

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS  
VICERRECTORÍA ACADÉMICA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**ANÁLISIS DE LA RESPUESTA DEL PEMBROLIZUMAB COMO  
ANTICUERPO MONOCLONAL EN PACIENTES CON  
MELANOMA METASTÁSICO EN COMPARACIÓN CON  
TRATAMIENTO PREVIO A LA ERA DE LA INMUNOTERAPIA  
EN ESTADOS UNIDOS, DEL 2015 AL 2020**

**TESIS DE REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA PARA OPTAR AL TÍTULO DE LICENCIATURA EN  
MEDICINA Y CIRUGÍA**

**AUTORES:**

**FRANCINY OLSEN ORTEGA  
KATHERINE PORRAS UGALDE**

**TUTOR:**

**DR. ERICK LAGOS SÁNCHEZ**

**SEDE ARANJUEZ**

**JUNIO, 2021**

## **PROPIEDAD INTELECTUAL**

El presente trabajo está protegido por la Legislación de derechos de autor, por lo que no podrá ser reproducido total o parcialmente sin la autorización del autor.

## TABLA DE CONTENIDOS

PROPIEDAD INTELECTUAL .....	2
FIGURAS .....	7
TABLAS.....	8
AGRADECIMIENTO.....	9
DEDICATORIA.....	10
PENSAMIENTO.....	11
CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN.....	12
Planteamiento del Problema .....	13
Objetivos.....	14
Objetivo general .....	14
Justificación.....	15
Proyecciones.....	16
Antecedentes.....	16
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO.....	21
Antecedentes.....	21
Antecedentes históricos .....	21
Antecedentes internacionales .....	22
Antecedentes nacionales.....	23
Definiciones.....	24
Anticuerpo monoclonal .....	24
Pembrolizumab.....	24
Melanoma cutáneo.....	24
Melanoma metastásico .....	25
Inmunoterapia.....	26

La Piel como Órgano Inmunitario.....	26
Definición .....	26
Estratos de la piel.....	27
Melanoma No Metastásico y Melanoma Metastásico.....	29
Definición .....	29
Incidencia y mortalidad sobre el melanoma.....	30
Epidemiología del melanoma .....	32
El papel de la Vitamina D .....	33
Factores de riesgo .....	36
Mecanismos y fisiopatología del melanoma .....	39
Signos y síntomas.....	40
Clasificación histológica .....	41
Clasificación genómica .....	43
Información sobre los estadios del melanoma.....	45
Agrupamiento por estadios y definiciones TNM del <i>American Joint Committee on Cancer</i> .....	47
Diagnóstico.....	57
Factores Pronósticos.....	60
Aspectos Generales de las Opciones de Tratamiento del Melanoma.....	61
Terapias convencionales contra el cáncer .....	62
Tratamiento Sistemático de la Enfermedad en Estadio III Irresecable, en Estadio IV y Recidivante.....	66
Terapia intralesional .....	66
Inmunoterapia.....	67
Inhibidores de la transducción de señales .....	78
Quimioterapia .....	79

Dacarbazina (DTIC) .....	80
Temozolomida.....	80
Terapia Paliativa Local.....	80
Terapias Dirigidas .....	81
Inmunoterapia contra el Cáncer.....	81
Tratamientos Aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) para el Melanoma Metastásico.....	82
Terapia Adyuvante .....	83
Pembrolizumab y Receptor de Muerte Programado 1 .....	84
Mecanismo de acción y farmacocinética del Pembrolizumab .....	85
Propiedades farmacodinámicas del Pembrolizumab.....	85
Beneficio que ofrece el Pembrolizumab para el melanoma metastásico .....	86
Monoterapia con Pembrolizumab en melanoma .....	86
Opciones de Tratamiento en Evaluación Clínica del Melanoma en Estadio III Irresecable, en Estadio IV y Recidivante.....	90
<b>CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO .....</b>	<b>91</b>
Diseño de la Investigación.....	92
Población y Muestra .....	92
Población .....	92
Muestra .....	93
Criterios de Inclusión y Exclusión .....	93
Criterios de inclusión.....	93
Criterios de exclusión .....	94
Cuadro de referencias para las inclusiones y exclusiones .....	94
Sujetos y Fuentes de Información .....	95
Elaboración de las fuentes de información.....	96

Melanoma .....	97
Pembrolizumab versus quimioterapia .....	99
Pembrolizumab .....	99
Fuentes de información .....	99
Técnica de Análisis de Datos .....	101
Procedimientos para el logro de los objetivos .....	101
Limitaciones de la investigación .....	101
<b>CAPÍTULO IV. RESULTADOS .....</b>	<b>102</b>
Pembrolizumab .....	102
Ipilimumab .....	107
Nivolumab .....	109
Pembrolizumab versus Quimioterapia .....	110
<b>CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....</b>	<b>117</b>
Conclusiones .....	117
Recomendaciones .....	119
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>121</b>

## FIGURAS

Figura 1 .....	28
Figura 2 .....	28
Figura 3 .....	34
Figura 4. ....	41
Figura 5. ....	45
Figura 6 .....	47
Figura 7. ....	48
Figura 8. ....	48
Figura 9. ....	49
Figura 10 .....	55
Figura 11 .....	83
Figura 12 .....	112
Figura 13 .....	113
Figura 14 .....	113

## TABLAS

Tabla 1. Cuadro de antecedentes .....	16
Tabla 2.....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
Tabla 3. Clasificación de Clark (nivel de invasión) .....	44
Tabla 4.....	46
Tabla 5.....	46
Tabla 6.....	47
Tabla 7.....	55
Tabla 8.....	54
Tabla 9. Cuadro de referencia para las inclusiones y exclusiones .....	84
Tabla 10. Fuentes de información .....	86
Tabla 11. Pembrolizumab. ....	92
Tabla 12. Pembrolizumab vs placebo. ....	104

## **AGRADECIMIENTO**

Gracias a nuestros padres por el amor, el apoyo incondicional y por creer en nosotras a lo largo de la carrera; por ser siempre nuestros guías, por cada consejo y por la motivación que nos han brindado para poder seguir adelante y cumplir con nuestros sueños y anhelos.

Gracias a Dios, por permitirnos tener a nuestros padres presentes en cada etapa, y poder dedicarles a ellos esta tesis que con tanto amor y dedicación hemos realizado, que sin ustedes no lo habríamos logrado.

Gracias al Dr. Erick Lagos Sánchez, por confiar en nosotras y aceptar ser nuestro tutor y guía en la realización de la tesis; por su apoyo, su conocimiento y por dedicar de su tiempo para enseñarnos y esclarecer cualquier duda.

A la institución y a los profesores de la Universidad Internacional de las Américas, por permitirnos formarnos en esta hermosa carrera de Medicina y Cirugía, por transmitirnos todo el conocimiento sobre salud y además enseñarnos la importancia de no perder la parte humana que nos ayudará a ser mejores médicos, para poder, a futuro, ayudar a los pacientes tanto física como emocionalmente.

## **DEDICATORIA**

La presente tesis se la dedicamos con todo el amor y cariño a nuestros padres, Hannia Ortega Ureña, Adán Porras Leitón, María Rosa Ugalde Espinoza y a mi hermana Andrea Porras Ugalde, por toda su dedicación y esfuerzo. Nuestros logros se los debemos a ustedes. Hemos culminado con una etapa más, que nuevamente es gracias y para ustedes. Es para nosotras un orgullo y un privilegio dedicarles este trabajo final de graduación.

## **PENSAMIENTO**

“La práctica de la medicina es un arte, no un comercio; una vocación, no un negocio; una vocación en la cual su corazón ejercitará igualmente con su cabeza. Con frecuencia la mejor parte de su trabajo no tendrá que hacer nada con pociones o polvos, pero con el ejercicio de una influencia de lo fuerte sobre lo débil, de lo derecho sobre lo torcido, de lo sabio sobre lo tonto”.

Dr. William Osler.

## CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

El melanoma es una neoplasia cutánea potencialmente mortal cuya incidencia sigue aumentando en todo el mundo. El riesgo actual de por vida de desarrollar melanoma es de 1 en 63 en los Estados Unidos, y se observan proporciones similares en otras naciones occidentales.

Aunque el melanoma es menos común que otros cánceres de piel, es más letal y representa casi el 73% de las muertes relacionadas con el cáncer de piel. El melanoma se puede tratar con cirugía en la etapa localizada y tiene una alta tasa de supervivencia relativa a cinco años del 98%. Sin embargo, este porcentaje desciende sustancialmente cuando los pacientes son diagnosticados con melanoma avanzado o metastásico (64% para lesiones regionales a 23% para melanomas distantes), donde las opciones de tratamiento son limitadas (Carr, Smith y Wernberg, 2019).

Debido al alto potencial metastásico del melanoma, se están realizando investigaciones para identificar los factores de riesgo asociados con el melanoma y desarrollar métodos mejorados para diagnosticar y tratar este cáncer de piel agresivo (Carr *et al.*, 2019).

La incidencia de melanoma ha aumentado en un 270% durante los últimos 30 años en los Estados Unidos, lo que se atribuye a una variedad de factores que incluyen una mayor exposición a la radiación ultravioleta (UV) y una mayor vigilancia (Carr *et al.*, 2019).

Debido a esta alta incidencia que se presenta en estos últimos 30 años, es importante tomar en cuenta los factores de riesgo que llevan al origen de la enfermedad, por lo que el objetivo primordial es la búsqueda de nuevos tratamientos eficaces que ayuden a mejorar la calidad de vida del paciente con melanoma metastásico.

La siguiente revisión bibliográfica se basa en investigaciones que se llevan a cabo en la terapéutica farmacológica para el melanoma metastásico con anticuerpos monoclonales, principalmente con Pembrolizumab, en mujeres entre los 25 y 57 años, y hombres con 75 años. Se pretende dar una guía de revisión concisa y concreta, comparando la terapia de anticuerpos monoclonales en Estados Unidos.

La detección temprana es fundamental para disminuir la mortalidad. La incidencia de detección de melanoma ha aumentado con el tiempo debido en parte a una mayor conciencia y vigilancia de las lesiones cutáneas anormales (Carr *et al.*, 2019).

El uso de anticuerpos monoclonales en el melanoma metastásico cutáneo se encuentra en un período de transición. Estudios relativos han establecido que son anticuerpos eficaces, como Pembrolizumab, en la eficacia a largo plazo y la seguridad, la gestión de riesgos, complicaciones y el tratamiento para esta patología.

### **Planteamiento del Problema**

El melanoma maligno es una neoplasia de melanocitos o una neoplasia de las células que se desarrollan a partir de los melanocitos. Aunque alguna vez se consideró poco común, la incidencia anual ha aumentado drásticamente en las últimas décadas. La cirugía es el tratamiento definitivo para el melanoma en estadio temprano, y el tratamiento médico generalmente se reserva para el tratamiento adyuvante del melanoma localmente avanzado y la enfermedad metastásica (Tan, 2020).

Los anticuerpos monoclonales y sus derivados constituyen, desde hace algún tiempo, los pilares de la terapia biológica de múltiples enfermedades: infecciosas, inflamatorias, degenerativas, autoinmunes, neoplásicas, etc. Hoy en día, son auténticos productos estrella de la industria biotecnológica de aplicación en el campo de la medicina y la sanidad con grandes expectativas de futuro (Gutiérrez, 2016).

Actualmente, la medicina avanza cada día más rápido con constantes investigaciones, surgiendo así novedosos tratamientos basados en evidencia para cada una de las patologías existentes, brindando una mejor calidad de vida para cada uno de los pacientes.

Si bien es cierto el melanoma sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en los Estados Unidos y en todo el mundo, darle un entendimiento a la patología es la razón de la presente revisión bibliográfica, para conocer cómo desde el punto de vista de los anticuerpos monoclonales, especialmente Pembrolizumab, por encima de las demás inmunoterapias, logra ser un tratamiento efectivo y de primera línea para esta patología.

Estudios comprueban que el uso de los anticuerpos monoclonales sigue siendo una alternativa más que eficaz, la primera línea de tratamiento en muchos países para pacientes con melanoma metastásico.

El siguiente trabajo va a brindar información al personal de salud interesado en conocer más sobre la terapia de los anticuerpos monoclonales, principalmente el Pembrolizumab, y sus

beneficios como terapia en exacerbaciones del melanoma metastásico, y esclarecer si actualmente se encuentran los suficientes estudios clínicos que puedan correlacionar su mecanismo de acción como primera línea para esta patología en comparación con las inmunoterapias convencionales ya conocidas y aprobadas por la FDA.

El desarrollo y la mutación de agentes patógenos en el organismo ha llevado a la medicina a la constante investigación de nuevas formas de diagnóstico y tratamiento para dichas enfermedades, esto con el objetivo de fortalecer los servicios de salud. Bajo este objetivo, el desarrollo de anticuerpos monoclonales surge como respuesta para el tratamiento de pacientes con diagnósticos poco favorables (Flores, García, Morales e Islas, 2019).

Además, sabiendo que son tratamiento de primera línea, en casos individualizados se ha visto que los anticuerpos monoclonales tienen una menor cantidad de efectos adversos, e incluso son más llevaderos.

Tomando en cuenta la estadística, las complicaciones para la salud del paciente y los altos costos económicos que puede generar para las instituciones el estado que presentan los servicios de atención médica, surge la siguiente pregunta: ¿Cuáles son los motivos por los cuales los anticuerpos monoclonales son utilizados como la primera línea adyuvante de tratamiento en los pacientes con Melanoma metastásico cutáneo en estadio III resecable en Estados Unidos?

## **Objetivos**

### **Objetivo general**

Analizar la respuesta del Pembrolizumab como anticuerpos monoclonales en pacientes con melanoma metastásico, en comparación con tratamiento previo a la era de la inmunoterapia, en Estados Unidos, del 2015 al 2020.

### **Objetivos específicos.**

- a) Mencionar, de manera bibliográfica, la fisiopatología, etiología y epidemiología del melanoma cutáneo.
- b) Describir el tratamiento farmacológico de primera línea aceptado por la FDA actualmente en Estados Unidos para el melanoma cutáneo.
- c) Conocer los beneficios de la terapia antimonoclonal Pembrolizumab como tratamiento farmacológico para el melanoma metastásico en Estados Unidos.

- d) Determinar los métodos diagnósticos de importancia para el melanoma cutáneo.
- e) Comprender los beneficios en cuanto a la eficacia y seguridad de la terapia antimonoclonal Pembrolizumab.
- f) Comparar, en términos de eficacia y seguridad, los fármacos inhibidores del punto de control inmunológico y la quimioterapia utilizada para el tratamiento del melanoma metastásico.

### **Justificación**

El Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal de alta afinidad que se une y, en consecuencia, bloquea la actividad del receptor PD-1. Esto reactiva los linfocitos T citotóxicos específicos del tumor que destruyen las células tumorales, restableciendo así la inmunidad antitumoral en los pacientes afectados. El Pembrolizumab ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de múltiples afecciones oncológicas, incluido el melanoma no resecable o metastásico, y más recientemente aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos para el tratamiento del melanoma en estadio III de alto riesgo en el contexto adyuvante (Bensimon, 2019).

El melanoma solo representa alrededor del 1% de todos los cánceres de piel, pero es el más agresivo y peligroso, y representa el 90% de todas las muertes por cáncer de piel. En Estados Unidos, se estimó que en 2020 se diagnosticarán aproximadamente 100 000 nuevos casos de melanoma invasivo, con aproximadamente 7 000 muertes por esta enfermedad (Eddy *et al.*, 2020).

La estadificación es de vital importancia, ya que brinda a los médicos las herramientas para evaluar el pronóstico del paciente y elaborar un régimen de tratamiento que le dará al paciente la mejor oportunidad posible de recuperación o supervivencia prolongada. Sin embargo, se ha observado durante mucho tiempo que, aunque existe un sistema de estadificación internacional, el diagnóstico de melanoma sigue siendo difícil de realizar con precisión y coherencia (Davis, 2019).

Múltiples estudios muestran una variabilidad inter e intraobservador sorprendentemente alta entre patólogos en el diagnóstico de neoplasias melanocíticas, particularmente aquellas con características histológicas ambiguas. Gran parte de la variabilidad en el diagnóstico y el pronóstico del melanoma se deben a las observaciones visuales algo subjetivas que se utilizan para el diagnóstico y el pronóstico del melanoma; por lo tanto, se deben investigar nuevos métodos más objetivos para mejorar la precisión y la reproducibilidad en el campo. El diagnóstico de melanoma está en curso (Davis, 2019).

El diagnóstico temprano es importante para brindar un tratamiento oportuno al melanoma. En cuanto al tratamiento, las opciones son básicamente tres: la cirugía, el tratamiento adyuvante con inmunoterapia y el tratamiento con quimioterapia o inmunoterapia para el melanoma metastásico, por lo que esta investigación enriquecerá aspectos importantes de dicha patología, desde el reconocimiento del melanoma metastásico hasta la perspectiva terapéutica, y así disminuir la mortalidad en estos pacientes. Además, sabiendo que el Pembrolizumab está en la primera línea de tratamiento, se comparará con los utilizados previo a la era de la inmunoterapia.

### Proyecciones

- Evidenciar por qué el Pembrolizumab es el anticuerpo monoclonal de primera línea como terapia farmacológica para el melanoma metastásico cutáneo.
- Reconocer cuáles son los beneficios de utilizar Pembrolizumab versus quimioterapia para el melanoma cutáneo avanzado.
- Comparar, en términos de eficacia y seguridad, los tratamientos actuales, como lo es el Pembrolizumab, frente al Ipilimumab, Nivolumab, y la quimioterapia en Estados Unidos.

### Antecedentes

Tabla 1

*Cuadro de antecedentes.*

Documento de consulta	Título	Autores	Año de publicación	Datos para realizar la referencia	Relación con el tema de investigación
Medscape	Malignant Melanoma	Winston W. Tan	2020	Melanoma	Información del melanoma
PUBMED	Overcoming Immune Evasion in Melanoma	Eddy <i>et al.</i>	2020	Melanoma	Investigación del melanoma
Medscape	Malignant melanoma staging	Tan <i>et al.</i>	2020	Melanoma	Estratificación del melanoma
Medscape	Skin Cancer - Melanoma	Michael R. Holte	2020	Melanoma	Diagnóstico del melanoma
BINASS	From Conventional Therapies to Immunotherapy:	Kuryk <i>et al.</i>	2020	Tratamiento del melanoma	Terapia convencional contra el cáncer

	Melanoma Treatment in Review				
Revista de Economía Médica	Cost-effectiveness of pembrolizumab for the adjuvant treatment of resected high-risk stage III melanoma in the United States	Bensimon, <i>et al.</i>	2019	Pembrolizumab	Revisión de la efectividad del Pembrolizumab
Elselvier	Epidemiology and Risk Factors of Melanoma	Carr <i>et al.</i>	2019	Melanoma	Revisión de la incidencia del melanoma
Department of Neurology, University Hospital, Heinrich-Heine-University,	Monoclonal Antibodies for Multiple Sclerosis: An Update	Graf <i>et al.</i>	2019	Anticuerpos monoclonales	Terapia antimonoclonal
PUBMED	Real-world experience with pembrolizumab in patients with advanced melanoma: A large retrospective observational study	Frank Xiaoqing Liu <i>et al.</i>	2019	Melanoma metastásico	Pembrolizumab en melanoma avanzado
PUBMED	The Dynamics of the Skin's Immune System	Nguyen <i>et al.</i>	2019	Piel	Piel como órgano inmunitario
BINASS	Melanoma	O'Neill y Scoggins	2019	Melanoma	Epidemiología y factores de riesgo del melanoma
BINASS	Epidemiology and Risk Factors of Melanoma	Carr <i>et al.</i>	2019	Melanoma	Factores de riesgo del melanoma
BINASS	Melanoma	Jonathan B. Heinstein	2019	Melanoma	Clasificación histológica, estadificación TNM y tratamiento del melanoma
BINASS	Role of Surgery for Metastatic Melanoma	Enomoto <i>et al.</i>	2019	Estadificación del melanoma metastásico	Tratamiento quirúrgico del melanoma metastásico

PUBMED	Nivolumab to pembrolizumab switch induced a durable melanoma response	Tanja Lepar <i>et al.</i>	2018	Pembrolizumab y otros tratamientos	Respuesta duradera del pembrolizumab
PUBMED	Adverse Reactions to Biologics: Melanoma (Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab)	Hwang <i>et al.</i>	2018	Tratamiento del melanoma	Reacciones adversas de la inmunoterapia
PUBMED	Durable Complete Response After Discontinuation of Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma	Robert <i>et al.</i>	2018	Pembrolizumab en melanoma metastásico	Tratamiento del melanoma metastásico
BINASS	Metastatic Melanoma: Recent Therapeutic Progress and Future Perspectives	Malissen <i>et al.</i>	2018	Melanoma metastásico	Inmunotepia
Libro de dermatología	Manual de dermatología	Agustín Buendía Eisman <i>et al.</i>	2018	Piel	Estructura general de la piel
BINASS	Melanoma	Schadendo rf <i>et al.</i>	2018	Melanoma	Mecanismos y fisiopatología del melanoma
BINASS	Photodynamic Therapy for Metastatic Melanoma Treatment: A Review	Channay Naidoo <i>et al.</i>	2018	Melanoma metastásico	Definición del melanoma metastásico
BINASS	Metastatic Melanoma: Recent Therapeutic Progress and Future Perspectives	Malissen <i>et al.</i>	2018	Terapia melanoma metastásico	Inmunoterapia contra el cáncer
PUBMED	Immunothérapie : après le focus sur les voies de signalisation, l'activation d'un système	Emilie Bernichon	2017	Inmunoterapia	La era de la inmunoterapia
PUBMED	Evaluation of dosing strategy for	Freshwater <i>et al.</i>	2017	Pembrolizumab	Dosificación para

	pembrolizumab for oncology indications				Pembrolizumab
PUBMED	Patient-reported outcomes in KEYNOTE-006, a randomised study of pembrolizumab versus ipilimumab in patients with advanced melanoma	Teresa M. Petrella <i>et al.</i>	2017	Pembrolizumab	Pembrolizumab versus Ipilimumab
PUBMED	Pembrolizumab use for the treatment of advanced melanoma	Pol Specenier	2017	Melanoma	Tratamiento del melanoma avanzado
PUBMED	Pembrolizumab Utilization and Outcomes for Advanced Melanoma in US Community Oncology Practices	C. Lance Cowey <i>et al.</i>	2017	Pembrolizumab	Utilización de Pembrolizumab en melanoma avanzado
PUBMED	Final analysis of a randomised trial comparing pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory advanced melanoma	Hamid <i>et al.</i>	2017	Pembrolizumab versus quimioterapia	Tratamiento del melanoma avanzado
PUBMED	Pembrolizumab use for the treatment of advanced melanoma	Pol Specenier	2017	Pembrolizumab	Definición de Pembrolizumab
PUBMED	Current state of melanoma diagnosis and treatment	Lauren E. Davis <i>et al.</i>	2016	Melanoma metastásico	Diagnóstico y tratamiento del melanoma
Medigraphic	Breve historia del melanoma. De Hipócrates a Handley	Carlos Esteban Alonso	2016	Melanoma metastásico	Historia del melanoma.
PUBMED	Pembrolizumab: A Review in Advanced Melanoma	Emma D. Deeks	2016	Mecanismo de acción del Pembrolizumab	Farmacocinética y farmacodinamia del Pembrolizumab

Libro de dermatología	Atlas de dermatología clínica	Klaus Wolff <i>et al.</i>	2014	Melanoma	Definición de melanoma cutáneo y melanoma metastásico
Libro de histología	Texto y atlas color con biología celular y molecular	Pawlina <i>et al.</i>	2012	Piel	Definición histológica de piel
PUBMED	Therapeutic monoclonal antibodies	F.C. Breedveld	2000	Anticuerpo monoclonal	Definición de anticuerpo monoclonal
PUBMED	Pembrolizumab (Keytruda)	Kwok <i>et al.</i>	2016	Pembrolizumab	Monoterapia y estudios clínicos

Fuente: Elaboración propia, 2022.

## CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

### Antecedentes

#### Antecedentes históricos

Las primeras descripciones de la enfermedad se remontan al siglo V a. C. y se atribuyen a Hipócrates, cuando hacía referencia a un «tumor negro fatal». Hipócrates (Isla de Cos, Grecia, 460-377 a. C.) estudió en Ionia, Egipto y Asia. Separó la medicina de la mitología y fue el primero en proponer estándares médicos y éticos reunidos en el llamado «juramento hipocrático». Se le acredita la palabra «cáncer» y los términos «carcinosis» y «carcinoma» que utilizaba para nombrar, respectivamente, a las formas no ulceradas y ulceradas de los tumores. Aportó al reconocimiento de muchas formas de cáncer (mama, estómago, cérvix, recto y piel). Obviamente, sus terapias eran muy limitadas, ya que proponía solamente cauterización y algunas pastas cáusticas (Alonso, 2016).

Posteriormente, otro griego, Rufus de Éfeso (Éfeso, actual Turquía 60-120 d. C.), médico y anatomista, seguidor de la escuela hipocrática, describió diversos tipos de cáncer de piel. Son muy valorados sus escritos sobre meninges, quiasma óptico, sincronismo del latido cardiaco y el pulso, filariasis, gota y otras afecciones de la piel. Fue autor del primer libro conocido sobre enfermedades renales, además de interesantes observaciones de trastornos psíquicos (Alonso, 2016).

Desde entonces, no se encontraron referencias claras en la bibliografía médica europea sobre el tema hasta el periodo de 1651 a 1757, en el que trabajos de diversos autores describían tumores negros fatales con metástasis y fluido negro en el cuerpo, descripciones sugestivas de melanoma (Alonso, 2016).

El melanoma sigue siendo hoy en día un problema semejante al que Hipócrates enfrentó. Sin duda, sabemos mucho más y podemos hacer más que el maestro de Cos o que Rufus de Éfeso, pero apenas más que Hunter, Caswell o Hutchinson. Los notables progresos en áreas de investigación básica, como la detección de mutaciones genéticas y en aspectos del dominio clínico, como lo crucial del diagnóstico precoz, no niegan el hecho de que la mortalidad, una vez que el tumor se ha extendido y está fuera del campo de la cirugía curativa, sigue siendo significativamente elevada. La breve historia del melanoma aquí descrita muestra los continuos avances en el conocimiento de la enfermedad y el aporte fundamental de médicos con un interés particular en

profundizar su investigación. Las aportaciones de los primeros observadores fueron muy valiosas, pero fue en el siglo XIX cuando se puntualizaron los conceptos y principios básicos que perduran hoy día: la relación con ciertas características fenotípicas, su potencial hereditario, la participación de factores ambientales, la importancia de la remoción quirúrgica del tumor en fases tempranas y las patentes de diseminación a partir de la lesión primitiva. El melanoma es un proceso maligno grave, pero se encuentra en la piel, a la vista. Concede esta ventaja que debe ser aprovechada.

Es necesaria la educación de la población ante la sospecha y la consulta precoz. Un alto índice de sospecha por parte de los médicos en general y la aplicación de los nuevos métodos de diagnóstico seguramente mejorarán las estadísticas de morbimortalidad. Si bien las demás ramas del tratamiento, las más antiguas, como la radioterapia y la quimioterapia, y las más novedosas y prometedoras, como la inmunoterapia, así como las terapias dirigidas, constituyen un avance importante, lejos están aún de lograr la curación de la enfermedad (Alonso, 2016).

### **Antecedentes internacionales**

La inmunoterapia, también llamada terapia biológica, está diseñada para estimular las defensas naturales del cuerpo a fin de combatir el cáncer. Utiliza materiales producidos por el cuerpo o fabricados en un laboratorio para mejorar, dirigir, o restaurar la función del sistema inmunitario.

En los últimos años, se produjo un gran avance en el tratamiento del melanoma en estadios III-IV mediante la inmunoterapia. Si bien la inmunoterapia puede ser eficaz para tratar el melanoma, este tratamiento tiene muchos efectos secundarios posibles. Los distintos tipos de inmunoterapia pueden provocar diferentes efectos secundarios.

Esta revisión le aporta al presente trabajo información sobre los esquemas de tratamiento, e información sobre los fármacos de más importancia, que son relevantes en la siguiente tesis, como lo es el Pembrolizumab, pero también sustenta sobre los fracasos que otros anticuerpos monoclonales pueden ser como parte de la terapia del melanoma metastásico.

Según la revista médica *Ecancer*, el 27 de febrero del 2019, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) ha aprobado el Pembrolizumab para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma con afectación de ganglios linfáticos después de la resección completa. Las reacciones adversas más comunes (notificadas en al menos el 10% de los pacientes tratados con Pembrolizumab) fueron diarrea, prurito, náuseas, artralgia, hipotiroidismo, tos,

erupción cutánea, astenia, enfermedad similar a la influenza, pérdida de peso e hipertiroidismo. La dosis recomendada de Pembrolizumab y el horario para el tratamiento adyuvante del melanoma son 200 mg administrados como infusión intravenosa durante 30 minutos cada tres semanas hasta la recurrencia de la enfermedad o una toxicidad inaceptable, por un máximo de un año.

### **Antecedentes nacionales**

Actualmente, no hay estudios nacionales que hablen sobre los anticuerpos monoclonales, ni estudios específicamente sobre estos en el melanoma metastásico.

En Costa Rica, la utilización de los anticuerpos monoclonales se está haciendo desde hace muy pocos años, y aún no se ha descrito una guía específica para su utilización y correcta prescripción con indicaciones, dosis, entre otros. Sin embargo, esta técnica farmacológica es conocida ya en países desarrollados, como por ejemplo en Estados Unidos y países de Europa.

En Costa Rica, se están haciendo indicaciones de terapia con anticuerpos monoclonales en casos muy específicos de pacientes diagnosticados con melanoma metastásico. Cuando ya se hayan agotado y se hayan hecho las pruebas de que la primera línea, no les beneficia del todo, debido a la agresividad y especificidad de esta patología.

En Costa Rica, se realizó una revisión sistemática y un metanálisis con ensayos clínicos aleatorizados sobre la inmunoterapia anti-PD-1/anti-PD-L1 versus docetaxel para el cáncer de pulmón no microcítico avanzado, en donde se compararon la eficacia y la toxicidad de muerte celular antiprogramado 1 (PD-1) y el ligando de muerte celular antiprogramado 1 (PD-L1) versus Docetaxel en pacientes tratados previamente con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) avanzado.

En conclusión, los hallazgos del estudio muestran una mejora de la supervivencia global de la terapia anti-PD-1/anti-PD-L1 frente a Docetaxel en NSCLC avanzado previamente tratado. La respuesta general y la duración de la respuesta también favorecieron el uso de inhibidores de puntos de control, en comparación con la quimioterapia, al igual que se utilizará en este caso para pacientes con melanoma metastásico (Ramos-Esquivel *et al.*, 2017).

## **Definiciones**

### **Anticuerpo monoclonal**

Los anticuerpos monoclonales (mAb) son anticuerpos producidos por un solo clon de células B. A diferencia de los anticuerpos policlonales, los mAb son monoespecíficos y homogéneos, lo que los convierte en herramientas eficaces en el desarrollo de terapias y diagnósticos.

La eficacia de cualquier mAb en particular depende de varias variables. Estos incluyen las características del antígeno objetivo, su función, su densidad de superficie celular y su distribución tisular, así como las características del mAb, incluida la especificidad fina, la avidéz y el isotipo. El mecanismo o los mecanismos por los que los mAb logran efectos terapéuticos a menudo no se conocen por completo. Los posibles mecanismos incluyen: bloqueo o impedimento estérico de la función del antígeno diana; citotoxicidad a la célula que expresa el antígeno diana, por activación del complemento o mecanismos celulares; y modulación de la función de la célula, uniéndose a un antígeno capaz de transducir señales intracelulares (Breedveld, 2000).

### **Pembrolizumab**

El Pembrolizumab es un potente anticuerpo monoclonal IgG4 humanizado contra el receptor de muerte programada 1 (PD-1) que bloquea directamente la interacción entre PD-1 y sus ligandos, PD -L y PD-L2. El Pembrolizumab ha demostrado una actividad antitumoral sólida y duradera y un perfil de seguridad manejable contra varias neoplasias malignas avanzadas. Los primeros estudios clínicos de Pembrolizumab emplearon un peso corporal-estrategia de dosificación basada en 2 mg/kg cada 3 semanas (Q3W) a 10 mg/kg cada 2 semanas (Q2W), pero en ensayos más recientes se ha introducido un régimen de dosis fija (Freshwater *et al.*, 2017).

### **Melanoma cutáneo**

El melanoma cutáneo es el tumor más maligno de la piel. Se origina por la transformación maligna de melanocitos en la unión dermoepidérmica o en los nevomelanocitos de DN o de CNMN que se vuelven invasivos y producen metástasis después de diversos intervalos de tiempo (Klaus Wolff, 2014).

## **Melanoma metastásico**

El melanoma puede metastatizar a cualquier sitio del cuerpo. Aunque la ruta y el patrón de metástasis son impredecibles, la enfermedad se propaga sobre todo por drenaje linfático y de forma esporádica se puede diseminar a través de los vasos sanguíneos. En casos en que la neoplasia se presenta en miembros inferiores o superiores, la mayoría de las metástasis se desarrolla en los ganglios linfáticos regionales (poplíteos o antecubitales) ipsilaterales. Cuando el melanoma se localiza en cabeza o cuello, el drenaje de la lesión primaria es hacia el ganglio cervical posterior o ganglios de línea media. Cuando el melanoma se encuentra en tronco, sobre todo cerca de la línea media, las metástasis pueden ser bilaterales. (Alaní, 2010)

De las recurrencias iniciales, 70% se encuentra en áreas regionales, motivo por el cual el examen físico de rutina, como valoración y palpación de ganglios linfáticos, es la principal maniobra para detectar estas metástasis. En estadios I y IIA/IIB, la radiografía de tórax es de utilidad para comparaciones futuras; el ultrasonido de ganglios linfáticos es un procedimiento no invasivo con una sensibilidad de 99.1% al evaluar metástasis regionales, lo que permite la aspiración de ganglios linfáticos guiada por ultrasonido con el propósito de realizar citología de los ganglios. La LDH tiene poca utilidad en estadios tempranos, pero proporciona un parámetro de comparación para pacientes con melanomas mayores de 1 mm. (Alaní, 2010)

La linfocintigrafía y la biopsia de ganglio centinela (primer ganglio que recibe drenaje aferente de la neoplasia primaria) son indispensables en el manejo primario y estadificación de los pacientes con melanomas cutáneos mayores de 1 mm de espesor y con ganglios linfáticos clínicamente negativos (Alaní, 2010)

El melanoma metastásico ocurre en 15% a 26% de los melanomas de etapa I y de etapa II. La diseminación de la enfermedad desde la zona primaria suele ocurrir en una secuencia gradual: melanoma primario, metástasis regional, metástasis a distancia. Las metástasis a distancia pueden presentarse, saltándose a los ganglios linfáticos regionales e indicando diseminación hematógena. Las metástasis a distancia ocurren en cualquier parte, pero por lo general en los siguientes órganos: pulmones (18% a 36%), hígado (14% a 29%), cerebro (1% a 20%), huesos (11% a 17%) e intestinos (1% a 7%). Sin embargo, es más frecuente que el melanoma se disemine primeramente a ganglios linfáticos a distancia, piel y tejidos subcutáneos (42% a 57%). Las metástasis difusas pueden ocasionar el alojamiento de una sola célula de melanoma metastásico en todos los órganos con

melanosis de la piel, mucosas, hígado, riñón, músculo cardíaco y otros tejidos. El melanoma metastásico sin un tumor primario es infrecuente, de 1% a 6%. Es resultado de metástasis de un melanoma que experimentó regresión espontánea total. El melanoma puede tener una recidiva tardía ( $\geq 10$  años) (Klaus Wolff, 2014).

## **Inmunoterapia**

La inmunoterapia es un intento de provocar o estimular las funciones efectoras inmunes y bloquear las poblaciones inmunes supresoras. Después de décadas de fracasos con citocinas y estrategias de vacunación, los primeros éxitos en la terapia del melanoma se obtuvieron al interferir con los puntos de control co-inhibidores del antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) y muerte programada 1 (PD-1), que desempeñan un papel en la prevención de la activación y las funciones excesivas de las células T. CTLA-4 se expresa después de la activación de células T y compete con CD28 para unirse a CD80 y CD86, expresados por células presentadoras de antígeno, desempeñando así una función inhibidora. La PD-1 se expresa en gran medida por las células inmunitarias. Se expresa particularmente en las células T en la presentación crónica de antígenos, lo que causa un fenómeno llamado agotamiento de las células T, que nuevamente previene la estimulación inmune excesiva. Desafortunadamente, las células tumorales también desvían este mecanismo para su propio beneficio, al expresar el ligando PD-1 PD-L1, tanto intrínsecamente como por inducción por interferón (IFN) -  $\gamma$ . Por lo tanto, se diseñaron anticuerpos monoclonales anti-PD-1 y anti-CTLA-4 para bloquear el compromiso de PD-1 y CTLA-4 con sus ligandos y para restaurar una respuesta inmune antitumoral eficiente (Malissen y Grob, 2018).

## **La Piel como Órgano Inmunitario**

### **Definición**

La piel es un órgano indispensable para la vida animal. Consta de tres capas bien diferenciadas: epidermis, dermis e hipodermis, cada una de las cuales desempeñan una serie de funciones, interrelacionándose entre sí. No es uniforme en toda su superficie, existiendo variaciones topográficas debidas a sus diferentes funciones. Así, en palmas y plantas tiene una importante misión de protección y, en consecuencia, muestra una epidermis muy gruesa, con una gran capa córnea y una hipodermis también voluminosa, mientras que en los labios menores de genitales femeninos la piel es muy fina, exquisitamente sensible por la gran cantidad de

terminaciones nerviosas libres que posee, y prácticamente carece de hipodermis (Buendía, Mazuecos y Camacho, 2018).

La piel o tegumento y sus derivados constituyen el sistema tegumentario. La piel forma la cubierta externa del cuerpo y es su órgano más grande, ya que constituye del 15% al 20% de su masa total (Pawlina, 2012).

Una de las principales funciones de la piel es proteger al huésped de la invasión, y lo hace mediante el empleo de barreras físicas, biomoléculas y una intrincada red de células y estructuras cutáneas inmunes y no inmunes residentes. Además, en ausencia de un desafío, las células inmunes residentes promueven las funciones fisiológicas de la piel (Soulika y Nguyen, 2019).

Las funciones esenciales de la piel son las siguientes: protección contra agentes físicos, químicos y biológicos, regula la temperatura corporal, y la piel secreta sustancias que sirven como protección contra los rayos ultravioleta, que pueden perjudicar las células de la piel.

### **Estratos de la piel**

La piel está estructurada en tres capas: la epidermis, la dermis y el tejido adiposo subcutáneo. La epidermis, la capa más externa de la piel, se subdivide en estrato córneo, estrato lúcido, estrato granuloso y estrato basal. El estrato córneo contiene corneocitos, que son queratinocitos diferenciados terminalmente. Estas células se reponen continuamente por queratinocitos localizados en el estrato basal. El estrato lúcido es una capa fina y transparente de queratinocitos muertos. En lugar de queratina, los queratinocitos del estrato lúcido contienen eleidina, una proteína intracelular clara, que le da a esta capa su apariencia transparente. El estrato granuloso es una capa delgada entre el estrato lúcido y el estrato basal. Los queratinocitos del estrato granuloso contienen gránulos ricos en cisteína e histidina, que unen los filamentos de queratina. El estrato basal contiene queratinocitos basales, células inmunitarias como las células de Langerhans y las células T, y melanocitos que aportan pigmentación a la piel (Soulika y Nguyen, 2019).

Esto que se acaba de mencionar refiere a que la representación esquemática de la piel normal se presenta por capas, en donde se encuentran los melanocitos, que son las células en donde se puede originar el melanoma.

La epidermis es relativamente avascular y alberga los queratinocitos basales (origen del carcinoma de células basales) y los queratinocitos del epitelio escamoso (origen del carcinoma de células escamosas). La zona de la membrana basal, que se ubica justo por debajo de los queratinocitos basales, separa la epidermis de la dermis.

Debajo de la epidermis está la dermis, que se clasifica además en subcapas papilar y reticular. En los seres humanos, la dermis papilar forma extensiones que llegan hasta la epidermis y contienen capilares que facilitan el transporte de nutrientes. La dermis reticular contiene apéndices cutáneos como folículos pilosos, glándulas sebáceas y glándulas sudoríparas. La dermis reticular es significativamente más gruesa que la dermis papilar debido a la densa concentración de fibras colágenas y reticulares que se entrelazan dentro de esta capa. Ambas capas dérmicas albergan fibroblastos, miofibroblastos y células inmunitarias como macrófagos, linfocitos y mastocitos. Los fibroblastos sintetizan una matriz extracelular que consta de colágeno, proteoglicanos y fibras elásticas que proporcionan la integridad estructural de la dermis (Soulika y Nguyen, 2019).

Debajo de la dermis se encuentra la grasa subcutánea. Esta capa está formada por fibrocitos y adipocitos y es rica en proteoglicanos y glicosaminoglicanos, que confieren propiedades similares al moco a la capa. El tejido adiposo de la piel almacena energía en forma de ácidos grasos y funciona como un órgano endocrino importante para la homeostasis de la glucosa y el metabolismo de los lípidos. Esta capa también produce una variedad de mediadores como factores de crecimiento, adipocinas y citocinas, y contiene múltiples células inmunes. Además, la grasa subcutánea sirve como capa aislante para el cuerpo, ya que la grasa es un mal conductor del calor (Soulika y Nguyen, 2019).

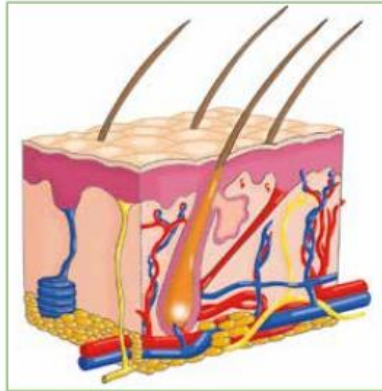


Figura 1. Dibujo esquemático de la piel.

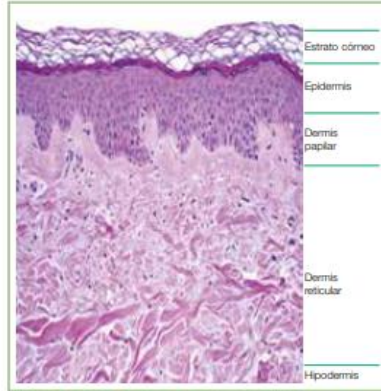


Figura 2. Foto histológica de piel y su división en capas.

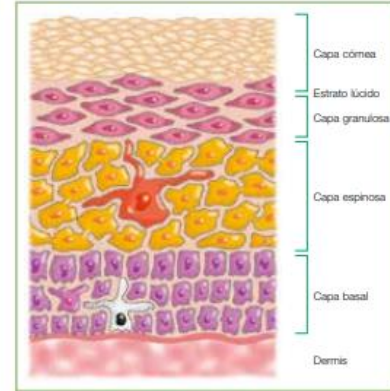


Figura 3. Esquema de las capas de la epidermis.

Figura 1.

Fuente: Buendía *et al.*, 2018.

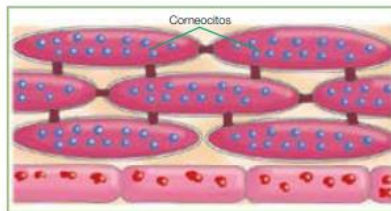


Figura 4. Esquema de la capa córnea.

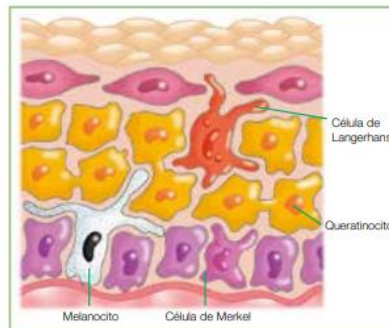


Figura 5. Esquema de la celularidad de la epidermis.

Tabla I. Funciones de la piel

Protección
Termorregulación
Sensación
Secreción
Función inmunológica
Producción de vitamina D
Excreción

Figura 2.

Fuente: Buendía *et al.*, 2018.

## Melanoma No Metastásico y Melanoma Metastásico

### Definición

Los cánceres de piel se identifican y nombran según la célula de la que se originaron, así como su comportamiento clínico. Los tres tipos generales de cáncer de piel son los carcinomas de células basales, los carcinomas de células escamosas y los melanomas cutáneos malignos. Los primeros dos tipos se conocen comúnmente como cáncer de piel no melanocítico o no invasivo, ya que no se originan en los melanocitos de la piel y no se diseminan a los tejidos sanos circundantes.

Sin embargo, los melanomas cutáneos malignos tienden a diseminarse a los tejidos circundantes y, por lo tanto, se consideran metastásicamente invasivos (Naidoo, Kruger y Abrahamse, 2018).

El melanoma es una forma invasiva y agresiva de cáncer de piel, que es conocido por su elevada resistencia a múltiples fármacos, muy baja tasa de supervivencia del paciente y tendencia a recaer con facilidad. Según la *Skin Cancer Foundation*, se estima que en 2017 se diagnosticarán aproximadamente 87 110 nuevos casos de melanoma metastásico solo en los Estados Unidos, y que aproximadamente 9730 personas morirán debido a este (Naidoo *et al.*, 2018).

El melanoma se origina en las regiones más profundas de la epidermis y en las regiones iniciales de la dermis, donde se ubican los melanocitos que producen el pigmento de melanina. Por lo tanto, se desarrolla a partir de un solo melanocito que se transforma de manera maligna o por la disfunción de los nevos displásicos (Naidoo *et al.*, 2018).

El melanoma metastásico se considera una forma tardía del cáncer de piel en estadio IV y ocurre cuando las células cancerosas en la epidermis hacen metástasis y progresan a otros órganos del cuerpo que se encuentran lejos del sitio original. Es fundamental diagnosticar el melanoma en sus etapas iniciales antes de que metastatice, ya que una vez que se ha extendido, es difícil localizar su origen y, por lo tanto, el tratamiento y la supervivencia del paciente tienden a verse obstaculizados (Naidoo *et al.*, 2018).

### **Incidencia y mortalidad sobre el melanoma**

En Costa Rica, es de declaración obligatoria que todos los tumores malignos sean reportados al Ministerio de Salud de Costa Rica.

El número estimado de casos nuevos y defunciones por melanoma en los Estados Unidos en 2021 es de: casos nuevos: 106 110; defunciones: 7180.

Según el Instituto Nacional de Cáncer de los EE. UU., el cáncer de piel es la neoplasia maligna que se diagnostica con mayor frecuencia en los Estados Unidos. En 2012, se diagnosticaron 5,4 millones de casos de cáncer en 3,3 millones de personas. Aunque el melanoma invasivo representa cerca de 1% de los cánceres de piel, es el que produce más muertes. La incidencia ha aumentado durante los últimos 30 años. Los hombres de edad avanzada tienen el riesgo más alto; sin embargo, el melanoma es el cáncer más frecuente en los adultos jóvenes de 25 a 29 años, y es el segundo cáncer más frecuente en personas de 15 a 29 años.

El melanoma ocular es el cáncer de ojo más frecuente. Cada año, se diagnostican alrededor de 2000 casos; sin embargo, para efectos de esta tesis, únicamente se enfocarán las estadísticas y datos referentes a lo que es el melanoma cutáneo.

Hay dos tipos principales de cáncer de piel:

- Cáncer de piel no melanoma.
  - Carcinoma de células basales.
  - Carcinoma de células escamosas.
- Melanoma.

El carcinoma de células basales y el carcinoma de células escamosas (CCE) son las formas más comunes de cáncer de piel. Tienen un pronóstico mucho más favorable que el melanoma, que, aunque es menos frecuente, suele ser más maligno.

El cáncer de piel no melanoma es el cáncer más común en los Estados Unidos. Su incidencia está en aumento en algunas áreas de los Estados Unidos, pero no en todas. Es probable que las tasas de incidencia general en los Estados Unidos hayan estado en aumento desde hace varios años. Al menos una parte de este aumento se explica por el creciente conocimiento sobre el cáncer de piel, que llevó a más investigación y a un aumento de las biopsias de lesiones cutáneas. No es posible calcular con exactitud el número total de casos y la tasa de incidencia del cáncer de piel no melanoma, porque su notificación a los registros de cáncer no es obligatoria. Sin embargo, el número estimado de diagnósticos por año es de alrededor de 3 millones. Este número supera a todos los otros tipos de cáncer, según el cálculo de la *American Cancer Society* para 2021, que fue de alrededor de 1,9 millones.

El melanoma es un cáncer que se debe notificar a los registros de cáncer en los Estados Unidos, de manera que el cálculo de incidencia es más confiable que para los cánceres de piel no melanoma. Se estima que en 2021 se diagnosticarán 106 110 casos de melanoma, y que 7180 personas morirán por esta causa en los Estados Unidos.

La incidencia de melanoma ha aumentado durante los últimos 40 años: de 2008 a 2017, la tasa de incidencia incrementó cerca de un 2% por año. De 2014 a 2018, las tasas de mortalidad disminuyeron en cerca del 5% por año en personas de 50 años o más, y disminuyeron casi un 7% por año en personas menores de 50 años. El aumento a largo plazo en las tasas de incidencia es

producto, por lo menos en parte, de los exámenes de detección en entornos asistenciales y del autoexamen a raíz de las campañas para aumentar el conocimiento sobre el cáncer de piel.

En un estudio sobre las tasas de biopsias cutáneas y su relación con las tasas de incidencia de melanoma basado en el *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program* (SEER) del Instituto Nacional del Cáncer, se indicó que gran parte del aumento de la incidencia observado entre 1986 y 2001 fue por enfermedad local, y que lo más probable es que la causa fuera sobre diagnóstico por el aumento de las tasas de biopsias cutáneas durante ese período. En un segundo estudio, con datos de SEER entre 2002 y 2009, se notificaron hallazgos similares.

La incidencia de melanoma también ha aumentado en los niños y adolescentes. Entre 1998 y 2007, se identificó un aumento relativo anual de un 2,5% en la incidencia de melanoma en niños y adolescentes en las bases de datos SEER. Durante este periodo, la incidencia anual promedio en este grupo fue muy baja (5,4 por millón) lo que quizás llevó a tendencias falsas. No obstante, también se observaron tendencias similares en Suecia. En un estudio de los Estados Unidos sobre melanoma infantil, casi la mitad de los pacientes tenían enfermedad localizada (22% enfermedad in situ y 25% diseminación superficial); casi la mitad de los pacientes presentaban una enfermedad con un espesor de menos de un milímetro. Debido a que la mortalidad por melanoma infantil ha permanecido relativamente estable durante los mismos años, es probable que el sobre diagnóstico explique, por lo menos en parte, el aumento en la incidencia.

### **Epidemiología del melanoma**

El melanoma es la forma más mortal de cáncer de piel, y las tasas están aumentando más rápidamente que cualquier otro cáncer que se puede prevenir actualmente. Si bien la mayoría de los casos afectan a los ancianos, es el tercer cáncer más común en adolescentes y adultos jóvenes de 15 a 39 años (O'Neill y Scoggins, 2019).

El melanoma también es el quinto cáncer más común entre los hombres y el séptimo entre las mujeres en los EE. UU. La incidencia en 2011 fue del 25,4 por 100 000 para los hombres y del 15,7 por 100 000 para las mujeres. Esta incidencia es aún mayor para los hombres blancos, aproximadamente 30,6 por 100 000, y sigue aumentando cada año. De manera similar, las tasas de muerte entre todos los hombres continúan aumentando, mientras que los hombres blancos no hispanos de 65 años o más tienen las tasas más altas de muerte con 23,7 por ciento por 100 000. La Sociedad Estadounidense del Cáncer estima actualmente 7230 muertes por melanoma en 2019

y se espera que se diagnostiquen 96 480 nuevos casos. Actualmente, existe una probabilidad de 1 en 27 de desarrollar melanoma en la vida en los EE. UU. (O'Neill y Scoggins, 2019).

Es importante destacar que el melanoma en etapa temprana sigue siendo muy tratable con excelente-supervivencia a término. Como ejemplo, la enfermedad en estadio I tiene un 10-supervivencia global (SG) anual del 94% al 98%. Los pacientes con enfermedad en estadio IV, sin embargo, tienen 10-SG anual de solo del 10% al 15%. Claramente, los esfuerzos para detectar lesiones en etapa temprana podrían tener un impacto drástico en la mortalidad por melanoma. Las tasas de melanoma varían considerablemente entre poblaciones y revelan patrones de factores de riesgo para el desarrollo de melanoma. La identificación de estos grupos puede ayudar en el desarrollo y mejora de los programas de prevención secundaria adaptados a estas altas-grupos de riesgo (O'Neill y Scoggins, 2019).

El melanoma tiende a diagnosticarse en adultos jóvenes o de mediana edad con una edad promedio al momento del diagnóstico de 57 años. Entre los 25 y los 50 años, la incidencia de melanoma aumenta linealmente; sin embargo, la incidencia de melanoma difiere según el sexo y la edad. De los 25 a los 40 años, las mujeres tienen más probabilidades de desarrollar melanoma que los hombres, pero después de los 75 años, los hombres tienen tres veces más probabilidades de desarrollar melanoma en comparación con las mujeres. En general, los hombres tienen 1,5 veces más probabilidades de desarrollar melanoma (Carr, Smith y Wernberg, 2019).

En detalle el melanoma se presenta en la mediana edad con una incidencia mayor en mujeres, y en edad adulta con un aumento en la probabilidad de presentar esta patología en los hombres a la edad de 75 años en adelante, teniendo mayor posibilidad de desarrollar melanoma.

## **El papel de la Vitamina D**

### **Síntesis de la vitamina D.**

Sus principales precursores son la vitamina D3 o colecalciferol, presente en el organismo y en algunos pescados y carnes, y la vitamina D2 o ergocalciferol, procedente de alimentos de origen vegetal, ambos inertes biológicamente. Un 80-90% de la vitamina D se obtiene vía endógena, gracias a la intervención de los rayos ultravioleta solares sobre el dehidrocolesterol, y el resto a partir de la ingesta de alimentos (Sánchez y Del Río, 2021).

Es por este motivo que la luz solar se convierte en una fuente importante de vitamina D, dado que los rayos UV dan inicio a las síntesis de vitamina D en la piel.

Sus dos precursores sufren una primera hidroxilación en el hígado, para convertirse en 25-hidroxivitamina D o calcifediol (también llamado calcidiol), y después una segunda hidroxilación a nivel renal, para transformarse en 1,25-dihidroxivitamina D o calcitriol, que es el metabolito activo. Por tanto, la actividad de la vitamina D va a depender de la funcionalidad de las hidroxilasas renales. También en el riñón se produce la 24,25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D, cuyo papel biológico no está del todo definido (Sánchez y Del Río, 2021).

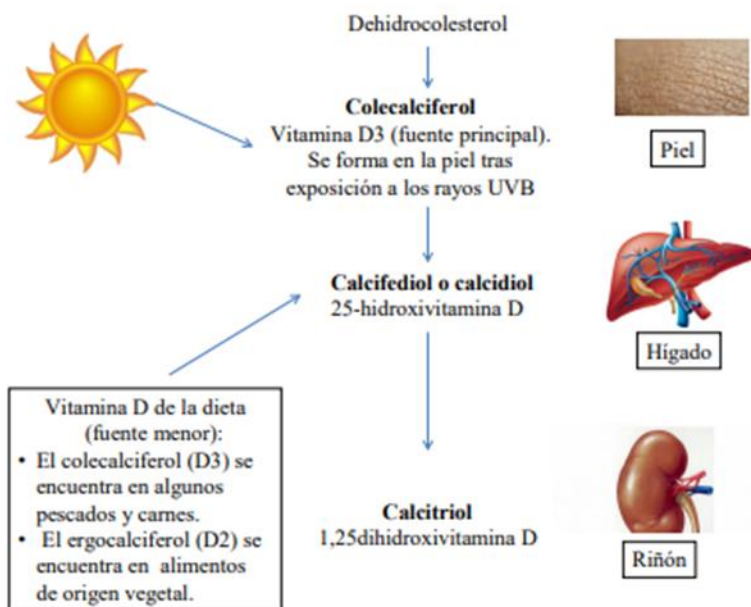


Figura 2.

Fuente: Sánchez y Del Río, 2021.

## Vitamina D.

Su función principal es la regulación de la mineralización y el remodelado óseo, mediada por la interacción con el metabolismo del calcio, del fósforo y de la hormona paratiroidea (PTH). La vitamina D incrementa la absorción intestinal de calcio y fósforo, y la renal de calcio. El déficit de vitamina D disminuye un 15% la absorción de calcio y hasta un 60% la de fósforo, por lo tanto, se asocia fundamentalmente con determinadas patologías a nivel óseo: raquitismo en niños, osteomalacia en adultos, fracturas óseas y debilidad muscular (Sánchez y Del Río, 2021).

Las patologías y grupos de población en riesgo de desarrollar dicho déficit son: osteoporosis, enfermedad renal crónica y enfermedad hepática, síndromes de malabsorción, hipoparatiroidismo, determinados fármacos (anticonvulsivantes, glucocorticoides, antirretrovirales, antifúngicos y colestiramina), embarazo y lactancia, obesidad y enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, tuberculosis o, histoplasmosis) (Sánchez y Del Río, 2021).

### **Medidas sobre la exposición de luz solar.**

La exposición solar de cinco a 15 minutos diarios en cara y brazos en primavera, verano y otoño es capaz de mantener los depósitos de vitamina D en niveles adecuados. Sin embargo, hay factores que influyen en la síntesis cutánea de esta vitamina, como la cantidad de 7-dehidrocolesterol, de melanina y la intensidad de la luz solar. La cantidad de 7-dehidrocolesterol, precursor de vitamina D en la piel, va disminuyendo con la edad, de modo que un individuo de 70 años expuesto a la misma cantidad de luz solar produce un 25% de la vitamina D originada en uno de 20. Las personas con mayor cantidad de melanina necesitan una exposición más prolongada al sol, debido a la capacidad de la melanina para absorber los fotones solares. Lo mismo ocurre si se usan fotoprotectores. Por otro lado, la intensidad de la luz solar varía en función de la hora del día, la estación y la latitud. De manera general, se recomienda tomar el sol entre las 10:00 y las 15:00h de forma prudente, por el riesgo de cáncer de piel y de envejecimiento precoz (Raimondi, Suppa y Gandini, 2020).

### **Riesgo a la exposición solar.**

Según estimaciones de la OMS, 65 161 personas al año en todo el mundo mueren por demasiado sol. La exposición al sol es, de hecho, la causa ambiental más importante de cáncer de piel, y la RUV es la longitud de onda asociada con la aparición de esta enfermedad (Sánchez y Del Río, 2021).

La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) clasificó todo el espectro de RUV como “carcinógeno para los seres humanos”, basándose en pruebas sustanciales de la investigación básica y epidemiológica. Los datos de laboratorio y los experimentos con animales (sobre las mutaciones y reparación del ADN, la función inmunitaria, la integridad celular, la regulación del ciclo celular y otras funciones biológicas críticas) han documentado un papel tanto de la radiación UVB como de la radiación UV en la carcinogénesis cutánea (Sánchez y Del Río, 2021).

Los experimentos en voluntarios humanos también han demostrado que la exposición a los rayos UVA y UVB puede debilitar el sistema inmunológico a través de mecanismos de interacción y superposición, aumentando la vulnerabilidad al cáncer y a otras enfermedades. Además, la evidencia de un gran número de estudios observacionales es generalmente consistente, mostrando una asociación positiva significativa con residir en áreas con alta UVR ambiental a lo largo de la vida, en los primeros años de vida e incluso por períodos cortos en los primeros años de la vida adulta. Por último, varios metaanálisis mostraron aumentos significativos del riesgo de melanoma y cáncer de piel no melanoma (CPNM) con una alta exposición al sol y bronceado UV en interiores (Sánchez y Del Río, 2021).

### **Factores de riesgo**

Los factores de riesgo de melanoma son intrínsecos (genéticos y fenotípicos) y extrínsecos (ambientales o de exposición):

- Exposición solar
- Características pigmentarias
- Nevos múltiples
- Antecedentes familiares y personales de melanoma
- Inmunodepresión
- Exposiciones ambientales

Los principales factores de riesgo que aumentan la probabilidad de desarrollar melanoma son la localización en el cuerpo humano, la radiación ultravioleta, la genética, los nevos, la historia personal de cáncer, el estatus socioeconómico y los pacientes con trasplante de órgano que necesitan inmunosupresión.

El melanoma es conocido por una amplia variedad de presentaciones, según el sitio del cuerpo. Cualquier melanoma en una ubicación no cutánea o en una ubicación que sea difícil de visualizar tiene más probabilidades de diagnosticarse en una etapa más avanzada que las lesiones cutáneas. Los melanomas cutáneos nodulares y de extensión superficial tienden a tener una presentación más clásica, que incluye bordes irregulares, asimetría y diámetro agrandado. Los melanomas lentigo maligno son más comunes en la cara, mientras que los melanomas lentiginosos acrales se encuentran con mayor frecuencia en las palmas de las manos, las plantas de los pies y el lecho ungueal (Carr *et al.*, 2019).

Algunos patrones de distribución del melanoma están relacionados con los patrones de exposición al sol, los antecedentes de quemaduras solares y el sexo. Por esta razón, los hombres tienen más probabilidades de desarrollar lesiones en la espalda, mientras que las mujeres tienen más probabilidades de desarrollar melanoma en brazos y piernas. Los melanomas en el tronco se han asociado con antecedentes de quemaduras solares graves, y los pacientes con antecedentes familiares de melanoma tenían más probabilidades de desarrollar lesiones en las extremidades, 57% versus 42%, en comparación con aquellos sin antecedentes familiares. Watts y colegas encontraron que los pacientes que informaron tener “muchos nevus” desarrollaron melanoma troncal el 41% de las veces, en comparación con los pacientes con “pocos” nevus, que desarrollaron melanoma troncal el 29% de las veces (Carr *et al.*, 2019).

La exposición a la radiación ultravioleta es un factor de riesgo claro para el desarrollo de melanoma. En 1992, la radiación ultravioleta solar fue clasificada como carcinógena por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer, y en 2009 se actualizó para incluir la radiación ultravioleta del bronceado en interiores. En 2012, la radiación ultravioleta de la soldadura por arco también se clasificó como cancerígena para humanos, y en 2017, esto se actualizó para incluir humos de soldadura. La exposición a los rayos UV ocurre durante la exposición al sol, el bronceado en interiores y la soldadura. La exposición al sol se ha asociado durante mucho tiempo con un mayor desarrollo de cáncer de piel. Múltiples estudios han demostrado que una mayor exposición a la luz ultravioleta y muchos años de exposición ocupacional al sol (> 20 años) conducen a un mayor desarrollo de melanoma (Carr *et al.*, 2019).

El bronceado en interiores es una actividad de ocio con una alta exposición a los rayos UV que es particularmente popular entre los adolescentes y los adultos jóvenes en los países ricos de Europa y América del Norte. El bronceado en interiores es un factor de riesgo de desarrollo de melanoma, y cualquier experiencia previa de bronceado en interiores se asocia con un aumento del 16% al 20% en el riesgo de desarrollo de melanoma, en comparación con aquellos que nunca han estado expuestos al bronceado en interiores (Carr *et al.*, 2019).

Además, como otro factor de riesgo se encuentra el componente genético que puede ser alterado, y así disminuye la funcionalidad del mecanismo de reparación del ADN.

Ciertos fenotipos de color de piel, cabello y ojos están asociados con una mayor sensibilidad al sol y riesgo de desarrollar cáncer de piel. Las pecas, los ojos claros, el cabello rojo, la piel clara

y la incapacidad para broncearse aumentan el riesgo de melanoma de una persona en casi un 50%. Los fenotipos de pelo rojo y piel clara se asocian con variantes en el receptor de melanocortina-1 (MC1R), que regula la producción de feomelanina y eumelanina. Las personas con piel de color claro tienen más probabilidades de desarrollar lesiones amelanóticas, que a menudo pasan desapercibidas hasta que la lesión se vuelve más avanzada (Carr *et al.*, 2019).

Los nevos displásicos son una ocurrencia relativamente común en poblaciones de ascendencia del norte de Europa, con una frecuencia de alrededor del 10%. La presencia de nevos displásicos se asocia con un riesgo de melanoma de 1,5 a 10 veces mayor y depende del número de nevos displásicos presentes. El riesgo de desarrollo de melanoma es aproximadamente 1,5 veces mayor en personas con 11 a 25 nevos y parece duplicarse con cada aumento de 25 nevos (Carr *et al.*, 2019).

Estos autores encontraron que la historia personal de melanoma es un factor de riesgo asociado con un mayor riesgo de un segundo melanoma, y es mayor durante el primer año del diagnóstico inicial. También existe un mayor riesgo de una segunda neoplasia maligna primaria (Carr *et al.*, 2019).

El nivel socioeconómico más bajo se correlaciona con una enfermedad más avanzada en el momento del diagnóstico y peores resultados en general. Un estudio de la Base de Datos Nacional del Cáncer encontró que los pacientes sin seguro tenían un 67% más de riesgo de muerte por melanoma que aquellos con seguro privado, y los pacientes de Medicare y Medicaid tenían peores resultados que aquellos con seguro privado. Además, los pacientes que vivían en un área con un ingreso promedio más bajo y aquellos sin un diploma de escuela secundaria tenían más probabilidades de morir de melanoma (Carr *et al.*, 2019).

Los pacientes con sistemas inmunitarios debilitados tienen un mayor riesgo de desarrollar cánceres de piel. Los pacientes con trasplante de órganos sólidos que requieren inmunosupresión tienen un riesgo aumentado bien conocido de desarrollar cánceres de piel, particularmente carcinoma de células escamosas. Se ha documentado que los pacientes con antecedentes de trasplante de órganos sólidos tienen un aumento de 2 a 4 veces en el desarrollo de melanoma, en comparación con la población sin trasplante. Ciertos inmunosupresores, incluidos ciclosporina y sirolimus, se han asociado con una mayor incidencia de melanoma. También se sabe que las personas con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tienen un mayor riesgo de

carcinoma de células escamosas y carcinoma de células basales, aunque múltiples estudios no han demostrado un mayor riesgo de melanoma maligno en esta población (Carr *et al.*, 2019).

### **Mecanismos y fisiopatología del melanoma**

La transformación maligna de los melanocitos en melanoma metastásico es el resultado de un proceso que requiere una interacción compleja entre desencadenantes exógenos y endógenos, así como factores intrínsecos del tumor y relacionados con la inmunidad. Aunque los melanocitos rara vez se dividen (menos de dos veces al año), el índice de proliferación aumenta constantemente a medida que evolucionan secuencialmente las neoplasias melanocíticas, un proceso acompañado de un aumento constante de mutaciones puntuales y alteraciones en el número de copias. Los análisis del paisaje genético del cáncer cruzado revelaron que los melanomas cutáneos tienen una carga mutacional particularmente alta (> 10 mutaciones por megabase) y albergan un gran número de mutaciones de firma ultravioleta, como C → T (causado por ultravioleta B) o G → T (causado por transiciones ultravioleta A). Aunque se supone que muchas mutaciones patogénicamente relevantes en el melanoma se originan a partir de un efecto mutagénico directo de los rayos ultravioleta B y A, efectos indirectos como la producción de radicales libres resultantes de la interacción bioquímica del ultravioleta A con la melanina también provocan mutaciones y aberraciones genéticas (Schadendorf *et al.*, 2018).

La transformación benigna a maligna del melanoma se da parecido a otros tipos de cáncer, siguiendo un mecanismo genético secuencial que activa las señales cancerígenas.

El activador que se encuentra frecuentemente BRAFv600. La mutación (Val600) ya es una característica típica de la formación de nevus benignos. La progresión adicional a lesiones intermedias y melanomas in situ requiere mutaciones adicionales, por ejemplo, mutaciones en la transcriptasa inversa de la telomerasa (TERT) promotor. Para ganar potencial invasivo, mutaciones terciarias en genes que controlan el ciclo celular (inhibidor de quinasa dependiente de ciclina 2A [CDKN2A]) o remodelación de cromatina (dominio de interacción rico en AT [ARID] 1A, ARID1B, ARID2) son requeridos (Schadendorf *et al.*, 2018).

Finalmente, la progresión del melanoma metastásico se asocia con mutaciones en el homólogo de fosfatasa y tensina (PTEN) o proteína tumoral p53 (TP53). A nivel proteico, estas alteraciones genéticas producen una sobreestimulación recíproca de las vías celulares afectadas,

principalmente la vía proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) y la fosfoinositido-3-quinasa (PI3K), proteinkinasa-B (AKT), PTEN, y la vía de la diana de la rapamicina (mTOR) en los mamíferos (Schadendorf *et al.*, 2018).

Las células de melanoma también evaden el sistema inmunológico, por ejemplo, reforzando los puntos de control inmunitarios que evitan fisiológicamente que el organismo aumente las respuestas inmunitarias (por ejemplo, durante las infecciones virales). El interferón, la Janus-quinasa (JAK) y el transductor de señal y activador de la transcripción (STAT) (Schadendorf *et al.*, 2018).

La vía es un regulador importante del punto de control inmune de la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1). Tras el reconocimiento del antígeno tumoral por las células T, los interferones liberados desencadenan la expresión mediada por JAK-STAT de los ligandos PD-1 PD-L1 y PD-L2 en la superficie de las células de melanoma. Enlace de PD-L1 y PD-L2 a PD-1 conduce a la supresión de la actividad efectora de las células T e inhibe la respuesta inmune antitumoral (resistencia inmune adaptativa) (Schadendorf *et al.*, 2018).

### **Signos y síntomas**

Las características del melanoma (conocido por el acrónimo ABCDE) incluyen las siguientes: A: asimetría; B: borde irregular; C: variaciones de color: tonos especialmente rojos, blancos y azules en una lesión marrón o negra; D: diámetro superior a 6 mm; E: superficie elevada. Además, los melanomas pueden picar, sangrar, ulcerarse o desarrollar satélites. Los pacientes que presentan enfermedad metastásica o con sitios primarios distintos de la piel tienen signos y síntomas relacionados con los sistemas de órganos afectados (Heistein, 2019).

Como se ha hecho mención anteriormente, esta enfermedad afecta principalmente a adultos. Se ha visto que más del 50% de los casos nuevos surgen en áreas donde la piel se ve completamente normal; aunque el melanoma se presenta en cualquier sitio, en las mujeres se ha visto que es más frecuente su aparición en las extremidades, mientras que en los hombres es más frecuente que aparezca en áreas del tronco, la cabeza o el cuello.

Se tienen que tener en cuenta los signos que aparecerán de manera temprana, indicando una transformación maligna de un nevo, los cuales son los siguientes:

- Pigmentación oscura o variable.

- Prurito.
- Aumento de tamaño o aparición de lesiones satelitales.
- Ulceraciones o hemorragias (signos tardíos).

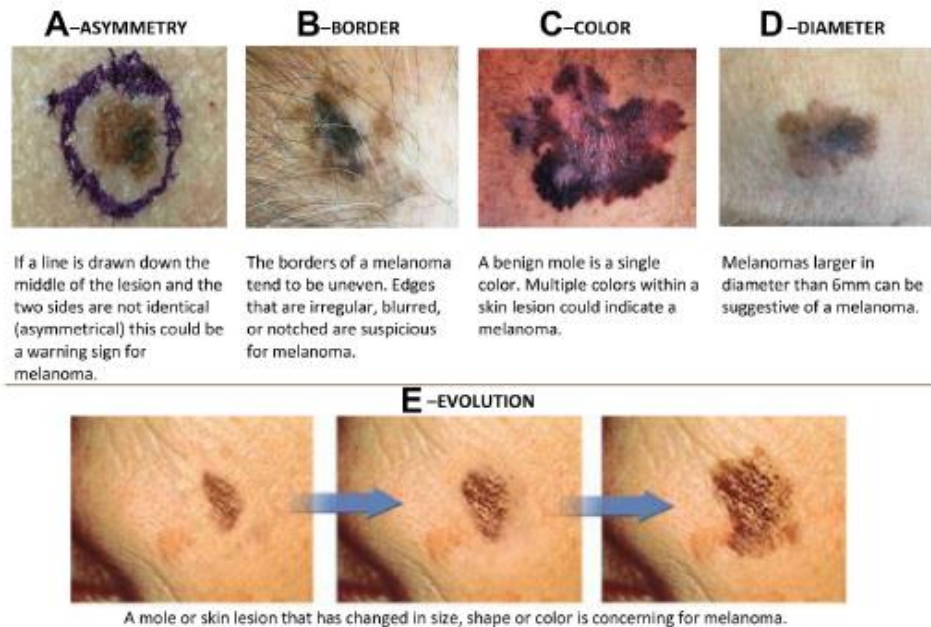


Figura 3.

Fuente: Carr *et al.*, 2020.

## Clasificación histológica

La clasificación histológica de los melanomas se divide en cuatro tipos, según el patrón de crecimiento. Son melanoma de extensión superficial, melanoma nodular, melanoma lentigo maligno y melanoma lentiginoso acral. Los tipos más inusuales son el melanoma lentiginoso de la mucosa, el melanoma desmoplásico y el melanoma verrugoso.

Melanoma de extensión superficial: los melanomas de extensión superficial constituyen aproximadamente el 70% de los melanomas. Histológicamente, las células características pueden estar presentes individualmente o en nidos a lo largo de la unión dermoepidérmica, pero también pueden migrar al estrato granuloso o al estrato córneo. Estas células pueden invadir la dermis papilar con un infiltrado linfocítico inflamatorio. Clínicamente, por lo general surgen en un nevo displásico preexistente. Usualmente, esta lesión cambia lentamente durante varios meses o años. Suelen ser planas, pero pueden volverse irregulares y elevadas en etapas posteriores. Las lesiones

promedian 2 cm de diámetro con colores variados y muescas periféricas, hendiduras o ambos (Heistein, 2019).

Melanoma nodular: la histología de los melanomas nodulares se caracteriza por un extenso crecimiento vertical hacia la dermis con un componente radial mínimo. Comprenden aproximadamente el 15% al 30% de los diagnósticos de melanoma. Estos tumores suelen ser de color negro azulado, pero pueden carecer de pigmento en algunas circunstancias. Se sabe que surgen sin una lesión preexistente (Heistein, 2019).

Melanoma lentigo maligno: los melanomas lentigo maligno representan del 4% al 10% de los melanomas. A nivel celular, deben presentarse cambios dérmicos y epidérmicos por la exposición al sol. La apariencia histológica es de células hipercromáticas de forma irregular que forman nidos en forma de huso. La epidermis es atrófica, mientras que la dermis contiene elastosis solar con infiltrados inflamatorios crónicos. Desde un punto de vista clínico, los melanomas de lentigo maligno a menudo miden más de 3 cm, son planos, de color tostado y comienzan como pequeñas lesiones parecidas a pecas. Ocurren en áreas expuestas al sol (por ejemplo, cara y cuello de personas mayores). Hay muescas marcadas en los bordes. El melanoma lentigo maligno generalmente surge dentro de una peca de Hutchinson (lentigo maligno).

Melanoma lentiginoso acral: este tumor comprende del 2% al 8% de los melanomas en los blancos y del 35 al 60% de los melanomas en las personas de piel oscura. La proliferación celular está presente a lo largo de la unión dermoepidérmica con microinvasión en la dermis papilar. Las células han aumentado la producción de gránulos de melanina, que llenan sus extensiones dendríticas. Los melanomas lentiginosos acrales se presentan en las palmas de las manos, debajo del lecho ungueal y en las plantas de los pies. Pueden aparecer en las palmas de las manos y las plantas de los pies como manchas planas, bronceadas o marrones con bordes irregulares. Las lesiones subungueales pueden ser marrones o negras, con ulceraciones en etapas posteriores (Heistein, 2019).

Melanoma desmoplásico: estas lesiones representan aproximadamente el 1% de los casos de melanoma; son bastante raros. Demuestran una tendencia a la invasión perineural, especialmente en la cabeza y el cuello. Tienen una propensión a tasas de recurrencia locales más altas, pero más bajas. Tasas regionales de metástasis (Heistein, 2019).

## Clasificación genómica

### Melanoma cutáneo.

La *Cancer Genome Atlas (TCGA) Network* llevó a cabo una caracterización integradora en múltiples plataformas con 333 melanomas cutáneos de 331 pacientes. Los investigadores usaron seis tipos de análisis moleculares a nivel del ADN, ARN y proteínas para identificar cuatro subtipos genómicos principales, según la presencia de las siguientes mutaciones:

- Mutación en BRAF.
- Mutación en RAS.
- Mutación en NF1.
- Triple natural (genotipo silvestre o genotipo no mutado).

Es posible que los subtipos genómicos indiquen objetivos de acción farmacológica, que sirvan para el diseño de ensayos clínicos, o que permitan orientar la decisión clínica para usar terapias dirigidas.

Hasta la fecha, solo las terapias dirigidas para el subtipo de melanoma con mutación en BRAF han sido eficaces y recibieron la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA). La terapia combinada con un inhibidor de BRAF y un inhibidor de MEK también producen mejorías de los desenlaces en comparación con la monoterapia; sin embargo, prácticamente todos los pacientes se vuelven resistentes al tratamiento y recaen. Por lo tanto, los ensayos clínicos todavía son una opción importante para los pacientes que tienen el subtipo de melanoma con mutación en BRAF o cualquiera de los otros subtipos genómicos.

Se aprobaron varias inmunoterapias para tratar el melanoma, con independencia del subtipo genético. El beneficio de la inmunoterapia no se ha relacionado con una mutación o subtipo molecular específico. En el análisis de la TCGA se identificaron marcadores inmunitarios (en un subgrupo de cada subtipo molecular) relacionados con mejora de la supervivencia que posiblemente tengan consecuencias para la inmunoterapia. La identificación de biomarcadores pronósticos es un área de investigación activa.

Tabla 1.

Subtipo genómico	Porcentaje de muestras con mutación (%)	Infiltración linfocítica elevada (%)	Implicaciones clínicas para el uso de la terapia dirigida	
			Tratamientos aprobados por la FDA	Tratamientos en investigación (monoterapia o combinación)
<b>Mutación en <i>BRAF</i></b>	52	~ 30	Inhibidores de BRAFf –Vemurafenib –Dabrafenib Inhibidores de MEK –Trametinib –Cobimetinib Combinación de inhibidores de BRAF y MEK –Vemurafenib y Cobimetinib –Dabrafenib y Trametinib	Inhibidores de CDK, inhibidores de PI3K/Akt/mTOR, inhibidores de ERK, inhibidores de IDH1, inhibidores de EZH2, inhibidores de la cinasa Aurora, remodeladores de la cromatina ARID2.
<b>Mutación en <i>RAS</i> (<i>NRAS</i>, <i>HRAS</i> y <i>KRAS</i>)</b>	28	~ 25		Inhibidores de MEK, inhibidores de CDK, inhibidores de PI3K/Akt/mTOR, inhibidores de ERK, inhibidores de IDH1, inhibidores de EZH2, inhibidores de la cinasa Aurora, remodeladores de la cromatina ARID2.
<b>Mutación en <i>NF1</i></b>	14	~ 25		Inhibidores de PI3K/Akt/mTOR, inhibidores de ERK, inhibidores de IDH1, inhibidores de EZH2, remodeladores de la cromatina ARID2.
<b>Triple natural (genotipo silvestre o genotipo no mutado)</b>	14,5	~ 40		Inhibidores de mutación en KIT/amplificación de CDK (por ejemplo, Imatinib y Dasatinib), inhibidores de la interacción MDM2/p53, inhibidores de PI3K/Akt/mTOR, inhibidores de IDH1, inhibidores de EZH2.

Fuente: Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EE.UU., 07 de octubre, 2021.

## **Información sobre los estadios del melanoma**

El sistema de estadificación creado por el Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer (*The American Joint Committee on Cancer*) se basa en la evaluación de tumor primario (T), presencia o ausencia de metástasis linfáticas regionales (N) y metástasis a distancia (M), con lo cual, separa a los pacientes en cuatro estadios (Alaní, 2010).

El estadio I se limita a melanomas sin evidencia de metástasis regionales o a distancia, con lesiones menores de 1 mm de espesor. Se subdivide en estadios IA y IB. El estadio IA incluye pacientes con lesiones sin ulceración o invasión a la dermis reticular o hipodermis. El estadio IB incluye lesiones primarias con ulceración o lesiones de 1 a 2 mm de espesor sin ulceración o invasión linfovascular (Clark IV o V) (Alaní, 2010).

El estadio II implica tumores primarios sin evidencia de enfermedad linfática o metástasis a distancia. Se subdivide en IIA, IIB y IIC. El estadio IIA incluye lesiones de 1 a 2 mm de espesor con ulceración o lesiones de 2 a 4 mm de espesor sin ulceración. El estadio IIB, lesiones de 2 a 4 mm de espesor con ulceración o mayores a 4 mm de espesor sin ulceración. El estadio IIC consiste en lesiones mayores de 4 mm con ulceración (Alaní, 2010).

El estadio III incluye lesiones con participación de ganglios linfáticos regionales o presencia de metástasis en tránsito o satelitosis. Las lesiones en tránsito indican enfermedad subcutánea o cutánea entre la localización de la neoplasia primaria y los nódulos linfáticos regionales, sin participación de estos últimos. El término “satelitosis” implica enfermedad cutánea dentro de un rango de 5 cm alrededor del tumor primario (Alaní, 2010).

Pacientes con uno a cuatro o más ganglios linfáticos afectados se clasifican en N1, N2, N3, respectivamente (Alaní, 2010). Las lesiones en tránsito o satelitosis sin afección de ganglios linfáticos se clasifican como N2c, y si hay afección de ganglios linfáticos, como N3. La presencia de alteraciones microscópicas y macroscópicas de los ganglios linfáticos se subdivide en Na y Nb, respectivamente (Alaní, 2010).

El estadio III se subdivide en IIIA, IIIB y IIIC, donde IIIA incluye pacientes con participación microscópica de 1 a 3 ganglios (N1a-N2a) sin ulceración de tumor primario; IIIB incluye lesiones N1a-N2a con ulceración del tumor primario o pacientes con participación macroscópica de 1 a 3 ganglios (N1b-N2b) sin ulceración de tumor primario, además de pacientes con lesiones en tránsito o satelitosis (N2c); y IIIC representa a pacientes con cuatro o más ganglios

linfáticos afectados, o metástasis en tránsito o satelitosis, más alteración de ganglios linfáticos (N3), además de pacientes con 1 a 3 ganglios afectados macroscópicamente (N1b-N2b) con ulceración de la neoplasia primaria (Alaní, 2010).

El estadio IV se define como la presencia de metástasis a distancia, más allá de los primeros ganglios linfáticos de relevo. Se subdivide en M1a, M1b y M1c, donde M1a indica la presencia de metástasis limitadas a piel e hipodermis o ganglios linfáticos distantes; M1b, cuando hay metástasis a pulmón; y M1c, en los casos de metástasis a otros órganos más lactato-deshidrogenasa (LDH) normal, al igual que cualquier metástasis en ganglios linfáticos distantes con aumento de LDH (Alaní, 2010).

La estadificación clínica se basa en la presencia de diseminación a ganglios linfáticos regionales o sitios distantes. Cuando el melanoma está limitado al sitio primario según la evaluación clínica, la probabilidad de metástasis ganglionar o sistémica se eleva a medida que aumenta el grosor y la profundidad de la invasión, lo que empeora el pronóstico. El melanoma se disemina por extensión local (a través del sistema linfático) o por vía hematógena a sitios distantes. Aunque las metástasis comprometen cualquier órgano, los pulmones y el hígado son sitios frecuentes.

El microestadio del melanoma maligno se determina mediante un examen histológico en el que se mide el grosor vertical de la lesión en milímetros (clasificación de Breslow) o el nivel anatómico de la invasión local (clasificación de Clark). El grosor de Breslow es más reproducible y permite predecir con mayor exactitud el comportamiento posterior del melanoma maligno cuando el grosor de las lesiones es mayor de 1,5 mm. Este grosor siempre se debe notificar.

Sin embargo, se requiere que un patólogo experto haga una evaluación histológica cuidadosa de la muestra completa del tumor primario para lograr una microestadificación exacta.

Tabla 3.

*Clasificación de Clark (nivel de invasión).*

NIVEL DE INVASIÓN	DESCRIPCIÓN
NIVEL I	Lesiones con compromiso de la epidermis únicamente (melanoma <i>in situ</i> ), sin lesiones invasivas.
NIVEL II	Invasión de la dermis papilar, no llega a la unión entre la dermis papilar y reticular.
NIVEL III	Invasión que se expande por la dermis papilar, pero no penetra la dermis reticular.
NIVEL IV	Invasión de la dermis reticular, pero no penetra el tejido subcutáneo.
NIVEL V	Invasión por toda la dermis reticular y penetra el tejido subcutáneo.

Fuente: Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EE. UU., 07 de octubre, 2021.

### **Agrupamiento por estadios y definiciones TNM del *American Joint Committee on Cancer***

El *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) designó los estadios mediante la clasificación TNM (tumor, ganglio linfático y metástasis) para definir el melanoma. Se usa este sistema de estadificación para el melanoma cutáneo. No se usa este sistema de estadificación para otros tipos de cáncer como los siguientes: melanoma de conjuntiva; melanoma uveal; melanoma mucoso de cabeza, cuello, uretra, vagina, recto y ano; carcinoma de células de Merkel y carcinoma de células escamosas.

### **Grupos de estadios pronósticos y definiciones clínicas del *American Joint Committee on Cancer* (cTNM).**

#### ***Definiciones cTNM para el estadio 0a.***

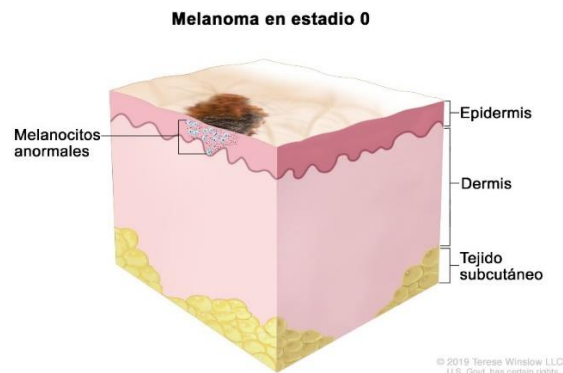


Figura 4.

Fuente: Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EE.UU., 07 de octubre, 2021

Tabla 4.

Estadio	TNM	Categoría T (grosor y estado de ulceración)	Categoría N (número de ganglios linfáticos regionales comprometidos, presencia de metástasis en tránsito y de metástasis satélites o microsátélites)	Categoría M (sitio anatómico y concentración de LDH)
<b>0</b>	Tis, N0, M0	Tis = melanoma <i>in situ</i> .b	N0 = sin metástasis regionales.	M0 = sin metástasis a distancia.
<p>T = tumor primario; N = ganglio linfático regional; M = metástasis a distancia; c = clínica; LDH = lactato-deshidrogenasa. El grosor y el estado de ulceración no aplican en este caso.</p>				

Fuente: Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EE. UU., 07 de octubre, 2021.

**Definiciones pTNM para los estadios IA y IB a,b.**

Tabla 5.

Estadio	TNM	Categoría T (grosor y estado de ulceración)	Categoría N (número de ganglios linfáticos regionales comprometidos, presencia de metástasis en tránsito y de metástasis satélites o microsátélites)	Categoría M (sitio anatómico y concentración de LDH)
IA	T1a, N0, M0	T1a = grosor de <0,8 mm, sin ulceración.	N0 = sin metástasis regionales.	M0 = sin metástasis a distancia.
	T1b, N0, M0	T1b = grosor de <0,8 mm, con ulceración; grosor de 0,8–1,0 mm, con ulceración o sin esta.		
IB	T2a, N0, M0	T2a = grosor de >1,0–2,0 mm, sin ulceración.	N0 = sin metástasis regionales.	M0 = sin metástasis a distancia.
<p>T = tumor primario; N = ganglio linfático regional; M = metástasis a distancia; cN = N clínica; LDH = lactato-deshidrogenasa; p = patológica.</p> <p>a) Adaptación de AJCC: Melanoma of the Skin. En: Amin MB, Edge SB, Greene FL, <i>et al.</i>, eds.: <i>AJCC Cancer Staging Manual</i>. (8th ed.). New York, NY: Springer, 2017, pp. 563–85.</p> <p>b) No se necesita una evaluación patológica de los ganglios linfáticos para completar la estadificación patológica del estadio 0 (melanoma <i>in situ</i>) y del estadio T1; se usa la información de cN para asignar el estadio patológico.</p>				

Fuente: Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EE.UU., 07 de octubre, 2021.

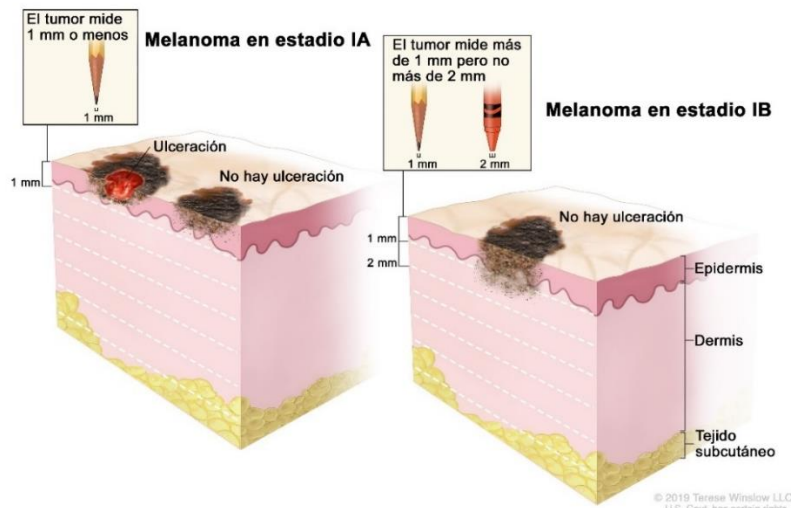


Figura 5.

Fuente: Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EE.UU., 07 de octubre, 2021.

### Definiciones pTNM para los estadios IIA, IIB y IICa.

Tabla 6.

Estadio	TNM	Categoría T (grosor y estado de ulceración)	Categoría N (número de ganglios linfáticos regionales comprometidos, presencia de metástasis en tránsito y de metástasis satélites o microsátélites)	Categoría M (sitio anatómico y concentración de LDH)
IIA	T2b, N0, M0	T2b = grosor de >1,0–2,0 mm, con ulceración.	N0 = sin metástasis regionales.	M0 = sin metástasis a distancia.
	T3a, N0, M0	T3a = grosor de >2,0–4,0 mm, sin ulceración.		
IIB	T3b, N0, M0	T3b = grosor de >2,0–4,0 mm, con ulceración.	N0 = sin metástasis regionales.	M0 = sin metástasis a distancia.
	T4a, N0, M0	T4a = grosor de >4,0 mm, sin ulceración.		
IIC	T4b, N0, M0	T4b = grosor de >4,0 mm, con ulceración.	N0 = sin metástasis regionales.	M0 = sin metástasis a distancia.

T = tumor primario; N = ganglio linfático regional; M = metástasis a distancia; LDH = lactato-deshidrogenasa; p = patológica.

Adaptación de AJCC: Melanoma of the Skin. En: Amin MB, Edge SB, Greene FL, *et al.*, eds.: AJCC Cancer Staging Manual. (8th ed.). New York, NY: Springer, 2017, pp. 563–85.

Fuente: Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EE.UU., 07 de octubre, 2021.

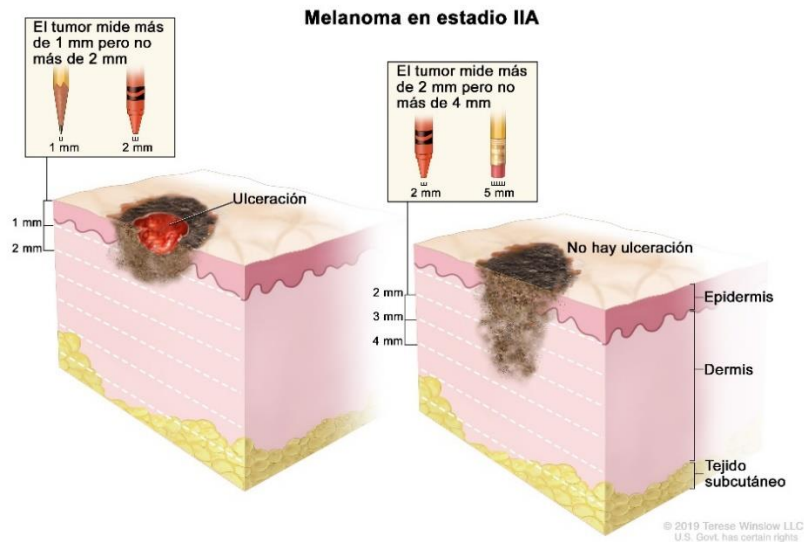


Figura 6.

Fuente: Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EE.UU., 07 de octubre, 2021.

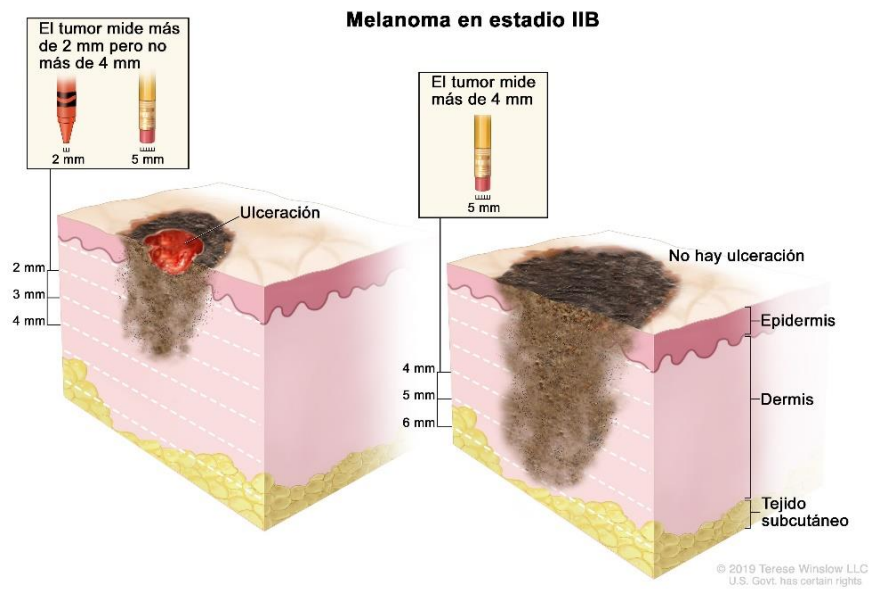


Figura 7.

Fuente: Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EE.UU., 07 de octubre, 2021.

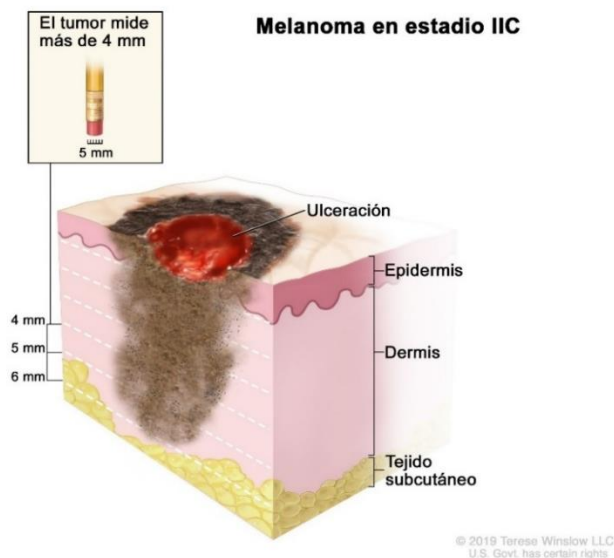


Figura 8.

Fuente: Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EE.UU., 07 de octubre, 2021.

**Definiciones pTNM para los estadios IIIA, IIIB, IIC y IIID.**

Tabla 7.

Estadio	TNM	Categoría T (grosor y estado de ulceración)	Categoría N (número de ganglios linfáticos regionales comprometidos, presencia de metástasis en tránsito y de metástasis satélites o microsátélites)	Categoría M (sitio anatómico y concentración de LDH)
<b>IIIA</b>	T1a/b– T2a, N1a o N2a, M0	T1a = grosor de <0,8 mm, sin ulceración; T1b = grosor de <0,8, con ulceración; grosor de 0,8–1,0 mm con ulceración o sin esta.	N1a = compromiso de 1 ganglio linfático oculto en la evaluación clínica; sin metástasis en tránsito ni metástasis satélites o microsátélites; o N2a = compromiso de 2 o 3 ganglios linfáticos ocultos en la evaluación clínica; sin metástasis en tránsito ni metástasis satélites o microsátélites.	M0 = sin metástasis a distancia.
		T2a = grosor de >1,0–2,0 mm, sin ulceración.		
<b>IIIB</b>	T0, N1b, N1c, M0	T0 = sin indicios de tumor primario.c,d	N1b = compromiso de 1 ganglio linfático detectado en la evaluación clínica, sin metástasis en tránsito ni metástasis satélites o microsátélites.	M0 = sin metástasis a distancia.
			N1c = sin enfermedad ganglionar regional, con metástasis en tránsito y metástasis satélites o microsátélites.	

	T1a/b– T2a, N1b/c o N2b, M0	T1a = grosor de <0,8 mm, sin ulceración; T1b = grosor de <0,8, con ulceración; grosor de 0,8–1,0 mm con o sin ulceración.	N1b = compromiso de 1 ganglio linfático detectado en la evaluación clínica, sin metástasis en tránsito ni metástasis o microsátelites; N1c = sin enfermedad ganglionar regional, con metástasis en tránsito y metástasis satélites o microsátelites.	M0 = sin metástasis a distancia.
		T2a = grosor de >1,0–2,0 mm, sin ulceración.	N2b = compromiso de 2 o 3 ganglios linfáticos (por lo menos uno detectado en la evaluación clínica), sin metástasis en tránsito ni metástasis satélites o microsátelites.	
	T2b/T3a, N1a–N2b, M0	T2b = grosor de >1,0–2,0 mm, con ulceración; T3a = grosor de >2,0–4,0 mm, sin ulceración.	N1a = compromiso de 1 ganglio linfático oculto en la evaluación clínica; sin metástasis en tránsito ni metástasis satélites o microsátelites.	M0 = sin metástasis a distancia.
			N1b = compromiso de 1 ganglio linfático detectado en la evaluación clínica, sin metástasis en tránsito ni metástasis satélites o microsátelites.	
			N1c = sin enfermedad ganglionar regional, con metástasis en tránsito y metástasis satélites o microsátelites.	
			N2a = compromiso de 2 o 3 ganglios linfáticos ocultos en la evaluación clínica; sin metástasis en tránsito ni metástasis satélites o microsátelites.	
			N2b = compromiso de 2 o 3 ganglios linfáticos (por lo menos 1 detectado en la evaluación clínica), sin metástasis en tránsito, satélites ni microsátelites.	
<b>III C</b>	T0, N2b, N2c, N3b, o N3c, M0	T0 = sin indicios de tumor primario.c,d	N2b = compromiso de 2 o 3 ganglios linfáticos (por lo menos uno detectado en la evaluación clínica), sin metástasis en tránsito, satélites ni microsátelites.	M0 = sin metástasis a distancia.
		N2c = compromiso de 1 ganglio linfático (oculto o detectado en la evaluación clínica) o con metástasis en tránsito y metástasis satélites o microsátelites.		
		N3b = compromiso de 4 o más ganglios linfáticos (por lo menos 1 detectado en la evaluación clínica), o cualquier número de ganglios apelmazados, sin metástasis en		

			tránsito, ni metástasis satélites o microsátélites.	
			N3c = compromiso de 2 o más ganglios linfáticos (ocultos o detectados en la evaluación clínica), cualquier número de ganglios apelmazados o con metástasis en tránsito y metástasis satélites o microsátélites.	
T1a–T3a, N2c o N3a/b/c, M0	T1a = grosor de <0,8 mm, sin ulceración; T1b = grosor de <0,8, con ulceración; grosor de 0,8–1,0 mm con o sin ulceración.	N2c = compromiso de 1 ganglio linfático (oculto o detectado en la evaluación clínica) o con metástasis en tránsito y metástasis satélites o microsátélites.	M0 = sin metástasis a distancia.	
	T2a = grosor de >1,0–2,0 mm, sin ulceración.			
	T2b = grosor de >1,0–2,0 mm, con ulceración.			
	N3a = compromiso de 4 o más ganglios linfáticos ocultos en la evaluación clínica; sin metástasis en tránsito ni metástasis satélites o microsátélites.			
	N3b = compromiso de 4 o más ganglios linfáticos (por lo menos uno detectado en la evaluación clínica), o cualquier número de ganglios apelmazados, sin metástasis en tránsito, ni metástasis satélites o microsátélites.			
T3a = grosor de >2,0–4,0 mm, sin ulceración.	N3c = compromiso de 2 o más ganglios linfáticos (ocultos o detectados en la evaluación clínica), cualquier número de ganglios apelmazados o con metástasis en tránsito y metástasis satélites o microsátélites.			
T3b/T4a, cualquier N ≥ N1, M0	T3b = grosor de >2,0–4,0 mm, con ulceración; T4a = grosor de >4,0 mm, sin ulceración.	N1a = compromiso de 1 ganglio linfático oculto en la evaluación clínica; sin metástasis en tránsito ni metástasis satélites o microsátélites.	M0 = sin metástasis a distancia.	
		N1b = compromiso de 1 ganglio linfático detectado en la evaluación clínica, sin metástasis en tránsito ni metástasis satélites o microsátélites.		

			<p>N1c = sin enfermedad ganglionar regional, con metástasis en tránsito y metástasis satélites o microsatélites.</p> <p>N2a = compromiso de 2 o 3 ganglios linfáticos ocultos en la evaluación clínica; sin metástasis en tránsito ni metástasis satélites o microsatélites.</p> <p>N2b = compromiso de 2 o 3 ganglios linfáticos (por lo menos uno detectado en la evaluación clínica), sin metástasis en tránsito, satélites ni microsatélites.</p> <p>N2c = compromiso de 1 ganglio linfático (oculto o detectado en la evaluación clínica) o con metástasis en tránsito y metástasis satélites o microsatélites.</p> <p>N3a = compromiso de 4 o más ganglios linfáticos ocultos en la evaluación clínica; sin metástasis en tránsito ni metástasis satélites o microsatélites.</p> <p>N3b = compromiso de 4 o más ganglios linfáticos (por lo menos uno detectado en la evaluación clínica), o cualquier número de ganglios apelmazados, sin metástasis en tránsito, ni metástasis satélites o microsatélites.</p> <p>N3c = compromiso de 2 o más ganglios linfáticos (ocultos o detectados en la evaluación clínica), cualquier número de ganglios apelmazados o con metástasis en tránsito y metástasis satélites o microsatélites.</p>	
T4b, N1a–N2c, M0	T4b = grosor de >4,0 mm, con ulceración.	<p>N1a = compromiso de 1 ganglio linfático oculto en la evaluación clínica; sin metástasis en tránsito ni metástasis satélites o microsatélites.</p> <p>N1b = compromiso de 1 ganglio linfático detectado en la evaluación clínica, sin metástasis en tránsito ni metástasis satélites o microsatélites.</p> <p>N1c = sin enfermedad ganglionar regional, con metástasis en tránsito y metástasis satélites o microsatélites.</p> <p>N2a = compromiso de 2 o 3 ganglios linfáticos ocultos en la evaluación</p>	M0 = sin metástasis a distancia.	

			clínica; sin metástasis en tránsito ni metástasis satélites o microsátélites.	
			N2b = compromiso de 2 o 3 ganglios linfáticos (por lo menos uno detectado en la evaluación clínica), sin metástasis en tránsito, satélites ni microsátélites.	
			N2c = compromiso de 1 ganglio linfático (oculto o detectado en la evaluación clínica) o con metástasis en tránsito y metástasis satélites o microsátélites.	
<b>III D</b>	T4b, N3a/b/c, M0	T4b = grosor de >4,0 mm, con ulceración.	N3a = compromiso de 4 o más ganglios linfáticos ocultos en la evaluación clínica; sin metástasis en tránsito ni metástasis satélites o microsátélites.	M0 = sin metástasis a distancia.
			N3b = compromiso de 4 o más ganglios linfáticos (por lo menos uno detectado en la evaluación clínica), o cualquier número de ganglios apelmazados, sin metástasis en tránsito, ni metástasis satélites o microsátélites.	
			N3c = compromiso de 2 o más ganglios linfáticos (ocultos o detectados en la evaluación clínica), cualquier número de ganglios apelmazados o con metástasis en tránsito y metástasis satélites o microsátélites.	
<p>T = tumor primario; N = ganglio linfático regional; M = metástasis a distancia; LDH = lactato-deshidrogenasa; p = patológica.</p> <p><b>a) Adaptación de AJCC: Melanoma of the Skin. En: Amin M. B., et al. (eds.): AJCC Cancer Staging Manual. (8th ed). New York: Springer, 2017, pp. 563–85.</b></p> <p>b) Melanoma detectado mediante biopsia de ganglio linfático centinela.</p> <p>c) Por ejemplo, melanoma con sitio primario desconocido o regresión completa.</p> <p>d) El grosor y el estado de ulceración no aplican en este caso.</p>				

*Fuente:* Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EE.UU., 07 de octubre, 2021.

**Definiciones pTNM para el estadio IVa.**

Tabla 8.

Estadio	TNM	Categoría T (grosor y estado de ulceración)	Categoría N (número de ganglios linfáticos regionales comprometidos, presencia de metástasis en tránsito y de metástasis satélites o microsatélites)	Categoría M (sitio anatómico y concentración de LDH)
IV	Cualquier T, cualquier N, M1	Cualquier T Tis = melanoma <i>in situ</i> .b,c	NX = ganglios linfáticos regionales no evaluables;d N0 = sin metástasis regionales; ≥N1	M1 = metástasis a distancia.
				–M1a = metástasis a distancia en la piel, el tejido blando (incluso músculo) o los ganglios linfáticos regionales [M1a(0) = LDH normal; M1a(1) = LDH alta].
				–M1b = metástasis a distancia en el pulmón, con metástasis o sin esta en los mismos sitios descritos en M1a [M1b(0) = LDH normal; M1b(1) = LDH alta].
				–M1c = metástasis a distancia viscerales sin compromiso del SNC, con o sin metástasis en los mismos sitios descritos en M1a o M1b [M1c(0) = LDH normal o M1c(1) = LDH alta].
				–M1d = metástasis a distancia en el SNC, con metástasis o sin esta en los mismos sitios descritos en M1a, M1b o M1c [M1d(0) = LDH normal; M1d(1) = LDH alta].

EstadioTNM Categoría T (grosor y estado de ulceración) Categoría N (número de ganglios linfáticos regionales comprometidos, presencia de metástasis en tránsito y de metástasis satélites o microsatélites) Categoría M (sitio anatómico y concentración de LDH).

T = tumor primario; N = ganglio linfático regional; M = metástasis a distancia; cN = N clínica; LDH = lactato-deshidrogenasa; p = patológica.

a) Adaptación de AJCC: Melanoma of the Skin. En: Amin M. B., *et al.* (eds.): *AJCC Cancer Staging Manual. (8th ed.). New York: Springer, 2017, pp. 563–85.*

b) Por ejemplo, no se hizo biopsia de ganglio linfático centinela o se extirparon antes los ganglios linfáticos regionales. (Excepción: la categoría N patológica no se necesita para los melanomas T1, en ese caso se usa cN).

c) No se necesita una evaluación patológica de los ganglios linfáticos para completar la estadificación patológica del estadio 0 (melanoma *in situ*) y del estadio T1; se usa la información de cN para asignar el estadio patológico.

d) El grosor y el estado de ulceración no aplican en este caso.

Fuente: Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EE.UU., 07 de octubre, 2021.

## Melanoma en estadio IV

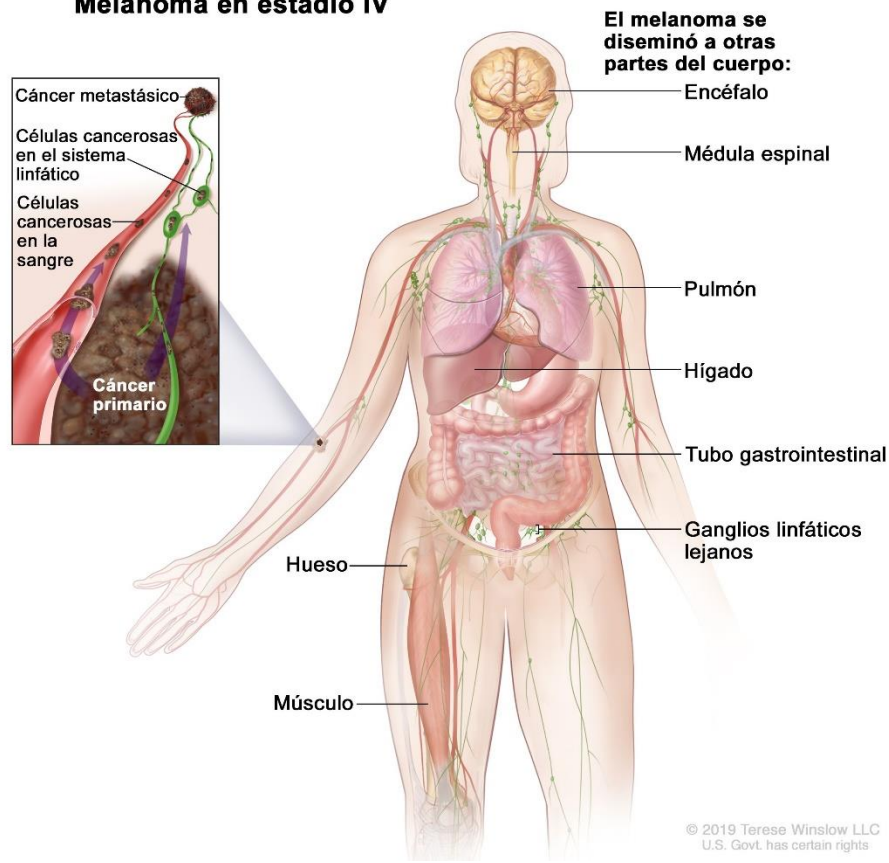


Figura 9.

Fuente: Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EE. UU., 07 de octubre, 2021.

## Diagnóstico

El diagnóstico del melanoma sigue siendo una prueba para los médicos. Aunque los tratamientos médicos avancen cada día, la mejor esperanza para los pacientes con melanoma es el diagnóstico temprano. La mayoría del diagnóstico de esta patología es descubierto al inicio por el paciente o su pareja.

Los signos y síntomas de advertencia clásicos incluyen cualquier lesión cutánea que cambie de color, tamaño o forma. El prurito persistente también es un síntoma temprano común. Las lesiones más avanzadas con frecuencia se vuelven friables, sensibles, dolorosas, con costras o ulceradas (Holtel, 2020).

Se debe realizar una biopsia, preferiblemente por escisión local, de cualquier lesión sospechosa. Las lesiones sospechosas nunca se deben rasurar ni cauterizar. Un patólogo experto debe examinar las muestras para determinar la microestadificación.

En estudios, se concluyó que es difícil diferenciar las lesiones pigmentadas benignas de los melanomas en estadio temprano. Es más, incluso dermatopatólogos expertos pueden tener opiniones diferentes. Con el fin de reducir las probabilidades de un diagnóstico incorrecto, se debe considerar una segunda evaluación por parte de un patólogo experto independiente. En varios estudios se encontró que varía mucho el grado de consenso entre los patólogos en cuanto al diagnóstico histológico de melanomas y lesiones pigmentadas benignas.

La Sociedad Estadounidense del Cáncer desarrolló los ABCDE para que sirvan como una guía simple para los primeros signos de advertencia del melanoma. Se debe sospechar un melanoma en cualquier lesión de la piel que sea asimétrica, tenga un borde irregular, sea abigarrada o de color oscuro, tenga más de 6 mm de diámetro o esté elevada. La inspección visual experimentada es a menudo la clave para distinguir un melanoma de otras lesiones cutáneas pigmentadas benignas comunes, como: lentigo simple, nevo de unión, nevo compuesto, nevo intradérmico, nevo azul, lentigo solar y queratosis seborreica (Holtel, 2020).

Aunque menos del 25% de los melanomas se diagnostican inicialmente durante los exámenes de rutina en el consultorio, los que detectan los médicos tienden a ser más delgados. Por lo tanto, un examen cutáneo regular de todo el cuerpo por parte del proveedor de atención primaria es crucial para el diagnóstico en una etapa temprana. Debe examinarse toda la superficie cutánea de la cabeza y el cuello, prestando especial atención a las zonas expuestas al sol. A menudo se pasan por alto ciertas áreas: el cuero cabelludo, la cavidad bucal y el cuello. El cuero cabelludo se puede examinar fácilmente utilizando un peine para separar el cabello. La cavidad bucal a menudo se olvida en la búsqueda de un melanoma; sin embargo, no se puede subestimar su importancia. Para lograr cualquier esperanza de curar un melanoma mucoso, se deben encontrar lesiones pigmentadas orales y obtener una muestra de biopsia de manera temprana. El cuello es importante en la búsqueda de metástasis regionales (Holtel, 2020).

Sin embargo, para los melanomas delgados o no pigmentados (amelanóticos), se ha demostrado que las técnicas de imagen de apoyo mejoran la precisión del diagnóstico. La técnica más utilizada es la dermatoscopia, también conocida como microscopia de epiluminiscencia, un

dispositivo óptico portátil de aumento que utiliza una fuente de luz para inspeccionar las lesiones cutáneas no oscurecidas por los reflejos de la superficie de la piel (Schadendorf *et al.*, 2018).

El uso de la dermatoscopia requiere un entrenamiento considerable, pero cuando se usa de manera apropiada, este método mejora sustancialmente el diagnóstico de lesiones poco claras o dudosas que se sospecha que son melanomas. Esta técnica fácil de usar se puede equipar adicionalmente con un dispositivo de digitalización, lo que permite el almacenamiento y la comparación de imágenes dermatoscópicas a lo largo del tiempo (videodermatoscopia digital). Se ha demostrado que esta metodología reduce los procedimientos quirúrgicos innecesarios en lesiones benignas y detecta melanomas de apariencia clínicamente atípica. Otras técnicas de imagen, como la microscopia láser confocal de reflectancia *in vivo*, análisis digital multiespectral asistido por ordenador, y espectroscopia de impedancia eléctrica están disponibles para ayudar al médico a diferenciar el melanoma y sus precursores de las lesiones benignas (Schadendorf *et al.*, 2018).

Aproximadamente el 70% de los melanomas se diagnostican correctamente mediante la inspección clínica realizada por un dermatólogo. Con la dermatoscopia, esta proporción de detección se puede aumentar hasta en un 90%. Cerca del 10% de los melanomas no se detectan de manera confiable con estos métodos (Schadendorf *et al.*, 2018).

Una vez realizado el diagnóstico histopatológico de un melanoma invasivo, se debe realizar un examen palpatorio y ecográfico de la cuenca del ganglio linfático regional antes de realizar otros procedimientos quirúrgicos para excluir la diseminación metastásica linfogénica edemacoscópica. En caso de cualquier evidencia de metástasis, o en pacientes con tumores primarios de alto riesgo de al menos 4 mm de profundidad de invasión, se deben realizar imágenes radiográficas para excluir la diseminación metastásica a distancia (Schadendorf *et al.*, 2018).

La tomografía axial computarizada de tórax y abdomen son los estudios de imagen más comunes en la evaluación de metástasis a distancia. Se indican cuando los pacientes presentan signos y síntomas asociados a esta, como anemia y elevación de LDH, o anomalías en radiografías de tórax; asimismo, se recomiendan cuando hay alto riesgo de melanomas ulcerados, o bien, con metástasis a ganglios linfáticos regionales (estadios IIC-IIIIC) (Alaní, 2010).

Si el paciente presenta alteraciones del sistema nervioso central, la resonancia magnética es el procedimiento de elección. Debe realizarse en pacientes con estadios IV, y es opcional en

pacientes con estadio III. La cintigrafía de hueso solamente es ideal en los casos con sospecha de metástasis en este (Alaní, 2010).

El melanoma puede metastatizar a cualquier sitio del cuerpo. Aunque la ruta y el patrón de metástasis son impredecibles, la enfermedad se propaga sobre todo por drenaje linfático, y de forma esporádica se puede diseminar a través de los vasos sanguíneos. En casos en que la neoplasia se presenta en miembros inferiores o superiores, la mayoría de las metástasis se desarrollan en los ganglios linfáticos regionales (poplíteos o antecubitales) ipsilaterales. Cuando el melanoma se localiza en cabeza o cuello, el drenaje de la lesión primaria es hacia el ganglio cervical posterior o ganglios de línea media. Cuando el melanoma se encuentra en tronco, sobre todo cerca de la línea media, las metástasis pueden ser bilaterales (Alaní, 2010).

Hoy en día, el estudio con mayor utilidad y precisión en la evaluación del manejo de metástasis regionales y a distancia, es la tomografía por emisión de positrones (TEP); sin embargo, no todos los pacientes tienen acceso a esta tecnología (Alaní, 2010).

### **Factores Pronósticos**

El factor de pronóstico más importante es el diagnóstico temprano, pues permite que el manejo y tratamiento se realice en un estadio en el que la cura sea factible. El tiempo promedio entre la primera consulta y el tratamiento es de 10,8 meses; el retraso en la sospecha clínica es el factor principal que impide el tratamiento temprano. La supervivencia a los 10 años de melanomas con grosor inferior a 1 mm (estadio I) es de 85%, mientras que en los pacientes en estadios II, III y IV es de 55%, 36% y 6%, respectivamente (Alaní, 2010).

Las características de los tumores primarios y metastásicos afectan el pronóstico. Los factores pronósticos más importantes que se incorporaron en la versión revisada de 2009 de la estadificación del *American Joint Committee on Cancer* son los siguientes:

- Grosor o nivel de invasión del melanoma.
- Índice mitótico, definido como número de mitosis por milímetro.
- Ulceraciones o hemorragia en el sitio primario.
- Número de ganglios linfáticos regionales comprometidos, con diferenciación entre macro y micrometástasis.
- Metástasis sistémicas.

- Sitio (extravisceral vs pulmonar vs todos los viscerales).
- Concentración sérica elevada de lactato-deshidrogenasa sérica.

Por lo general, los pacientes más jóvenes, las mujeres y aquellos con melanoma en las extremidades tienen un mejor pronóstico.

Las lesiones satélites microscópicas, registradas como presentes o ausentes en el melanoma en estadio I, a veces indican un factor histológico de pronóstico precario, pero esto es polémico. La presencia de linfocitos infiltrantes tumorales, clasificados como activos, inactivos o ausentes, se estudia como un posible factor pronóstico.

El riesgo de recaída disminuye mucho con el tiempo, aunque no son infrecuentes las recaídas tardías.

Las metástasis en tránsito están asociadas con un pronóstico variable: de 18% a 70% de los pacientes sobrevive a los cinco años, y en pacientes que solo presentan desarrollo microscópico de metástasis en un ganglio es de 69%, pero sí existe ulceración, es de 52%. Por otro lado, si hay alteraciones macroscópicas en más de tres ganglios linfáticos, la supervivencia a cinco años es de 27%, la cual se reduce a solo 13% si hay ulceración en el tumor primario. En los pacientes con metástasis a distancia, el pronóstico es peor (Alaní, 2010).

### **Aspectos Generales de las Opciones de Tratamiento del Melanoma**

La cirugía es el tratamiento principal del melanoma en cualquier sitio. El diagnóstico temprano, asociado a procedimiento quirúrgico adecuado, es el único tratamiento curativo. En lesiones menores de 2 mm de grosor, bastan márgenes laterales de 1 cm; en lesiones de 2 a 4 mm de grosor, es recomendable tomar márgenes laterales de 2 cm; en todos los casos, la cirugía debe profundizarse por lo menos hasta la fascia muscular (Alaní, 2010).

Los márgenes de 0.5 cm son suficientes como tratamiento del melanoma in situ. En los casos de melanoma en mucosas, es necesario realizar cirugía con márgenes extensos, junto con radioterapia o quimioterapia. Los melanomas subungueales, como en nuestro caso, deben tratarse con amputación del dedo afectado; sin embargo, en estos casos, la recurrencia local, a pesar del tratamiento en fases tempranas, es de 2,1% (Alaní, 2010).

En los casos donde el resultado del ganglio centinela o citología de ganglio sea positiva, la linfadenectomía es el tratamiento indicado. Las metástasis en tránsito son parte de un estadio

avanzado de la enfermedad, por lo que la recurrencia después de la disección de ganglios linfáticos varía de 25% a 50%. El tratamiento es más que nada paliativo, y depende del número, la localización y el sitio de las lesiones (Alaní, 2010).

En lesiones únicas, es posible la cirugía con márgenes estrechos. En casos con múltiples metástasis, son útiles la radioterapia, la crioterapia, la ablación con láser de dióxido de carbono, la quimioterapia regional y la electroquimioterapia. La ablación con láser de dióxido de carbono se emplea en lesiones menores de 1 cm de diámetro. La amputación no mejora la supervivencia debido a la extensión de la enfermedad (Alaní, 2010).

La quimioterapia regional por medio de perfusión aislada de la extremidad es el tratamiento de elección para las metástasis en tránsito, pues permite alcanzar concentraciones de 20 a 30 veces mayores que las obtenidas por vía sistémica sin toxicidad regional o sistémica. El fármaco más utilizado es el melfalato, pero en los casos donde no hay respuesta, se indica la combinación del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ) y melfalato (Alaní, 2010).

La electroquimioterapia es lo indicado para la paliación de metástasis superficiales cuando las condiciones generales del paciente impiden la perfusión aislada de la extremidad. El índice de respuesta depende de la dosis, con tasas de curación de hasta 82%.

En pacientes con estadios IIB/III se aplican altas dosis de IFN  $\alpha$  (20 MU/m<sup>2</sup> IV), cinco días por semana durante cuatro semanas, o 10 MU/m<sup>2</sup>, tres días por semana durante 48 semanas, como tratamientos adyuvantes (Alaní, 2010).

## **Terapias convencionales contra el cáncer**

### **Cirugía de escisión.**

La escisión quirúrgica continúa siendo la principal modalidad de tratamiento del melanoma. Los melanomas cutáneos sin diseminación fuera del sitio primario tienen probabilidades altas de curación. El tratamiento del melanoma localizado es la escisión quirúrgica con márgenes proporcionales al microestadio de la lesión primaria.

Se tiene en cuenta la cirugía, especialmente para los melanomas en etapa temprana. La cirugía de escisión es una estrategia efectiva para la mayoría de los pacientes, pero no siempre es factible, y en algunos casos (aproximadamente el 20%), el paciente puede presentar una recaída de todos modos, lo que suele asociarse a un mal pronóstico (Kuryk *et al.*, 2020).

El tratamiento quirúrgico en el melanoma metastásico va a depender del lugar y de la clasificación que el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) realizó; así, será posible someterse a una metastasectomía completa o no, y de ello dependerá si tienen resultados positivos o negativos de supervivencia.

En 2017, el AJCC publicó una octava edición del sistema de estadificación del melanoma, que dividió el melanoma metastásico en cuatro subcategorías, según la ubicación anatómica. Los pacientes con metástasis a distancia en la piel, tejido subcutáneo, músculo o ganglios linfáticos distantes se clasificaron como enfermedad M1a. La enfermedad M1b incluyó cualquier metástasis pulmonar y la enfermedad M1c incluyó metástasis a cualquier otro sitio visceral, excluyendo el sistema nervioso central (SNC). Como novedad en la octava edición, los pacientes con metástasis en cualquier componente del SNC, incluidos el cerebro, la médula espinal y las leptomeninges, se denominaron enfermedad M1d. Usando este marco, las resecciones de las enfermedades M1a, M1b, M1c y M1d se discuten por separado (Enomoto *et al.*, 2019).

### ***Enfermedad M1a.***

Las metástasis en la piel, el tejido subcutáneo, el músculo o los ganglios linfáticos distantes son la segunda presentación más común de melanoma metastásico, y representan aproximadamente el 20% de los pacientes con enfermedad metastásica. La SG a un año para todas las enfermedades M1a es del 62%, pero puede estar mejorando con tratamientos sistémicos más efectivos (Enomoto *et al.*, 2019).

Los pacientes que pueden someterse a una metastasectomía completa tienen mejores resultados de supervivencia. Howard y colegas encontraron una mediana de SG de más de 60 meses para los pacientes con metástasis de la enfermedad M1a que se sometieron a cirugía en comparación con una mediana de SG de 12,4 meses con tratamiento sistémico solo. La SG a 4 años fue del 69% en pacientes sometidos a metastasectomía, mientras que otros estudios informan tasas de SG a 5 años de 25% y 30% después de la resección completa (Enomoto *et al.*, 2019).

### ***Enfermedad M1b.***

El pulmón es el sitio más común de metástasis a distancia para el melanoma, y comprende del 15% al 40% de la enfermedad en estadio IV. En comparación con las metástasis en otros sitios viscerales, los pacientes con enfermedad pulmonar han mejorado la SG al año, pero no hay diferencia en la supervivencia a los dos años. En pacientes con metástasis pulmonares reseçadas,

Howard *et al.* encontraron una mediana de SG de 17,9 meses en comparación con una mediana de SG de 15 meses en pacientes con metástasis resecaadas de otros órganos viscerales (Enomoto *et al.*, 2019).

Los pacientes con una sola lesión metastásica que fue completamente resecaada y TPM mayor de 36 meses tuvieron los mejores resultados, con un asa de SG (Supervivencia global) a cinco años del 29%, y una tasa de SG a 10 años del 26%. La SG empeoró significativamente con una TPM de menos de 36 meses, metástasis múltiples y resección incompleta, sin sobrevivientes a los cinco años con una metastasectomía incompleta (Enomoto *et al.*, 2019).

Las metástasis pulmonares se pueden resecaar mediante un abordaje quirúrgico toracoscópico asistido por video mínimamente invasivo. La mayoría de las lesiones pulmonares ocurren justo debajo de la pleura, y la resección en cuña del tejido circundante asegura un control local adecuado del tumor. La metastasectomía completa se puede realizar con una resección en cuña el 85% de las veces, y solo una minoría de pacientes requiere una lobectomía anatómica (Enomoto *et al.*, 2019).

### ***Enfermedad M1c.***

La enfermedad M1c representa un grupo diverso de pacientes, porque incluye metástasis a cualquier órgano visceral, excluyendo el SNC. Como tal, la presentación de la enfermedad puede ser muy variable, desde un hallazgo incidental en las imágenes hasta una hemorragia clínicamente aparente. Al igual que en otros sitios metastásicos, los pacientes que se sometieron a una metastasectomía completa tuvieron una mejor SG en comparación con los pacientes que recibieron terapia sistémica solamente, con una mediana de SG de 15 meses y 6,3 meses, respectivamente (Enomoto *et al.*, 2019). Sin embargo, estas cifras deben interpretarse con cautela, ya que incluyen pacientes con metástasis en el SNC, que recientemente se ha redesignado como enfermedad M1d debido al mal pronóstico asociado. La mediana de SG de los pacientes con enfermedad M1c actualmente definida es potencialmente mayor sin la inclusión de metástasis en el SNC y, nuevamente, la enfermedad persistente o estable después de la respuesta inicial a la inmunoterapia es un factor determinante importante para proceder con la metastasectomía en pacientes con enfermedad M1c (Enomoto *et al.*, 2019).

El melanoma hace metástasis a tracto gastrointestinal. Los sitios afectados son intestino delgado, colón y el estómago; además, hace metástasis a hígado, huesos, suprarrenal, páncreas y bazo.

### ***Enfermedad M1d.***

La revisión en la octava edición de las pautas de estadificación del AJCC para designar las metástasis del SNC como enfermedad M1d, independientemente de las metástasis en otros sitios, refleja el mal pronóstico general de los pacientes con metástasis del SNC (Enomoto *et al.*, 2019). Desafortunadamente, las metástasis del SNC, en particular las metástasis cerebrales, son comunes. Más del 50% de los pacientes con enfermedad metastásica en otros sitios desarrollan metástasis cerebrales, y los informes de autopsias muestran tasas aún más altas, que van del 50% al 70% de los pacientes con melanoma metastásico (Enomoto *et al.*, 2019).

La resección quirúrgica, la radiación de todo el cerebro y la radiocirugía estereotáctica pueden proporcionar opciones más duraderas, extendiendo la mediana de SG de 6 a 22 meses. El número de metástasis cerebrales y los niveles séricos de LDH son factores pronósticos independientes para la supervivencia. Las metástasis en la médula espinal son raras y difíciles de manejar, y la literatura se compone principalmente de informes de casos. Se puede ofrecer la descompresión quirúrgica, porque los pacientes tratados con cirugía conservan la capacidad de caminar mucho más tiempo que los tratados con radioterapia sola y tienen una mejor continencia urinaria y un menor uso de esteroides. Sin embargo, incluso con cirugía, el pronóstico sigue siendo precario y la SG suele ser de menos de 1 año (Enomoto *et al.*, 2019).

### **Tratamiento ganglionar.**

#### ***Biopsia de ganglio linfático centinela.***

El mapeo linfático y la biopsia de ganglio linfático centinela (BGLC) sirven para detectar metástasis ocultas en los ganglios linfáticos regionales de pacientes con tumores primarios que miden más de 1 a 4 mm. Es posible que estos procedimientos permitan identificar a pacientes que pueden evitar las complicaciones relacionadas con la disección de ganglios linfáticos regionales y que quizás se beneficien de la terapia adyuvante (Berman, 2021).

El mapeo linfático y la extracción del ganglio linfático centinela (GLC) se deben llevar a cabo antes de la extirpación amplia del melanoma primario, a fin de asegurar la identificación exacta del ganglio linfático centinela (Berman, 2021).

En múltiples estudios, se demostró la exactitud diagnóstica de la BGLC, con tasas de resultados negativos falsos de 0 a 2%. Si se detecta melanoma metastásico, es posible hacer una linfadenectomía regional completa durante un procedimiento posterior.

### ***Disección ganglionar completa.***

Los pacientes que tienen compromiso micro o macroscópico de uno o más ganglios linfáticos centinelas son aptos para someterse a disección ganglionar completa para lograr control regional, o para presentarse en el estudio *Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial II* (NCT00297895), en el que se determinará si la disección ganglionar completa afecta la supervivencia. La BGLC debe preceder a la extirpación amplia del melanoma primario para asegurar la exactitud del mapeo linfático (Berman, 2021).

## **Tratamiento Sistemático de la Enfermedad en Estadio III Irresecable, en Estadio IV y Recidivante**

Si bien el melanoma con diseminación a sitios distantes casi nunca es curable, hay una rápida expansión de las opciones de tratamiento. Se ha comprobado en ensayos aleatorizados que la inhibición de puntos de control y la modulación de la vía de la proteína cinasa activada por mitógenos son dos abordajes que mejoran la SG. Debido al descubrimiento rápido de nuevos fármacos y combinaciones, se promueve que pacientes y médicos consideren la participación en un ensayo clínico para el tratamiento inicial y en el momento de la progresión (Berman, 2021).

### **Terapia intralesional**

El talimogén laherparepvec (T-VEC) es un virus de herpes simple de tipo 1 (VHS-1) modificado genéticamente para su uso en terapia oncolítica. Se aprobó como inyección intralesional local en pacientes con lesiones cutáneas, subcutáneas y ganglionares irresecables en el caso de un melanoma recidivante después de la cirugía inicial. El T-VEC se diseñó para que se replique dentro de los tumores, cause lisis y produzca el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF). La liberación de antígenos junto con el GM-CSF derivado

del virus tal vez induzca una respuesta inmunitaria antitumoral; sin embargo, no se conoce el mecanismo de acción exacto (Berman, 2021).

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó el T-VEC a partir de datos que demostraron reducción del tamaño de las lesiones; no obstante, no se observó mejora de la SG, efecto en las metástasis viscerales ni mejora de la calidad de vida (Berman, 2021).

Precauciones: el T-VEC es un VHS vivo atenuado que puede causar una infección herpética diseminada potencialmente mortal. Es de uso contraindicado para pacientes con inmunodeficiencia o embarazadas. Los proveedores de atención de la salud y las personas en contacto cercano deben evitar el contacto directo con las lesiones inyectadas. En la ficha técnica se proporcionan las precauciones de riesgo biológico que se deben tomar para la preparación, administración y manejo de este producto (Berman, 2021).

## **Inmunoterapia**

### **Inhibidores de puntos de control.**

Es un tipo de medicamento que impide la acción de proteínas que se llaman puntos de control, que son elaboradas por algunos tipos de células del sistema inmunitario, como las células T, y algunas células cancerosas. Estos puntos de control ayudan a evitar que las respuestas inmunitarias sean muy fuertes y en ocasiones evitan que las células T destruyan células cancerosas. Cuando se bloquea la acción de estos puntos de control, las células T destruyen mejor las células cancerosas. PD-1/PD-L1 y CTLA-4/B7-1/B7-2 son ejemplos de proteínas de puntos de control que están en las células T o en las células cancerosas. Algunos inhibidores de puntos de control inmunitario se usan para tratar el cáncer.

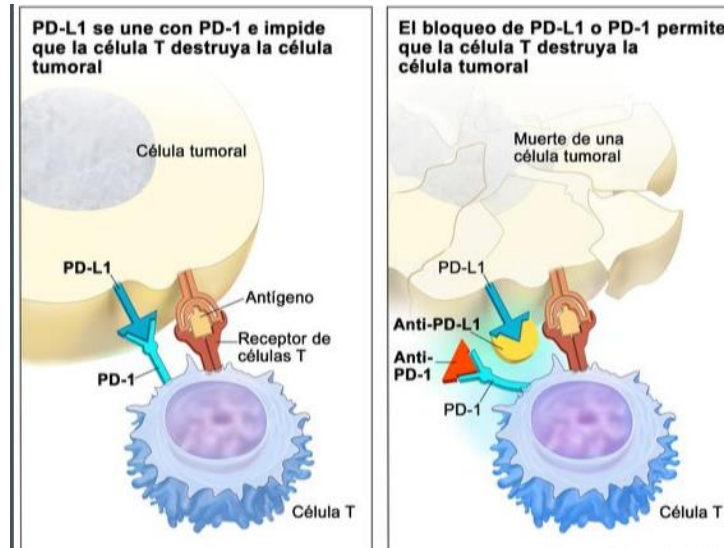


Ilustración 10. Instituto Nacional del Cáncer, 2021.

Inhibidor de puntos de control inmunitario. Las proteínas de puntos de control, como PD-L1 (en las células tumorales) y PD-1 (en las células T), ayudan a mantener el control de las reacciones inmunitarias. La unión de PD-L1 a PD-1 impide que la célula T destruya las células tumorales del cuerpo (panel izquierdo). El bloqueo de la unión de PD-L1 con PD-1 mediante un inhibidor de puntos de control inmunitario (anti-PD-L1 o anti-PD-1) permite que las células T destruyan las células tumorales (panel derecho) (Instituto Nacional del Cáncer, 2021).

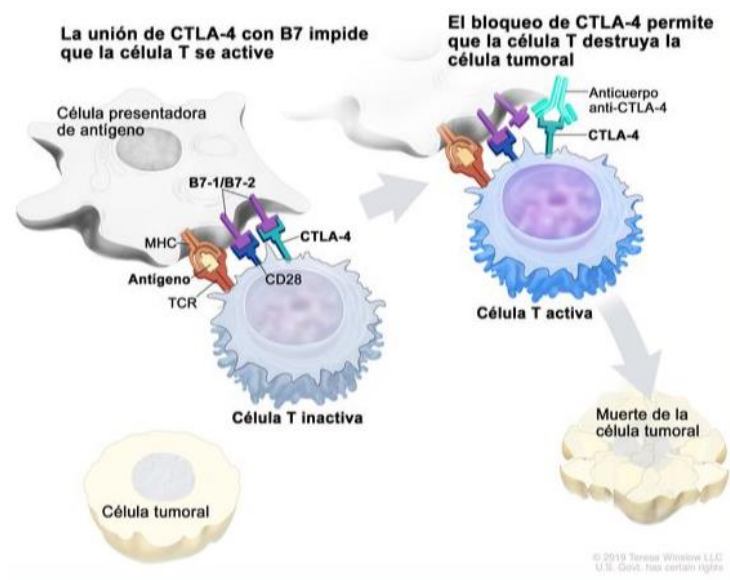


Ilustración 11. Instituto Nacional del Cáncer, 2021

Según el Instituto Nacional del Cáncer (2021), inhibidor de puntos de control inmunitario. Las proteínas de puntos de control, como B7-1/B7-2 en las células presentadoras de antígeno y CTLA-4 en las células T, ayudan a mantener bajo control las reacciones inmunitarias. Cuando el receptor de las células T (TCR) se une al antígeno y a las proteínas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) en la célula presentadora de antígeno y CD28 se une a B7-1/B7-2 en la célula presentadora de antígeno, es posible que se active la célula T. Sin embargo, la unión de B7-1/B7-2 con CTLA-4 mantiene las células T inactivas de manera que no pueden destruir las células tumorales del cuerpo (panel izquierdo). El bloqueo de la unión de B7-1/B7-2 con CTLA-4 con un inhibidor de puntos de control (anticuerpo anti-CTLA-4) permite que la célula T se active y destruya las células tumorales (panel derecho).

La FDA aprobó tres inhibidores de puntos de control: Pembrolizumab, Nivolumab e Ipilimumab. Cada uno de estos demostró la capacidad de mejorar la SG cuando se compara con diferentes tratamientos para la enfermedad irrecable o avanzada. Están en curso múltiples ensayos de fase III para determinar la secuencia óptima de las inmunoterapias y la inmunoterapia con terapia dirigida, y para establecer si las combinaciones de inmunoterapias o de inmunoterapia con terapia dirigida son mejores para prolongar la SG (Berman, 2021).

### ***Anticuerpos contra la proteína de muerte celular programada 1 y el ligando de la proteína de muerte programada 1.***

La vía PD-1 es una vía inmunoinhibitoria clave del agotamiento de células T. La inhibición de esta vía produce activación y expansión de células T y aumenta sus funciones efectoras. La PD-1 tiene dos ligandos: PD-L1 y PD-L2. La FDA aprobó dos anticuerpos contra PD-1, Pembrolizumab y Nivolumab, a partir de mejoras en la SG observadas en ensayos aleatorizados.

#### ○ Pembrolizumab.

El Pembrolizumab es un inhibidor anti-PD-1 que se usa en un tipo de inmunoterapia conocido como inhibidor de los puntos de control, permite que las células cancerosas sean más vulnerables ante el ataque del sistema inmunitario del cuerpo. Actúa como anticuerpo, estimula los efectos mortales de las células T, que son los glóbulos blancos que ayudan al cuerpo a defenderse de la enfermedad (Melanoma Research Alliance, 2017).

El Pembrolizumab bloquea la actividad de una molécula llamada PD-1, una proteína que impide que las células T reconozcan y ataquen a los tejidos inflamados y las células cancerosas. Al

bloquear a la PD-1, el Pembrolizumab permite que el sistema inmunitario tenga más habilidad para atacar a las células del melanoma y a los tumores. La droga actúa para activar a las células T para que puedan invadir a cualquier melanoma presente en el cuerpo (Melanoma Research Alliance, 2017).

- Nivolumab.

Los especialistas en cáncer pueden tratar muchos tipos de cáncer, incluyendo al melanoma, con medicamentos que estimulan el sistema inmunitario del cuerpo. Este tipo de tratamiento, conocido como inmunoterapia, es sistémico, lo que significa que las drogas recorren todas las partes del cuerpo a través del torrente sanguíneo. Como tratamiento sistémico contra el cáncer, la inmunoterapia es efectiva para luchar contra el cáncer metastásico, es decir, que se ha diseminado a otras partes. El Nivolumab (Opdivo®) permite que los tumores reduzcan de tamaño y prolonga la vida de los pacientes con melanoma avanzado.

El Nivolumab es un inhibidor anti-PD-1 que actúa:

- Como inhibidor de punto de control, que es un tipo de inmunoterapia que permite que las células cancerosas sean más vulnerables ante los ataques del sistema inmunitario del cuerpo.
- Un anticuerpo que estimula los efectos mortales de las células T, es decir, de los glóbulos blancos que ayudan al cuerpo a defenderse de la enfermedad.

El Nivolumab bloquea la actividad de una molécula llamada PD-1, una proteína que impide que las células T reconozcan y ataquen los tejidos inflamados y las células cancerosas. La PD-1 puede engañar al sistema y lograr que las células del melanoma parezcan normales. El Nivolumab activa una respuesta para el sistema inmunitario y bloquea la proteína PD-1 en las células T. La droga activa las células T, para que puedan atacar a las células del melanoma donde quiera que estén en el cuerpo.

En 2014, la Dirección Federal de Fármacos y Alimentos (FDA) aprobó el uso del Nivolumab para tratar pacientes con melanoma en etapas avanzadas, como, por ejemplo:

- En etapa III, donde el cáncer no puede extirparse totalmente con cirugía.
- En etapa IV, también conocida como cáncer metastásico, que es cuando las células del melanoma se han extendido a otros órganos y partes del cuerpo.

Muchos expertos recomiendan la terapia anti-PD-1, donde se use el Nivolumab como tratamiento de primera elección para los pacientes con melanoma en etapas avanzadas. Los pacientes deberían hablar con sus médicos sobre los riesgos y beneficios de varios tratamientos alternos como primera opción.

Los pacientes reciben Nivolumab vía intravenosa.

- Cada dosis tarda unos 60 minutos en recorrer el torrente sanguíneo.
- Por lo general, los pacientes reciben Nivolumab cada dos semanas, a menos de que el melanoma empeore o que experimenten efectos colaterales inaceptables.
- El Nivolumab se administra a los pacientes ambulatorios, es decir, que no necesitan ser hospitalizados.

Entre los objetivos de usar el Nivolumab se encuentran:

- Controlar el melanoma y reducir el tamaño de los tumores, donde quiera que se encuentren.
- Tratar los síntomas del melanoma.
- Prolongarles la vida a los pacientes.

Como el Nivolumab es un anticuerpo que refuerza el sistema inmunitario, puede producir una “memoria” inmunitaria en las células T. Eso significa que el Nivolumab puede permitir que el sistema inmunitario continúe atacando las células del melanoma, incluso después del tratamiento. Los tratamientos para el melanoma donde se usa el Nivolumab tienen efectos colaterales que a veces pueden ser graves. Los pacientes deberían hablar con los médicos para informarse más sobre los efectos colaterales del Nivolumab y sobre otros tratamientos alternos (Melanoma Research Alliance, 2017).

#### ***Anticuerpo contra el antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4).***

- o Ipilimumab.

La inmunoterapia es un tratamiento contra el cáncer que estimula al sistema inmunitario del cuerpo a que se defienda del cáncer, como, por ejemplo, el melanoma, sea cual sea la parte del cuerpo afectada. La inmunoterapia es sistémica, lo que significa que los tratamientos llegan a todas las partes del cuerpo por el torrente sanguíneo. Los tratamientos sistémicos contra el cáncer atacan aquellos tipos de cáncer que se han diseminado hacia otras partes del cuerpo. El Ipilimumab

(Yervoy®) reduce el tamaño de los tumores y prolonga la vida de los pacientes con melanoma avanzado (Melanoma Research Alliance, 2017).

El Ipilimumab es un inhibidor anti-CTLA-4 que:

- Se usa en un tipo de inmunoterapia, actúa como inhibidor de puntos de control y permite que el sistema inmunitario ataque a las células cancerosas.
- Es un anticuerpo anti-CTLA-4 que ayuda a fortalecer al sistema inmunitario al permitir que las células T, que son los glóbulos blancos que ayudan al cuerpo a defenderse de la enfermedad, crezcan y funcionen.

El Ipilimumab bloquea la actividad de una molécula llamada CTLA-4, una proteína que impide que las células T ataquen a las células normales del cuerpo y a las células cancerosas. La función normal de la CTLA-4 es actuar como un punto de control del sistema inmunitario e impedir que ataque al cuerpo en caso de enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide y colitis ulcerosa, una enteropatía inflamatoria. Cuando bloquea la CTLA-4, el Ipilimumab aumenta la respuesta del sistema inmunitario ante las células del melanoma y los tumores. La droga funciona para activar las células T, de modo que puedan multiplicarse y atacar a las células del melanoma, donde quiera que se encuentren en el cuerpo (Melanoma Research Alliance, 2017).

La Dirección Federal de Fármacos y Alimentos (FDA) aprobó el uso del Ipilimumab en 2011 para tratar pacientes con melanomas en etapas avanzadas, por ejemplo:

- En etapa III, en la que el cáncer no puede extirparse completamente por cirugía.
- En etapa IV, también conocida como cáncer metastásico, cuando las células del melanoma se han diseminado hacia otros órganos y a otras partes del cuerpo.

Según la revista *Melanoma Research Alliance* (2017), es posible que el Ipilimumab no sea adecuado para ciertos pacientes, como aquellos que están recibiendo terapia activa inmunosupresora activa por una condición autoinmune, por ejemplo:

- Enfermedad de Crohn
- Esclerosis múltiple
- Artritis reumatoide
- Lupus eritematoso diseminado (SLE)
- Colitis ulcerosa

Los pacientes deberían discutir sobre el Ipilimumab y sobre otros tratamientos de inmunoterapia con sus médicos para entender los riesgos potenciales y los beneficios de un tratamiento particular.

Los pacientes reciben el Ipilimumab vía intravenosa.

- Cada dosis tarda unos 90 minutos en pasar por el torrente sanguíneo.
- Por lo general, los pacientes reciben hasta cuatro dosis de Ipilimumab cada tres semanas.
- Los pacientes reciben Ipilimumab en calidad de pacientes ambulatorios, sin necesidad de ser hospitalizados.

El Ipilimumab funciona como tratamiento sistémico con la finalidad de:

- Controlar el melanoma.
- Tratar los síntomas del melanoma.
- Prolongarles la vida a los pacientes.

Según la revista *Melanoma Research Alliance* (2017), el Ipilimumab actúa sobre todo el sistema inmunitario, el cual tiene una especie de “memoria” inmunitaria. Eso significa que el Ipilimumab puede ayudar a que el sistema inmunitario continúe atacando a las células del melanoma, incluso después de que se ha terminado el tratamiento. Según estudios clínicos, el Ipilimumab prolonga la supervivencia en general, en comparación con una vacuna, y ha permitido a 20% de los pacientes prolongar su vida. Actualmente, los médicos tienen una amplia experiencia en los estudios clínicos externos con el Ipilimumab. Los pacientes pueden experimentar una regresión parcial o total o estabilizar el crecimiento del tumor sin que disminuya de tamaño. Estos efectos pueden durar varios años. Los tratamientos para el melanoma, como el del Ipilimumab, tienen efectos colaterales que algunas veces pueden ser graves. Los pacientes deberían hablar con sus médicos para informarse más sobre los efectos colaterales del Ipilimumab y sobre otras opciones para tratar el melanoma.

### **Efectos Secundarios a Largo Plazo de los Inhibidores de Puntos de Control Inmunitario**

Los inhibidores de puntos de control inmunitario son un tipo de inmunoterapia que se usa para tratar una variedad de cánceres. En algunos pacientes, estos medicamentos producen remisiones duraderas. Aunque los médicos conocen los efectos secundarios a corto plazo de estos medicamentos, hay menos información sobre posibles efectos secundarios a largo plazo (o

crónicos). Según un nuevo estudio, los inhibidores de puntos de control inmunitario producen una variedad de efectos secundarios a largo plazo, que en general son leves.

Según el Instituto Nacional del Cáncer (2021), los inhibidores de puntos de control inmunitario como el Nivolumab (Opdivo) y el Pembrolizumab (Keytruda) “sueltan los frenos” de las células inmunitarias que destruyen el cáncer. Sin embargo, es posible que estas células inmunitarias también dañen los tejidos sanos y causen efectos secundarios.

En general, los efectos secundarios de los inhibidores de puntos de control inmunitario son agudos (no duran mucho) y se tratan con medicamentos corticoesteroides. Hasta ahora se sabía menos sobre la frecuencia, el momento de aparición y los distintos efectos secundarios a largo plazo de estos tratamientos (NCI, 2021).

En el nuevo estudio se analizaron datos de la vida real de personas con melanoma que recibieron un tratamiento reciente con un inhibidor de puntos de control inmunitario. Los investigadores se concentraron en los efectos secundarios que produjo la respuesta del sistema inmunitario. Más del 40% de los pacientes tuvo un efecto secundario a largo plazo relacionado con una respuesta inmunitaria. La mayoría de estos efectos secundarios no desaparecieron durante el año y medio de seguimiento de los pacientes (NCI, 2021).

Es importante entender mejor los efectos a largo plazo de los inhibidores de puntos de control inmunitario, porque estos medicamentos se usan cada vez más para tratar muchos tipos de cáncer y se combinan con distintos tratamientos.

### **Efectos secundarios agudos o de corto plazo**

Los investigadores analizaron las historias clínicas de 387 personas con melanoma avanzado que recibieron tratamiento en ocho hospitales en los Estados Unidos o Australia.

Estos pacientes recibieron el tratamiento estándar: cirugía para extirpar los tumores por completo, seguida de un tratamiento con inhibidores de puntos de control inmunitario (Nivolumab o Pembrolizumab). En la mayoría de los pacientes, el cáncer no volvió, y casi todos aún estaban vivos después de alcanzar la mediana de 18 meses.

El 69% de los pacientes (267) tuvieron un efecto secundario inmunitario a corto plazo, es decir, un problema durante el tratamiento. Los efectos a corto plazo más frecuentes fueron

sarpullidos o picazón en la piel, tiroiditis (inflamación de la tiroides) o hipotiroidismo (baja concentración de hormonas tiroideas) y dolor en las articulaciones.

<b>Efectos secundarios a corto plazo</b>	
Leves	87 %
Graves a mortales	13 %

*Fuente:* Instituto Nacional del Cáncer, 2021.

Dos pacientes murieron debido a los efectos secundarios a corto plazo, uno por miocarditis (inflamación del músculo cardíaco) y otro por una enfermedad autoinmunitaria parecida al síndrome de Guillain-Barré.

### **Efectos secundarios a largo plazo o crónicos**

En general, el 43% de los pacientes (167) tuvieron un efecto secundario relacionado con una respuesta inmunitaria que duró al menos tres meses después de que el paciente terminó de tomar el inhibidor de puntos de control inmunitario. Los investigadores clasificaron estas reacciones como efectos secundarios crónicos o de largo plazo.

<b>Efectos secundarios a largo plazo</b>	
Leves	96 %
Graves a mortales	4 %
Continuaron durante el estudio	86 %
Desaparecieron durante el estudio	14 %

*Fuente:* Instituto Nacional del Cáncer, 2021.

La gran mayoría de estos efectos secundarios a largo plazo fueron leves, lo que significa que interfirieron de alguna manera con las actividades diarias de los pacientes y tal vez necesitaron tratamiento. Los efectos crónicos más frecuentes fueron erupciones en la piel, hipotiroidismo y dolor en las articulaciones (NCI, 2021).

Según el Instituto Nacional del Cáncer (2021), la mayoría de los efectos secundarios a largo plazo no desaparecieron durante el estudio. Fue más probable que algunos efectos secundarios continuaran por más tiempo, por ejemplo:

- Enfermedad de Addison (insuficiencia suprarrenal).
- Artritis o dolor en las articulaciones.
- Problemas en los ojos, como conjuntivitis y visión borrosa.
- Inflamación de la hipófisis.
- Tiroiditis o hipotiroidismo.

### **Interrupción temprana del tratamiento**

La cuarta parte de los pacientes en el estudio dejó de tomar el inhibidor de puntos de control debido a un efecto secundario agudo.

Se recomienda que las personas con melanoma tomen un inhibidor de puntos de control inmunitario durante 12 meses, explicó el doctor. Sin embargo, en el consultorio clínico, algunos pacientes y sus médicos deciden interrumpir la terapia unos meses antes si el paciente entra en remisión y tiene efectos secundarios leves pero incómodos (NCI, 2021).

Esto pone en duda la duración necesaria del tratamiento. Es posible que, si se acorta la terapia, el tratamiento sea igual de eficaz, pero menos tóxico y beneficioso para el paciente.

### **Ventajas y desventajas de los inhibidores de puntos de control**

Según el Instituto Nacional del Cáncer (2021), en el estudio que se realizó, se enfocó en los inhibidores de puntos de control inmunitario como terapia adyuvante, es decir, la terapia que se administra después de la cirugía para disminuir la posibilidad de que vuelva el cáncer. Para algunas personas, el melanoma solo se cura con cirugía, y la terapia adyuvante es solo una protección adicional. Por eso los daños a largo plazo a causa del tratamiento adyuvante son muy importantes para este grupo en particular.

Los pacientes y sus médicos deben considerar los posibles daños y beneficios de la terapia adyuvante con inhibidores de puntos de control inmunitario. Sin embargo, no es tan clara cuál es la probabilidad de esos daños y beneficios en cada persona.

Los médicos usan ciertas características, como el alcance del cáncer en el cuerpo (el estadio de la enfermedad), para calcular el riesgo general de que el cáncer de la persona vuelva y el posible beneficio de recibir tratamiento adyuvante. Pero en la actualidad no hay una manera precisa de determinar el riesgo individual.

Además, mientras que con este estudio se obtuvo una mejor idea de la variedad de efectos secundarios, es imposible saber si alguien presentará un efecto secundario crónico ni cuán grave será.

Tampoco hay mucha información sobre la repercusión de los efectos secundarios crónicos en la calidad de vida de las personas. Algunos tal vez sean fáciles de tratar, mientras que otros podrían afectar más la vida diaria.

### **Dosis altas de interleucina-2 (IL-2).**

En 1998, la FDA aprobó la interleucina-2 (IL-2) porque se encontraron tasas de respuesta completa (RC) duradera en una minoría de pacientes (6–7%) de melanoma metastásico que recibieron tratamiento previo en ocho estudios de fase I y II. No se han realizado estudios de fase III en los que se compare el uso de dosis altas de IL-2 con otros tratamientos o se evalúe el efecto relativo en la SG (Berman, 2021). Las estrategias para mejorar esta terapia constituyen un área de investigación activa.

### **Inhibición doble de puntos de control.**

Según el Instituto Nacional del Cáncer (2021), los inhibidores de puntos de control inmunitario son un tipo de inmunoterapia que se usa para tratar una variedad de cánceres. En algunos pacientes, estos medicamentos producen remisiones duraderas.

Las células T expresan al mismo tiempo varios receptores que inhiben su función. Los datos preclínicos y los datos clínicos preliminares indican que el bloqueo simultáneo de dos receptores inhibitorios, CTLA-4 y PD-1, quizá es más eficaz que el bloqueo de un solo receptor. Esto condujo a un ensayo de fase III (NCT01844505), en el que se comparó la administración en monoterapia de cada fármaco con la administración combinada (Berman, 2021).

La combinación de las inmunoterapias de anticuerpos contra la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) y contra el antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4) (Nivolumab e Ipilimumab) ha mostrado la prolongación de la supervivencia sin progresión (SSP) y la SG en comparación con el Ipilimumab en monoterapia, sin embargo, esta combinación se asocia con una toxicidad significativa (Berman, 2021).

## **Inhibidores de la transducción de señales**

Hasta la fecha, en los estudios se indica que los inhibidores de BRAF y los inhibidores de MEK quizás tengan un efecto significativo en la evolución natural del melanoma, aunque no sean curativos en monoterapia. Dos regímenes combinados de inhibidores de BRAF y MEK demostraron mejorar la SSP y la SG en comparación con los inhibidores de BRAF en monoterapia (Berman, 2021).

Los inhibidores de BRAF y MEK (cinasa activadora de ERK [cinasa regulada por señales extracelulares] activada por mitógenos), en monoterapia o tratamiento combinado, quizás tengan un efecto considerable en la evolución natural del melanoma, aunque no lo curen (Berman, 2021).

### **Inhibidores de BRAF.**

No se aconseja el tratamiento con inhibidores de BRAF para el melanoma con BRAF de tipo natural, porque los datos de modelos preclínicos demostraron que los inhibidores de BRAF a veces estimulan, en lugar de inhibir, la vía de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK) en células tumorales con BRAF de tipo natural o que tienen mutaciones ubicadas secuencia arriba en el gen RAS.

#### ***Vemurafenib.***

El Vemurafenib, aprobado por la FDA en 2011, demostró mejorar la SSP y la SG en pacientes con enfermedad irrecusable o avanzada. El Vemurafenib es un fármaco micromolecular de uso oral que causa inhibición selectiva de la cinasa BRAF, que se indica solo para los pacientes con la mutación V600E en BRAF identificada mediante una prueba aprobada por la FDA.

#### ***Dabrafenib.***

El Dabrafenib es un fármaco micromolecular de uso oral que causa inhibición selectiva de BRAF que fue aprobado por la FDA en 2013 y demostró mejorar la SSP cuando se comparó con la dacarbazina en un ensayo multicéntrico internacional (BREAK-3 [NCT01227889]).

### **Inhibidores de la proteína cinasa activada por mitógenos (MEK).**

#### ***Trametinib.***

El Trametinib es un fármaco micromolecular de uso oral que causa inhibición selectiva de MEK1 y MEK2. Fue aprobado por la FDA en 2013 para pacientes con melanoma irrecusable o

melanoma metastásico con una mutación V600E o V600K en BRAF. El Trametinib demostró mejorar la SSP cuando se comparó con la dacarbazina (Berman, 2021).

En 2013, la FDA aprobó el Trametinib para pacientes con melanoma irresecable o metastásico que tienen mutaciones V600E o V600K en BRAF, detectadas mediante una prueba aprobada por la FDA (Berman, 2021).

### ***Cobimetinib.***

El Cobimetinib es un fármaco micromolecular de uso oral que causa inhibición selectiva de MEK. Fue aprobado por la FDA en 2015 para su uso en combinación con el inhibidor de BRAF, Vemurafenib (Berman, 2021).

### **Inhibidores de c-KIT.**

Los datos preliminares indican que los melanomas mucosos o acrales, que tienen mutaciones activadoras o amplificaciones en c-KIT, quizás sean sensibles a una variedad de inhibidores de c-KIT. Se dispone de ensayos de fase II y III para pacientes con melanoma irresecable en estadio III o estadio IV que albergan una mutación en c-KIT (Berman, 2021).

### **Terapia combinada de inhibición de la transducción de señales.**

La FDA aprobó dos regímenes combinados, Dabrafenib con Trametinib y Vemurafenib con Cobimetinib, a partir de la mejora en SSP y SG cuando se compararon con un inhibidor de BRAF en monoterapia (Dabrafenib o Vemurafenib) en pacientes con melanomas irresecables o metastásicos que albergan una mutación V600E o V600K en BRAF identificada mediante una prueba aprobada por la FDA (Berman, 2021).

### **Terapia combinada con inhibidores de la transducción de señales y terapia anti-PD-L1.**

El régimen triple de Cobimetinib (inhibidor de MEK), Vemurafenib (inhibidor de la cinasa BRAF) y Atezolizumab (inhibidor de PD-L1) mostró una mejora de la SSP en comparación con la combinación de Cobimetinib y Vemurafenib (Berman, 2021).

## **Quimioterapia**

Según Kuryk *et al.* (2020), la quimioterapia para el melanoma consta de los dos siguientes agentes quimioterapéuticos:

## **Dacarbazina (DTIC)**

La Dacarbazina se aprobó en 1970 a partir de las tasas de respuesta general. Es utilizada para el tratamiento del melanoma. Es un agente alquilante. Como cualquier otro fármaco quimioterapéutico, no es muy selectivo para las células cancerosas sobre las células sanas, y el gran número de ensayos clínicos que se han llevado a cabo han informado un modesto efecto eficaz antitumoral. A pesar de esto, la Dacarbazina sigue siendo uno de los tratamientos de primera línea para el melanoma metastásico.

En ensayos de fase III, la tasa de respuesta general fue de 10% a 20% y la RC fue escasa. En ensayos aleatorizados no se ha demostrado efecto en la SG. La Dacarbazina no afectó la SG cuando se usó en el grupo de control de los ensayos recientes para el registro de Ipilimumab y Vemurafenib en pacientes con melanoma metastásico que no se trataron antes.

## **Temozolomida**

A pesar de ser considerada un análogo de la Dacarbazina, se ha estudiado porque tiene la ventaja de la administración oral, que suele ser más versátil para el paciente. Además, la Temozolomida puede llegar al sistema nervioso central y, dado que el cerebro es uno de los sitios más comunes de metástasis del melanoma, esto representa un punto crucial para el tratamiento avanzado del melanoma.

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

## **Terapia Paliativa Local**

Es posible que la linfadenectomía regional sirva para la paliación de un melanoma con metástasis a distancia en áreas ganglionares. En casos de metástasis aisladas en el pulmón, el tubo gastrointestinal, los huesos y, a veces, metástasis encefálicas, la resección es paliativa y en ocasiones se produce supervivencia a largo plazo (Berman, 2021).

A pesar de que el melanoma es un tumor relativamente resistente a la radiación, la radioterapia paliativa en ocasiones alivia los síntomas. En estudios retrospectivos, se observó que

la radioterapia sirve para aliviar los síntomas y reducir, en algún grado, el tamaño del tumor en pacientes con las siguientes afecciones:

- Metástasis encefálicas múltiples.
- Metástasis óseas.
- Compresión de la médula espinal.

No es claro el programa de fraccionamiento de dosis más eficaz para la paliación del melanoma con metástasis óseas o medulares, pero los programas con dosis altas por fracción a veces se usan para contrarrestar la resistencia tumoral.

### **Terapias Dirigidas**

Según Enomoto *et al.* (2019), las terapias dirigidas revolucionaron el tratamiento del melanoma en 2011, cuando la FDA aprobó las primeras terapias. Pertenecen a las siguientes clases:

- Inhibidores de BRAF: dado que BRAF es el oncogén mutado con más frecuencia en el melanoma, sus inhibidores han mostrado resultados prometedores en varios ensayos clínicos, con una rápida regresión de la metástasis y respuestas positivas en el 50-60% de los pacientes con melanoma. El primer fármaco de esta clase que ha sido aprobado para el melanoma es Vemurafenib, un inhibidor selectivo de BRAF mutante V600, y el segundo es el Dabrafenib.
- Inhibidores de MEK: el desarrollo de inhibidores de MEK se convirtió en una prioridad después del éxito con los inhibidores de BRAF, y fue liderado por el reconocimiento de que la señalización de BRAF depende de la activación de MEK. Trametinib pertenece a esta clase de nuevas terapias dirigidas, y representa el primer fármaco de su clase aprobado por la FDA como un solo agente.

### **Inmunoterapia contra el Cáncer**

El principal objetivo de la inmunoterapia contra el cáncer es la activación de las respuestas inmunitarias contra las células tumorales, con el objetivo final de eliminar el cáncer del organismo del paciente.

Los grandes avances en la comprensión de la biología tumoral y las interacciones con el sistema inmunológico han dado como resultado el desarrollo de anticuerpos dirigidos contra las

células inmunitarias, en lugar del tumor en sí. De hecho, los resultados espontáneos del tumor (tanto la regresión como la progresión) dependen de la composición del microambiente del tumor, que impulsa el equilibrio entre la destrucción del tumor mediada por el sistema inmunológico y la tolerancia (Malissen *et al.*, 2018).

La inmunoterapia es un intento de provocar o estimular las funciones efectoras inmunes y bloquear las poblaciones inmunes supresoras. Después de décadas de fracasos con citocinas y estrategias de vacunación, los primeros éxitos en la terapia del melanoma se obtuvieron al interferir con los puntos de control co-inhibidores del antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) y muerte programada 1 (PD-1), que desempeñan un papel en la prevención de la activación y las funciones excesivas de las células (Malissen *et al.*, 2018).

### **Tratamientos Aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) para el Melanoma Metastásico**

Los tratamientos más efectivos para el melanoma metastásico hasta la fecha son los inhibidores de puntos de control inmunológico, el primero de los cuales fue aprobado para uso clínico en 2011. La manipulación del melanoma de los puntos de control inmunitarios se puede superar mediante el tratamiento con anticuerpos contra PD1, PD-L1 / 2 y CTLA4. La proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) es otro receptor de punto de control inmunológico que actúa de manera comparable a PD-1. CTLA-4 se expresa constitutivamente en las células T-reg y reconoce el receptor B7-1 / 2 en las APC. CTLA-4 compite con CD28 en células T por unirse a B7-1 / 2; cuando CD28 se une a B7-1 / 2, se activa una respuesta inmune mientras que la unión a CTLA-4 reprime la respuesta inmune (Davis, 2019).

El tratamiento con anticuerpos contra PD-1, PDL1 / 2 y CTLA-4 bloquea eficazmente la unión a los ligandos respectivos y la señal correspondiente que causa tolerancia, lo que permite la estimulación de una respuesta inmune (Davis, 2019).

Hay tres fármacos inhibidores del punto de control inmunológico que han sido aprobados para su uso en el tratamiento del melanoma: el anticuerpo antiCTLA-4 Ipilimumab, y dos anticuerpos anti-PD-1, Nivolumab y Pembrolizumab (Davis, 2019).

Cuadro 1 | Terapias sistémicas aprobadas desde 2011 para el melanoma en estadio avanzado

Agente	Mecanismo	Indicaciones aprobadas por la FDA
<i>Terapias dirigidas</i>		
Vemurafenib	Inhibidor de BRAF	Como monoterapia y en combinación con cobimetinib para <i>BRAF<sub>V600E</sub></i> / <i>v6</i> -enfermedad mutante
Dabrafenib	Inhibidor de BRAF	Como monoterapia y en combinación con trametinib para <i>BRAF<sub>V600E</sub></i> / <i>v6</i> -enfermedad mutante
Trametinib	Inhibidor de MEK	Como monoterapia y en combinación con dabrafenib para <i>BRAF<sub>V600E</sub></i> / <i>v6</i> -enfermedad mutante
Cobimetinib	Inhibidor de MEK	En combinación con vemurafenib para <i>BRAF<sub>V600E</sub></i> / <i>v6</i> -melanoma mutante
<i>Inmunoterapias</i>		
Ipilimumab	Anticuerpo anti-CTLA-4	Como monoterapia y en combinación con nivolumab
Pembrolizumab	Anticuerpo anti-PD-1	Como monoterapia
Nivolumab	Anticuerpo anti-PD-1	En combinación con ipilimumab o como monoterapia
<i>Terapia viral oncolítica</i>		
Talimogene laharparepvec	Virus del herpes no colítico modificado	Tratamiento local de lesiones cutáneas, subcutáneas y ganglionares irreseccables en pacientes con melanoma recurrente después de la cirugía.

CTLA-4, antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos; PD-1, proteína 1 de muerte celular programada.

Figura 12. Terapias sistémicas aprobadas desde 2011 para el melanoma en estadio avanzado.

Fuente: Luke *et al.*, 2017.

## Terapia Adyuvante

Cada vez son más las opciones de terapia adyuvante para pacientes en riesgo alto de recidiva después de la resección completa. Estas opciones abarcan los inhibidores de puntos de control inmunitario y los inhibidores de la transducción de señales. El Ipilimumab fue el primer inhibidor de puntos de control que la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó como terapia adyuvante. Se demostró que este medicamento mejoró la supervivencia general (SG) en dosis de 10 mg/kg (ipi10) cuando se comparó con un placebo. Sin embargo, la dosis de ipi10 produjo una toxicidad significativa. En el *North American Intergroup Trial E1609*, diseñado con tres grupos de tratamiento, se comparó la dosis de ipi10 con una dosis más baja de Ipilimumab de 3 mg/kg (ipi3) (aprobada para el melanoma metastásico) y con el uso de dosis altas de interferón. La dosis de ipi3 produjo mejora significativa de la SG, mientras que la dosis de ipi10 no produjo cambios. Estos datos invalidan el uso de dosis altas de interferón como tratamiento adyuvante para el melanoma. A medida que surgen nuevos inhibidores de puntos de control, la función de la dosis de ipi3 queda por definirse aún más (Berman, 2021).

En ensayos aleatorizados grandes del uso de nuevos inhibidores de puntos de control (Nivolumab y Pembrolizumab) y de la combinación de estos con inhibidores de la transducción de señales (Dabrafenib y Trametinib), se demostró un efecto clínico significativo en la supervivencia

sin recidiva (SSR). En el ensayo “CheckMate 238” se comparó el uso de Nivolumab y el uso de la dosis de ipi10, y se encontró que el Nivolumab fue superior en términos de la SSR, y su perfil de inocuidad fue más tolerable. El Pembrolizumab fue superior al placebo en cuanto a la SSR, y los datos de la SG todavía no son definitivos en el ensayo “MK-3475-054/KEYNOTE-054”. El uso de Dabrafenib con Trametinib fue superior al placebo en cuanto a la SSR, y los datos de la SG todavía no son definitivos en el ensayo COMBI-AD. En el ensayo BRIM8, el tratamiento con un inhibidor de BRAF y Vemurafenib no mejoró la SSR cuando se comparó con un placebo (Berman, 2021).

Se han observado beneficios de la inmunoterapia con Ipilimumab, Nivolumab y Pembrolizumab con independencia de la expresión del ligando de la proteína de muerte programada 1 (PD-L1) o la presencia de mutaciones en BRAF. Otra opción para los pacientes con mutaciones en BRAF es la terapia combinada con inhibidores de la transducción de señales.

La participación en ensayos clínicos destinados a identificar tratamientos que prolonguen aún más la SSR y la SG con menos efectos tóxicos es una opción importante para todos los pacientes.

### **Pembrolizumab y Receptor de Muerte Programado 1**

El receptor de muerte programada 1 (PD-1) es un receptor inhibidor expresado en la superficie de las células T activadas que normalmente participan en la tolerancia inmunitaria y previenen el daño tisular asociado con la inflamación crónica. La interacción de PD-1 con sus ligandos, ligandos de muerte programada 1 y 2 (PD-L1 y PD-L2), amortigua la señalización del receptor de células T, lo que conduce a la regulación a la baja de la activación, proliferación y antitumoral mediada por células T respuesta inmune. La vía PD-1 representa uno de los puntos de control inmunológico utilizados por los tumores para suprimir la inmunidad antitumoral (Specenier, 2017).

Pembrolizumab (anteriormente conocido como Lambrolizumab y MK-3475) es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4- $\kappa$  potente y altamente selectivo que previene la unión de PD-1 con PD-L1 y PD-L2. Se generó injertando las secuencias de la región variable de un anticuerpo anti-PD-1 humano de ratón en un marco de isotipo IgG4- $\kappa$  humano que contenía una mutación estabilizadora de S228P Fc. El Pembrolizumab muestra una alta afinidad por el receptor

PD-1, una fuerte inhibición de PD-L1 y PD-L2 y una fuerte actividad en un *ex vivo* ensayo de modulación de células T utilizando células sanguíneas de donantes humanos (Specenier, 2017).

### **Mecanismo de acción y farmacocinética del Pembrolizumab**

El Pembrolizumab es un anticuerpo de isotipo IgG4-kappa monoclonal humanizado con una alta especificidad de unión al receptor PD-1, lo que resulta en una actividad de bloqueo. Está compuesto por un anticuerpo anti-PD-1 humano de ratón injertado en una inmunoglobulina IgG4 humana que no se acopla a los receptores Fc ni activa el complemento, por lo que Pembrolizumab carece de actividad citotóxica (Dalle y Pham, 2020).

El fármaco tiene una biodisponibilidad inmediata y al 100% debido a que se administra por vía intravenosa. En pacientes con tumores sólidos avanzados, la exposición a Pembrolizumab aumentó en proporción a la dosis en las dosis de 2 o 10 mg / kg cada 3 semanas, con linealidad mostrada por encima de 0,1 a 10 mg / kg en estado estacionario. Sin embargo, la exposición a Pembrolizumab no se correlacionó con el grado de reducción del tumor o la aparición de eventos adversos (EA) en pacientes con melanoma avanzado que recibieron Pembrolizumab 2 mg / kg cada 3 semanas o 10 mg / kg cada 2 o 3 semanas en la fase pivotal I y II ensayos, lo que indica que las dosis superiores a 2 mg / kg cada 3 semanas no proporcionan ningún beneficio adicional (Deeks, 2016).

Pembrolizumab tiene un pequeño volumen de distribución en estado estacionario y no se une específicamente a las proteínas del plasma. El fármaco tiene un aclaramiento bajo (0,2 L / día) y una semivida de eliminación terminal prolongada (26 o 27 días), lo que permite la administración cada tres semanas y sufre catabolismo a péptidos pequeños y aminoácidos individuales a través de rutas generales de degradación de proteínas (Deeks, 2016).

### **Propiedades farmacodinámicas del Pembrolizumab.**

El Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal IgG4 humanizado con alta afinidad por la PD-1 humana (constante de disociación 29 pM *in vitro*). PD-1 es un receptor inhibitorio expresado en la superficie de las células T (y otros agranulocitos) tras su activación. Sus principales ligandos (PD-L1 y PD-L2) se expresan en diversas células y tejidos, así como en algunos tumores (incluido el melanoma), y cuando se unen a PD-1 dan como resultado la inhibición de la función de las células T. Por tanto, al unirse a PD-1, Pembrolizumab bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2

(la mitad de las concentraciones inhibitorias máximas de 625 y 695 pM *in vitro*), lo que potencia las respuestas de las células T y reactiva la inmunidad antitumoral. De hecho, el bloqueo de PD-1 redujo el crecimiento tumoral y prolongó la supervivencia en modelos de tumores singénicos de ratón (Deeks, 2016).

El Pembrolizumab mejoró la capacidad de respuesta al antígeno de las células inmunitarias *in vitro*. Por ejemplo, el fármaco mejoró la producción de varias citocinas, incluidas IL-2, IL-6, IL-17, IFN $\gamma$  y factor de necrosis tumoral, por células T activadas (Deeks, 2016).

### **Beneficio que ofrece el Pembrolizumab para el melanoma metastásico**

El Pembrolizumab mostró una respuesta completa duradera después de la interrupción de tratamiento en melanoma avanzado, con una supervivencia libre de enfermedad de 24 meses desde el momento de la respuesta completa en el 90,9% de todos los pacientes y el 89,9% de los pacientes que interrumpieron el Pembrolizumab después de la respuesta completa (Holtel, 2020).

### **Monoterapia con Pembrolizumab en melanoma**

El primer estudio importante de Pembrolizumab en melanoma reclutó a 135 pacientes que tenían un tumor no resecable metastásico o avanzado, con o sin tratamiento previo y respuesta a Ipilimumab. Las dosis de Pembrolizumab variaron de 2 mg/kg cada 3 semanas a 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas. Para todas las cohortes de dosis, la tasa de respuesta general (ORR) fue del 38%, siendo la más alta del 52% en la cohorte que recibió 10 mg/kg cada 2 semanas. El Ipilimumab anterior no tuvo impacto en el ORR. Las respuestas fueron duraderas en la mayoría de los pacientes, y el 81% permanecía en tratamiento en el momento del análisis. Sin embargo, los eventos adversos (EA) fueron mucho más frecuentes (23%) en la cohorte de 10 mg/kg, cada 2 semanas (Kwok *et al.*, 2016).

En una cohorte de expansión multicéntrica, internacional y abierta del ensayo de fase 1 KEYNOTE-001, pacientes con melanoma avanzado que había progresado después de 2 o más dosis de Ipilimumab, algunos de los cuales también habían fracasado con *BRAF* y *MEK* inhibidores, fueron aleatorizados para recibir Pembrolizumab a 2 mg/kg o 10 mg/kg cada 3 semanas. En 173 pacientes tratados (2 mg/kg, N = 89; 10 mg/kg, N = 84), la ORR fue casi idéntica al 26% con ambas dosis, y el 73% y el 68% de los pacientes, respectivamente, mostraron una reducción del tamaño de la lesión objetivo. En una mediana de seguimiento de ocho meses, no se

alcanzó la mediana de duración de la respuesta. La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue comparable para ambas cohortes (2 mg/kg: 22 semanas; 10 mg/kg: 14 semanas). La SLP a 1 año fue del 57 % en ambos grupos. El perfil de seguridad fue similar, con un 82 % de pacientes que tuvieron efectos adversos (EA) relacionados con el medicamento en ambos grupos, de los cuales un 12 % tuvieron EA de grado 3 o 4 (siendo la fatiga la más frecuente). En 3 pacientes (hepatitis, pancreatitis, exantema) se produjeron EA relacionados con el sistema inmunitario de grado 3-4 (Kwok *et al.*, 2016).

Un análisis combinado posterior de KEYNOTE-001 que involucró a 655 pacientes con melanoma avanzado mostró que en una mediana de seguimiento de 14,8 (7,5–29) meses, la ORR fue del 34%, con RC del 6%. No se alcanzó la mediana de duración de la respuesta, con el 80% de las respuestas aún en curso. La mediana de SLP fue de 5,2 meses y la SG a 1 y 2 años fue del 67% y el 50%. En general, el 14% de los pacientes experimentaron EA relacionados con el tratamiento de grado 3 o 4 (Kwok *et al.*, 2016).

En el ensayo KEYNOTE-002, pacientes con melanoma progresivo confirmado dentro de las 24 semanas de  $\geq 2$  dosis de Ipilimumab. Se reclutaron mutantes V600 positivos, tratamiento previo con un inhibidor de BRAF o MEK o ambos, en una proporción de 1:1:1 para recibir Pembrolizumab a 2 mg/kg cada 3 semanas, Pembrolizumab a 10 mg/kg cada 3 semanas, o Quimioterapia de elección (paclitaxel más carboplatino, paclitaxel, carboplatino, dacarbazina o temozolomida oral). Se permitió el cambio a Pembrolizumab para los pacientes que progresaban con la quimioterapia. Se inscribió un total de 540 pacientes (Pembrolizumab 2 mg/kg, N = 180; Pembrolizumab 10 mg/kg, N = 181; quimioterapia, N = 179; con el 48 % pasando a Pembrolizumab en progresión). Más de dos tercios de los pacientes tenían  $\geq 2$  líneas de terapia sistémica previa, incluido Opilimumab en todos los pacientes. Alrededor del 25% de los pacientes tenían inhibidores de BRAF o MEK, y alrededor del 50% recibían quimioterapia. Con revisión central, versus quimioterapia. La variable principal de evaluación de la SLP mejoró en el grupo de Pembrolizumab 2 mg/kg ( $P < 0,0001$ ) y el grupo de Pembrolizumab 10 mg/kg ( $P < 0,0001$ ) en comparación con el grupo de quimioterapia, con una SLP a los 6 meses del 34%, 38% y 16% respectivamente. Más del 85% de las respuestas inducidas por Pembrolizumab se mantuvieron en el momento del análisis de la SLP. No se había alcanzado la mediana de la duración de la

respuesta. Estas observaciones demostraron que Pembrolizumab fue beneficioso para los pacientes con melanoma que fracasaron con Ipilimumab (Kwok *et al.*, 2016).

En el ensayo “KEYNOTE-006”, pacientes con melanoma irreseccable en estadio III/IV que no habían recibido más de una terapia sistémica previa fueron asignados para recibir Pembrolizumab en una proporción de 1:1:1 a 10 mg/kg cada 2 semanas, Pembrolizumab a 10 mg/kg cada 3 semanas, o 4 dosis de Ipilimumab a 3 mg/kg cada 3 semanas. Los criterios de valoración primarios fueron la SLP y la SG. Se incluyeron un total de 834 pacientes (Pembrolizumab 10 mg/kg cada 2 semanas, N = 279; Pembrolizumab 10 mg/kg cada 3 semanas, N = 277, Ipilimumab, N = 278); con el 65% de los pacientes sin tratamiento previo y el 18% de los pacientes que recibieron un inhibidor de BRAF (lo que representa el 50% de los pacientes que tenían una mutación BRAF V600). La expresión de PDL1 fue positiva en el 80% de los casos. Los ORR fueron del 33,7% para el grupo de Pembrolizumab dos veces por semana ( $P < 0,001$  vs Ipilimumab), 32,9% para el Pembrolizumab de 3 semanas ( $P < 0,001$ ) y 11,9% para el grupo de Ipilimumab. Las tasas de RC fueron 5,0%, 6,1% y 1,4% respectivamente. La SLP estimada a los 6 meses fue superior en los grupos de Pembrolizumab (2 semanas: 47,3%; 3 semanas: 46,4%) en comparación con el grupo de Ipilimumab (26,5%) ( $P < 0,001$  para ambos grupos de Pembrolizumab versus Ipilimumab). La SG estimada a los 12 meses también fue superior en los grupos de Pembrolizumab (cada 2 semanas: 74,1%,  $P = 0,0005$ ; cada 3 semanas: 68,4%,  $P = 0,0036$ ) en comparación con el grupo de Ipilimumab (58,2%). Con una mediana de seguimiento de 7,9 meses, las respuestas seguían en curso en el 89,4%, 96,7% y 87,9% de los pacientes, respectivamente. Los AA de grado 3 a 5 fueron menores en los grupos de Pembrolizumab (13,3% y 10,1%) que en el grupo de Ipilimumab (19,9%). Estos resultados mostraron que, en el melanoma avanzado, Pembrolizumab fue superior a Ipilimumab en SLP, SG y perfil de seguridad (Kwok *et al.*, 2016).

El Pembrolizumab fue aprobado en septiembre de 2014 por la FDA de EE. UU. para el tratamiento del melanoma no reseccable o metastásico o como tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma con afectación de ganglios linfáticos después de la resección completa. En los ensayos clínicos mencionados anteriormente deja en evidencia clara que el Pembrolizumab es activo en el melanoma avanzado refractario a la quimioterapia, los inhibidores de BRAF/MEK y el Ipilimumab. También es superior a Ipilimumab tanto en perfil de eficacia como de seguridad. En

diciembre de 2015, la aprobación se amplió para incluir el tratamiento inicial de pacientes con melanoma irresecable o metastásico (Kwok *et al.*, 2016).

Según la revista *Eancer* (2019), La FDA se basó en EORTC1325 / KEYNOTE-054 (NCT02362594), un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en 1019 pacientes con metástasis en ganglios linfáticos en estadio IIIA (1 mm) completamente resecado, IIIB o melanoma IIIC.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (1:1) para recibir Pembrolizumab 200 mg cada tres semanas o placebo durante hasta 1 año hasta la recurrencia de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Los pacientes con melanoma mucoso u ocular no fueron elegidos aptos.

La inscripción requirió la resección completa del melanoma con márgenes negativos, la disección de los ganglios linfáticos y la finalización de la radioterapia, si está indicada, dentro de las 13 semanas anteriores al inicio del tratamiento. La principal medida de resultado de la eficacia fue la supervivencia sin recurrencia (RFS), según lo evaluado por los investigadores según RECIST versión 1.1. RFS se definió como el tiempo transcurrido entre la fecha de asignación al azar y la primera recurrencia (metástasis local, regional o distante) o la muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero.

Los pacientes que recibieron Pembrolizumab experimentaron menos recurrencias o muertes, 26% (n = 135), en comparación con 43% (n = 216) en el brazo de placebo (índice de riesgo 0,57; IC del 95%: 0,46; 0,70; p <0,001).

El beneficio de RFS para Pembrolizumab, en comparación con placebo, se observó independientemente de la expresión del tumor PD-L1. La RFS mediana fue de 20,4 meses en el brazo de placebo y no se alcanzó para los que recibieron Pembrolizumab. El setenta y seis por ciento de los pacientes recibieron Pembrolizumab durante 6 meses o más. Pembrolizumab se suspendió por reacciones adversas en el 14% de los pacientes.

Las reacciones adversas más comunes (notificadas en al menos el 10% de los pacientes tratados con Pembrolizumab) fueron diarrea, prurito, náuseas, artralgia, hipotiroidismo, tos, erupción cutánea, astenia, enfermedad similar a la influenza, pérdida de peso e hipertiroidismo.

La dosis recomendada de Pembrolizumab y el horario para el tratamiento adyuvante del melanoma son 200 mg administrados como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3

semanas hasta la recurrencia de la enfermedad o una toxicidad inaceptable, por un máximo de 1 año.

### **Opciones de Tratamiento en Evaluación Clínica del Melanoma en Estadio III Irresecable, en Estadio IV y Recidivante**

El Instituto Nacional de Cáncer (NIH) (2021) brinda la siguiente información sobre las opciones de tratamiento que están en estudio activo:

1. Inmunoterapia en monoterapia o inmunomodulación combinada.
2. Terapia dirigida en monoterapia o combinada.
  - a. Inhibidores de la transducción de señales, como inhibidores de P13K (fosfoinositida-3 cinasa) y Akt (proteína cinasa B), inhibidores de CDK (cinasa dependiente de ciclina) e inhibidores de BRAF y MEK.
  - b. Antiangiogénicos. Los datos preclínicos indican que el aumento de la producción del factor de crecimiento endotelial vascular parece vincularse con la resistencia a los inhibidores de BRAF.
  - c. Terapia dirigida para ciertas poblaciones de pacientes con melanoma.
    - En subgrupos más pequeños de pacientes con melanoma, se encuentran mutaciones activadoras en *NRAS* (15–20%), en *c-KIT* (28–39 % de los melanomas de la piel con lesión solar crónica o melanomas acrales y mucosos) y en *CDK4* (<5 %); por el contrario, a menudo se encuentra una mutación en *GNAQ* en los melanomas uveales. Se estudian en ensayos clínicos el uso de fármacos dirigidos a las vías activadas por estas mutaciones.
3. Combinaciones de inmunoterapia y terapia dirigida.
4. Inyecciones intralesionales (por ejemplo, virus oncolíticos).
5. Resección quirúrgica completa de toda enfermedad identificable versus el tratamiento médico más eficaz.
6. Perfusión de un miembro aislado para el melanoma irresecable en las extremidades.
7. Terapia sistémica para la enfermedad irresecable.

### **CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO**

En este capítulo se va a realizar una breve descripción de la metodología utilizada para llevar a cabo esta investigación, así como del tipo de investigación, la muestra, las fuentes de información, la técnica de análisis de los datos, las delimitaciones y las limitaciones.

El siguiente trabajo se basa en una técnica cualitativa con base en la revisión bibliográfica de artículos actualizados de los últimos cinco años, es decir, desde el 2015 hasta la actualidad; sin embargo, se han tomado de referencia para describir una breve historia de lo que es la enfermedad de la piel conocida como melanoma y sus tratamientos más novedosos.

Los artículos revisados se basan en evidencia y han sido cuidadosamente seleccionados para describir esta tesis de la mejor manera posible, sobre todo de una manera entendible y que pueda ser utilizada como una guía de revisión en cuanto la terapia de los anticuerpos monoclonales como terapia farmacológica, principalmente el Pembrolizumab para melanoma metastásico.

Se pretende hacer una consulta detallada a artículos científicos y bibliografía relacionada con el tratamiento convencional y los nuevos fármacos utilizados en la actualidad en pacientes con melanoma metastásico de la base de datos de PUBMED, MEDSCAPE, entre otros, de alta relevancia e importancia, que se han mantenido en constante actualización en el periodo de 2015 a la actualidad.

A lo largo del tiempo, se incrementa el número de pacientes en tratamiento con medicamentos de segunda línea o nuevos tratamientos. Como consecuencia, los costos por paciente con melanoma metastásico se incrementan y seguirán en una tendencia ascendente en años futuros.

No se conoce cura para el melanoma metastásico hasta el momento, pero existen tratamientos que pueden retardar el progreso de la enfermedad, incluso hacer la recesión completa teniendo un control estricto. El objetivo del tratamiento es controlar los síntomas y ayudar a mantener una calidad de vida normal. Es posible clasificar el tratamiento hasta ahora utilizado en inmunomoduladores.

El tratamiento del melanoma metastásico ha experimentado una revolución en los últimos años gracias a los estudios sobre su patogenia, y se han podido diseñar tratamientos con base inmunológica.

El salto cualitativo más importante se ha producido en el tratamiento encaminado a evitar el empeoramiento de la enfermedad, para lo que se dispone actualmente de numerosos fármacos eficaces, capaces de reducir la actividad de la enfermedad en cuanto a la frecuencia de los brotes y a la velocidad de progresión de la discapacidad, aunque los resultados sean modestos y en pacientes seleccionados.

### **Diseño de la Investigación**

El enfoque cualitativo utiliza la recolección y el análisis de los datos para afinar las preguntas de investigación o revelar nuevas interrogantes en el proceso de interpretación (Hernández, Fernández y Baptista, 2014).

El desarrollo de este trabajo se ve reflejado en estudios de distintos artículos que brindan la información necesaria sobre el uso de los anticuerpos monoclonales, principalmente Pembrolizumab y la inmunoterapia, y cómo estos son mejores que los tratamientos convencionales para el melanoma metastásico.

También se analiza la relación que hay entre el anticuerpo monoclonal Pembrolizumab y los tratamientos previos a la era de la inmunoterapia, para con ello aumentar el conocimiento en este ámbito a los colegas interesados en conocer más de esta parte de la medicina, y cómo conocer más de esta rama en lo que es el melanoma metastásico podría esclarecer muchas dudas que actualmente hay sobre la enfermedad, la mejor manera de abordarlo y cómo esta también se ve relacionada con el uso de los anticuerpos monoclonales.

### **Población y Muestra**

#### **Población**

El principal enfoque de la investigación se verá alrededor de una población de entre los 45 a los 60 años, esto porque el melanoma metastásico se da principalmente en una población mayor. A pesar de que la enfermedad se ve principalmente en mujeres, esta revisión hará mención de ambos sexos, ya que el enfoque principal es sobre el tratamiento y la mejora en la calidad de vida de los pacientes.

## **Muestra**

La muestra utilizada para esta investigación son artículos de revistas, de asociaciones médicas, universidades, entes de salud, médicos y personal con conocimiento sobre el tratamiento y melanoma metastásico en general, publicados en un periodo entre el 2015 y el 2021, en idiomas inglés o español. También se hizo uso de la información que se encuentra en el libro *Harrison. Principios de Medicina Interna*.

## **Criterios de Inclusión y Exclusión**

A continuación, se hace mención de los criterios que se tuvieron en cuenta al inicio de la investigación para hacer la recolección de la información y elegir los artículos, al igual que los que se tomaron para hacer exclusión de la información.

### **Criterios de inclusión**

- a) Una población mixta, tanto hombres como mujeres.
- b) Un rango de edades comprendidas entre los 45 y los 60 años.
- c) Artículos que hablen sobre la enfermedad del melanoma metastásico.
- d) Artículos sobre estudios clínicos que estén relacionados con el melanoma metastásico.
- e) Artículos con información sobre la inmunoterapia del melanoma metastásico.
- f) Artículos que hablen sobre alguna relación entre la inmunoterapia convencional y el anticuerpo monoclonal Pembrolizumab.
- g) Artículos sobre el tratamiento convencional del melanoma metastásico.
- h) Artículos que hablen sobre los anticuerpos monoclonales como tratamiento del melanoma metastásico.
- i) Artículos o estudios clínicos con información relevante sobre Pembrolizumab.
- j) Artículos que tengan información sobre alguna relación entre los anticuerpos monoclonales y otra inmunoterapia.
- k) Artículos sobre la historia de la inmunoterapia y el melanoma metastásico.
- l) Artículos que se hayan publicado desde 2015 hasta 2021, ya sea en español o en inglés.
- m) Artículos que hablen sobre los anticuerpos monoclonales como Ipilimumab y Nivolumab.

## Criterios de exclusión

- a) Artículos que sean de años atrás del 2015 (excepto los que brindan información histórica).
- b) Artículos que hablen del melanoma metastásico en pacientes jóvenes.
- c) Artículos que no hablen del Pembrolizumab.
- d) Artículos que hagan distinción del género de los pacientes.
- e) Artículos que se encuentren en un idioma ajeno al español o inglés.
- f) Artículos que provengan de fuentes que no sean fidedignas.

## Cuadro de referencias para las inclusiones y exclusiones

Tabla 9

*Cuadro de referencias para las inclusiones y exclusiones.*

Medscape	Malignant Melanoma	Winston W. Tan	2020	Melanoma	Información del melanoma
PUBMED	Overcoming Immune Evasion in Melanoma	Eddy <i>et al.</i>	2020	Melanoma	Investigación del melanoma
Medscape	Malignant melanoma staging	Tan <i>et al.</i>	2020	Melanoma	Estratificación del melanoma
Revista de Economía Médica	Cost-effectiveness of pembrolizumab for the adjuvant treatment of resected high-risk stage III melanoma in the United States	Arielle G. Bensimon, <i>et al.</i>	2019	Pembrolizumab	Revisión de la efectividad del Pembrolizumab
Elselvier	Epidemiology and Risk Factors of Melanoma	Carr <i>et al.</i>	2019	Melanoma	Revisión hacia atrás de la incidencia del Melanoma
Department of Neurology, University Hospital, Heinrich-Heine-University	Monoclonal Antibodies for Multiple Sclerosis: An Update	Jonas Graf <i>et al.</i>	2019	Anticuerpos monoclonales	Terapia antimonoclonal

PUBMED	Real-world experience with pembrolizumab in patients with advanced melanoma: A large retrospective observational study	Frank Xiaoqing Liu <i>et al.</i>	2019	Melanoma metastásico	Pembrolizumab en melanoma avanzado
PUBMED	Nivolumab to pembrolizumab switch induced a durable melanoma response	Tanja Lepir <i>et al.</i>	2018	Pembrolizumab y otros tratamientos	Respuesta duradera del Pembrolizumab
PUBMED	Adverse Reactions to Biologics: Melanoma (Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab)	Shelley Ji Eun Hwang <i>et al.</i>	2018	Tratamiento del melanoma	Reacciones adversas de la inmunoterapia
PUBMED	Durable Complete Response After Discontinuation of Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma	Robert <i>et al.</i>	2018	Pembrolizumab en melanoma metastásico	Tratamiento del melanoma metastásico

*Fuente:* Elaboración propia, 2022.

### Sujetos y Fuentes de Información

La revisión bibliográfica utilizada para este trabajo fue tomada de artículos publicados desde el 2015 hasta la actualidad, contando con el libro *Harrison: Principios de Medicina Interna* en su edición actual y anterior, y *Fitzpatrick. Atlas de Dermatología Clínica* (7ª edición). Los únicos artículos con información más antigua a cinco años atrás fueron los utilizados para los antecedentes históricos.

Todas las fuentes utilizadas como apoyo para la investigación son fidedignas.

## Elaboración de las fuentes de información

Tabla 10

*Fuentes de información.*

<b>Documento de consulta</b>	<b>Título</b>	<b>Autor (s)</b>	<b>Año de publicación</b>	<b>Datos para realizar la referencia</b>	<b>Relación con el tema de investigación</b>
Medscape	Malignant Melanoma	Winston W. Tan	2020	Melanoma	Información del melanoma
PUDMED	Overcoming Immune Evasion in Melanoma	Eddy <i>et al.</i>	2020	Melanoma	Investigación del melanoma
Medscape	Malignant melanoma staging	Tan <i>et al.</i>	2020	Melanoma	Estratificación del melanoma
Medscape	Skin Cancer - Melanoma	Michael R. Holte	2020	Melanoma	Diagnóstico del melanoma
BINASS	From Conventional Therapies to Immunotherapy: Melanoma Treatment in Review	Kuryk <i>et al.</i>	2020	Tratamiento del melanoma	Terapia convencional contra el cáncer
Revista de Economía Médica	Cost-effectiveness of pembrolizumab for the adjuvant treatment of resected high-risk stage III melanoma in the United States	Arielle G. Bensimon, <i>et al.</i>	2019	Pembrolizumab	Revisión de la efectividad del Pembrolizumab
Elselvier	Epidemiology and Risk Factors of Melanoma	Carr <i>et al.</i>	2019	Melanoma	Revisión hacia atrás de la incidencia del melanoma
Department of Neurology, University Hospital, Heinrich-Heine-University.	Monoclonal Antibodies for Multiple Sclerosis: An Update	Jonas Graf <i>et al.</i>	2019	Anticuerpos monoclonales	Terapia antimonoclonal

PUBMED	Real-world experience with pembrolizumab in patients with advanced melanoma: A large retrospective observational study	Frank Xiaoqing Liu <i>et al.</i>	2019	Melanoma metastásico	Pembrolizumab en melanoma avanzado
PUBMED	The Dynamics of the Skin's Immune System	Nguyen <i>et al.</i>	2019	Piel	Piel como órgano inmunitario
BINASS	Melanoma	O'Neill y Scoggins	2019	Melanoma	Epidemiología y factores de riesgo del melanoma
BINASS	Epidemiology and Risk Factors of Melanoma	Carr <i>et al.</i>	2019	Melanoma	Factores de riesgo del melanoma
BINASS	Melanoma	Heistein	2019	Melanoma	Clasificación histológica, estadificación TNM y tratamiento del melanoma
BINASS	Role of Surgery for Metastatic Melanoma	Enomoto <i>et al.</i>	2019	Estadificación del melanoma metastásico	Tratamiento quirúrgico del melanoma metastásico
PUBMED	Nivolumab to pembrolizumab switch induced a durable melanoma response	Tanja Lepir <i>et al.</i>	2018	Pembrolizumab y otros tratamientos	Respuesta duradera del Pembrolizumab
PUBMED	Adverse Reactions to Biologics: Melanoma (Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab)	Hwang <i>et al.</i>	2018	Tratamiento del melanoma	Reacciones adversas de la inmunoterapia
PUBMED	Durable Complete Response After Discontinuation of Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma	Caroline Robert <i>et al.</i>	2018	Pembrolizumab en melanoma metastásico	Tratamiento del melanoma metastásico

BINASS	Metastatic Melanoma: Recent Therapeutic Progress and Future Perspectives	Malissen <i>et al.</i>	2018	Melanoma metastásico	Inmunotepia
Libro de Dermatología	Manual de Dermatología	Agustín Buendía Eisman <i>et al.</i>	2018	Piel	Estructura general de la piel
BINASS	Melanoma	Schadendo rf <i>et al.</i>	2018	Melanoma	Mecanismos y fisiopatología del melanoma
BINASS	Photodynamic Therapy for Metastatic Melanoma Treatment: A Review	Channay Naidoo <i>et al.</i>	2018	Melanoma metastásico	Definición del melanoma metastásico
BINASS	Metastatic Melanoma: Recent Therapeutic Progress and Future Perspectives	Malissen <i>et al.</i>	2018	Terapia melanoma metastásico	Inmunoterapia contra el cáncer
PUBMED	Immunothérapie : après le focus sur les voies de signalisation, l'activation d'un système	Emilie Bernichon	2017	Inmunoterapia	La era de la inmunoterapia
PUBMED	Evaluation of dosing strategy for pembrolizumab for oncology indications	Freshwater <i>et al.</i>	2017	Pembrolizumab	Dosificación para Pembrolizumab
PUBMED	Patient-reported outcomes in KEYNOTE-006, a randomised study of pembrolizumab versus ipilimumab in patients with advanced melanoma	Teresa M. Petrella <i>et al.</i>	2017	Pembrolizumab	Pembrolizumab versus Ipilimumab
PUBMED	Pembrolizumab use for the treatment of advanced melanoma	Pol Specenier	2017	Melanoma	Tratamiento del melanoma avanzado
PUBMED	Pembrolizumab Utilization and	C. Lance Cowey <i>et al.</i>	2017	Pembrolizumab	Utilización de Pembrolizumab

	Outcomes for Advanced Melanoma in US Community Oncology Practices				en melanoma avanzado
PUBMED	Final analysis of a randomised trial comparing pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory advanced melanoma	Hamid <i>et al.</i>	2017	Pembrolizumab versus quimioterapia	Tratamiento del melanoma avanzado
PUBMED	Pembrolizumab use for the treatment of advanced melanoma	Pol Specenier	2017	Pembrolizumab	Definición de Pembrolizumab
PUBMED	Current state of melanoma diagnosis and treatment	Lauren E. Davis <i>et al.</i>	2016	Melanoma metastásico	Diagnóstico y tratamiento del melanoma
Medigraphic	Breve historia del melanoma. De Hipócrates a Handley	Carlos Esteban Alonso	2016	Melanoma metastásico	Historia del melanoma.
PUBMED	Pembrolizumab: A Review in Advanced Melanoma	Emma D. Deeks	2016	Mecanismo de acción del Pembrolizumab	Farmacocinética y farmacodinamia del Pembrolizumab
Libro de Dermatología	Atlas de Dermatología Clínica	Klaus Wolff <i>et al.</i>	2014	Melanoma	Definición de melanoma cutáneo y melanoma metastásico
Libro de Histología	Texto y atlas color con biología celular y molecular	Pawlina <i>et al.</i>	2012	Piel	Definición histológica de piel
PUBMED	Therapeutic monoclonal antibodies	F. C. Breedveld	2000	Anticuerpo monoclonal	Definición de anticuerpo monoclonal
PUBMED	Pembrolizumab (Keytruda)	Kwok <i>et al.</i>	2016	Pembrolizumab	Monoterapia y estudios clínicos

Fuente: Elaboración propia, 2022.

## Fuentes de información

- a) Rev Med Chile: Revista Médica de Chile.

- b) PUBMED: Biblioteca Científica Internacional Digital, Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (MEDLINE).
- c) The New England Journal of Medicine: revista médica publicada por la Sociedad Médica de Massachusetts (Massachusetts Medical Society).
- d) El Farmacéutico Hospitales: revista para profesionales de Atención Primaria, producto de Ediciones Mayo S.A.
- e) BMC: BioMed Central editorial científica británica.
- f) Atlas de Dermatología Clínica: libro especializado en dermatología clínica.
- g) OXFORD ACADEMY JOURNALS: plataforma que contiene la colección de revistas médicas publicadas por Oxford University Press
- h) ELSEVIER: biblioteca digital, sección médica.
- i) TEPEXI: Boletín Científico de la Escuela Superior Tepeji del Río
- j) NCBI: Centro Nacional de Información Biotecnológica, Biblioteca Nacional de Medicina de EE. UU., Sección de Investigación Biomédica y Genómica.
- k) MEDSCAPE: revista digital de New York enfocada en brindar información clínica integral y recursos esenciales para los médicos y profesionales de la salud.
- l) INFECTIO: Revista Colombiana de Infectología
- m) CCSS: Caja Costarricense de Seguro Social, Revista Costarricense de Ciencias Médicas.
- n) ROCHE: Revista digital y empresa biotecnológica, pionera en la investigación del área de oncología y diagnóstico histológico del cáncer, situado en Suiza.
- o) Research Gate: plataforma con acceso a revistas científicas, con sedes en Boston y Berlín.
- p) BINASSS: Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social (BINASSS), unidad de Información científica de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS).
- q) Revista Médica de la Universidad de Costa Rica.
- r) OMS: Organización Mundial de la Salud.
- s) Ministerio de Salud de Costa Rica.
- t) ACS Journal: revista de la Sociedad Estadounidense contra el Cáncer, sección de Investigación Oncológica.
- u) CILAD: Colegio Ibero-Latinoamericano de Dermatología
- v) ESMO: Sociedad Europea de Oncología Médica
- w) Vademecum.

## **Técnica de Análisis de Datos**

Para realizar el análisis de datos que llevará a las conclusiones, se hará una comparación de los resultados que muestran los diferentes artículos o estudios, en cuanto la eficacia y ficha técnica del Pembrolizumab para el melanoma metastásico cutáneo, y las otras terapias tomadas en cuenta para dicha enfermedad.

## **Procedimientos para el logro de los objetivos**

Se llevará a cabo una revisión bibliográfica exhaustiva, con la cual se recopilarán los datos necesarios para poder llevar a cabo una comparación de los dos medicamentos en estudio y, de esta manera, poder contestar las interrogantes que plantean los objetivos, tanto el general como los específicos.

## **Limitaciones de la investigación**

A continuación, se presenta un breve recuento de cuáles fueron las limitaciones que se encontraron para realizar la investigación.

- a) Periodo muy breve para desarrollar la investigación, ya que únicamente se cuenta con un plazo de seis semanas para realizar el curso de tesis.
- b) Poca información a nivel nacional sobre el tema en estudio.
- c) Publicaciones anteriores al año 2014, que podían aportar basto material al presente trabajo investigativo, pero que se debieron omitir debido a que no cumplían con los criterios de inclusión.
- d) Múltiples publicaciones que abordaban los mismos temas.
- e) Tiempo de respuesta por parte del BINASS, pues demoraron en el envío de la información solicitada.

## CAPÍTULO IV. RESULTADOS

Como se ha hablado durante el trabajo de investigación, el melanoma es un tumor maligno de estirpe melanocítica, con alta capacidad para producir metástasis. Puede originarse en la piel, las mucosas y menos frecuentemente en los ojos, el sistema nervioso central, el mesenterio y el oído interno.

La mayoría de los casos de melanoma maligno se diagnostican en una etapa temprana, cuando la escisión quirúrgica puede ser curativa. Sin embargo, algunos pacientes son diagnosticados en estadios avanzados (metastásico o irreseccable), o desarrollan metástasis después del tratamiento inicial, teniendo una supervivencia inferior al 10%.

Para pacientes con enfermedad avanzada y que no presenten mutación del gen BRAF, las guías de práctica clínicas de referencia recomiendan para la primera línea de tratamiento sistémico, inmunoterapia con anticuerpos dirigidos contra el receptor de muerte celular programada (PD-1, su sigla del inglés *programmed cell death 1*), como Pembrolizumab o Nivolumab, o la combinación de Nivolumab con el anticuerpo dirigido al antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4, su sigla del inglés *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*) Ipilimumab.

Estos medicamentos han sido aprobados de forma acelerada por agencias reguladoras internacionales y se incorporaron a los mercados sanitarios con un alto precio, con el requerimiento de evaluar sus condiciones de accesibilidad.

### **Pembrolizumab**

De acuerdo con los estudios que fueron analizados a lo largo de la investigación, el Pembrolizumab evita la recidiva del melanoma en estadios tempranos. Las personas a las que se le extirparon tumores tendrán esta nueva opción de tratamiento para disminuir el riesgo de que la enfermedad vuelva.

Tabla 11

*Pembrolizumab.*

Nombre genérico. Nombre comercial.	Pembrolizumab. Keytruda® .
Mecanismo de acción	Anticuerpo monoclonal antineoplásico que potencia la respuesta de las células T, a través del bloqueo de la unión de PD-1 a los ligandos PD-L1 y PD-L2.
Indicación aprobada	Tratamiento en monoterapia del melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.
Posología recomendada	2 mg/kg cada 3 semanas.
Vía de administración	Vía intravenosa.
Presentación	Vial 50 mg, concentrado para solución y perfusión.

*Fuente:* Instituto Nacional del Cáncer, 02 de diciembre, 2021.

Según el Instituto Nacional del Cáncer (2021), en un estudio clínico grande, fue menos probable que el cáncer recidivara en los pacientes que recibieron el medicamento de inmunoterapia Pembrolizumab (Keytruda) después de la cirugía durante los 14 meses posteriores, que en quienes no recibieron tratamiento después de la cirugía. El tratamiento posoperatorio o adyuvante con Pembrolizumab también disminuyó el riesgo de que el melanoma recidivara en otras partes del cuerpo, que es una preocupación significativa con este tipo de cáncer de piel.

En el estudio KEYNOTE-716, se probó un medicamento de inmunoterapia en pacientes con melanoma en estadio temprano después de la cirugía para extirpar el tumor original.

Casi 1000 pacientes en el estudio clínico, llamado KEYNOTE-716, tenían melanoma que se había clasificado en estadio IIB o estadio IIC. En las personas con melanoma en estadio IIB o IIC, que también se llama melanoma en estadio II de riesgo alto, la enfermedad penetró la piel, pero no se diseminó a otra parte del cuerpo.

Los datos indican que el Pembrolizumab adyuvante es una opción de tratamiento eficaz con un perfil de riesgo-beneficio favorable para pacientes con melanoma en estadio II de riesgo alto.

Algunos argumentos a favor del Pembrolizumab son que se dice que es uno de varios medicamentos de inmunoterapia que se llaman inhibidores de puntos de control inmunitario. El medicamento funciona al evitar que la PD-1, una proteína de las células inmunitarias, se una a la PD-L1, una proteína de las células cancerosas. Al impedir esta unión, el tratamiento restaura la capacidad del sistema inmunitario de reconocer y destruir las células tumorales.

En un estudio anterior, los investigadores comprobaron que, en comparación con quienes recibieron placebo, las personas con melanoma en estadio III más avanzado que recibieron tratamiento con Pembrolizumab después de la cirugía, vivieron más tiempo sin recidiva o metástasis en otras partes del cuerpo. En 2019, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprobó el Pembrolizumab como tratamiento adyuvante para las personas con melanoma en estadio III (Instituto Nacional del Cáncer, 2021).

Sin embargo, el riesgo de que el cáncer regrese después de la cirugía en personas con melanoma en estadio IIB o IIC es el mismo que el riesgo de la enfermedad en estadio IIIA o IIIB. Pero no hay tratamientos comprobados para evitar la recidiva de la enfermedad en estadio II de riesgo alto. En estudios anteriores se comprobó que un medicamento llamado interferón alfa disminuye un poco el riesgo de recidiva, pero como tiene un beneficio limitado y efectos secundarios considerables, ya no se incluye en las recomendaciones médicas profesionales. En la actualidad, no se ofrece ningún tratamiento después de la cirugía a las personas con melanoma en estadio II de riesgo alto.

Después de una mediana de 14,4 meses, el 11,1% de los pacientes en el grupo que recibió Pembrolizumab presentaron recidiva del cáncer, en comparación con el 16,8% de quienes recibieron el placebo. Además, en los pacientes tratados con Pembrolizumab, fue mucho menos probable que el cáncer volviera en la piel o en los ganglios linfáticos cercanos (recidiva local o regional) o en sitios más alejados (recidiva a distancia).

Tabla 12

*Pembrolizumab vs placebo.*

<b>Grupo de tratamiento</b>	<b>Recidiva general</b>	<b>Recidiva local o regional</b>	<b>Recidiva a distancia</b>
<b>Pembrolizumab</b>	11,1 %	6,4 %	4,7 %
<b>Placebo</b>	16,8 %	8,4 %	7,8 %

*Fuente:* Instituto Nacional del Cáncer, 02 de diciembre, 2021.

En el estudio se explicó que muchos de los casos de recidiva del melanoma en realidad son recidivas a distancia en el hígado, los pulmones, etc., y que, por lo tanto, es de especial importancia que el tratamiento con Pembrolizumab llevó a menos recidivas distantes. Lo que se está evitando es que las personas presenten como tal cáncer metastásico.

Más de la tercera parte de los pacientes tratados con Pembrolizumab tuvieron efectos secundarios leves, como:

- Hipotiroidismo
- Hipertiroidismo
- Diarrea
- Náuseas
- Cansancio
- Erupción cutánea

En las personas del grupo que recibió Pembrolizumab, el 18,6% tuvieron problemas tiroideos graves que necesitaron la recepción de complementos hormonales.

El Instituto Nacional del Cáncer (2021) menciona al doctor Richard W. Joseph, oncólogo en la Mayo Clinic de Jacksonville (Florida), quien no participó en el estudio, el cual recalcó que la verdadera prueba será la supervivencia general de los pacientes. “Cuándo se demuestre [con los datos] que la supervivencia general tuvo un aumento significativo, sin duda se favorecerá el uso del medicamento y se recetará de forma más amplia”.

En este momento, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) está haciendo un examen prioritario del uso del Pembrolizumab como terapia adyuvante para personas con melanoma en estadio IIB o IIC. Si el medicamento se aprueba para este uso, los médicos deberán hablar con los pacientes que tienen melanoma en estadio II sobre los posibles riesgos y beneficios de recibir Pembrolizumab después de la cirugía. Aún se necesitan estudios para identificar las maneras de distinguir a los pacientes con melanoma en estadio II de alto riesgo que responden al Pembrolizumab, quizás mediante el uso de biomarcadores sanguíneos y tumorales. También se necesitan más estudios para saber durante cuánto tiempo los pacientes deben recibir Pembrolizumab, ya que el estudio que se realizó fue durante un año (Instituto Nacional del Cáncer, 2021).

Durante el estudio se adaptó a ese periodo debido a que los pacientes en estudios sobre terapias adyuvantes por lo general reciben ese tratamiento por un año, pero se ha visto que hay ciertos pacientes que presentan efectos secundarios graves con algunas de las últimas dosis, por ejemplo, la diabetes tipo 1, que es uno de los efectos secundarios más devastadores de la inmunoterapia.

Sin embargo, el simple hecho de tener otra opción de tratamiento para estos pacientes les ayudará, porque la morbilidad psicológica, al explicarle a los pacientes que el riesgo de recidiva y metástasis existe, es algo con lo que ellos tienen que cargar, por lo que es muy importante que existan opciones.

En otro ensayo realizado aleatorizado con enmascaramiento doble multinacional (MK-3475-054/KEYNOTE-054 [NCT02362594]), los pacientes de melanoma en estadios IIIA, IIIB o IIIC sometidos a resección completa se asignaron al azar (1:1) a recibir Pembrolizumab o un placebo. El criterio principal de valoración fue la SSR, definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la fecha de la primera recidiva o la muerte por cualquier causa. Cuando se documentó una recidiva, los pacientes podían cambiar de grupo o repetir el tratamiento con Pembrolizumab. El Pembrolizumab se administró en una infusión intravenosa de 200 mg cada tres semanas hasta completar 18 dosis (cerca de un año) (Instituto Nacional del Cáncer, 2021).

Se asignó al azar a 1019 pacientes: 514 a Pembrolizumab y 505 a placebo. Se equilibraron las características iniciales. Cerca de 40% de los pacientes tenían melanoma primario ulcerado; 66%, compromiso ganglionar macroscópico; 84%, expresaban PD-L1 (puntaje de melanoma >2 mediante un ensayo de anticuerpos 22C3); y 44% albergaban mutaciones en *BRAF* (Instituto Nacional del Cáncer, 2021).

Según el Instituto Nacional del Cáncer (2021), El EORTC *Independent Data Monitoring Committee* revisó los resultados desenmascarados en un análisis interino modificado cuando se presentaron 351 episodios (recidivas o muertes). En ese momento, se observaron efectos del tratamiento y el análisis interino de la SSR pasó a ser el análisis final.

En el análisis interino modificado con una mediana de seguimiento de 15 meses, la tasa de SSR a 12 meses fue de 75,4% (IC 95%, 71,3–78,9%) en el grupo de Pembrolizumab versus 61,0% (IC 95%, 56,5–65,1%) en el grupo de placebo.

En una actualización del criterio principal de valoración de la SSR con una mediana de seguimiento de 3,5 años, se observó una SSR de 59,8% (IC 95%, 55,3–64,1%) en el grupo de Pembrolizumab versus 41,4% (IC 95%, 39,2–48,8%) en el grupo de placebo (CRI, 0,59; IC 95%, 0,49–0,73).

El efecto del Pembrolizumab se mantuvo con independencia de la expresión positiva o negativa de PD-L1 o de la mutación en *BRAF*.

Alrededor de 14% de los pacientes suspendieron el Pembrolizumab debido a un EA. Se consideró que los EA de grados 3, 4 o 5 se relacionaron con el Pembrolizumab en 15% de los pacientes. Hubo una muerte relacionada con el tratamiento (miositis).

### **Ipilimumab**

Según el Instituto Nacional del Cáncer (2021), el Ipilimumab fue el primer inhibidor de puntos de control que la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó como terapia adyuvante. Se demostró que este medicamento mejoró la supervivencia general (SG) en dosis de 10 mg/kg (ipi10) cuando se comparó con un placebo en el estudio (EORTC 18071 [NCT00636168]). Sin embargo, la dosis de ipi10 produjo una toxicidad significativa. En el estudio “North American Intergroup Trial E1609 (NCT01274338)”, diseñado con tres grupos de tratamiento, se comparó la dosis de ipi10 con una dosis más baja de Ipilimumab de 3 mg/kg (ipi3) (aprobada para el melanoma metastásico), y con el uso de dosis altas de interferón. La dosis de ipi3 produjo mejora significativa de la SG, mientras que la dosis de ipi10 no produjo cambios. Estos datos invalidan el uso de dosis altas de interferón como tratamiento adyuvante para el melanoma.

En ensayos aleatorizados grandes del uso de nuevos inhibidores de puntos de control (Nivolumab y Pembrolizumab) y de la combinación de estos con inhibidores de la transducción de señales (Dabrafenib y Trametinib), se demostró un efecto clínico significativo en la supervivencia sin recidiva (SSR). En el ensayo “CheckMate 238 (NCT02388906)” se comparó el uso de Nivolumab y el uso de la dosis de ipi10, y se encontró que el Nivolumab fue superior en términos de la SSR, y su perfil de inocuidad fue más tolerable (Instituto Nacional del Cáncer, 2021).

El Pembrolizumab fue superior al placebo en cuanto a la SSR, y los datos de la SG todavía no son definitivos en el ensayo “MK-3475-054/KEYNOTE-054 (NCT02362594)”. Se han observado beneficios de la inmunoterapia con Ipilimumab, Nivolumab y Pembrolizumab con independencia de la expresión del ligando de la proteína de muerte programada 1 (PD-L1) o la presencia de mutaciones en *BRAF* (Instituto Nacional del Cáncer, 2021).

La participación en ensayos clínicos destinados a identificar tratamientos que prolonguen aún más la SSR y la SG con menos efectos tóxicos y programas de tratamientos más cortos, es una opción importante para todos los pacientes.

Según el Instituto Nacional del Cáncer (2021), en el ensayo sin enmascaramiento de tres grupos del “North American Intergroup Trial E1609 (NCT01274338)” se comparó el uso de dos dosis diferentes de Ipilimumab con dosis altas de interferón como terapia adyuvante para los pacientes con melanoma de riesgo alto. Un grupo de 1670 pacientes con enfermedad reseçada (estadios IIIB, IIIC, M1a o M1b según las definiciones del *American Joint Committee on Cancer*, 7ª edición) se asignaron al azar (1:1:1) a recibir Ipilimumab 3 mg/kg (ipi3) o Ipilimumab 10 mg/kg (ipi10) cada tres semanas por 4 dosis (inducción), seguido por la administración de la misma dosis cada 12 semanas durante 4 dosis más (mantenimiento), o dosis altas de interferón 20 millones de unidades/m<sup>2</sup> al día, cinco días por semana durante cuatro semanas (inducción), seguida de la administración de 10 millones de unidades/m<sup>2</sup> al día por vía subcutánea en días alternos, tres días de cada semana durante 48 semanas (mantenimiento).

El ensayo se diseñó con dos criterios de valoración coprimarios, la SSR y la SG, y un análisis jerárquico para evaluar la dosis de ipi3 versus las dosis altas de interferón seguida de la dosis de ipi10 versus dosis altas de interferón. El tiempo transcurrido hasta el primer episodio fue más largo que lo previsto y el diseño se modificó para hacer el análisis final en la fecha límite para los datos según una mediana de seguimiento de 57,4 meses (intervalo, 0,03–86,6 meses).

La dosis de ipi3 mejoró significativamente la SG en comparación con las dosis altas de interferón, pero no la SSR. La dosis de ipi10 no mejoró de manera significativa la SG ni la SSR en comparación con las dosis altas de interferón

Se usaron tratamientos de rescate en 69,7% de los pacientes después de la dosis de ipi3, en 51,6% de los pacientes después de la dosis de ipi10, y en 86,2% de los pacientes después las dosis altas de interferón.

La toxicidad con la dosis de ipi3 fue más baja que para la dosis de ipi10; sin embargo, en ambos grupos se presentaron discontinuaciones relacionadas con el tratamiento y muertes.

Las discontinuaciones relacionadas con el tratamiento fueron de 34,9% en el grupo de ipi3 y de 54,1% en el grupo de ipi10.

Se presentaron tres muertes posiblemente relacionadas con el tratamiento en el grupo de ipi3, cinco en el grupo de ipi10 y dos en el grupo de dosis altas de interferón.

En el estudio se concluyó que los datos probatorios invalidan el uso de las dosis altas de interferón como tratamiento adyuvante para pacientes con melanoma de riesgo alto. Además, los datos de SG son mejores para la dosis de ipi3 en comparación con la dosis de ipi10 y las dosis altas de interferón. La función de Ipilimumab como monoterapia adyuvante no está clara porque en el CheckMate 238 se demostró que Nivolumab fue superior a la dosis de ipi10 para mejorar la SSR, y los datos de SG todavía no están listos.

### **Nivolumab**

Datos probatorios (Nivolumab): según el Instituto Nacional del Cáncer (2021), en un ensayo aleatorizado con enmascaramiento doble multinacional (CheckMate 238 [NCT02388906]), los pacientes de melanoma en estadios IIIB, IIIC o IV sometidos a resección completa se asignaron al azar (1:1) para recibir Nivolumab o Ipilimumab. El criterio principal de valoración fue la SSR y se definió como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la fecha de la primera recidiva, la presentación de un melanoma primario nuevo o la muerte por cualquier causa. Se excluyeron los pacientes que se sometieron a resección más de 12 semanas antes de la aleatorización, tenían una enfermedad autoinmunitaria, usaban glucocorticoides sistémicos, recibieron antes tratamiento sistémico para melanoma y que obtuvieron un puntaje superior a 1 en el estado funcional (EF) según el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). El Nivolumab se administró en dosis de 3 mg/kg intravenosos cada 2 semanas, y el Ipilimumab se administró en dosis de 10 mg/kg cada 3 semanas durante 4 dosis y, luego, cada 3 meses durante un máximo de 1 año o hasta la recidiva de la enfermedad, junto con el placebo correspondiente.

Se asignó al azar a 906 pacientes: 453 pacientes a Nivolumab y 453 pacientes a Ipilimumab. Se equilibraron las características iniciales. Cerca de 81% de los pacientes tenían enfermedad en estadio III; 32%, un melanoma primario ulcerado; 48%, enfermedad ganglionar macroscópica; 62%, menos de 5% de expresión de PD-L1; y 42% albergaban mutaciones en BRAF (Instituto Nacional del Cáncer, 2021).

El *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Independent Data Monitoring Committee* interrumpió el estudio en el momento del análisis interino especificado en el protocolo, cuando se completó un seguimiento de por lo menos 18 meses para cada paciente, momento en el que se presentaron 360 episodios de SSR. Ningún grupo de tratamiento alcanzó la mediana de SSR. A los 12 meses, la tasa de SSR de los pacientes tratados

con Nivolumab fue de 70,5% (intervalo de confianza [IC] 95%, 66,1–74,0%) versus 60,8% (IC 95%, 56,0–65,2%) para los pacientes tratados con Ipilimumab. Se notificaron recidivas o muertes en 34% (154 de 453) de los pacientes tratados con Nivolumab versus 45,5% (206 de 453) de los pacientes tratados con Ipilimumab. El análisis de subgrupos favoreció al Nivolumab, con independencia de la expresión de PD-L1 o de una mutación V600 en BRAF (Instituto Nacional del Cáncer, 2021).

En los pacientes tratados con Nivolumab, se presentaron menos efectos adversos (EA), incluso efectos graves de grados 3 a 4, y muertes. Se suspendió la administración de Nivolumab en 9,7% de los pacientes y la administración de Ipilimumab en 42,6% de los pacientes debido a EA. Se notificaron dos muertes relacionadas con el tratamiento en los pacientes del grupo tratado con Ipilimumab (aplasia medular y colitis) y no se notificaron muertes entre los pacientes tratados con Nivolumab. El perfil de EA fue como el de los efectos tóxicos de los inhibidores de puntos de control observados en el entorno metastásico; los efectos inmunitarios más frecuentes se presentaron en el sistema gastrointestinal, el sistema hepático y la piel. Los EA de grados 3 o 4 se presentaron en 14% de los pacientes tratados con Nivolumab y en 46% de los pacientes tratados con Ipilimumab.

En un análisis actualizado, después de un periodo de seguimiento mínimo de 4 años, se observó una SSR de 51,7% (IC 95%, 46,8–56,3%) en los pacientes que recibieron Nivolumab versus 41,2% (IC 95%, 36,4–45,9%) en los pacientes que recibieron Ipilimumab. La mediana de SG no se alcanzó en ningún grupo.

### **Pembrolizumab versus Quimioterapia**

Hamid *et al.* (2017) realizaron el estudio “KEYNOTE-002 (NCT01704287)” de fase II internacional, aleatorizado y controlado que comparó la eficacia y seguridad de dos dosis de Pembrolizumab con la quimioterapia elegida por el investigador en pacientes con melanoma avanzado resistente al tratamiento con Ipilimumab. Los pacientes fueron elegidos al azar 1: 1: 1 a Pembrolizumab 2 mg/kg o Pembrolizumab 10 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas o quimioterapia carboplatino más Paclitaxel, Dacarbazina, Paclitaxel solo o Temozolomida oral.

Desde el 30 de noviembre de 2012 al 13 de noviembre de 2013, 540 pacientes fueron aleatorizados a Pembrolizumab 2 mg/kg cada 3 semanas, 10 mg/kg o quimioterapia y la mayoría de los pacientes tenían dos o más líneas de tratamiento previas y metástasis viscerales.

En los datos corte del 16 de noviembre de 2015, la duración media del seguimiento fue de 28 meses, y el tratamiento estaba en curso para 17 (9%) pacientes con Pembrolizumab 2 mg/kg y 31 (17%) con Pembrolizumab 10 mg/kg. Ningún paciente estaba recibiendo quimioterapia (Hamid *et al.*, 2017).

98 de 179 (55%) pacientes en el grupo de quimioterapia cambiaron a Pembrolizumab. La mediana de la duración del seguimiento de estos pacientes fue de 28,1 meses. Incluyendo la población cruzada, 80 (44%) pacientes interrumpieron el tratamiento con Pembrolizumab 2 mg/kg, 54 (30%) interrumpieron el tratamiento con Pembrolizumab 10 mg/kg, y 57 (32%) interrumpieron el tratamiento con Pembrolizumab quimioterapia, incluidos 34 (6%) que recibieron reinducción de Ipilimumab, 50 (9%) que fueron tratados nuevamente con inhibidores de BRAF / MEK y 61 (11%) pacientes que recibieron quimioterapia (Hamid *et al.*, 2017).

En el análisis final, 368 pacientes habían fallecido. La supervivencia mejoró con Pembrolizumab 2 mg/kg con intervalo de confianza el 95% y 10 mg/kg con IC del 95% versus quimioterapia, aunque el umbral pre especificado para la significancia no se alcanzó 0,01 para un solo brazo de Pembrolizumab sobre quimioterapia. No hubo diferencias en la SG entre las dosis de Pembrolizumab (Hamid *et al.*, 2017).

La mediana de SG fue de 13,4 meses y 14,7 meses con Pembrolizumab 2 mg/kg y 10 mg/kg, respectivamente, frente a 11,0 meses con quimioterapia.

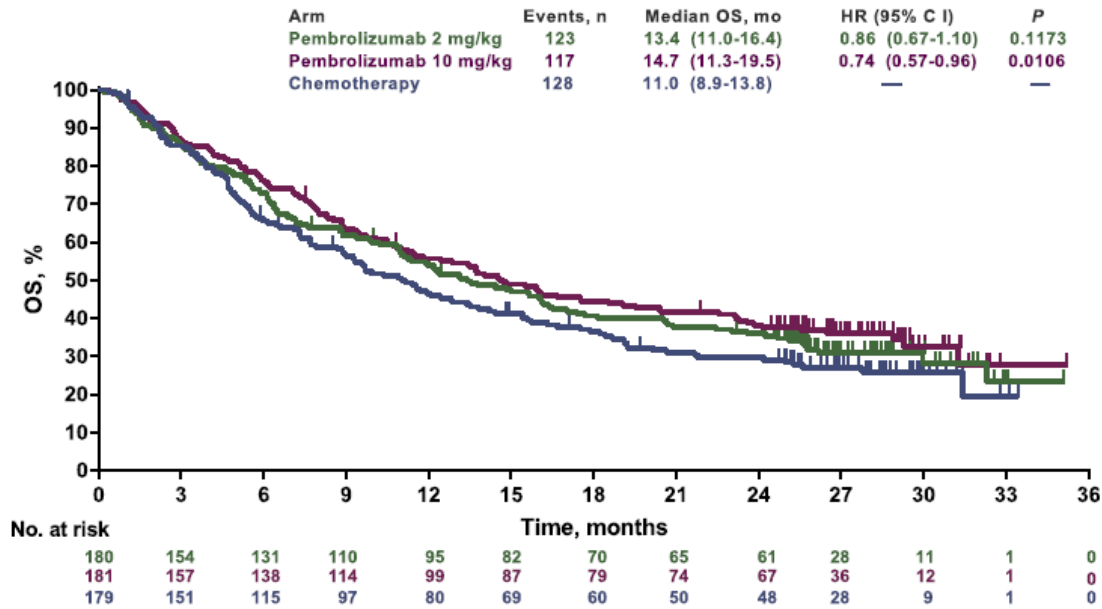


Figura 13.

Fuente: Hamid *et al.*, 2017.

Las tasas de SG a dos años fueron del 36%, 38% y 30% con Pembrolizumab 2 mg/kg, 10 mg/kg y quimioterapia, respectivamente.

La SG fue consistente en todos los subgrupos especificados por el protocolo, incluidos aquellos con 0 o 2 terapias previas, metástasis viscerales e independientemente de la expresión de PD-L1. Con un total de 466 eventos de SLP (RECIST, versión 1.1, IRC) en el análisis final, la SLP mejoró con Pembrolizumab 2 mg/kg y 10 mg/kg versus quimioterapia, lo que confirma el beneficio de SLP informado en el segundo análisis intermedio. La SLP estimada a 2 años fue del 16% y 22% con Pembrolizumab 2 mg/kg y 10 mg/kg, respectivamente, frente al 0,6% con quimioterapia (Hamid *et al.*, 2017).

Según Hamid *et al.* (2017), en el estudio “ORR (RECIST, versión 1.1, por IRC)”, fue del 22% y 28% en 40 y 50 pacientes que recibieron 2 mg/kg y 10 mg/kg de Pembrolizumab, respectivamente, frente al 4% en ocho pacientes que recibieron quimioterapia ( $p < 0,0001$  para ambas dosis de Pembrolizumab versus quimioterapia). No hubo diferencia entre las dosis de Pembrolizumab. Con una mediana de seguimiento de 28 meses, 20 (50%) de 40 respondedores a Pembrolizumab 2 mg/kg, 29 (58%) de 50 respondedores a Pembrolizumab 10 mg/kg y uno (13%) de ocho respondedores a quimioterapia fueron vivo y libre de progresión, sin terapia contra el cáncer posterior. La mediana de DOR fue de 22,8 meses con Pembrolizumab 2 mg/kg y no se

alcanzó con Pembrolizumab 10 mg/kg, frente a 6,8 meses para quimioterapia. En el análisis, ocho pacientes que recibieron Pembrolizumab tuvieron una duración de respuesta superior a 2 años.

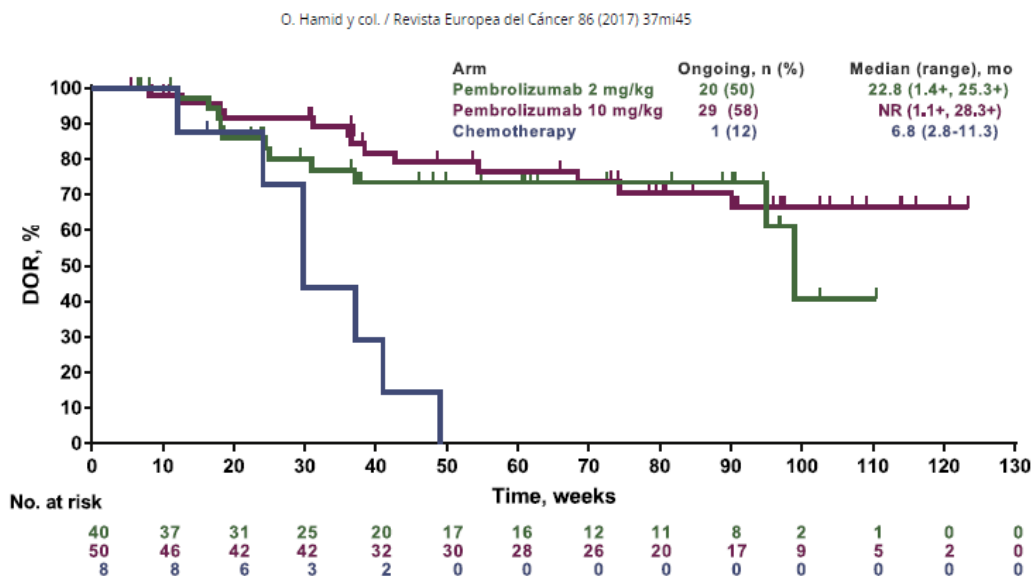


Figura 14.

Fuente: Hamid *et al.*, 2017.

Hamid *et al.* (2017) refieren que, de los 540 pacientes inscritos, 528 recibieron 1 dosis del tratamiento del estudio y se evaluó su seguridad. La mediana de tiempo en tratamiento fue de 112,5 días y 145,0 días pacientes que recibieron Pembrolizumab 2 mg/kg y 10 mg/kg, respectivamente, versus 62,0 días para quimioterapia. La incidencia de eventos adversos (EA) relacionados con el tratamiento de cualquier grado fue similar entre los grupos y se produjo en 125 (70%) de 178 pacientes, 136 (76%) de 179 y 138 (81%) de 171 pacientes tratados con Pembrolizumab 2 mg/kg, 10 mg/kg y quimioterapia, respectivamente. Grado III relacionado con el tratamiento y IV fueron más altos con quimioterapia (45 [26%] de 171 pacientes), versus 24 (13%) de 178 pacientes con Pembrolizumab 2 mg/kg y 29 (16%) de 179 pacientes con Pembrolizumab 10 mg/kg (Tabla 2).

Eventos adversos relacionados con el tratamiento con una incidencia del 5% en cualquier grupo de tratamiento.<sup>a</sup>

Resumen	Pembrolizumab 2 mg / kg nZ 178			Pembrolizumab 10 mg / kg nZ 179			Quimioterapia mZ 171		
	Grado ImiIII	Grado IIIImiIV	Grado V	Grado ImiII	Grado IIIImiIV	Grado V	Grado ImiIII	Grado IIIImiIV	Grado V
Alguna	101 (56,7)	24 (13,5)	0	106 (59,2)	29 (16,2)	1 (<1)	93 (54,3)	45 (26,3)	0
Condujo a la discontinuación	2 (1,1)	6 (3,3)	0	4 (2,2)	11 (6,1)	0	5 (2,9)	4 (2,3)	0
Observado en el 5% de los pacientes en cualquier grupo de tratamiento									
Fatiga	42 (23,5)	2 (1,1)	0	55 (30,7)	2 (1,1)	0	53 (30,9)	8 (4,6)	0
Prurito	39 (21,9)	0	0	45 (25,1)	0	0	6 (3,5)	0	0
Náusea	11 (6,2)	0	0	17 (9,5)	1 (<1)	0	55 (32,2)	4 (2,3)	0
Disminución del apetito	11 (6,2)	0	0	15 (8,3)	0	0	26 (15,2)	0	0
Anemia	5 (2,8)	1 (<1)	0	7 (3,9)	0	0	26 (15,2)	9 (5,3)	0
Diarrea	18 (10,1)	0	0	18 (10,0)	4 (2,2)	0	11 (6,5)	3 (1,8)	0
erupción	23 (12,9)	0	0	23 (12,8)	0	0	8 (4,7)	0	0
Alopecia	6 (3,4)	0	0	1 (<1)	0	0	36 (21,1)	0	0
Vómitos	3 (1,7)	1 (<1)	0	10 (5,6)	1 (<1)	0	22 (12,8)	4 (2,3)	0
Artralgia	14 (7,9)	1 (<1)	0	13 (7,2)	1 (<1)	0	8 (4,6)	1 (<1)	0
Estreñimiento	5 (2,8)	0	0	10 (5,6)	0	0	14 (8,2)	0	0
Mialgia	8 (4,5)	2 (1,1)	0	6 (3,4)	0	0	9 (5,2)	1 (<1)	0
Astenia	6 (3,3)	1 (<1)	0	8 (4,4)	1 (<1)	0	9 (5,2)	1 (<1)	0
Hipotiroidismo	14 (7,9)	0	0	13 (7,2)	0	0	0	0	0
Vitiligo	13 (7,3)	0	0	14 (7,8)	0	0	2 (1,2)	0	0
Piel seca	12 (6,7)	0	0	11 (6,1)	0	0	3 (1,8)	0	0
Trombocitopenia	2 (1,1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	12 (7,0)	4 (2,3)	0
Neutropenia	1 (<1)	0	0	0	0	0	9 (5,3)	6 (3,5)	0
Neuropatía periférica	2 (1,1)	0	0	1 (<1)	0	0	12 (6,0)	2 (1,1)	0
Erupción maculopapular	6 (3,3)	1 (<1)	0	12 (6,7)	1 (<1)	0	0	0	0
Leucopenia	0	0	0	1 (<1)	0	0	8 (4,7)	7 (4,0)	0
Parestesia	1 (<1)	0	0	2 (1,2)	0	0	10 (5,8)	0	0
El recuento de plaquetas disminuyó 0		0	0	1 (<1)	0	0	7 (4,1)	5 (3,0)	0

<sup>a</sup>Todos los pacientes tratados.

Figura 15.

Fuente: Hamid *et al.*, 2017.

Hamid *et al.* (2017) refieren que los perfiles de EA de las dosis de Pembrolizumab fueron similares y consistentes con informes anteriores. Con un grado IIIImiEA, relacionado con el tratamiento intravenoso, con una incidencia del 1% hubo diarrea, fatiga en 1,1% y pacientes con vómitos en un 1%, para las dosis combinadas de Pembrolizumab; anemia 5,3%, fatiga 4,7%, leucopenia 4,1%, neutropenia 3,5%, trombocitopenia, náuseas y vómitos en 2,3% y neuropatía periférica 1,2% para quimioterapia.

Una muerte relacionada con el tratamiento atribuido a un deterioro general de la salud física precipitado por diarrea de grado III y neumonía de grado III ocurrió en un paciente de 85 años tratado con Pembrolizumab 10 mg/kg. La interrupción permanente del tratamiento debido a EA relacionados con el tratamiento se produjo en ocho (4%) pacientes que recibieron Pembrolizumab 2 mg/kg, 15 (8%) que recibieron Pembrolizumab 10 mg/kg y nueve (5%) que recibieron quimioterapia.

Se produjeron acontecimientos adversos de naturaleza inmunitaria, independientemente de la atribución al tratamiento por parte del investigador, en 32 (18%) pacientes tratados con

Pembrolizumab 2 mg/kg, 38 (21%) tratados con Pembrolizumab 10 mg/kg y tres (2%) pacientes tratados con quimioterapia. Los EA inmunomediados más comunes fueron el hipotiroidismo en 16 (9%) y 15 (8%) en pacientes tratados con Pembrolizumab 2 mg/kg y 10 mg/kg, respectivamente; hipertiroidismo en siete (4%) y dos (1%), respectivamente; y neumonitis en cuatro (2% [un evento de grado III]) y cinco (3% [tres eventos de grado III]), respectivamente. Los EA de grado III relacionados con el tratamiento inmunomediados fueron 2% y 6% para Pembrolizumab 2 mg/kg y 10 mg/kg, respectivamente (Hamid *et al.*, 2017).

Ningún paciente experimentó eventos de grado IV o V. Los EA inmunomediados generalmente se manejaron mediante la suspensión del tratamiento, la atención de apoyo o la terapia con corticoesteroides. Se produjeron interrupciones debido a EA inmunomediados en el 2% y el 6% de los pacientes tratados con Pembrolizumab 2 mg/kg y 10 mg/kg, respectivamente (Hamid *et al.*, 2017).

Hamid *et al.* (2017) refieren que el tratamiento previo con bloqueo de CTLA-4 y quimioterapia puede afectar el microambiente del tumor y afectar la respuesta a los antiinflamatorios. Esto es sugerido por la TRO más baja para Nivolumab en pacientes con progresión después de Ipilimumab en el estudio “CheckMate 037” (32%) en comparación con la TRO en pacientes sin tratamiento previo (40%) que recibieron Nivolumab. De manera similar, en un análisis combinado de KEYNOTE-001, la TRO fue del 29% en pacientes con melanoma refractario a Ipilimumab frente al 39% en los pacientes sin tratamiento previo. También se observaron diferencias en las tasas de SG a 1 y 2 años entre pacientes que eran refractarios a Ipilimumab (63% y 46%) frente a pacientes sin tratamiento previo (71% y 53%). En un seguimiento a más largo plazo de “CheckMate 037”, aunque la TRO (27% versus 10%) y la DOR (31,9 meses versus 12,8 meses) permanecieron más altas con Nivolumab versus quimioterapia, la mediana de SG no mejoró significativamente (15,7 meses versus 14,4 meses) y no hubo mejoría en la mediana de la SLP (3,1 meses versus 3,7 meses). En el momento del inicio de KEYNOTE-002, el Ipilimumab se encontraba entre los estándares de atención como terapia de primera línea para el melanoma avanzado. Como actualmente el estándar clínico es el inhibidor de PD-1 en primera línea, pocos pacientes pueden ser tratados de esta forma secuencial. Sin embargo, los datos actuales apoyan el uso de Pembrolizumab sobre la quimioterapia para los pacientes en los que ha fallado el Ipilimumab. Para los pacientes no tratados con inhibidor de PD-1, estos datos indican el beneficio de Pembrolizumab sobre la quimioterapia como terapia de próxima línea.

La seguridad general de Pembrolizumab fue tolerable en comparación con la quimioterapia, con EA controlables relacionados con el sistema inmunológico. La incidencia de EA relacionados con el tratamiento fue similar a la observada en el segundo análisis intermedio, con menos grado III/IV versus quimioterapia, a pesar de una exposición al tratamiento casi dos veces más prolongada. Las tasas de EA inmunomediados fueron similares a las informadas en el segundo análisis intermedio. La mayoría eran de grado III y manejable con cuidados de apoyo, terapia inmunosupresora o interrupción del tratamiento. No se informaron nuevas toxicidades inmunitarias (Hamid *et al.*, 2017).

En resumen, estos datos muestran que el tratamiento con Pembrolizumab mejoró la SG en comparación con la quimioterapia en pacientes con melanoma refractario a Ipilimumab muy pretratado, pero esto no alcanzó significación estadística. El beneficio significativo de la SSP, la respuesta duradera y la tasa más baja de EA relacionados con el tratamiento de alto grado respaldan el beneficio de la terapia con PD-1 en esta población de pacientes y Pembrolizumab como tratamiento estándar para el melanoma avanzado.

## CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### Conclusiones

Después de realizar un análisis detallado de la literatura consultada sobre la fisiopatología, etiología y epidemiología del melanoma cutáneo, se concluye que la transformación maligna de los melanocitos en melanoma metastásico es el resultado de desencadenantes tanto exógenos como endógenos, tomando en cuenta también los factores intrínsecos del tumor y la inmunidad de cada paciente. Se mencionó que el melanoma cutáneo es el cáncer más mortal, las tasas se encuentran en aumento cada año, así como las tasas de incidencia y mortalidad, poniendo en riesgo la salud de los pacientes adultos jóvenes y adultos mayores, con sus respectivos picos de edad.

En cuanto a los tratamientos más efectivos para el melanoma metastásico, hasta la fecha son los inhibidores de puntos de control inmunológico, el primero de los cuales fue aprobado para uso clínico en 2011. El primer medicamento que se descubrió contra los puntos de control inmunológico fue el Ipilumab, que fue aprobado como primera línea del melanoma metastásico. Existen otros dos medicamentos anti-PD-1, el Pembrolizumab y Nivolumab, ambos con indicaciones para el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico, particularmente por los ensayos clínicos realizados y por la mejora en cuanto a la supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia global (SG) y tasas de respuesta global (ORR). El Ipilumab ha sido aceptado por la FDA en el 2014 como el primer anticuerpo monoclonal anti-PD-1 en el tratamiento de primera línea para el melanoma metastásico.

Adicionalmente, se demostró el beneficio de la terapia antimonoclonal Pembrolizumab, que posee una respuesta prolongada después de interrumpir el tratamiento en pacientes con melanoma metastásico, demostrando que el paciente tendría una supervivencia libre de la patología de 24 meses.

Se describió el método diagnóstico para los pacientes con sospecha de melanoma cutáneo. Es de suma importancia el diagnóstico temprano para mejorar la esperanza de vida. La inspección visual es fundamental para el diagnóstico y para realizar diagnósticos diferenciales de otras lesiones cutáneas. Después del análisis detallado de la literatura, se menciona que la Sociedad Estadounidense del Cáncer desarrolló los ABCDE para que sean utilizados como una herramienta que guíe para los primeros signos de alarma del melanoma.

Se debe sospechar un melanoma en cualquier lesión de la piel que sea asimétrica, tenga un borde irregular, de color oscuro, tenga más de 6 mm de diámetro o esté elevada. Además, para realizar un diagnóstico completo se realiza biopsia, dermatoscopia, y una vez que se tenga un diagnóstico, se realiza un examen palpatorio y ecográfico. En evidencia de metástasis se realizan imágenes radiográficas, para descartar que haya presencia de metástasis a distancia.

Se describió que el Pembrolizumab fue el fármaco que se aceptó por primera vez por la FDA, siendo este un medicamento que bloquea la ruta de muerte celular programada 1 (PD1), así evita la proliferación celular descontrolada. Sin embargo, el Pembrolizumab se asocia a reacciones adversas relacionadas con el sistema inmune, algunas de ellas se enumeran a continuación:

1. Diarrea
2. Náuseas
3. Prurito
4. Erupción
5. Artralgia
6. Fatiga
7. Cefalea
8. Diabetes mellitus tipo 1
9. Diverticulitis
10. Neumonía
11. Conjuntivitis
12. Infección del tracto urinario
13. Herpes oral
14. Nasofaringitis
15. Foliculitis
16. Apetito disminuido
17. Deshidratación
18. Anemia

Se comparó la eficacia y seguridad del Pembrolizumab con la quimioterapia. Se concluye que la respuesta al Pembrolizumab sigue siendo más duradera y sin progresión de la enfermedad por 24 meses. La seguridad general de Pembrolizumab fue tolerable en comparación con la

quimioterapia, con efectos adversos relacionados al sistema inmune que se lograron controlar; sin embargo, la tasa de efectos adversos es similar entre la observada en los estudios y la quimioterapia.

Los datos brindados por los ensayos estudiados en esta investigación muestran que el Pembrolizumab aumenta la supervivencia global, comparándola con la quimioterapia, la respuesta duradera y las tasas más bajas de efectos adversos. Estos datos respaldan el beneficio del tratamiento con PD-1 (Pembrolizumab) como estándar en pacientes con melanoma avanzado.

El estudio se adaptó a ese periodo debido a que los pacientes en estudios sobre terapias adyuvantes por lo general reciben ese tratamiento por un año, pero se ha visto que hay ciertos pacientes que presentan efectos secundarios graves con algunas de las últimas dosis, por ejemplo, la diabetes tipo 1 que es uno de los efectos secundarios más devastadores de la inmunoterapia.

Es importante mencionar que las investigaciones siguen su curso para saber si es posible administrar el tratamiento de Pembrolizumab como tratamiento adyuvante que dure menos tiempo, sin perder el beneficio de disminuir el riesgo de recidiva.

### **Recomendaciones**

Realizar investigaciones sobre la efectividad y seguridad de los anticuerpos monoclonales como el Pembrolizumab en pacientes con melanoma metastásico, ya que esta familia de medicamentos es relativamente nueva en el mercado y ha mostrado dar resultados alentadores en el tratamiento de dicha patología.

Impulsar el uso del Pembrolizumab en el tratamiento del melanoma cutáneo metastásico. Se ha observado el aumento en la incidencia del melanoma en los últimos años, por lo tanto, se recomienda la utilización de este medicamento con base en el impacto positivo de estos en el paciente con melanoma metastásico.

Fomentar la realización de la anamnesis completa en cada paciente con melanoma cutáneo, para elegir de manera adecuada el medicamento y la posología que resulten mejores y se adapten a la necesidad de este.

Actualizar, por parte de la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) el manejo del paciente con melanoma metastásico.

En cuanto a cómo prevenir el cáncer de piel tipo melanoma, no existe una manera infalible de prevenir el melanoma. Algunos factores de riesgo, tales como su edad, la raza, y el antecedente

familiar no se pueden controlar. Sin embargo, hay medidas que usted puede tomar que podrían reducir su riesgo de padecer melanoma y otros cánceres de piel.

Por lo que se darán unas recomendaciones para todos los pacientes:

- Limitar la exposición a los rayos ultravioleta con medidas de protección contra el sol al estar al aire libre.
- Buscar la sombra, mantenerse en ella es una de las mejores maneras de limitar la exposición a la radiación ultravioleta.
- Si se pasa mucho tiempo al aire libre, utilizar camisa, bloqueador solar, sombrero.
- Evitar a toda costa las camas de bronceado y lámparas de sol. Las lámparas bronceadoras emiten rayos UV que pueden causar daños a la piel a largo plazo, y contribuir al cáncer de piel. El uso de camas bronceadoras ha sido asociado a un riesgo aumentado de melanoma, especialmente si se comenzó a usar estas camas antes de que la persona cumpliera 30 años de edad. La mayoría de los dermatólogos (médicos de la piel) y organizaciones de la salud no recomienda el uso de las camas bronceadoras ni las lámparas de sol.
- Los niños necesitan especial atención, ya que estos tienden a pasar más tiempo al aire libre y pueden quemarse más fácilmente. Los padres y las personas que cuidan de los niños deben protegerlos de la exposición excesiva al sol con los pasos descritos anteriormente. A los niños hay que orientarlos sobre los daños que causa demasiada exposición solar a medida que se vayan haciendo más independientes.
- Examinar la piel regularmente puede ayudar a identificar cualquier lunar u otro crecimiento nuevo o anormal.
- Evitar debilitar el sistema inmunitario, ya que aumenta el riesgo de padecer melanoma u otros tipos de piel.

## BIBLIOGRAFÍA

- Agustín Buendía Eisman, J. M. (2018). *Manual de Dermatología*. España: Grupo Aula Médica.
- Alaní, J. C. (2010). Metástasis en tránsito de melanoma maligno cutáneo: Reporte de caso y revisión de la bibliografía. *Dermatología cosmética, médica y quirúrgica*, 7.
- Alonso, C. E. (2016). Breve historia del melanoma. De Hipócrates a Handley. *medigrafic*, 4.
- Arroyo Pineda V, e. a. (2021). *Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha*. Avenida Río Guadiana, 4. Toledo 45071.: SESCAM - Área de Farmacia.
- Bensimon, A. G. (2019). Cost-effectiveness of pembrolizumab for the adjuvant treatment of resected high-risk stage III melanoma in the United States. *Journal of Medical Economics*, 25.
- Berman, R. S. (7 de octubre de 2021). *National Cancer Institute*. Obtenido de [https://www.cancer.gov/espanol/tipos/piel/pro/tratamiento-melanoma-pdq#\\_39\\_toc](https://www.cancer.gov/espanol/tipos/piel/pro/tratamiento-melanoma-pdq#_39_toc)
- Breedveld, F. C. (2000). Therapeutic monoclonal antibodies.
- Carr, S. (2019). Epidemiology and Risk Factors of Melanoma. *ELSELVIER*, 500.
- Carr, S. (2020). Epidemiology and Risk Factors of Melanoma. *PUBMED*, 12.
- Channay Naidoo, C. A. (2018). Terapia fotodinámica para el tratamiento del melanoma metastásico: una revisión.
- Dalle, F. P. (2020). Safety of pembrolizumab for resected stage III.
- Davis, L. E. (2019). Current state of melanoma diagnosis and treatment. *Cancer Biology & Therapy*, 15.
- Deeks, E. D. (2016). Pembrolizumab: A Review in Advanced Melanoma.
- Dirk Schadendorf, A. C. (2018). melanoma.
- ecancer. (19 de febrero de 2019). *ecancer*. Obtenido de <https://ecancer.org/es/news/15542-la-fda-aprueba-el-pembrolizumab-para-el-tratamiento-adyuvante-del-melanoma>
- Eddy, K. (2020). Overcoming Immune Evasion in Melanoma. *International Journal of Molecular Sciences*, 47.

- Gerry Kwok, T. C.-L. (2016). Pembrolizumab (Keytruda). *Human Vaccines & Immunotherapeutics*.
- Grob, N. M.-J. (2018). Melanoma metastásico: avances terapéuticos recientes y perspectivas futuras.
- Holtel, M. R. (2020). Cáncer de piel - melanoma. *medscape*.
- Instituto Nacional del Cáncer . (2 de diciembre de 2021). *Instituto Nacional del Cáncer* . Obtenido de Instituto Nacional del Cáncer : <https://www.cancer.gov/espanol/noticias/temas-y-relatos-blog/2021/pembrolizumab-adyuvante-melanoma-estadio-temprano>
- Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EE.UU.* (7 de OCTUBRE de 2021). Obtenido de Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EE.UU.: [https://www.cancer.gov/espanol/tipos/piel/pro/tratamiento-melanoma-pdq#\\_5\\_toc](https://www.cancer.gov/espanol/tipos/piel/pro/tratamiento-melanoma-pdq#_5_toc)
- Jonathan B Heistein. (2019). melanoma. *medscape*.
- Klaus Wolff, R. A. (2014). *atlas de dermatologia clinica*. Mc Graw Hill Education.
- Laura M. Enomoto, E. A. (2019). Papel de la cirugía para el melanoma metastásico.
- Lukasz Kuryk, L. B. (2020). De las terapias convencionales a la inmunoterapia:revisión del tratamiento del melanoma.
- MRA. (3 de junio de 2017). *curemelanoma*. Obtenido de <https://www.curemelanoma.org/assets/Treatment-Pages-in-Spanish/Pembrolizumab-en-Espanol.pdf>
- Nausicaa Malissen, J.-J. G. (2018). Melanoma metastásico: avances terapéuticos recientes y. 1197-1209.
- NCI. (17 de junio de 2021). *Instituto Nacional del Cancer* . Obtenido de <https://www.cancer.gov/espanol/noticias/temas-y-relatos-blog/2021/melanoma-efectos-secundarios-largo-plazo-inhibidores-puntos-de-control-inmunitario>
- Omid Hamid, e. a. (2017). Final analysis of a randomised trial comparing pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory advanced melanoma. *EL SELVIER*, 9.

- O'Neill, C. H. (2019). Melanoma. *journal of surgical oncology*.
- Pawlina, M. H. (2012). *texto y atlas color con biología celular y molecular*. española: editorial medica panamericana.
- Ramos-Esquivel, e. a. (2017). Anti-PD-1/anti-PD-L1 immunotherapy versus docetaxel for previously treated advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and metaanalysis of randomised clinical trials. *PubMed*, 11.
- S. Raimondi, e. a. (2020). *Melanoma epidemiology and sun exposur*. Bélgica : ActaDV.
- Soulika, A. V. (2019). The Dynamics of the Skin's Immune System. *International Journal of Molecular Sciences*.
- Specenier, P. (2017). Uso de pembrolizumab para el tratamiento del melanoma avanzado.
- Stephanie Carr, C. S. (2019). Epidemiology and Risk. *Elsevier*.
- Tan, W. W. (2020). Malignant Melanoma. *Medscape*, 50.
- Tomoko Freshwater, A. K. (2017). Evaluation of dosing strategy for pembrolizumab for oncology indications. 9.