar. El dabrafenib, por su parte, produce fiebre en un tercio de los casos: surge en picos autolimitados a lo largo de varios días y algunas veces obliga al uso de esteroides.

La toxicidad es más frecuente e intensa en los primeros meses de tratamiento. Aproximadamente un tercio de los pacientes sufre toxicidad de grado 3; la de grado 4 es excepcional. La mayoría de los pacientes pueden mantener el tratamiento, aunque es habitual tener que recurrir a interrupciones breves para manejar efectos cutáneos o fiebre.

## COMBINACIÓN DE INHIBIDORES DE BRAF Y MEK

## JUSTIFICACIÓN

Los inhibidores de BRAF son inicialmente eficaces en la mayoría de los pacientes, pero al cabo de varios meses suele aparecer resistencia secundaria (mediana de tiempo

a la progresión 6-7 meses). Esto explica que las curvas de supervivencia se mantengan en porcentajes muy altos al principio y que, posteriormente, experimenten un descenso lento pero progresivo.

La vía BRAF puede ser inhibida en un segundo punto -MEK, lo cual llevó al desarrollo de los inhibidores de MEK. El trametinib, por ejemplo, demostró ser superior a la quimioterapia clásica en un ensayo en fase III, pero las cifras de respuesta y supervivencia eran inferiores a las que se conseguían con inhibidores de BRAF (Tabla II) (5). Esto indicaba que la monoterapia había llegado a un techo de eficacia y marcó el camino para estudiar tratamientos de combinación.

#### EFICACIA

La primera combinación que mostró una ventaja sobre la monoterapia fue la de dabrafenib y trametinib. En un ensayo en fases I/II, la tasa de respuestas objetivas fue del 76% y, la mediana de supervivencia libre de progresión, 9,4 meses (6). Dabrafenib se administra a la misma dosis que en monoterapia y trametinib, a la dosis diaria de 2 mg (un comprimido), ambos ininterrumpidamente. Actualmente están disponibles las combinaciones de dabrafenib con trametinib, y vemurafenib con cobimetinib (inhibidor de MEK). En el segundo caso, vemura-

fenib se administra todos los días a la misma dosis que en monoterapia y el cobimetinib, a la dosis de 60 mg diarios (3 comprimidos) durante 21 días de cada ciclo de 28 días. Una tercera combinación, encorafenib (inhibidor de BRAF) con binimetinib (inhibidor de MEK) estará próximamente también disponible.

La terapia dirigida combinada consigue respuestas objetivas en el 70% de los pacientes y una mediana de supervivencia libre de progresión en torno al año (7-10) (Tabla II). La mediana de supervivencia global que se alcanza tanto con dabrafenib y trametinib como con vemurafenib y cobimetinib se acerca a los dos años (aún no se dispone de datos maduros de supervivencia global de encorafenib y binimetinib). Debido a ello, el tratamiento de elección dirigido contra la mutación BRAF hoy en día es la combinación de un inhibidor de BRAF y un inhibidor de MEK, habiéndose abandonado la monoterapia. Se considera que las combinaciones dabrafenib-trametinib y vemurafenib-cobimetinib son equivalentes en términos de eficacia, de modo que el perfil de toxicidad o la preferencia personal del oncólogo sirven para elegir el tratamiento en cada caso.

Es importante señalar que las cifras de eficacia mencionadas se refieren a la población general de pacientes incluidos en los ensayos clínicos, pero varían enormemente en función del pronóstico de la enfermedad cuando se inicia el tratamiento (11). El factor pronóstico deter-

TABLA II  
ENSAYOS CON INHIBIDORES DE BRAF Y DE MEK EN PRIMERA LÍNEA

Ensayo (ref)	Fármacos	RO	SLP	SG
BRIM-3 (2,3)	Vemurafenib	48%	5,3 meses	13,6 meses
	DTIC	5%	1,6 meses	9,7 meses
			HR 0,26, p < 0,001	HR 0,7, p = 0,0008
BREAK-3 (4,26)	Dabrafenib	50%	5,1 meses	18,2 meses
	DTIC	6%	2,7 meses	15,6 meses *
			HR 0,35, p < 0,0001	HR 0,76
METRIC (5)	Trametinib	22%	4,8 meses	Datos no valorables por cruce de quimioterapia a trametinib
	DTIC/paclitaxel	8%	1,5 meses	
			HR 0,45, p < 0,001	
COMBI-v (10)	Dabra + Trame	64%	11,4 meses	No comunicado
	vemurafenib	51%	7,3 meses	17,2 meses
			HR 0,56, p = 0,001	
COMBI-d (8,9)	Dabra + Trame	68%	11 meses	25,1 meses (44% a 3 años)
	Dabra	55%	8,8 meses	18,7 meses (32% a 3 años)
			HR 0,67, p = 0,0004	HR 0,71, p = 0,01
coBRIM (7)	Vemu + Cobi	70%	12,3 meses	22,3 meses
		50%	7,2 meses	17,4 meses
			HR 0,58, p < 0,0001	HR 0,7, p = 0,005

RO: respuestas objetivas; SLP: mediana de supervivencia libre de progresión; SG: mediana de supervivencia global; HR (hazard ratio): razón de riesgo; DTIC: dacarbacina; Vemu: vemurafenib; Cobi: cobimetinib; Dabra: dabrafenib; Trame: trametinib. \* Hubo cruce de pacientes de la rama de dacarbacina a dabrafenib.

minante es el valor de lactato deshidrogenasa (LDH), seguido por el número de localizaciones metastáticas: un 42% de los pacientes está libre de progresión a los 3 años si parten con una LDH normal y 1-2 localizaciones tumorales, frente a menos del 5% cuando el valor inicial de LDH supera en dos veces el límite superior de la normalidad. Los datos del análisis por subgrupos pronósticos permiten, por tanto, identificar a una población que puede alcanzar supervivencia prolongada con terapia dirigida y a otra población de mal pronóstico, para la cual carecemos de un tratamiento realmente eficaz.

Los pacientes con metástasis cerebrales constituyen un grupo con pronóstico especialmente desfavorable. La eficacia de los inhibidores de BRAF sobre las lesiones del sistema nervioso central está bien contrastada. Hoy en día, para la enfermedad con mutación en BRAF, el tratamiento sistémico de estas lesiones se basa en la combinación de inhibidores de BRAF y MEK. Un ensayo en fase II de dabrafenib y trametinib mostró respuestas objetivas en el 58% de los pacientes y una mediana de supervivencia de 10,8 meses (12). Estos resultados son superiores a los reportados en pequeñas series con vemurafenib o dabrafenib en monoterapia, pero quedan lejos de los alcanzados por la propia combinación en ausencia de metástasis cerebrales. La principal conclusión del trabajo es que la terapia dirigida puede conseguir respuestas en el cerebro, lo cual sugiere que debería integrarse con el tratamiento local (cirugía, radiocirugía). En caso de que el paciente reciba radioterapia sobre el sistema nervioso central, se recomienda suspender la terapia dirigida tres días antes del comienzo de aquella, y reanudarla un día después de su finalización (13).

#### TOXICIDAD

El inhibidor de MEK contrarresta la activación paradójica de la vía de MAPK en la piel y, como consecuencia, reduce la incidencia de lesiones proliferativas en la misma, así como de alopecia. El único efecto cutáneo típico de los inhibidores de BRAF que no se aminora con la combinación es la fotosensibilidad, más habitual con vemurafenib-cobimetinib que con dabrafenib-trametinib. Respecto a los efectos extracutáneos, la fiebre y la elevación de transaminasas también son más frecuentes con la combinación que con la monoterapia. La fiebre aparece en la mitad de los pacientes tratados con dabrafenib y trametinib. Las artralgias y la astenia tienen una incidencia similar a la observada con la monoterapia.

Los inhibidores de MEK aportan toxicidad específica: erupción pápulo-pustular, descenso de la fracción de eyección ventricular y retinopatía (desprendimiento de retina, oclusión de vena retiniana). Por este motivo, se recomienda realizar un ecocardiograma y una revisión oftalmológica antes de iniciar el tratamiento.

Igual que sucede con la monoterapia de inhibidores de BRAF, la toxicidad de la combinación se concentra en los primeros meses. Un tercio de los pacientes sufre toxicidad de grado 3, mientras que la de grado 4 aparece excepcionalmente. Ya que el tratamiento se prolonga durante meses —o incluso años— es habitual recurrir alguna vez a interrupciones breves del tratamiento para controlar los efectos más molestos. Si un paciente no tolera una de las combinaciones, se puede sustituir por la otra mientras exista respuesta objetiva del tumor.

#### ANTI-CTLA4

#### JUSTIFICACIÓN

En este apartado tenemos al ipilimumab como único representante comercializado. CTLA-4 es una molécula que los linfocitos T activados transportan a su superficie para unirse a la molécula B7 de las células presentadoras de antígenos. El efecto de esta unión es la inactivación del linfocito, lo cual funciona como un mecanismo natural de control de sistema inmune. Los anticuerpos anti-CTLA4 bloquean este freno y, por tanto, mantienen activado al linfocito T.

#### EFICACIA

Ipilimumab se enfrentó a una vacuna contra la proteína gp100 y a la combinación de ambos en pacientes previamente tratados (14). Cualquiera de las opciones daba lugar a muy pocas respuestas objetivas y un tiempo hasta la progresión de unos 3 meses. Incluso la mediana de supervivencia global, 10 meses, era poco llamativa, pero lo interesante fue el porcentaje de supervivientes a medio y largo plazo en los dos brazos que incluían ipilimumab: un 20% de los pacientes seguían vivos al cabo de dos años, lo cual no sucedía con la vacuna sola. Esto sugería que unos pocos pacientes podían conseguir un beneficio prolongado, algo que en su momento ya había caracterizado a la inmunoterapia con interleuquina 2. El ensayo llevó a aprobar ipilimumab a la dosis de 3 mg/kg, administrado por vía intravenosa cada 3 semanas, por un total de 4 dosis.

En primera línea se estudió la dosis de 10 mg/kg de ipilimumab asociado a dacarbacina frente a dacarbacina sola (15). Nuevamente se observó un 20% de largos supervivientes, aunque la dosis más elevada —y quizá la combinación con dacarbacina— dio lugar a una toxicidad considerable. Como consecuencia, ipilimumab se aprobó en primera línea, pero a la dosis de 3 mg/kg (4 ciclos). Un análisis combinado de varios ensayos con pacientes tratados en primera línea y con un seguimiento mínimo de 3 años reveló un 26% de supervivientes a largo plazo (16). La curva de supervivencia se estabiliza entre el segundo y el tercer año, una tendencia que también

parece aplicarse a los anti-PD1, que después veremos (Tabla III).

Otra característica del ipilimumab, que comparate con los anti-PD1, es la dificultad para medir la respuesta radiológica y para correlacionar esta respuesta con la supervivencia. Ocasionalmente, algunas lesiones aumentan de tamaño durante las primeras semanas e incluso pueden surgir nuevas lesiones, mientras que otras permanecen estables o se reducen. Este fenómeno hace aconsejable esperar a las 12 semanas para realizar la primera evaluación. Por otra parte, mientras que la estabilización radiológica obtenida con quimioterapia clásica lleva antes o después a la progresión, algunos pacientes tratados con inmunoterapia y que tienen enfermedad radiológicamente estable se convierten en largos supervivientes. Se han definido unos criterios inmunorrelacionados de respuesta (17) que correlacionan con la supervivencia mejor que los RECIST.

#### TOXICIDAD

La toxicidad del ipilimumab es paradigmática de la producida por la inmunoterapia moderna y se presenta en forma de fenómenos autoinmunes. Predominan los efectos cutáneos (exantema y prurito) y la diarrea en aproximadamente el 40% de los pacientes, seguidos por la elevación de transaminasas, la astenia y el hipotiroidismo. No obstante, la lista incluye muchos posibles efectos que aparecen en menos del 5% pero que pueden ser graves, como la neuropatía, de modo que se han editado guías específicas de tratamiento (18,19). Los corticoides constituyen la base del tratamiento de la toxicidad relacionada con la inmunidad, si bien algunos pacientes requieren inmunosupresores más potentes. Es importante que los médicos que emplean inmunoterapia estén familiarizados con las guías de manejo de la toxicidad y que las faciliten a los colegas que atiendan urgencias. La cuarta parte de los pacientes tratados con ipilimumab sufre efectos secundarios de grado 3-4.

Un aspecto típico de la inmunotoxicidad es que, al estar directamente provocada por el sistema inmune, no tiene por qué desaparecer al interrumpir la administración del fármaco. Además, algunos efectos pueden ser de larga duración, como la neuropatía, o incluso permanentes, como las endocrinopatías.

#### ANTI-PD1

##### JUSTIFICACIÓN

PD-1 es un receptor de la superficie de los linfocitos T activados: cuando se une a su ligando, provoca la inactivación del linfocito. El ligando de PD-1 se expresa en los tejidos periféricos para limitar el daño que podría

producir un sistema inmune permanentemente activado, pero también se expresa en células tumorales como las del melanoma, y ello impide que el sistema inmune ejerza su actividad. Los anticuerpos anti-PD1 bloquean este freno, reactivando los linfocitos T.

Los primeros anticuerpos anti-PD1 se introdujeron en pacientes previamente tratados (ya fuera con ipilimumab o con otros fármacos) y en esta población mostraron actividad, lo cual llevó a un rápido desarrollo en primera línea. Los dos fármacos disponibles actualmente son nivolumab y pembrolizumab.

#### EFICACIA

Nivolumab se administra por vía intravenosa cada 2 semanas a la dosis de 3 mg/kg. Se está investigando una pauta de dosis fija cada 4 semanas, pero todavía no se considera estándar. El ensayo en fase III de nivolumab en primera línea fue una comparación frente a dacarbina en pacientes cuyos tumores no tenían mutaciones en BRAF (20). La tasa de respuestas objetivas fue del 40% y la mediana de supervivencia libre de progresión de 5 meses. También hay datos provenientes de un ensayo más reciente que comparaba ipilimumab con nivolumab o con la combinación de ambos (21), entre los que destaca la cifra de un 52% de supervivientes a 3 años con nivolumab (Tabla III).

Pembrolizumab se administra por vía intravenosa cada 3 semanas a la dosis de 2 mg/kg. En algunos estudios se ha empleado una dosis fija de 200 mg, pero no es estándar para tratamiento del melanoma. El ensayo en primera línea de pembrolizumab fue una comparación de dos dosis diferentes de este fármaco (2 mg/kg y 10 mg/kg) frente a ipilimumab (22,23). El anti-PD1 obtuvo más respuestas y una ventaja en supervivencia, no solo referida a la mediana, sino a los porcentajes a dos y tres años (Tabla III).

Se considera que nivolumab y pembrolizumab son similares en términos de eficacia y toxicidad. Producen respuestas objetivas en el 30-45% de los pacientes, una mediana de tiempo a la progresión de 5 meses y una mediana de supervivencia global ligeramente superior a los dos años, aunque este último dato, como es habitual, se ve fuertemente influido por los tratamientos administrados a partir de la segunda línea. Teniendo en cuenta que las curvas de supervivencia se estabilizan entre el segundo y el tercer año de seguimiento, se estima que la mitad de los pacientes tratados con anti-PD1 en primera línea pueden convertirse en largos supervivientes, pero hace falta un seguimiento más prolongado de los ensayos de primera línea para poder asegurarlo. Igual que sucede con ipilimumab, los anti-PD1 pueden dar lugar a respuestas atípicas. Los criterios inmunorrelacionados de respuesta correlacionan mejor con la supervivencia que los RECIST (24), de modo que es conveniente emplearlos para no interrumpir prematuramente el tratamiento.

TABLA III  
ENSAYOS DE FASE III CON INMUNOTERAPIA EN PRIMERA LÍNEA

<i>Ensayo (ref)</i>	<i>Fármacos</i>	<i>RO</i>	<i>SLP</i>	<i>SG</i>
Fase III (15)	Ipi + DTIC	15%	3 meses	11,2 meses (20% a 3 años)
	DTIC	10%	3 meses	9,1 meses (12% a 3 años) HR 0,72, p < 0,001
Fase III (20)	DTIC	14%	2,2 meses	(42% a 1 año)
	Nivolumab	40%	5 meses	(73% a 1 año) HR 0,42, p < 0,001
KeyNote 006 (22,23)	Ipilimumab	12%	3 meses	16 meses (43% a 2 años)
	Pembrolizumab	33%	5 meses	No alcanz. (55% a 2 años) HR 0,68, p < 0,001
CheckMate067 (21)	Ipilimumab	19%	3 meses	19,9 meses (34% a 3 años)
	Nivolumab	44%	7 meses	37 meses (52% a 3 años)
	Ipi + Nivo	58%	11 meses	No alcanz. (58% a 3 años) HR 0,55 y 0,65*, p < 0,001

*RO: % respuestas objetivas; SLP: mediana de supervivencia libre de progresión en meses; SG: mediana de supervivencia global en meses; HR (hazard ratio): razón de riesgo; Ipi: ipilimumab; Nivo: nivolumab; DTIC: dacarbacina. \*: HR de Ipi + Nivo frente a Ipi y de Nivo frente a Ipi, respectivamente (el ensayo no estaba diseñado para comparar las dos ramas de Nivo)*

Se ha debatido sobre si la expresión del ligando de PD1 (PD-L1) en el tumor serviría para seleccionar a los pacientes que deben recibir un anti-PD1. Las tasas de respuestas son superiores en la población con PD-L1 positivo, a pesar de lo cual hoy en día no se emplea este marcador para seleccionar el tratamiento por dos motivos: la determinación del ligando puede realizarse con varios marcadores cuyos resultados no siempre concuerdan y, más importante, también existe beneficio en pacientes con marcador negativo (superior al que se consigue con ipilimumab o quimioterapia clásica).

Los anti-PD1 se administran hasta progresión, pero varios estudios limitaron el tiempo de tratamiento a dos años y se está empezando a ver que las respuestas conseguidas –ya sean completas o parciales o simples estabilizaciones– se mantienen tras suspender el fármaco. Todavía hace falta más seguimiento en los ensayos para considerar que se pueda suspender con seguridad un anti-PD1 pasado cierto tiempo, pero es una opción atractiva por las consecuencias clínicas y económicas que conlleva y, de hecho, algunos expertos plantean ya la suspensión en pacientes con remisión completa.

#### TOXICIDAD

Los efectos secundarios producidos por los anti-PD1 son muy parecidos a los del ipilimumab, solo que su incidencia y gravedad son inferiores. Como excepción, la neumonitis y la nefritis aparecen más frecuentemente con anti-PD1 que con ipilimumab. Un 15-20% de los pacientes que reciben nivolumab o pembrolizumab

sufren efectos de grado 3-4. Para el tratamiento de la toxicidad aplican las mismas guías que se mencionaron en el apartado de anti-CTLA4 (18,19).

#### COMBINACIÓN DE ANTI-CTLA-4 Y ANTI-PD1

##### JUSTIFICACIÓN

Más de un tercio de los pacientes tratados con anti-PD1 progresa en los primeros meses de tratamiento. Aún no existe un modo de identificar la resistencia primaria en la rutina clínica, por lo que un posible abordaje es combinar fármacos con distinto mecanismo de acción. CTLA-4 actúa tras la activación inicial del linfocito T en el ganglio linfático, mientras que PD-1 lo hace más tardíamente en los tejidos periféricos, así que tiene sentido utilizar fármacos que reactiven el sistema inmune en ambos puntos.

##### EFICACIA

Un ensayo en fase II de ipilimumab asociado a nivolumab demostró superioridad de esta combinación frente a ipilimumab (25). La tasa de respuestas objetivas fue del 59% frente a un 11% y, a dos años, el porcentaje de supervivientes era del 64% frente a un 53% (medianas no alcanzadas). Un ensayo en fase III ha comparado ipilimumab frente a nivolumab o frente a la combinación de ambos (21). La combinación fue superior al ipilimumab en todos los parámetros analizados y, aunque también

se intuía una superioridad sobre el nivolumab, el ensayo no tenía potencia suficiente para comparar los dos brazos que contenían el anti-PD1 (Tabla III). La combinación parece especialmente útil en algunos de los grupos que peor responden a la monoterapia, como aquellos con baja expresión de PD-L1, BRAF mutado, LDH muy elevada o primario de mucosas.

#### TOXICIDAD

El principal problema asociado a la combinación de ipilimumab y nivolumab es su toxicidad. Algo más de la mitad de los pacientes sufren efectos de grado 3-4 y están descritas muertes tóxicas. La mayor incidencia aparece durante las 12 semanas iniciales, en las que coinciden ambos fármacos, si bien están descritos también efectos graves en fases más tardías. Predominan la diarrea, el exantema y la astenia, pero la lista es larga e incluye muchos efectos que, aunque raros individualmente, en conjunto acaban afectando a un número significativo de pacientes. Algunos de estos efectos son particularmente graves, como los neurológicos (neuropatía, Guillain-Barré, encefalitis), la neumonitis, la hepatitis o la cardiomiopatía. Debido a ello, se están estudiando esquemas alternativos con una dosis menor de ipilimumab (1 mg/kg en lugar de 3 mg/kg).

#### ELECCIÓN DE TRATAMIENTO EN LA ENFERMEDAD CON MUTACIÓN BRAF

Uno de los debates habituales en el tratamiento del melanoma es si comenzar tratamiento con terapia dirigida (inhibidor de BRAF más inhibidor de MEK) o con inmunoterapia cuando BRAF está mutado. Varias series retrospectivas ofrecen información contradictoria y hay en marcha varios ensayos prospectivos que intentarán responder a la pregunta.

La principal ventaja de la terapia dirigida es la tasa de respuestas, por lo que debe ser el tratamiento de elección siempre que la obtención de una respuesta constituya el objetivo primordial. El paradigma de esta situación es el paciente con alta carga tumoral, LDH elevada y síntomas debidos al tumor. La combinación de inhibidor de BRAF y de MEK producirá, muy probablemente, un alivio sintomático en cuestión de días. Una alternativa, atendiendo a la tasa de respuestas, sería la combinación de ipilimumab y nivolumab, aunque en este caso la tasa de resistencia primaria es mayor. Como se comentaba previamente, el problema de esta población de mal pronóstico es que las respuestas duran poco tiempo y, por tanto, el beneficio del tratamiento consiste en el control sintomático durante unos pocos meses y un impacto relativamente corto en la supervivencia.

Cuando no hay prisa por reducir la masa del tumor, carecemos de datos para favorecer la terapia dirigida o la inmunoterapia. Es probable que los pacientes en una situación de bajo riesgo (baja carga tumoral, LDH normal, asintomáticos) se beneficien de forma parecida. Dicho de otro modo, la información disponible sugiere que los factores relacionados con la respuesta a cualquiera de estas modalidades son los mismos. Hasta que contemos con el resultado de los ensayos en marcha, la elección dependerá de la preferencia del médico y del paciente, del perfil de toxicidad y, fundamentalmente, del acceso a fármacos en cada zona geográfica.

#### ELECCIÓN DE TRATAMIENTO EN LA ENFERMEDAD SIN MUTACIÓN BRAF

Las opciones de tratamiento cuando el tumor no presenta mutación en BRAF son un anti-PD1 en monoterapia o la combinación de ipilimumab y nivolumab. Los pacientes con características de buen pronóstico parecen beneficiarse por igual de ambas opciones, de manera que aquí sería preferible la menos tóxica, es decir, la monoterapia con anti-PD1.

Los pacientes con características desfavorables tienen más posibilidades de obtener una respuesta con la combinación. Sin embargo, la decisión debe contemplar también los riesgos: la toxicidad de la combinación puede ser inaceptable en pacientes debilitados o con enfermedades autoinmunes de base. Todavía no está claro si se pueden tomar decisiones basadas en la expresión de PD-L1 o de BRAF. Algunos datos indican que, si el tumor no expresa PD-L1, la combinación de ipilimumab y nivolumab es más activa que la monoterapia, pero la determinación de este marcador es muy controvertida ahora mismo en el campo del melanoma. Probablemente, en un futuro próximo sí seamos capaces de identificar a los pacientes con resistencia primaria a anti-PD1: estos serían candidatos al tratamiento de combinación y, por supuesto, a participar en ensayos clínicos.

El ipilimumab, debido a su menor eficacia y mayor toxicidad, no es la mejor opción como primera línea de tratamiento. Algunos profesionales lo contemplan en pacientes con enfermedad de buen pronóstico que manifiestan expresamente su interés por un tratamiento breve.

#### PERSPECTIVAS

El pronóstico de los pacientes con melanoma avanzado ha mejorado con la llegada de los fármacos comentados a lo largo de este artículo. Sin embargo, la supervivencia a largo plazo todavía no es la norma. En el caso de la terapia dirigida, el riesgo de aparición de resistencia aumenta progresivamente con el tiempo. La resistencia suele deberse a mecanismos variados que tienen lugar

simultáneamente, por lo que será difícil abordar el problema con otras terapias dirigidas de rescate. En el caso de la inmunoterapia, el principal problema radica en la existencia de resistencia primaria.

Se ha avanzado en el conocimiento de los mecanismos que modulan la respuesta inmune contra el tumor. Aunque CTLA-4 y PD-1 son elementos clave en el control de dicha respuesta, muchos otros factores contribuyen a modularla y pueden activarse o desactivarse con fármacos específicos. Por ejemplo, se está trabajando con anticuerpos inhibidores de LAG-3, TIM-3, con anticuerpos activadores de GITR o con terapia dirigida contra la indolamina-deoxigenasa (IDO): estos fármacos poseen escasa actividad intrínseca, pero parecen potenciar la eficacia de los anti-PD1. También se ha observado que la inhibición de MEK puede facilitar la actividad de la inmunoterapia.

Los esfuerzos actuales se centran en la combinación de fármacos para incrementar el número inicial de respuestas y prevenir la aparición de resistencia. Estas combinaciones pueden consistir en un fármaco de terapia dirigida más otro de inmunoterapia (por ejemplo, inhibidor de BRAF más anti-PD1) o en dos fármacos de inmunoterapia (anti-PD1 asociado a un inhibidor de IDO o a un derivado viral como el talimogene laherparepvec, por ejemplo). Considerando que las combinaciones de fármacos incrementan la toxicidad –y el coste– respecto a la monoterapia, será importante trabajar también en la identificación de factores predictivos de respuesta, de modo que las nuevas opciones se reserven para los pacientes con menos probabilidad de responder en primera línea a las opciones estándar.

Por el contrario, en pacientes con factores pronósticos favorables, los tratamientos actuales permiten una supervivencia prolongada, por lo que la investigación debe ir dirigida a los tratamientos de rescate, es decir, de segunda línea. Cuando existe mutación en BRAF, la terapia dirigida y la inmunoterapia se emplean en secuencia, pero cuando no hay dicha mutación, carecemos de una alternativa aceptable. En esta situación también se están ensayando nuevas combinaciones de inmunoterapia, como las que incluyen un inhibidor de IDO o un anti-LAG3, por ejemplo.

Recientemente se han comunicado datos favorables sobre el uso de terapia dirigida e inmunoterapia en adyuvancia para pacientes con estadio III. El empleo de estos fármacos en la adyuvancia, sin duda, condicionará las opciones de tratamiento para aquellos pacientes que recaigan.

**CORRESPONDENCIA:**

Enrique Espinosa  
Servicio de Oncología  
Hospital Universitario La Paz  
Paseo de la Castellana, 261  
28046 Madrid  
e-mail: eespinosa00@hotmail.com

**BIBLIOGRAFÍA**

- Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, Gonzalez R, Pavlick AC, Weber JS, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med* 2012;366:707-714.
- Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364:2507-2516.
- McArthur GA, Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Dummer R, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol* 2014;15:323-332.
- Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380:358-365.
- Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012;367:107-114.
- Flaherty KT, Infante JR, Daud A, Gonzalez R, Kefford RF, Sosman J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* 2012;367:1694-1703.
- Ascierto PA, McArthur GA, Dreno B, Atkinson V, Liszakay G, Di Giacomo AM, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1248-1260.
- Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, 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;28:1631-1639.
- Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, 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;386:444-451.
- Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015;372:30-39.
- Schadendorf D, Long GV, Stroiakovski D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, 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.
- Davies MA, Saiag P, Robert C, Grob JJ, Flaherty KT, Arance A, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:863-873.
- Anker CJ, Grossmann KF, Atkins MB, Suneja G, Tarhini AA, Kirkwood JM. Avoiding Severe Toxicity From Combined BRAF Inhibitor and Radiation Treatment: Consensus Guidelines from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:632-646.
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711-723.
- Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364:2517-2526.
- Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol* 2015;33:1889-1894.

17. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbe C, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 2009;15:7412-7420.
18. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol* 2016;27:559-574.
19. Linardou H, Gogas H. Toxicity management of immunotherapy for patients with metastatic melanoma. *Ann Transl Med* 2016;4: 272.
20. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372:320-330.
21. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1345-1356.
22. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015;372:2521-2532.
23. Schachter J, Ribas A, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet* 2017;390:1853-1862. (epub ahead of print, DOI 10.1016/S0140-6736(17)31601-X).
24. Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, Weber JS, Daud A, Hamid O, et al. Evaluation of Immune-Related Response Criteria and RECIST v1.1 in Patients With Advanced Melanoma Treated With Pembrolizumab. *J Clin Oncol* 2016;34:1510-1517.
25. Hodi FS, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann KF, McDermott DF, et al. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1558-1568.
26. Latimer NR, Abrams KR, Amonkar MM, Stapelkamp C, Swann RS. Adjusting for the Confounding Effects of Treatment Switching-The BREAK-3 Trial: Dabrafenib Versus Dacarbazine. *Oncologist* 2015;20:798-805.

# Patrones de respuesta a la inmunoterapia en el melanoma metastásico

A. BERROCAL, A. FERNÁNDEZ

*Servicio de Oncología Médica. Consorcio Hospital General de Valencia. Valencia*

## RESUMEN

La inmunoterapia se ha establecido en muy poco tiempo como uno de los pilares fundamentales del tratamiento del cáncer. En melanoma fue en el primer tumor en donde se observó beneficio y también unas características especiales de respuesta. Esta respuesta diferencial se debe al mecanismo de acción que hace llegar las células del sistema inmune al tumor, pudiéndose observar latencia en el comienzo de la acción y, en ocasiones, crecimiento de las lesiones. Además, había pacientes que no respondían de forma objetiva, pero se convertían en largos supervivientes con la estabilización de las lesiones. A partir de las observaciones de los ensayos clínicos iniciales con ipilimumab, se han definido unos criterios de respuesta inmunorrelacionados, que permiten tomar decisiones acerca de la necesidad de continuar el tratamiento en pacientes con respuestas atípicas.

**PALABRAS CLAVE:** Inmunoterapia. Ipilimumab.

## INTRODUCCIÓN. ANTECEDENTES

La inmunoterapia se ha convertido en la piedra angular del tratamiento de muchos tipos de tumores en los últimos años; entre ellos, el melanoma maligno, que es considerado uno de los tumores más inmunogénicos. Antes de la era de la inmunooncología (1), el melanoma constituía una entidad con un pronóstico infausto en estadios avanzados, a pesar de los tratamientos sistémicos aprobados, presentando medianas de supervivencia menores al año (2,3).

Desde mediados del siglo xx, muchos de los esfuerzos por desarrollar la inmunoterapia en el tratamiento del melanoma han fracasado, con algunas excepciones

## ABSTRACT

*Immunotherapy has become a mayor pillar in cancer treatment in a relatively short time. Malignant melanoma was the first tumor to benefit from this treatment and also the first in which we observed special patterns of response. This different response was attributable to the immunotherapy mechanism of action that requires the immune cells to reach the tumor, this can cause a delay in the starting of the effect and also an increase in the size of lesions. There were also patients without a conventional response that became long term survivors. According to these observations and with data from the early ipilimumab trials immune related response criteria have been developed as an aid in taking therapeutic decisions in patient with atypical response patterns.*

**KEY WORDS:** Immunotherapy. Ipilimumab.

como el uso de la interleucina-2 o el interferón (4,5). Sin embargo, el desarrollo de la inmunoterapia basada en los inhibidores de *immune checkpoints* o puntos de control inmunológico (ICIs) ha creado un punto de inflexión en el tratamiento del melanoma maligno, que ha pasado de una letalidad casi absoluta a unos porcentajes de supervivencia a largo plazo muy satisfactorios.

El receptor del antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4) y el de la proteína 1 de muerte programada (PD-1) son dos de los principales puntos de control que inhiben la respuesta inmunitaria, de modo que, bloqueando estos puntos de control, se potencia la respuesta inmunitaria frente a las células neoplásicas (6).

## INICIO DE LA INMUNOONCOLOGÍA

La aprobación de ipilimumab en el año 2011 para el tratamiento del melanoma avanzado o metastásico, gracias a las impresionantes respuestas obtenidas en los ensayos clínicos (7), ha precedido el desarrollo y la aprobación de otros agentes inhibidores de los puntos de control inmunológico como pembrolizumab o nivolumab, tanto en monoterapia como en combinación (8-10) para el tratamiento del melanoma y otro tipo de tumores.

Desde los primeros estudios con ipilimumab, se tomó conciencia de las características diferenciales que presentan estos nuevos fármacos. Por un lado, existen patrones de respuesta al tratamiento que no se ajustan a los criterios convencionales y que dificultan la valoración de respuesta. También es conocido que estos fármacos presentan un perfil de toxicidad característico o inmunorrelacionado (11). Además, hay que tener en cuenta que la inmunoterapia no ayuda a todo el mundo, entre un 20-40% de pacientes obtienen beneficio clínico con los ICI. Sin embargo, a día de hoy todavía no existen factores pronósticos de respuesta al tratamiento implementados en la práctica clínica que permitan una mejor selección de pacientes (12). En efecto, el desarrollo de este grupo farmacológico ha generado la necesidad de abordar nuevos problemas que no encontrábamos con el tratamiento quimioterápico convencional.

Los primeros ensayos con ipilimumab pusieron de manifiesto que existe un grupo de pacientes que presenta beneficio clínico al tratamiento, a pesar de mostrar patrones radiológicos de respuesta que pueden interpretarse como progresión de enfermedad según los criterios clásicos RECIST 1.1 o de la WHO (13-15). Por lo tanto, la identificación de estos pacientes se ha convertido en un reto, ya que cesar prematuramente el tratamiento en ellos puede conducir a eliminar sus posibilidades de mejoría y supervivencia.

## PATRONES DE RESPUESTA A INMUNOTERAPIA

Los criterios convencionales de respuesta al tratamiento en oncología se basan en el modelo de acción citotóxica de la quimioterapia, que se traduce en una reducción del tamaño de las lesiones unas semanas después de haber iniciado el tratamiento, mientras que el crecimiento o la aparición de nuevas lesiones son signo de progresión de enfermedad y fracaso terapéutico.

Sin embargo, el mecanismo de acción de la inmunoterapia se basa en las acciones antineoplásicas indirectas, a través del sistema inmunitario del paciente (6). Este efecto indirecto se puede reflejar en un retraso en la aparición de la respuesta, como se ha visto que ocurre en el 10-25% de los pacientes (16). Además, la infiltración linfocitaria que se produce como consecuencia de la activación de la respuesta inmunológica puede dar lugar a un aumen-

to del tamaño de las lesiones de origen inflamatorio, y no por proliferación de células neoplásicas, como se ha comprobado a través de biopsias seriadas de pacientes recibiendo tratamiento (17,18).

En los años 2004 y 2005, un grupo de expertos en inmunoterapia realizaron una serie de reuniones de trabajo con la intención de determinar las características de respuesta a los agentes inmunoterápicos en los pacientes con cáncer (19). Como resultado de este grupo de trabajo, se llegaron a las siguientes conclusiones: a) la aparición de actividad antitumoral medible puede llevar más tiempo con la inmunoterapia que con la terapia citotóxica; b) las respuestas a la terapia inmune pueden ocurrir después de la progresión convencional; c) el cese del tratamiento a la progresión puede no ser apropiado, a no ser que se confirme la progresión como se confirma la respuesta; d) se deben permitir progresiones “clínicamente no significativas”; e) la estabilización prolongada de enfermedad puede interpretarse como un parámetro de actividad significativa. Como conclusión final, recomendaban redefinir los criterios de respuesta convencionales para englobar estos aspectos de la respuesta inmunológica.

## CRITERIOS DE RESPUESTA A INMUNOTERAPIA

Con la intención de poder evaluar de forma más precisa los fenómenos de respuesta a los nuevos fármacos inmunoterápicos, se desarrollaron en 2009 los criterios de respuesta inmunorrelacionados (irRC) (20), basados en los resultados obtenidos en tres ensayos fase II con ipilimumab en melanoma avanzado (CA184-008, CA184-022 y CA184-007) (21-28) y extrapolables al resto de fármacos, por lo que se han ido incorporando en la valoración de respuesta dentro de ensayos clínicos, incluyendo otros tipos de tumores. El primero de ellos es el carcinoma no microcítico de pulmón (29).

Estos estudios permitieron definir cuatro patrones de respuesta al tratamiento con ipilimumab en el melanoma avanzado. Algunos de los patrones se identifican también con los criterios de respuesta convencionales. Sin embargo, otros son exclusivos del tratamiento con inmunoterapia (20): a) respuesta en las lesiones basales a las 12 semanas sin aparición de nuevas lesiones; b) estabilización de la enfermedad (en algunos casos seguida de una respuesta muy lenta); c) respuesta tras un incremento en la masa tumoral total después de 12 semanas; y d) reducción de la masa tumoral total durante o tras la aparición de nuevas lesiones después de 12 semanas.

En los criterios de respuesta inmunorrelacionados, la respuesta antitumoral se basa en la evaluación del volumen tumoral total medible, por lo que se tienen en cuenta las lesiones índice y las nuevas lesiones medibles, a diferencia de los criterios convencionales. Asimismo, las evaluaciones puntuales de la respuesta reflejan el tamaño y la cinética de crecimiento de las nuevas

lesiones, de manera que se tienen en cuenta todas las lesiones medibles y se comparan con las basales. Otro punto clave fundamental radica en la confirmación tanto de la respuesta como de la progresión de enfermedad, que debe confirmarse con una evaluación consecutiva con al menos cuatro semanas de diferencia en dos TC sucesivos, comparando con las lesiones basales.

En base a estos principios, se establecieron cuatro criterios de respuesta inmunológica de la siguiente manera:

- Respuesta completa inmunológica (irCR): desaparición de todas las lesiones medibles o no medibles y no aparición de nuevas lesiones, confirmado con una segunda evaluación en al menos cuatro semanas desde la primera.
- Respuesta parcial inmunológica (irPR): reducción del volumen tumoral total mayor del 50% respecto al basal, confirmado con una segunda evaluación en al menos cuatro semanas desde la primera.
- Enfermedad estable inmunológica (irSD): aquella que no cumple criterios de respuesta completa ni parcial en ausencia de criterios de progresión de enfermedad.
- Progresión inmunológica (irPD): incremento de más de un 25% del volumen tumoral total respecto al basal, confirmado con una segunda evaluación en al menos 4 semanas desde la primera.

En el análisis realizado de los estudios fase II del desarrollo de ipilimumab, se constata que el 9,7% de los pacientes presentaron evidencia de actividad del fármaco tras haber sido evaluados como progresión de enfermedad por los criterios convencionales. De ese grupo de pacientes, un 2,2% presentó respuesta parcial inmunológica y un 7,5%, enfermedad estable inmunológica (20). En estos pacientes con respuesta inmunológica, la supervivencia global es comparable con aquellos que presentan respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable según los criterios convencionales.

De acuerdo con estos resultados, posteriormente se han realizado diversos estudios con el objetivo de evaluar y comparar las tasas de respuesta inmunológica de los diferentes ICI en el melanoma y su relación con las tasas de supervivencia global.

De los pacientes incluidos en el ensayo clínico KEY-NOTE-001, el 7% presentaron respuestas atípicas según criterios irRC, de las cuales 5% fueron pseudoprogresiones precoces (20% irCR, 53,3% irPR, 26,6% irSD) y 3% pseudoprogresiones retardadas (11,1 % irCR, 22,2% irPR, 55,5% SD); objetivando una discrepancia en el 14% de los casos entre los criterios irRC y los RECIST 1.1 en la mejor respuesta global. Basado en el análisis de supervivencia global, los criterios RECIST podrían subestimar el beneficio clínico en aproximadamente un 15% de los pacientes (30).

En general, se ha observado entre un 3-12% de respuestas atípicas en función de diferentes tipos de tumores y cada tipo de tratamiento en aquellos estudios donde las comparaciones entre RECIST e irRC son posibles (31).

#### PROBLEMÁTICA DE LA EVALUACIÓN DE RESPUESTA ATÍPICA

En definitiva, los pacientes con respuesta inmunológica tienen una supervivencia similar a los pacientes con respuestas convencionales. No obstante, hay que tener en cuenta que los criterios irRC tienen algunas limitaciones que dificultan un uso estandarizado en la práctica clínica habitual y que precisan de una reevaluación y actualización (32).

Existe un problema metodológico relacionado con la medición de la lesiones según los criterios irRC, ya que se basa en la medición bidimensional según los criterios modificados de la WHO de 1979 (13). Sin embargo, la mayoría de los ensayos en la última década han utilizado los criterios RECIST introducidos en el año 2000 y revisados en 2009 (RECIST 1.1) (14-15), que maneja medidas unidimensionales basadas en el diámetro más grande que presentan las lesiones diana. Por lo tanto, cabe la posibilidad de que las divergencias encontradas al comparar ambos métodos se deban a la utilización de diferentes metodologías y no a fenómenos inmunorrelacionados. Además, existen varios artículos que demuestran que las medidas unidimensionales son más reproducibles y, por lo tanto, tienen menor variabilidad interobservador y menor tasa de clasificación errónea (33-35).

Por otro lado, el concepto de pseudoprogresión no queda bien establecido en la actualidad. La pseudoprogresión se define como la reducción de la carga tumoral después de un aumento inicial observada alrededor de 12 semanas después del inicio del tratamiento, criterio temporal establecido según el diseño de los estudios llevados a cabo con ipilimumab en melanoma (20). No obstante, la pseudoprogresión puede ocurrir más tarde y, por tanto, la disminución de la carga tumoral ser radiológicamente evidente más allá de la ventana de 4 semanas definida por irRC, se ha observado alrededor de un 3% de pseudoprogresiones retardadas en pacientes con melanoma en tratamiento con pembrolizumab (30). Además, el grado de regresión del tumor en aquellos pacientes que muestran pseudoprogresión es variable y no es necesario cumplir con criterios de respuesta parcial inmunológica para considerar beneficio clínico, ya que la enfermedad estable se considera un patrón de respuesta significativa a la inmunoterapia y se asocia a una mayor supervivencia global, como ocurre con las terapias dirigidas (36).

## NUEVAS PERSPECTIVAS

Los criterios de la WHO y RECIST se desarrollaron para facilitar la comparación de resultados entre diferentes estudios clínicos y datos históricos. Actualmente, existe la necesidad de desarrollar un lenguaje común entre métodos de valoración de respuesta al tratamiento con inmunoterapia. Por este motivo, en los últimos años se está abogando por criterios de respuesta basados en mediciones unidimensionales (37).

Recientemente, el grupo de trabajo RECIST ha desarrollado una guía de consenso para el uso de los criterios RECIST versión 1.1 en ensayos de inmunoterapia contra el cáncer (38). En esta nueva guía, denominada iRECIST, la diferencia más relevante es la caracterización de la progresión de enfermedad inmunorrelacionada no confirmada (iUPD), que permite la identificación de respuestas atípicas. La iUPD se define sobre la base de los principios RECIST 1.1, pero requiere confirmación.

También existen actualmente otras líneas de investigación con la finalidad de mejorar estos métodos de valoración de respuesta. La tomografía por emisión de positrones (PET-TC) es otra técnica de imagen que podría resultar útil. En un estudio prospectivo de 20 pacientes con melanoma metastásico en tratamiento con inhibidores de puntos de control inmunológico, que se ha publicado muy recientemente, se ha realizado un seguimiento con PET-TC donde se relaciona el aumento precoz del metabolismo basal de las lesiones con la respuesta al tratamiento (39).

A pesar de todo, la correlación clínica de los pacientes continúa siendo fundamental en la toma de decisiones terapéuticas. Los niveles de LDH (lactato deshidrogenasa) se relacionan directamente con la carga tumoral y se considera factor pronóstico de supervivencia en pacientes con melanoma metastásico, de hecho, el estadiaje según la American Joint Committee on Cancer (AJCC) incluye los niveles de LDH (40). La LDH basal normal se asocia con una mejor respuesta y supervivencia global en pacientes con melanoma tratados con ipilimumab, pembrolizumab y nivolumab, del mismo modo que niveles de LDH por encima del límite superior se relacionan con menores tasas de respuesta y peor pronóstico (41-44). El aumento en los niveles de LDH después de iniciar el tratamiento también se asocia con peor pronóstico y supervivencia global (44). Es difícil encontrar en la literatura estudios que relacionen niveles de LDH con las respuestas atípicas, probablemente debido a su baja incidencia, aunque la presunción y lo que se está percibiendo en la práctica clínica es que aquellos pacientes que muestran pseudoprogresiones presentan además un descenso de los niveles de LDH, sin embargo, futuros estudios son necesarios para determinar la relación que presenta este marcador en este tipo de situaciones especiales.

Otro potencial método de predicción de respuesta al tratamiento que se está estudiando en los últimos años es la correlación de los niveles de ADN tumoral circulante. Pequeños ensayos han demostrado que los cambios en el nivel de ADN tumoral circulante pueden reflejar cambios en la carga tumoral y, por tanto, predecir respuesta a los tratamientos de forma preclínica (45,46). Así pues, esta herramienta podría ser útil de forma complementaria en aquellos casos donde se observan respuestas atípicas y plantean dudas en el manejo del paciente, con la intención de acercar la inmunooncología a la medicina de precisión.

## CONCLUSIÓN

Aunque la incidencia global de respuestas atípicas es baja, tiene una importante implicación en el manejo de los pacientes. Por este motivo, es importante identificar factores predictivos de respuesta, factores predisponentes a la pseudoprogresión y mejorar las herramientas de valoración de respuesta, con la intención de mejorar la selección de pacientes que puedan beneficiarse del tratamiento, así como evitar interrupciones desafortunadas en aquellos pacientes que presentan realmente beneficio terapéutico, pero también detener a tiempo tratamientos ineficaces que pueden ser deletéreos para nuestros pacientes.

## CORRESPONDENCIA:

Alfonso Berrocal Jaime.  
Servicio de Oncología Médica  
Consorcio Hospital General de Valencia  
Avda. Tres Cruces, n.º 2  
46014 Valencia  
e-mail: berrocal\_alf@gva.es

## BIBLIOGRAFÍA

1. Couzin-Frankel J. Breakthrough of the year 2013. Cancer Immunotherapy. *Science* 2013;342(6165):1432-3.
2. Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 2004;351(10):998-1012 [Erratum, *N Engl J Med* 2004;351:2461].
3. Agarwala SS. Current systemic therapy for metastatic melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9(5):587-95.
4. Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, Fisher RI, Weiss G, Margolin K, et al. High-Dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: Analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol* 1999;17(7):2105-16.
5. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996;14(1):7-17.
6. Topalian SL. Targeting Immune Checkpoints in Cancer Therapy. *JAMA* 2017;318(17):1647-1648.

7. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Engl J Med* 2010;363(8):711-23.
8. Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med* 2013;369(2):134-44.
9. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372(4):320-30.
10. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015;373(1):23-34.
11. Berrocal A, Hernando C. Nuevos paradigmas de valoración de respuesta y toxicidad con el uso de inmunoterapia. En: *Avances en el tratamiento del melanoma*. Valencia: Salvador Martín Algarra; 2016. pp. 223-241.
12. Espinosa E, Márquez-Rodas I, Soria A, Berrocal A, Manzano JL, Gonzalez-Cao M, et al. Predictive factors of response to immunotherapy—a review from the Spanish Melanoma Group (GEM). *Ann Transl Med* 2017;5(19):389.
13. Organization WH. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. 1979.
14. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors (RECIST Guidelines). *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-16.
15. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228-47.
16. Tuma RS. Immunotherapies in clinical trials: do they demand different evaluation tools? *J Natl Cancer Inst* 2011;103(10):780-1.
17. Weber JS, O'Day S, Urba W, Powderly J, Nichol G, Yellin M, et al. Phase I/II study of ipilimumab for patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2008;26(36):5950-6.
18. Camacho LH, Antonia S, Sosman J, Kirkwood JM, Gajewski TF, Redman B, et al. Phase I/II trial of tremelimumab in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2009;27(7):1075-81.
19. Hoos A, Parmiani G, Hege K, Sznol M, Loibner H, Eggermont A, et al. A clinical development paradigm for cancer vaccines and related biologics. *J Immunother* 2007;30(1):1-15.
20. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbe C, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 2009;15(23):7412-20.
21. O'Day SJ, Ibrahim R, DePril V, Maio M, Chiarion-Sileni V, Gajewski TF, et al. Efficacy and safety of ipilimumab induction and maintenance dosing in patients with advanced melanoma who progressed on one or more prior therapies. *J Clin Oncol* 2008;26:15 (Suppl. 9021).
22. Hamid O, Chin K, Li J, Neyns B, Linette G, Lutzky J, et al. Dose effect of ipilimumab in patients with advanced melanoma: results from a phase II, randomized, dose ranging study. *J Clin Oncol* 2008;26:15 (Suppl. 9025).
23. Weber JS, Berman D, Siegel J, Minor D, Amin A, Thompson A, et al. Safety and efficacy of ipilimumab with or without prophylactic budesonide in treatment-naïve and previously treated patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2008;26:15 (Suppl. 9010).
24. Hodi FS, Hoos A, Ibrahim R, Chin K, Pehamberger H, Harnankaya K, et al. Novel efficacy criteria for antitumor activity to immunotherapy using the example of ipilimumab, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody. *J Clin Oncol* 2008;26:15 (Suppl. 3008).
25. Wolchok JD, Ibrahim R, DePril V, Maio M, Queirolo P, Harnankaya K, et al. Antitumor response and new lesions in advanced melanoma patients on ipilimumab treatment. *J Clin Oncol* 2008;26:15 (Suppl. 3020).
26. Weber JS, Hersh EM, Yellin M, Nichol GM, Urba W, Powderly JD, et al. The efficacy and safety of ipilimumab (MDX-010) in patients with unresectable stage III or stage IV malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2007;25:18 (Suppl. 8523).
27. Hamid O, Urba WJ, Yellin M, Nichol GM, Weber J, Hersh EM, et al. Kinetics of response to ipilimumab (MDX-010) in patients with stage III/IV melanoma. *J Clin Oncol* 2007;25:18 (Suppl. 8525).
28. Attia P, Phan GQ, Maker AV, Robinson MR, Quezado MM, Yang JC, et al. Autoimmunity correlates with tumor regression in patients with metastatic melanoma treated with anticytotoxic T-lymphocyte antigen-4. *J Clin Oncol* 2005;23:6043-53.
29. Lynch TJ, Bondarenko I, Luft A, Serwatowski P, Barlesi F, Chacko R, et al. Ipilimumab in Combination With Paclitaxel and Carboplatin As First-Line Treatment in Stage IIIB/IV Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From a Randomized, Double-Blind, Multicenter Phase II Study. *J Clin Oncol* 2012;30(17):2046-54.
30. Hodi FS, Hwu W-J, Kefford R, Weber JS, Daud A, Hamid O, et al. Evaluation of Immune-Related Response Criteria and RECIST v1.1 in Patients With Advanced Melanoma Treated With Pembrolizumab. *J Clin Oncol* 2016;34(13):1510-7.
31. Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and Immune-Related Response in Solid Tumors. *J Clin Oncol* 2015;33(31):3541-3.
32. Nishino M, Ramaiya NH, Hatabu H, Hodi FS. Monitoring immune-checkpoint blockade: response evaluation and biomarker development. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14(11):655-668.
33. Erasmus JJ, Gladish GW, Broemeling L, Sabloff BS, Truong MT, Herbst RS, et al. Interobserver and intraobserver variability in measurement of non-small-cell carcinoma lung lesions: implications for assessment of tumor response. *J Clin Oncol* 2003;21:2574-82.
34. Zhao B, James LP, Moskowitz CS, Guo P, Ginsberg MS, Lefkowitz RA, et al. Evaluating variability in tumor measurements from same-day repeat CT scans of patients with non-small cell lung cancer. *Radiology* 2009;252:263-72.
35. Nishino M, Guo M, Jackman DM, DiPiro PJ, Yap JT, Ho TK, et al. CT tumor volume measurement in advanced non-small-cell lung cancer: performance characteristics of emerging clinical tool. *Acad Radiol* 2011;18(1):54-62.
36. Ratain MJ, Eckhardt SG. Phase II studies of modern drugs directed against new targets: if you are fazed, too, then resist RECIST. *J Clin Oncol* 2004;22(22):4442-5.
37. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Gargano M, Suda M, Ramaiya NH, Hodi FS. Developing a common language for tumor response to immunotherapy: immune-related response criteria using unidimensional measurements. *Clin Cancer Res* 2013;19(14):3936-43.
38. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, et al; RECIST working group. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol* 2017;18: e143-52.
39. Cho SY, Lipson EJ, Im HJ, Rowe SP, Gonzalez EM, Blackford A, et al. Prediction of Response to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy Using Early-Time-Point 18F-FDG PET/CT Imaging in Patients with Advanced Melanoma. *J Nucl Med* 2017;58(9):1421-8.
40. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-j, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27(36):6199-206.
41. Ribas A, Hamid O, Daud A, Hodi FS, Wolchok JD, Kefford R, et al. Association of Pembrolizumab With Tumor Response and Survival Among Patients With Advanced Melanoma. *JAMA* 2016;315(15):1600-9.
42. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol* 2015;33(17):1889-94.

43. Martens A, Wistuba-Hamprecht K, Foppen MG, Yuan J, Postow MA, Wong P, et al. Baseline Peripheral Blood Biomarkers Associated with Clinical Outcome of Advanced Melanoma Patients Treated with Ipilimumab. *Clin Cancer Res* 2016;22(12):2908-18.
44. Diem S, Kasenda B, Spain L, Martin-Liberal J, Marconcini R, Gore M, et al. Serum lactate dehydrogenase as an early marker for outcome in patients treated with anti-PD-1 therapy in metastatic melanoma. *Br J Cancer* 2016;114(3):256-61.
45. Lipson EJ, Velculescu VE, Pritchard TS, Sausen M, Pardoll DM, Topalian SL, et al. Circulating tumor DNA analysis as a real-time method for monitoring tumor burden in melanoma patients undergoing treatment with immune checkpoint blockade. *J Immunother Cancer* 2014;2:42.
46. Girotti MR, Gremel G, Lee R, Galvani E, Rothwell D, Viros A, et al. Application of sequencing, liquid biopsies, and patient-derived xenografts for personalized medicine in melanoma. *Cancer Discov* 2016;6(3):286-299.