

❖ UNIDAD FUNCIONAL DE TUMORES DE PIEL

❖ MELANOMA CUTÁNEO

Dr. Jorge Chapela *

Dra. Gabriela Cinat. #

Dr. Sergio Quildrian **

Dra. AnabellaDaffinoti ***

Dra. Julieta Gerino ***

Dra. Anabella Llanos##

Dr. Gonzalo Cervelo ***

Dr Leandro Nikisch***

DraAnabella Llanos##

Dr Pedro Bence##.

Dr Abel Gonzalez ---

* Jefe Departamento Cirugía de Tumores de Partes Blandas. Área Quirúrgica

** Jefe División Cirugía de Tumores de Partes Blandas. Área Quirúrgica

*** Médico Departamento Cirugía de Tumores de Partes Blandas. Área Quirúrgica

Jefa División Clínica de Sarcoma y Melanoma - Oncología. Área Médica

Médica Departamento Oncología Médica. Área Médica

--- Jefe de la División de Cirugía Micrográfica. Area Quirúrgica.

Departamento de Dermatología

Dra. Roxana del Águila *

Dra. Nora Yolanda Molinari **

Dra. Romina Cozzani **

Dra. María Celeste Ferrua **

Dra. Sabrina Negrete***

Dra. Fanny Bobadilla Godoy***

*** Jefa del Departamento de Dermatología.**

**** Médica de planta**

***** Médica Concurrente**

• INTRODUCCIÓN

El melanoma cutáneo (MM) es la causa más frecuente de muerte dentro de los tumores de la piel. Se produce por la transformación maligna de los melanocitos normales presentes en la piel, mucosas, ojo, sistema nervioso central, mesenterio y oído interno. Afecta a ambos sexos y su incidencia aumenta significativamente entre los 16 y los 50 años. El melanoma es raro en la infancia y cuando se presenta en esta etapa de la vida suele desarrollarse sobre nevos congénitos o sobre nevos atípicos.

La etiología del MM es multifactorial pero no está aún totalmente aclarada. Es una enfermedad génica que necesita de eventos moleculares causados por factores desencadenantes que en su conjunto llevan a la transformación maligna del melanocito. La exposición solar intensa e intermitente es el factor desencadenante más importante. Pueden relacionarse también con su origen la exposición a la luz ultravioleta de fuentes artificiales, la exposición ambiental a mutágenos (sustancias químicas, virus, radiaciones), entre otros. Evidentemente, si bien la radiación ultravioleta juega un rol importante, no actúa por sí misma, sino que necesita de otros factores externos e internos que puedan alterar la fotosensibilidad del individuo.

Durante los primeros estadios, el pronóstico del MM es favorable. El tratamiento, por medio de una resección amplia ofrece excelentes posibilidades de curación. En etapas avanzadas, en cambio, pese a cirugías más agresivas, radioterapia o quimioterapia adyuvantes, el pronóstico es pobre.

Por esta razón, la detección temprana es fundamental. Es importante advertir a la población, especialmente aquellos que tienen factores de riesgo:

- ✓ Antecedentes personales y/o familiares.
- ✓ Piel blanca o pecosa.
- ✓ Tendencia a enrojecer fácilmente a la exposición solar. Fototipos I- II.
 - ✓ Historia de quemaduras solares graves, especialmente en edad temprana. Exposiciones solares intensas e intermitentes.
 - ✓ Lesiones precursoras: nevos displásicos, nevos congénitos, lentigo maligno.
 - ✓ Cualquier lesión maculopapulosa de bordes irregulares, asimétrica, cuyo color vare desde el negro, distintas tonalidades de marrón, azul, gris, rojiza o blanco, debe ser descartada como melanoma.

- **CLASIFICACIÓN CLÍNICA**

El desarrollo tumoral adquiere un tipo de crecimiento específico. Puede ser de tipo superficial o infiltrativo, dando lugar a la siguiente clasificación:

- Melanoma extensivo superficial (54%).
 - Melanoma nodular (27%).
 - Melanoma en lentigo maligno (8%).
 - Melanoma acrolentiginoso (6%).
- Otras variantes (desmoplásico, neurotrópico, melanocitoma)

- **CLASIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA**

- **Niveles de Clark (profundidad de invasión)**

- Epidermis.
- Dermis papilar.
- Dermis papilar en la unión con la dermis reticular.
- Dermis reticular.
- Hipodermis.
-

- **Breslow (espesor)**

Es el espesor máximo del tumor medido en milímetros. (Ver clasificación TNM)

- **Metodología de estudio**

- Evaluación clínica de la lesión.
- Evaluación de los ganglios linfáticos.
- Evaluación de las MTS.
- Estudios específicos.
 - Laboratorio.
 - Radiológicos.

- **Evaluación clínica de la lesión**

- Topografía.
- Características.

- **DERMATOSCOPIA (epiluminiscencia o microscopía de superficie)**

Consiste en la observación de la piel con un dispositivo de gran aumento y una fuente de luz, el dermatoscopio, el cual permite examinar por transparencia, estructuras epidérmicas y dérmicas. Este procedimiento optimiza el diagnóstico clínico de lesiones pigmentadas, permitiendo diferenciar según patrones establecidos, lesiones melanocíticas y no melanocíticas benignas y malignas de otro tipo de lesiones, por ejemplo vasculares.

Es una técnica simple, no invasiva que requiere entrenamiento y experiencia. Representa un paso intermedio entre la clínica (macroscopía) y la histopatología (microscopía), sin reemplazarlas.

Este procedimiento inocuo evidencia un incremento de la sensibilidad, especificidad, y diagnóstico de certeza, permitiendo detectar, en muchos casos, etapas incipientes de melanomas, con bajo espesor, lo cual implica un pronóstico más favorable.

➤ **DERMATOSCOPIA DIGITAL Y FOTOGRAFIA DEL CUERPO ENTERO**

Este método consiste en el registro estandarizado de mapas corporales de toda la superficie corporal y posteriormente la Dermatoscopia Digital, donde se realiza la observación no invasiva de lesiones pigmentadas mediante una cámara fotográfica o video de alta resolución adaptada para dermatoscopia y conectada a una computadora que a través de un software sofisticado almacena las imágenes obtenidas, permitiendo así la comparación y detección de cambios en lesiones a través del tiempo.

La adecuada utilización de la dermatoscopia digital depende básicamente de la selección adecuada de pacientes. Si bien cualquier individuo puede beneficiarse con este método, el hecho de que sea una exploración costosa en cuanto a tiempo, formación y equipamiento, hace que su utilización solo esté justificada en individuos con alto riesgo de desarrollar melanoma. Permite el reconocimiento precoz de melanomas con índice bajos de sospecha tanto clínica como dermatoscópicamente; además reduce sustancialmente el número de biopsias de lesiones benignas.

El seguimiento con dermatoscopia digital representa una estrategia confiable para la atención de pacientes con alto riesgo de melanoma y su uso es recomendado en las principales guías clínicas.

• **EVALUACIÓN CLÍNICA DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES Y DE LAS METÁSTASIS A DISTANCIA**

Especial mención merece el examen de las áreas ganglionares en riesgo ya que los pacientes con enfermedad sólo en ganglios regionales son pasibles de curación por medio de la cirugía. La ecografía de los ganglios tributarios de la zona donde asentaba el melanoma primario es útil para identificar la presencia de adenopatías con cambios morfológicos sospechosos de malignidad.

Este procedimiento requiere de un operador entrenado y de un ecógrafo con transductor adecuado a tal fin.

○ **Estudios Complementarios**

La profundidad de los estudios solicitados estará de acuerdo con el estadio y la localización del tumor primario. Nos remitimos a las recomendaciones del Consenso Intersociedades de Melanoma Cutáneo.

- o **Anatomía patológica**

Informe histológico de la pieza quirúrgica

I) *Descripción macroscópica*

- Tipo de muestra (biopsia incisional, excisional)
- Sitio anatómico de la misma
- Tamaño de la muestra
- Tumor macroscópico presente o ausente
- Dimensiones del tumor
- Características de la pigmentación y márgenes
- Presencia o ausencia de nódulos satélites

II) *Descripción microscópica*

a. Tipo histológico

Melanomas convencionales

- Melanoma pagetoide o extensivo superficial: originado en la piel intermitentemente expuesta al sol; se observa en cualquier sitio, especialmente en el tronco de los varones y en las piernas de las mujeres. Crece primero horizontalmente (fase radial) y posteriormente invade en profundidad la piel (fase vertical).
- Melanoma nodular: se observa en cualquier sitio e invade verticalmente la piel desde el principio.
- Melanoma solar o Melanoma lentigo maligno: originado en la piel continuamente expuesta al sol, usualmente en cara y cuello.
- Melanoma acral: originado en palmas, plantas y lecho ungueal.
- Variantes morfológicas o citológicas poco frecuentes de melanoma:
 - ✓ Melanoma desmoplásico.
 - ✓ Melanoma neurotrópico.
 - ✓ Nevus azul maligno.
 - ✓ Melanoma en nevus melanocítico congénito.
 - ✓ Melanoma nevoide (desviación mínima).
 - ✓ Melanoma cuyo tipo no se puede especificar.
 - ✓ Otros

b. Profundidad de invasión (Breslow)

c. Nivel de invasión (Clark)

d. Ulceración (presente o ausente)

e. Índice mitótico

- Es el número de mitosis por unidad de superficie x 6 a 7 campos de gran aumento.
- Un recuento superior a 1 X mm² en el sitio mitóticamente más activo ("hot spot") empeora el pronóstico (ver estadificación T1).

f. Tipo celular predominante (epiteloide, fusocelular, nevoide)

g. Áreas de regresión (presentes o ausentes)

- La regresión > 75% tiene pronóstico adverso.

h. Satelitosis o metástasis en tránsito

i. Infiltración linfocítica intratumoral

j. Neurotropismo.

k. Embolización vasculo-linfática

l. Márgenes (medición)

m. Lesión melánica benigna asociada

- **TNM DEL MELANOMA CUTÁNEO**

Los nuevos criterios TNM (8 Edición) para la Clasificación por Estadios del American Joint Committee on Cancer (AJCC) tomaron vigencia el 1 de enero del 2018 modificando de esta manera la clasificación usada hasta el momento. Las modificaciones realizadas se basaron en la revisión de una base de datos internacional actualizada sobre melanoma.

➤ **TAMAÑO TUMORAL T**

En la 8 edición se sigue utilizando el espesor de Breslow para la categorización del T así como la ulceración ya que son buenos factores predictivos de la supervivencia específica de MM y se eliminó la cantidad de mitosis por campo por ser menos representativo. Sin embargo, debe documentarse el número de mitosis para todos los melanomas por su valor pronóstico en los diferentes espesores del tumor primario

Ver Cuadro 1.

Cuadro1. Clasificación T (AJCC 8 ED)

CLASIFICACIÓN T	ESPEJOR (mm)	ULCERACIÓN
Tis	In situ	
T1< 1mm	a. <0.8mm b. <0.8mm c. 0.8-1 mm	Sin ulceración Con ulceración* Con o sin ulceración
T2	1.01 -2.0 mm	a. sin ulceración b. con ulceración
T3	2.01-4.00	a. sin ulceración b. con ulceración
T4	> 4.00	a. sin ulceración b. con ulceración

➤ **GANGLIOS LINFATICOS**

La determinación del N está basada en la cantidad de ganglios que presentan metástasis y si se acompañan o no de metástasis en tránsito, microsátélites o satélites.

Cambia la terminología, utilizando la definición de metástasis “clínicamente ocultas” en lugar de micro metástasis para aquellas identificadas en la biopsia de ganglio centinela, Metástasis “clínicamente evidentes” o detectadas para los ganglios palpables, conglomerados adenopáticos detectados por algún método diagnóstico a lo que anteriormente se denominaba macro metástasis

Los N1, 2 y 3 además de metástasis clínicamente ocultas o evidentes (<2 ganglios) presentan enfermedad con microsátélites, satélites o metástasis en tránsito.

La 8va edición del AJCC define como microsátélites a focos microscópicos (clínicamente no evidentes) de células tumorales metastásicas en la piel o tejido celular subcutáneo adyacente pero discontinuo desde el tumor primario. Las

metástasis satélites son los focos metastásicos clínicamente evidentes en piel y tejido celular subcutáneo a < de 2 cm del tumor primario. Por último define las metástasis en tránsito como metástasis cutáneas y / o subcutáneas clínicamente evidentes que se presentan a > 2 cm del melanoma primario en la región comprendida entre el melanoma primario y la región ganglionar tributaria.

GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)	NÚMERO DE GANGLIOS COMPROMETIDOS	PRRESENCIA DE METASTASIS EN TRANSITO
Nx	No puede establecerse	n/a
N0	0	n/a
N1	1 ganglio a. Clínicamente ocultas b. Clínicamente identificada c. Sin ganglio involucrado	Sin Sin Con MTTS en tránsito
N2	2-3 ganglios a. Clínicamente ocultas b. clínicamente evidentes c. ≥1 ganglio oculto o clínicamente evidente	Sin Sin Con MTTS en tránsito
N3	≥4 ganglios, satelitosis con ≥2 ganglios, conglomerado, con o sin satelitosis a. clínicamente ocultas b. clínicamente evidentes o conglomerado c. ≥2 ganglios con MTTS oculta, ganglios clínicamente detectados, conglomerado	Sin Sin Con MTTS en tránsito

❖ METASTASIS (M)

La LDH en suero obtenido en el momento del diagnóstico del estadio IV sigue siendo un parámetro incluido en el M de la 8va edición, otorgándole el número "0" al valor normal y "1" al valor elevado de LDH. Esta determinación sigue considerándose un factor pronóstico importante e identifica a los pacientes en etapa IV con una tasa de supervivencia más baja basada en múltiples análisis prospectivos.

La nueva sub-categoría que fue incluida en los M 1 es la presencia de las metástasis de SNC como M1 d por considerarla de peor pronóstico.

METÁSTASIS (M)	SITIO	LDH SÉRICA
Mx	No puede establecerse	
M0	0	
M1a	piel, TCS, Partes blandas Ganglios no regionales	0: Normal 1: Elevada
b	Pulmón	0: Normal 1: Elevada
c	Viscerales (no pulmón)	0: Normal 1: Elevada
d	SNC	0: Normal 1: Elevada

❖ ESTADIOS CLINICOS (cTNM)

ESTADIOS	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I A	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0

IIC	T4b	N0	M0
III	T1-4a	N1a	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

❖ **ESTADIOS PATOLOGICOS (pTNM)**

ESTADIOS	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
I B	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1a/b – T2a	N1a, N2a	M0
IIIB	T0	N1b, N1c	M0
	T1a/b , T2a	N1b/c, N2b	M0
	T2b, T3a	N1a/b/c, N2 a/b	M0
IIIC	T0	N2b/c, N3b/c	M0
	T1a7b, T2a/b, T3a	N2c, N3 a/b/c	M0
	T3b, T4a	Todos los N>N1	M0
	T4b	N1a/b/c, N2a/b/c	M0
IIID	T4b	N3a/b/c	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

❖ **BIOPSIA**

Está contraindicado realizar tratamiento de una lesión sospechosa de melanoma sin la realización de una biopsia previa. La biopsia de elección es la excisional ya que permite la determinación del espesor (nivel de Breslow) de la totalidad de la lesión por

medio de la realización de múltiples cortes en la pieza quirúrgica hasta obtener la zona de mayor profundidad, pudiéndose, también, determinar en forma definitiva la presencia o no de factores de mal pronóstico, como ulceración o el índice mitótico. Es aconsejable el cierre simple del área de biopsia evitando colgajos o injertos que dificultarán luego el tratamiento del tumor primario, y además puede modificar el drenaje linfático alterando el resultado de la Técnica del Ganglio Centinela. Por ello, en pacientes que presentan lesiones extensas o lesiones que, por su ubicación, podrían dificultar un cierre estético, como la cara, se deben efectuar biopsias incisionales (con bisturí o punch) de diferentes sitios de la lesión, incluyendo los que impresionan de mayor profundidad (ej.: borde de la lesión y de la zona clínicamente más elevada). La obtención de múltiples biopsias no modifica el pronóstico de la enfermedad.

La biopsia por afeitado superficial no es aconsejable

Es importante destacar que en el informe de anatomía patológica debe constar los márgenes en mm, ya que márgenes libres no siempre significa que sean oncológicamente adecuados (ver márgenes oncológicos adecuados Cuadro)

❖ TRATAMIENTO DEL TUMOR PRIMARIO

• CIRUGIA

La gran mayoría de los pacientes con diagnóstico de melanoma llegan a la consulta con enfermedad localizada en el sitio primario, siendo en estos casos la cirugía el tratamiento de elección. La planificación de la estrategia quirúrgica se basa en dos premisas fundamentales:

- Exéresis del tumor primario con margen adecuado incluyendo el sitio de la biopsia.
- Evaluación de todas las áreas ganglionares para planificación del eventual tratamiento de acuerdo con el espesor del tumor primario y factores histológicos pronósticos.

La elección del margen adecuado va a depender del espesor (Breslow). En melanomas finos, con un Breslow menor a 1 mm, y sin factores histológicos de riesgo, la cirugía del tumor primario puede realizarse bajo anestesia local y en forma ambulatoria.

Debe planificarse la resección quirúrgica evaluando las posibilidades de cierre posterior. En el caso de melanomas de los miembros se debe respetar los ejes del mismo. La cicatriz de una biopsia o cirugía previa debe incluirse en la pieza quirúrgica. La reconstrucción del defecto, si se obtuvieron márgenes adecuados, puede hacerse mediante el cierre simple o utilizando colgajos y excepcionalmente con injertos.

La resección del tumor primario o la ampliación de los márgenes en aquellos casos en los que se realizó una biopsia excisional deben efectuarse en el menor lapso de tiempo posible desde el diagnóstico.

Cuadro 2. Márgenes recomendados de acuerdo con el espesor (Breslow- mm)

ESPESOR	MARGEN
In situ	0,5- 1 cm*
≤1 mm	1 cm
1,01- 2 mm	1- 2 cm**
2,01- 4 mm	2 cm
>4 mm	2 cm

*Para melanomas in situ grandes, lentigo maligno, pueden ser necesarios márgenes quirúrgicos > 0,5 cm para lograr márgenes histológicamente negativos. Se pueden considerar técnicas histológicas más exhaustivas para la evaluación de los márgenes (técnica de Mohs).

**Cuando sea técnicamente factible y cosméticamente apropiado optar por 2 cm.

❖ **GANGLIOS LINFÁTICOS**

• **Tratamiento Ganglionar**

El compromiso ganglionar es la forma más frecuente de diseminación metastásica del melanoma, modificando el pronóstico y sobrevida global de los pacientes. El conocimiento del status ganglionar no sólo es un importante predictor sino también un elemento que aportará datos para la elección de futuras conductas terapéuticas así como una guía para recomendar la frecuencia de controles posteriores.

El riesgo de metástasis ganglionar clínicamente oculta se correlaciona con el espesor de Breslow

Sin duda la presencia de ganglios clínicamente patológicos no presentará dificultades para su diagnóstico pero sólo corresponden a < del 20 % de las consultas y en este caso y confirmada la metástasis ganglionar mediante punción citológica se actuara según se describe a continuación.

➤ **PACIENTES CON GANGLIOS CLINICAMENTE POSITIVOS**

No hay dudas sobre cuál es la conducta a seguir en los pacientes con ganglios clínicamente palpables. En todos los casos se debe recurrir a la PAAF (punción aspiración con aguja fina) de la adenopatía identificada, guiada o no por ecografía, según sea necesario y se aconseja el control citológico por un patólogo entrenado. Se debe indicar la Bx quirúrgica solo en aquellos casos en donde la PAAF no haya sido categórica dado que aumenta el riesgo de siembra local en el sitio de incisión.

De confirmarse la metástasis ganglionar debe indicarse la linfadenectomía terapéutica sin demora y en aquellos casos en que haya sido necesaria la realización de la biopsia debe incluirse la cicatriz de la misma.

El vaciamiento debe incluir todos los grupos ganglionares de la región anatómica evaluada.

En la linfadenectomía con ganglio clínicamente patológicos y un número adecuado de ganglios resecados (superior a 10 ganglios en la pieza quirúrgica * ver número de gl) se consideran como factores de riesgo pronósticos adicionales la cantidad de ganglios positivos, la invasión extranodal, la ruptura capsular y la presencia de ulceración en el tumor primario. Sin embargo, no hay evidencias claras sobre el beneficio que aportaría a la sobrevida global.

La presencia de conglomerados ganglionares francamente positivos extensos independientemente de la diseminación a distancia puede hacer necesaria la realización de la linfadenectomía en carácter de paliativo (ulceración, sangrado, necrosis, infección)

➤ **PACIENTES CON GANGLIOS CLÍNICAMENTE NEGATIVOS**

El estudio de la primer estación ganglionar hacia donde drena la lesión primaria por medio de la técnica de Biopsia Ganglio Centinela desde que fue descrita en 1992 por D. Morton es el método de elección para la detección de aquellos pacientes que presentan metástasis ganglionares clínicamente ocultas y fue hasta hace poco el método utilizado para elegir aquellos pacientes que serían sometidos a la disección ganglionar completa terapéutica.

Todos los estudios concuerdan en que la presencia de MTTs en el ganglio centinela tiene un alto valor pronóstico y valor terapéutico (MSLT I).

En la actual clasificación TNM (AJCC 2018 8 Edición) es la única manera de objetivar la presencia de micrometástasis ganglionares actualmente denominadas clínicamente ocultas.

Es imprescindible para realizar adecuadamente este procedimiento de tres especialistas.

- Especialista en Medicina Nuclear, que realiza la linfografía radioisotópica con una antelación no mayor a 24 horas del acto quirúrgico y marcará la vía linfática de drenaje y el o los ganglios centinelas
- Cirujano entrenado con el procedimiento, que inyecta un colorante vital en el área del melanoma o la biopsia y procede luego a la investigación y exéresis del ganglio centinela, el cual estará teñido con el colorante vital y/o detectable con un medidor de radiación gamma
- Anatómo-Patólogo El estudio anatómo-patológico debe ser exhaustivo y requiere, en caso de que las coloraciones habituales no revelen metástasis, la utilización de técnicas de inmunohistoquímica que permiten detectar micrometástasis en el ganglio.

- Recientemente se han incorporado criterios de micromorfometría en los Ganglios Centinela con metástasis de melanoma y que se detallan en el Protocolo de Anatomía Patológica utilizado (cuadro3).

Cuadro 3. Método micro-morfométrico para Ganglio Centinela

MÉTODO MICROANATÓMICO Y MORFOMÉTRICO PARA G.C DE MELANOMA
<p>A) TÉCNICA UTILIZADA:</p> <p>HISTOLOGÍA CON HE.....</p> <p>INMUNOHISTOQUÍMICA</p>
<p>B) N° DE G.C</p> <p>1.....</p> <p>2.....</p> <p>3.....</p> <p>4.....</p>
<p>C) N° GANGLIOS CON MTTS</p> <p>1.....</p> <p>2.....</p> <p>3.....</p> <p>> 3.....</p>
<p>D) PROFUNDIDAD DEL FOCO MAYOR DESDE LA CÁPSULA (STARZ)</p> <p>1. < 0.3 mm.....</p> <p>2. > 0.3 mm < 1.0 mm</p> <p>3. > 1.0 mm.....</p>

E) LOCALIZACIÓN (DEWAR)

1. Sub capsular.....
2. Intraparenquimatoso.....
3. Combinado.....
4. Multifocal.....
5. Extensivo.....
6. No evaluable.....

F) DIÁMETRO MAYOR EN CAULQUIER DIRECCIÓN (ROTTERDAM)

1. <0,1mm
2. >0.1mm <1.0mm
3. >1.0mm

En pacientes con melanomas finos T 1 a (Breslow < 0,75 mm), no está indicado ningún procedimiento quirúrgico sobre los ganglios regionales dado el escaso porcentaje de pacientes con ganglios positivos. No obstante, si a nivel del tumor primario se encuentran indicadores de mal pronóstico como ulceración (T 1 b), fenómenos de regresión, alto índice mitótico, Clark >IV debe procederse como en los melanomas de espesor intermedio.

Hay coincidencia casi unánime en la indicación de realizar la biopsia de ganglio centinela en todos los melanomas de espesor intermedio (Breslow de 1 a 4 mm) T2 y T3; sin embargo no hay acuerdo en relación a la conducta en los melanomas T 4 (Breslow > 4 mm) con ganglios clínicamente negativos.

Las guías y publicaciones internacionales coinciden en que a los pacientes con biopsia de ganglio centinela negativo no es necesario realizarles tratamiento adicional sobre la región ganglionar, actualmente la discusión se presenta en aquellos pacientes donde la biopsia del ganglio centinela fue positiva.

Publicaciones recientes llevan a un gran cambio en el paradigma sobre el tratamiento de las aéreas ganglionares en los pacientes que presentaron ganglios centinelas patológicos determinados por técnicas convencionales (H y E) e Inmuhistoquímica, donde la linfadenectomía regional terapéutico deja de ser el tratamiento de elección.

Estos estudios se basaron fundamentalmente en la presunción de que si bien es fundamental la biopsia del ganglio centinela en los melanomas de espesor intermedio al momento de realizar linfadenectomía terapéutica solo un 20 % de los pacientes presentaban metástasis en ganglios no centinela siendo este un factor de mal pronóstico; en el 80 % restante no se identificaban dichas MTTs siendo los pacientes

sometidos a un procedimiento quirúrgico que no está libre de complicaciones y de morbilidad.

Entre 2015 y 2017 se publican 2 estudios internacionales, Multicéntricos, Aleatorizados de Fase III (De CoG – SLT y el MSLT II) que evalúan la utilidad de realizar la disección ganglionar en pacientes con MTTTS de melanoma hallados en la biopsia de ganglio centinela. Ambos se basaron en el estudio de 2 grupos de pacientes elegidos al azar, uno sometido a linfadenectomía y el otro a control ecográfico estricto; si bien presentan números dispares en la cantidad de pacientes evaluados, ambos llegaron a conclusiones similares demostrando que la disección temprana no aumenta la supervivencia global y dado que solo el 20% de los pacientes presentan MTTTS ganglionares identificados en el vaciamiento y con un aumento significativo de la morbilidad en los pacientes operados proponen realizar el control de estos pacientes bajo ecografía ya que aun es posible mediante la detección temprana someterlos a linfadenectomía terapéutica.

Por tratarse de estudios muy recientes y que no todas las poblaciones de pacientes con que nos encontramos tendrán la misma adhesión al seguimiento estricto recomendamos realizar el control de estos pacientes en centros especializados con equipos entrenados y evaluar la conducta en forma individual en aquellos casos en que no se asegure un control adecuado. En todo caso recomendamos que este tipo de conducta sea tomada en el contexto de un comité interdisciplinario.

- **VACIAMIENTO TERAPÉUTICO**

En el área de cabeza y cuello deben preferirse los vaciamentos cervicales completos, incluyendo los niveles I a V. Si dividimos esquemáticamente el cuero cabelludo con una línea trazada desde el pabellón auricular hacia el vertex, los MM ubicados por delante de esta línea, o en cara, deben ser tratados con vaciamentos que incluyan una disección de la celda parotídea como complemento del vaciamiento cervical. En aquellos melanomas ubicados por detrás de esta línea, la disección deberá incluir los ganglios retroauriculares y eventualmente también los occipitales. De ser posible, el nervio espinal será conservado.

En el área axilar se deben incluir todos los niveles ganglionares. En la región inguinal se efectuarán vaciamentos inguinales o íleo-femorales de acuerdo con la magnitud del compromiso ganglionar evidenciado con la realización de una TC para los grupos ganglionares no accesibles en el examen físico (ej., ilíacos). La radioterapia adyuvante en el sitio del vaciamiento ha demostrado utilidad para disminuir la recidiva regional luego de un vaciamiento con ganglios positivos, especialmente si son múltiples o presentan ruptura capsular, si bien el tratamiento radiante aumenta la posibilidad de linfedema.

- **RECIDIVA LOCORREGIONAL**

El tratamiento de elección en la recidiva local, de ser posible, es la cirugía, siempre y cuando pueda extirparse toda la lesión.

En pacientes con presencia de focos metastásicos múltiples en miembros, especialmente si éstos fueron de rápida progresión, y que presentan dificultad para

realizar un procedimiento quirúrgico adecuado, podrá ser útil la perfusión o infusión hipertérmica con Mefalan. Sin embargo, estos procedimientos están dejando de tener vigencia ya que requieren una logística compleja y por la aparición constante de nuevas drogas y combinaciones de las mismas igualmente efectiva

❖ SECUENCIA TERAPÉUTICA

❖ TRATAMIENTO ADYUVANTE

Algunos pacientes con enfermedad local/locorregional presentan un índice de recaída importante luego de la resección completa. Los mismos comprenden estadios IIb en adelante (ver clasificación AJCC/UICC 8ª edición).

Los nuevos tratamientos útiles en enfermedad avanzada están cambiando favorablemente el panorama en este escenario, aunque por el momento no hay consenso en cuanto a un tratamiento estándar, sobre todo en la población BRAF positiva, y la disponibilidad de estas medicaciones no es universal.

Recientemente se comunicaron los resultados del ensayo de fase 3 COMBI-AD: la combinación de Dabrafenib + Trametinib a dosis estándar por un año en pacientes BRAF mutado con estadio IIIa con al menos una micrometástasis ganglionar > 1 mm (riesgo según criterios de Rotterdam), IIIb y IIIc de la AJCC/UICC 7ª edición, demostró ser más eficaz que placebo con una SLR a 3 años de 58% vs 39% y una SG a 3 años de 86% vs 77%, ambas significativas. Hay que notar que los efectos adversos fueron responsables de la discontinuación del tratamiento en el 26% de los pacientes, más de lo esperado según la experiencia en enfermedad avanzada (Long G y colaboradores). Los resultados en cuanto a sobrevida global (SG) también favorecieron a la combinación, aunque aún son inmaduros.

En el estudio de fase 3, CheckMate-238, Nivolumab 3 mg/kg c/14 días por 1 año fue superior a Ipilimumab 10 mg/kg x 4 ciclos y mantenimiento trimestral posterior hasta completar un año en estadios IIIb, IIIc y también IV completamente resecaados, la SLR a 18 meses fue de 66% vs 53% ($p < 0,0001$) a favor de Nivolumab tanto en cuanto a eficacia como toxicidad. Los datos de SG están pendientes.

Otro ensayo de fase 3, Keynote 054, mostró superioridad del Pembrolizumab frente a placebo en un grupo de pacientes comprendidos en los mismos estadios que en el COMBI-AD. La diferencia en SLR a 18 meses fue significativa a favor del anti PD1 y todos los subgrupos parecen beneficiarse (inclusive BRAF mutados y PDL1 negativos); estos resultados son consistentes con el CheckMate-238, aunque con menor seguimiento.

Es importante remarcar que, en este escenario, no están comparados cabeza a cabeza, obviamente en pacientes con melanoma BRAF mutado, la combinación de Dabrafenib + Trametinib vs anti PD1. La toma de decisiones en cada paciente debe ser evaluada cuidadosamente teniendo en cuenta comorbilidades, preferencias del paciente y disponibilidad de los medicamentos. Los anti PD1, aunque en un pequeño porcentaje de casos, pueden asociarse a toxicidades irreversibles, situación que debe ser especialmente contemplada en el contexto de un tratamiento adyuvante.

Con respecto al IFN alfa, es conocido tanto el modesto impacto favorable en cuanto a SLR, independientemente de la dosis, como la considerable toxicidad asociada, siendo poco tangible la influencia en cuanto a sobrevida. En 2017 se publicó el más grande metaanálisis realizado, donde se observó impacto favorable en sobrevida a largo plazo solamente en la cohorte de pacientes con tumores primarios ulcerados. Se podría discutir con el paciente esta opción, si no hay disponibilidad de otros tratamientos más eficaces.

Si bien en el estudio EORTC 18071, el Ipilimumab a dosis de 10 mg/kg/dosis fue superior al placebo mostrando beneficio en cuanto a SLR y SG, la toxicidad severa asociada al ipilimumab a estas dosis, sumado a los resultados de los últimos ensayos, han hecho que las nuevas drogas desplacen al ipilimumab de este escenario.

Un punto interesante para recordar es que estos resultados se obtuvieron en pacientes con vaciamiento ganglionar en caso de enfermedad detectada por ganglio centinela, procedimiento que ha caído en desuso luego de la comunicación de los resultados del ensayo MSLT-2.

Con los datos que disponemos en este momento, recomendamos discutir tratamiento adyuvante en pacientes en cuyo estadio se haya mostrado eficacia, en caso de BRAF no mutado anti PD1 y en caso de BRAF mutado anti PD1 y Dabrafenib + Trametinib, dependiendo de las aprobaciones locales.

❖ TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD AVANZADA

En los últimos años el tratamiento del melanoma en estadio avanzado ha evolucionado en forma considerable, aunque el mismo sigue siendo un desafío. El pronóstico de la enfermedad ha mejorado notoriamente logrando un impacto favorable en sobrevida global (SG), cuya mediana antes del año 2011 estaba alrededor de los 6 meses, aun en el marco de ensayos clínicos (Korn y colaboradores).

Antes de proponer tratamiento a un paciente con enfermedad locorregionalmente avanzada o metastásica, debemos contar con la información necesaria. Es fundamental conocer el estado general del paciente, sus comorbilidades, el estatus de la mutación BRAF, el valor de LDH, el número y sitios de territorios comprometidos (la estadificación debe incluir SNC), la velocidad de crecimiento de la enfermedad, el tiempo a la recaída, así como las posibilidades de acceso a los tratamientos.

Si bien han mejorado sensiblemente los tratamientos sistémicos, la cirugía sigue siendo una opción, aunque tiene cada vez menos protagonismo. Los pacientes considerados buenos candidatos a la cirugía son aquellos que tengan, lesión única, fácilmente resecable, y con un intervalo libre de enfermedad prolongado. Aquí es donde el PET/CT juega un rol fundamental en la definición de la conducta. Sin embargo, frente al advenimiento de nuevos tratamientos dirigidos e inmunoterapia se debe discutir caso a caso en el marco de un equipo multidisciplinario. Los pacientes con lesiones múltiples, especialmente en más de un territorio y/o con un período libre de enfermedad corto, no son buenos candidatos para la cirugía, aunque las metástasis sean técnicamente resecables.

La mayoría de los pacientes que recaen en forma sistémica no son pasibles de cirugía y debe evaluarse la indicación de tratamiento sistémico. Tanto la inmunoterapia (anti PD-1 o la combinación de anti PD-1 con anti CTLA-4) como los tratamientos dirigidos a un blanco terapéutico (conocidas como terapias “target”: inhibidores de BRAF + inhibidores de MEK), en este caso sólo para pacientes BRAF mutados; son opciones en primera línea. Actualmente las terapéuticas con inhibidores de BRAF como monodroga (Vemurafenib o Dabrafenib) o anti CTLA-4 (Ipilimumab) han sido desplazados como tratamientos en primera línea.

El ipilimumab, anticuerpo monoclonal anti CTLA-4, que tiene como blanco el sistema inmunológico aumentando la respuesta antitumoral, demostró ser superior en SG a la quimioterapia. Lo más interesante de esta molécula es el porcentaje de pacientes vivos a largo plazo, evidenciable más allá de los ensayos clínicos. El análisis conjunto publicado en 2015 por Schadendorf y col. con 4846 pacientes incluidos en ensayos clínicos fase 2, 3, y accesos expandidos de Ipilimumab mostró una SG a 3 años de 22%, alcanzando 26% en los pacientes que fueron tratados en 1ra línea y de 20% en líneas subsiguientes. Esta cifra corresponde a quienes se consideran sobrevivientes a largo plazo y está representada por pacientes respondedores, así como a aquellos que estabilizaron su enfermedad y a quienes tuvieron una progresión inicial durante las primeras semanas y luego comenzaron a responder (pseudoprogresiones). Debemos recordar que este fenómeno es poco frecuente y que los pacientes suelen conservar un buen estado general a pesar del crecimiento de las lesiones. La TR de esta droga es relativamente baja, alrededor de 10% en pacientes pretratados y del 15-19% en primera línea. El mecanismo de acción de esta droga se basa en adiestrar al sistema inmunológico para que pueda controlar al tumor, por eso que necesita tiempo para poder ejercer su efecto y la cinética de respuesta a esta molécula suele ser diferente a la de la quimioterapia. Por esta razón se recomienda que la respuesta sea evaluada recién a las 12 semanas de iniciado el tratamiento. El tratamiento consiste en 4 aplicaciones EV a 3 mg/kg cada 21 días.

Los anti PD-1 (Nivolumab y Pembrolizumab) son anticuerpos monoclonales que bloquean selectivamente el receptor PD-1, checkpoint inmunológico inhibitorio que se encuentra fundamentalmente a nivel del microambiente tumoral. En el marco de ensayos de fase I tanto el Nivolumab como el Pembrolizumab mostraron TR superiores al 30% aun en pacientes pesadamente pretratados. Las curvas de SLP (sobrevida libre de progresión) y de supervivencia también fueron auspiciosas. Los datos de seguimiento a más largo plazo con anti pd-1, son del estudio fase I de Nivolumab con más de 100 pacientes, que muestran que 1 de cada 3 pacientes (33,6%) sigue vivo a 5 años.

Tanto en pacientes tratados previamente con Ipilimumab como en pacientes vírgenes de tratamiento, los anti PD1 mostraron superioridad con respecto a la QT. El Nivolumab demostró en el ensayo CheckMate037 ser superior a quimioterapia en pacientes progresados a Ipilimumab con una tasa de respuesta (TR) de 27 vs 10% ($p < 0,05$). Posteriormente el estudio CheckMate 066 comparó en primera línea Nivolumab 3mg/kg c/14 días hasta progresión con DTIC, evidenciando mejoría estadísticamente significativa en TR de 40% vs 13,9%, y SG a 2 años de 57,7 vs 26,7%. Por su parte el Pembrolizumab en un importante estudio de fase I, el Keynote-001, demostró resultados similares a Nivolumab tanto en pacientes que habían

recibido Ipilimumab como vírgenes de esta droga. Si bien la expresión elevada de PD-L1 en las muestras tumorales parece correlacionarse con un mayor impacto en los resultados, el beneficio obtenido con anti PD-1 se observa en todos los subgrupos de pacientes.

Más tarde el estudio fase 3 KEYNOTE-006 confirmó la superioridad de Pembrolizumab sobre Ipilimumab en enfermedad locorregionalmente avanzada o metastásica en una cohorte de pacientes, entre los cuales un tercio habían recibido tratamiento previo. La SG a 33.9 meses, fue de 50% contra 39% a favor del anti PD-1, a pesar de muchos de los pacientes recibieron tratamientos posteriores que pueden haber modificado positivamente la SG. La SLP fue de 31 vs 14%. A diferencia de los estudios previos con anti PD-1, en este ensayo el tratamiento estuvo limitado a 2 años. La TR fue 42% y cabe destacar que como sucede con los anti CTLA-4 y otros anti PD-1, cerca de dos tercios de las respuestas fueron prolongadas.

La dosis aprobada es de 2 mg/kg c/21 días o en dosis plana de 200 mg c/21 días.

Tanto Pembrolizumab como Nivolumab mostraron datos muy similares en cuanto a TR, SLP y SG ya sea en 1ra línea como en pacientes progresados a Ipilimumab. Entre aquellos que responden, la mayoría controlan su enfermedad a largo plazo, impactando esto directamente en SG. La apropiada duración del tratamiento con estas moléculas no está aún bien definida.

La combinación de anti CTLA-4 y anti PD-1 fue evaluada en el estudio fase 3 CKECKMATE 067 donde casi 1000 pacientes portadores de melanoma avanzado irsecable o metastásico, recibieron como primera línea de tratamiento Nivolumab 1mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg seguido de mantenimiento con Nivolumab a 3mg/kg hasta progresión o toxicidad inaceptable o Nivolumab 3mg/kg + placebo, con el mismo mantenimiento o Ipilimumab 3 mg/kg + placebo c/3 semanas x 4 ciclos y luego placebo como mantenimiento. El estudio no fue diseñado para comparar Nivolumab vs Nivolumab + Ipilimumab, sino cada una de las ramas que contienen Nivolumab con la de Ipilimumab monodroga, por lo que los resultados entre las dos ramas con anti PD-1 no son estadísticamente comparables. La SLP a tres años fue de 39%, 32% para la combinación y Nivolumab, respectivamente, ambos estadísticamente superiores al 10% de ipilimumab. La SG a 3 años fue de 58% y 52% para la combinación y Nivolumab, ambos superiores al 34% de Ipilimumab. Las TR fueron de 58.9%, 44.6% y 19% respectivamente. Es importante remarcar que 58.5% de los pacientes que realizaron el régimen combinado tuvieron toxicidad \geq grado 3 y el 39.6% debió discontinuar tratamiento, siendo mucho más tóxico que el Nivolumab o Ipilimumab como monodroga. Cabe destacar que el 70.7% que discontinuó el régimen por toxicidad obtuvo respuesta al tratamiento a pesar de la utilización de inmunosupresores. El beneficio en SG para ambas ramas que realizaron anti PD-1 fue independiente del valor de PD-L1, que, si bien no es un gran marcador para melanoma, en los pacientes con cortes de PD-L1 aunque el tratamiento combinado mostró ligeramente mejor SLP y SG que anti PD-1 monodroga.

Tanto la terapia combinada como Nivolumab monodroga demostraron mejor TR, SLP y SG que Ipilimumab de forma estadísticamente significativa y el Nivolumab tuvo el mejor perfil de toxicidad. Claramente, cuando uno piensa en utilizar inmunoterapia, la primera opción es un anti PD-1 solo o combinado. La combinación de Nivolumab + Ipilimumab, aunque sensiblemente más tóxica, es una posibilidad, en especial en pacientes con LDH elevada y rápida evolución de la enfermedad.

Los eventos adversos están relacionados con mecanismo de acción de estas drogas, pudiendo provocar eventos autoinmunes. Los pacientes y el personal médico y paramédico deben ser educados cuidadosamente; los efectos adversos deben ser detectados tempranamente para así iniciar el tratamiento en forma precoz en aquellos casos que lo ameriten. El mismo está basado en corticoterapia, la vía y dosis depende de la severidad. Rutinariamente se debe pedir laboratorios generales que incluyan hepatograma y estudios hormonales al inicio, durante y unos meses completado el tratamiento. El manejo de la toxicidad está claramente pautado en algoritmos disponibles para aquellos médicos que utilicen esta medicación.

Los importantes avances en el conocimiento de la biología molecular del melanoma han dado sus frutos, se ha esbozado una subclasificación molecular de esta heterogénea enfermedad y ésta ha permitido individualizar tratamientos y ensayar drogas racionalmente según el perfil molecular del tumor

Alrededor del 40-50% de los pacientes presentan una mutación conductora en la vía de la MAP kinasa. Para aquellos que presentan mutación de BRAF (V600E, V600K las más frecuentes) disponemos de dos combinaciones que constan de un inhibidor de BRAF (BRAFi y uno de MEK (MEKi) corriente abajo en la cascada. Esta combinación permite mejorar la tasa de respuestas, SLP y SG frente a los BRAFi como monodroga sin aumentar sensiblemente la toxicidad. Por esta razón se aconseja su uso en combinación; de existir alguna contraindicación, recordar que ambos inhibidores son efectivos aun como monodroga, pero en menor grado que combinados

La combinación de BRAFi y de MEKi en pacientes BRAF mutado ha demostrado impacto favorable en cuanto a sobrevida libre de progresión y sobrevida global comparados con BRAFi y la toxicidad asociada a la combinación no es considerablemente mayor, inclusive es menos tóxica en cuanto a fenómenos cutáneos como la aparición de nuevos tumores y síndromes cutáneos hiperproliferativos. Esta combinación se ha convertido en uno de los tratamientos estándar en melanoma avanzado/metastásico en pacientes BRAF mutados. En el año 2014 se publicaron los estudios fase 3, COMBI-D y COMBI-V que comparan la combinación de Dabrafenib 150 mg c/12 hs + Trametinib 2 mg/d contra Dabrafenib +placebo y Vemurafanib respectivamente. El objetivo principal en el primero fue SLP y en el segundo SG. En ambos estudios se demostró beneficio significativo en TR, SLP y SG. En el estudio COMBI-D la TR fue de 67% vs 51% (p 0.0002), la SLP a 3 años de 22% vs 12% meses y la SG a 3 años de 44% de 32%, siendo este beneficio significativo, aun permitiendo el cruce desde la rama de monodroga a la combinación ante progresión de enfermedad. El estudio COMBI-V también demostró superioridad de la combinación en cuanto a TR, SLP y mediana de sobrevida 64% vs 51%; 12,1 meses vs 7,3 meses y 26,1 meses vs 16,8 meses respectivamente. El CoBRIM, un tercer estudio de fase 3,

comparó la combinación de Vemurafenib + Cobimetinib (MEKi) con Vemurafenib + placebo confirmando los resultados anteriores.

Aunque la mayoría de los pacientes tratados con estas drogas finalmente progresan, un porcentaje de los mismos continúa manteniendo la respuesta. Un metanálisis realizado con pacientes que recibieron Dabrafenib+Trametinib en el marco de ensayos clínicos, reveló que los pacientes con LDH normal, buen estado general y menos de 3 territorios comprometidos tienen una chance interesante de mantener el beneficio por varios años.

Si bien ambas combinaciones son similares en cuanto a la eficacia, hay algunas diferencias en el perfil de toxicidad. En líneas generales casi todos los pacientes presentan algún evento adverso, pero habitualmente son manejables. Las toxicidades más frecuentes con Dabrafenib + Trametinib son la pirexia, diarrea, náuseas, rash cutáneo, hiperqueratosis, artralgia y fatiga. Si bien nunca han sido comparadas las dos combinaciones entre sí, según lo reportado parecería que con Vemurafenib y Cobimetinib se observan un poco más frecuentemente las toxicidades cutáneas (especialmente la fotosensibilidad) las alteraciones de la hepatograma, la diarrea y las artralgias, pero pirexia es mucho menos frecuente que con la otra combinación. El manejo de las mismas y los ajustes de dosis están claramente pautados en las guías de manejo de toxicidades relacionadas a BRAF + MEK.

El manejo de las metástasis en tránsito, siempre que resulte sencillo, podrá ser quirúrgico. En caso de que escapen a esta posibilidad, recomendamos tratamiento sistémico. Otra opción es la perfusión aislada del miembro, la cual se utiliza cada vez con menos frecuencia desde el advenimiento de tratamientos sistémicos eficaces. Esta compleja y costosa metodología se realiza mediante circulación extracorpórea, de tal forma que se infunde Melfalán en dosis que, de no estar aislado el sistema, serían potencialmente letales. Se realiza en condiciones de hipertermia local moderada para aumentar la efectividad. La tasa de respuesta es muy interesante (80%), de manera tal que se ha utilizado para evitar amputaciones “por necesidad” aún en pacientes que además presentan enfermedad a distancia de poco volumen.

Queda claro que la quimioterapia dejó de ser la primera opción, sin embargo, continúa siendo una alternativa en pacientes progresados a las nuevas medicaciones o en aquellos con alguna contraindicación para recibirlos. El grupo de drogas antineoplásicas “útiles” comprende fundamentalmente dacarbazina (o temozolamida), cis-platino (o carboplatino), y paclitaxel ya sea como monodroga o combinado con carboplatino. Las tasas de respuesta son bajas y la SLP corta, aunque parece algo superior cuando se utilizan combinaciones. La quimioterapia podría ser más útil en el caso de melanomas mucosos. Las combinaciones más utilizadas son paclitaxel + carboplatino, CVD (cis-platino, dacarbazina, vinblastina) y el esquema conocido como DBDT o Dartmouth (cis-platino, dacarbazina, carmustina y tamoxifeno) entre otros. La quimioterapia no ha demostrado impacto en sobrevida.

Por último, merece una mención especial el manejo de metástasis en SNC. Históricamente la SG en pacientes con metástasis en cerebro era paupérrima. La mayoría de los ensayos clínicos suelen excluir a pacientes con enfermedad en SNC y los pocos estudios que los incluyen, suelen requerir que las metástasis estén tratadas

y controladas. En casos oligometastásicos la cirugía y la radiocirugía pueden ser una opción de tratamiento mientras que la radioterapia (RT) holocraneana, de carácter paliativo, suele reservarse en enfermedad miliar o con compromiso leptomeníngeo para mitigar síntomas y no se ha demostrado que impacte en la SG.

En cuanto a las nuevas drogas en este escenario, recientemente el estudio fase 2 CHECKMATE 204 mostró que el régimen de Nivolumab + Ipilimumab (dosis estándar) en 75 pacientes asintomáticos con muy bajo volumen de enfermedad presentaron una TR de la enfermedad intracraneal similar a la extracraneal y una SLP a 6 meses de 67%, en el marco de un corto seguimiento. Un estudio de fase 2 australiano, realizado como una iniciativa de investigadores, intentó comparar nivolumab con ipilimumab + nivolumab, llegando a similar conclusión con respecto al tratamiento combinado. En aquellos pacientes respondedores, como es de esperar con inmunoterapias, las respuestas parecen ser duraderas. La localización metastásica de bajo volumen en SNC, en pacientes con buen estado general, asintomáticos, sin requerimiento o con mínimo requerimiento de corticoides parecería ser una de las indicaciones de Ipilimumab + Nivolumab frente a anti PD1 monodroga.

Con respecto al rol de los blancos moleculares en este escenario, un reciente estudio fase 2, el COMBI-MB, combinación de Dabrafenib + Trametinib a dosis estándar, mostro tasas de respuesta superiores al 50% tanto en pacientes asintomáticos como sintomáticos. Desgraciadamente, las respuestas son menos duraderas que en las metástasis extra craneanas.

Nuestra conducta en pacientes oligometastásicos es evaluar inicialmente un tratamiento local con cirugía o radiocirugía y la posibilidad de tratamiento sistémico. Parece seguro superponer inmunoterapia con RT, pero no con blancos moleculares. En aquellos casos que se presentan con múltiples metástasis o sintomáticos y BRAF mutado, iniciamos bloqueo BRAFi + MEKi como gesto inicial.

¿Como elegir el tratamiento sistémico cuando muchas de las nuevas drogas no han sido comparadas en el marco de ensayos clínicos?

El concepto principal es que no hay una droga mejor que otra, sino que algunas son más adecuadas que otras según la situación de cada paciente. Debemos tener en cuenta la extensión de la enfermedad, la velocidad de progresión, los territorios afectados, el estado general, la edad y las enfermedades concomitantes del paciente además del acceso al tratamiento.

En un paciente con melanoma avanzado, es fundamental conocer el estatus mutacional de BRAF, La presencia de esta mutación no nos indica que debemos empezar con blancos moleculares, sino que disponemos de una posibilidad terapéutica más. Sabemos que el tratamiento con BRAFi + MEKi está asociado a una importante y rápida TR y que a veces en pocos días podemos ver los resultados, haciéndolo especialmente atractivo para aquellos pacientes en los que urge una reducción tumoral. Por su lado, al régimen de Nivolumab + Ipilimumab también mostró producir una alta TR, sin embargo, esta no suele ser tan rápida como con BRAFi + MEKi y el perfil de toxicidad es elevado.

Por su lado los anti PD-1 aislados tienen un mejor perfil de toxicidad y buenas TR, siendo los candidatos ideales los pacientes con LDH normal, ECOG PS 0, carga tumoral y evolución razonables, independientemente del estatus de BRAF. Sintetizando no hay un tratamiento estándar, sino que debe discutirse caso a caso. Desgraciadamente, cualesquiera de estos tratamientos son más útiles en el mismo perfil de pacientes y todavía el panorama sigue siendo oscuro para aquellos pacientes con LDH elevada (especialmente más del doble del valor superior normal) gran volumen tumoral, aquellos cuya enfermedad tiene rápida evolución y/o se encuentran en mal PS

❖ **RADIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DEL MELANOMA**

Los estudios experimentales y clínicos indican que el melanoma responde a las radiaciones, aunque los primeros textos habían establecido su resistencia a la radioterapia. Las tasas de respuestas se elevan cuando se utilizan dosis relativamente altas.

- **Tumores primarios**

Es infrecuente su utilización para el tratamiento definitivo del melanoma primario. Es indicado en el caso de lesiones extensas que no pueden ser resecables con una cirugía oncológica satisfactoria.

- **Compromiso locorregional**

La radioterapia postoperatoria aumenta el control regional después de vaciamientos terapéuticos.

Las indicaciones para la radioterapia secuencial son: compromiso ganglionar múltiple y extensión tumoral extracapsular.

La irradiación electiva de los campos ganglionares regionales puede disminuir la tasa de recidivas en pacientes de alto riesgo. La misma es efectiva en reducir la recurrencia de MTTTS cutáneas múltiples que se producen locorregionalmente.

- **Melanoma diseminado**

La radioterapia constituye un paliativo útil para una serie de síntomas causados por el síndrome metastásico, por ej en las lesiones neurológicas como MTTTS cerebrales y síndrome de compresión medular múltiple (dependiendo de su grado de compromiso). Es efectiva en las lesiones cutáneas dolorosas y sangrantes, MTTTS óseas, masas mediastinales que causan obstrucción y conglomerados ganglionares que ocasionan compresión vascular.

➤ **SEGUIMIENTO**

- **Clínico**

Todo paciente que ha presentado un melanoma puede tener una recaída o un segundo melanoma aun muchos años después del tratamiento. Por esta razón el seguimiento debe ser de por vida. Los objetivos principales del seguimiento son:

- La detección temprana de la enfermedad recurrente basada en el concepto que cuando más temprana sea la detección de la recurrencia, permitirá un tratamiento más efectivo y una cura potencial de la enfermedad recurrente.
- Una detección precoz de un segundo tumor primario.
- Lograr evidencia sobre la efectividad de los tratamientos realizados.

La frecuencia e intensidad de las visitas y la elección de los estudios están basados en el tiempo y los patrones de recurrencia del melanoma.

No existe evidencia de que el diagnóstico de metástasis sistémicas, antes de que éstas sean sintomáticas, mejore la supervivencia de los pacientes. Sin embargo, en la actualidad con el advenimiento de nuevos tratamientos, este tema está sujeto a revisión

Si bien aún no hay consenso uniforme, las recomendaciones acerca del seguimiento se basan, por sobre todo, en el estadio clínico a la presentación, comprendiendo que un mayor estadio al inicio implica un riesgo mayor para la recurrencia local, regional o a distancia.

El objetivo de los controles será detectar lo más precozmente posible recidivas locales, metástasis regionales o un segundo melanoma, ya que estos pacientes podrían ser pasibles de curación con la cirugía.

Se debe estimular el autoexamen y educar al paciente para realizarlo en forma correcta. La mayoría de las recaídas son diagnosticadas por los mismos pacientes.

La evaluación periódica debe comprender:

- Examen local de la zona donde se extirpó el tumor y de los ganglios linfáticos tributarios.
- El control por medio de ecografía de alta resolución es superior al examen clínico en áreas ganglionares.
- También exámenes periódicos de la piel por un dermatólogo experto, cuya frecuencia debe estar determinada individualmente de acuerdo al riesgo que presente.

Este método de seguimiento permite la detección precoz de la recaída tumoral. Logramos, de esta manera, tratar las recidivas incipientes y obtener un mejor control de la enfermedad local.

- También es importante subrayar que debe controlarse a los familiares directos del paciente (padres, hijos, hermanos), así como instruirlo sobre los cuidados que debe tener con respecto a la exposición solar.

El seguimiento de los pacientes con melanoma debe estar a cargo de un equipo multidisciplinario (dermatólogo, cirujano y oncólogo).

Solicitar estudios sin justificación clínica aumenta los costos innecesariamente y provoca ansiedad y preocupación en los pacientes. En estadios iniciales, lo fundamental es el interrogatorio, el examen clínico general y el dermatológico. En el paciente con síntomas sugestivos de recidiva, se emplearán estudios más específicos.

Frecuencia de los controles

Se debe considerar que aproximadamente un 75% de las recidivas se producen durante los primeros dos años.

❖ MELANOMA IN SITU

Para pacientes tratados adecuadamente por un melanoma in situ, el pronóstico es excelente y sólo deberían ser evaluados dos veces al año, durante los dos primeros años, y luego una vez al año. Además, deben ser sometidos a un control semestral dermatológico por tener un riesgo aumentado de tener un segundo melanoma, o un cáncer de piel no melanoma, sobre todo si presentan factores de riesgo (color de piel, ojos y cabello, nevus, etc.).

o MM con Breslow hasta 1 mm

Seguimiento trimestral por 2 años; semestral hasta el 5º año; luego control anual.

o Melanoma con Breslow > 1 mm

Cada 3 meses por 2 años; cada 4 meses el 3º-4º año; semestral hasta el 6º año; luego control anual.

Si bien tampoco está clara la duración del seguimiento dado que pueden ocurrir recaídas tardías a más de 10 años, no hay duda de que el control dermatológico debe ser de por vida, teniendo presente que estos pacientes tienen un 3-6% de posibilidades de desarrollar un segundo melanoma.

BIBLIOGRAFÍA

- AJCC Cancer Staging Manual 8th New York. Springer 2017.
- Surg Oncol Clin N Am 2015 April; 24 (2): 359-377.
- NEJM 2017, June, 376 (23): 2211-2222.

