



Módulo 1

Melanoma

Gema Casado Abad

Hospital Universitario La Paz. Servicio de Farmacia.

Sección Farmacia hemato-oncológica

Especialista en Farmacia Hospitalaria

Board Certified Oncology Pharmacist

mgema.casado@salud.madrid.org

Enrique Espinosa Arranz

Hospital Universitario La Paz. Servicio de Oncología Médica

Especialista en Oncología Médica.

Jefe de Sección de Oncología Médica

eespinosa00@hotmail.com

Alicia Herrero Ambrosio

Hospital Universitario La Paz. Servicio de Farmacia

Especialista en Farmacia Hospitalaria.

Jefe de Servicio de Farmacia

Board Certified Oncology Pharmacist

aherreroa@salud.madrid.org

1. EPIDEMIOLOGÍA

El melanoma es una proliferación maligna de los melanocitos que en la mayoría de las ocasiones (>95%) se desarrolla en la piel. El melanoma cutáneo (MC) en el hombre ocupa el quinto lugar de cáncer más frecuente y en la mujer el séptimo lugar¹. El MC es más predominante en la raza blanca, detectándose más del 80% de los casos en Australia, Norteamérica y Europa². Aquí la población es de piel clara y en estas áreas existe un índice elevado de radiación ultravioleta³.

Las zonas de bajo riesgo de MC son África, Asia, Centroamérica y Sudamérica.

El MC constituye entre el 4 y el 10% de los tipos de cáncer de piel diagnosticados en España, el carcinoma escamoso entre el 21 y el 25% y el carcinoma basocelular entre el 63% y el 72%.

El registro nacional de melanoma español de la Academia Española de Dermatología y Venereología en el periodo 1998-2011 indicó que⁴:

- El melanoma es más común en mujeres (57,2%), a pesar que el porcentaje de hombres ha aumentado en los últimos años.
- La edad media al diagnóstico es de 55 años en mujeres y 57 en hombres.
- Los subtipos histológicos incluye el melanoma de extensión superficial (60%), melanoma nodular (16%), lentigo maligno melanoma (13%) y el melanoma lentiginoso acral (5%).
- Las localizaciones predominantes son el tronco (47%) y cabeza (22%) en hombres y las piernas (36%) y el tronco (26%) en mujeres.
- El espesor de Breslow está entre 1,96 en hombres y 1,53 mm en mujeres. Valores > 4mm está presente en el 10,5% de los casos.
- La ulceración se ha observado en el 14,3% y 9,9 % de los tumores en hombres y mujeres respectivamente.

El MC es un cáncer extremadamente raro en la edad infantil; su incidencia empieza a aumentar a partir de los 15 años y se incrementa de forma constante con la edad.

La incidencia de melanoma está incrementando en el mundo⁵. Durante los últimos 20 años en Australia, el norte de Europa y Estados Unidos, la incidencia de MC ha aumentado en los ancianos, mientras que en los grupos de edad más jóvenes (< 45 años) la incidencia ha permanecido estable o, incluso, se ha reducido ligeramente⁶. Estos datos reflejan la mayor detección de melanomas localizados y, por tanto, de mejor pronóstico en los individuos más

jóvenes⁷. Aunque la incidencia de MC es similar en ambos sexos, se ha observado a nivel mundial que, en los países con incidencia relativamente baja, ésta es más elevada entre las mujeres que entre los hombres. En cambio, en los países con alta incidencia como Australia y EEUU, la incidencia es similar en ambos sexos o incluso superior en los hombres³. En cambio, en las zonas de riesgo intermedio como Europa, la incidencia es mayor entre las mujeres².

2. ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

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

- **Fuerte evidencia**
 - Factores que dependen de la persona
 - Número de lunares.
 - Lunares displásicos.
 - Historia personal y/o familiar de MC.
 - Inmunodeficiencia o inmunosupresión.
 - Sensibilidad al sol.
 - Ojos azules o verdes y pelo rubio o pelirrojo.
 - Factores que dependen del ambiente y del estilo de vida
 - Exposición al sol.
 - Localización geográfica.
- **Débil evidencia**
 - Factores que dependen de la persona
 - Historia personal de cáncer de piel.
 - Alto nivel socioeconómico.
 - Pelo castaño.
 - Sexo masculino.
 - Factores que dependen del ambiente y del estilo de vida
 - Lámparas bronceadoras.
 - Obesidad.

Los factores genéticos están fuertemente vinculados al desarrollo del melanoma, pero representan un pequeño porcentaje respecto a la incidencia total.

El hecho de ser portador de mutaciones genéticas que aumenten la predisposición de la piel del individuo.

Melanoma Familiar

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

El llamado síndrome de melanoma familiar es muy poco frecuente pero está bien caracterizado. El pronóstico y la histología son similares a los casos esporádicos de melanoma, pero en los casos familiares parece existir una tendencia a la aparición temprana, escaso grosor y desarrollo de múltiples primarios. Los melanomas de estas personas suelen ser más superficiales que los de la población general y, por tanto, tienen mejor pronóstico. Puede asociarse al cáncer de páncreas y al astrocitoma. La anomalía genética más frecuente en estas familias es una mutación en p16 (CDKN2A) un 20% y la segunda en frecuencia es la mutación en CDK4⁸. Se cree que hay otro gen de predisposición al melanoma en el locus 1p36, y parece que también podría estar involucrado p19, en el denominado síndrome de melanoma-astrocitoma.

El gen CDKN2A se encuentra en el locus 9p21 y codifica la proteína p16. Esta proteína inhibe CDK4 y CDK6, dos cinasas dependientes de ciclinas que tienen como función mantener el ciclo celular. La función normal de p16 sería detener el ciclo en caso de que apareciera una anomalía genética y por tanto la mutación en su gen permitiría la proliferación de células aberrantes.

Xeroderma pigmentoso y otros síndromes familiares

Un gen clave en este proceso es XPD, que codifica una helicasa de ADN ligada a la vía de p53. Las personas que lo padecen carecen de este sistema de reparación y sufren melanomas con una gran frecuencia.

También se ha observado que la incidencia de melanoma en las familias con otros síndromes de cáncer familiar, como el del retinoblastoma, el Li-Fraumeni y el Lynch II⁹.

La incidencia del melanoma también se ha asociado con la latitud y la intensidad de la exposición solar entre poblaciones susceptibles.

Exposición solar

- **Radiación ultravioleta**

Los estudios epidemiológicos indican que tanto los rayos ultravioleta A (UVA) como los B (UVB) están relacionados con la aparición del tumor.

Los UVB alteran el ADN a través de la formación de dímeros de pirimidinas, mientras que los UVA producen la oxidación del ADN; cualquiera de estos mecanismos pueden causar mutaciones.

- **Área geográfica y tipo de exposición solar**

La radiación ultravioleta es mayor en las zonas geográficas más próximas al Ecuador. Esto indica que las personas de piel clara sufren más melanomas cuanto más cerca residen del Ecuador.

También hay que tener en cuenta la manera en la que cada individuo se expone a la luz solar. El riesgo es mayor si se da alguna de estas circunstancias¹⁰:

- Exposición intermitente frente a exposición continua.
- Quemaduras solares, especialmente en los primeros años de vida.

Otros factores ambientales

- **Lámparas solares**

El uso de lámparas y camillas de bronceado son fuentes de radiación ultravioleta por lo que pueden aumentar el riesgo de padecer un melanoma.

Características de la piel

En la capa basal de la epidermis, cada melanocito establece relaciones con varios queratinocitos circundantes a través de apéndices dendríticos. La melanina, que es enviada en paquetes a través de dichos apéndices, tiene como función absorber la radiación ultravioleta y neutralizar los radicales libres que ésta produce. La pigmentación cutánea de cada persona depende del número, el tamaño y la densidad de melanosomas. Los melanocitos de las personas con más riesgo de padecer el tumor serían menos capaces de reparar el ADN en respuesta a la radiación.

- **Fenotipo cutáneo**

La incidencia de melanoma aumenta en los fototipos claros, concretamente en los caucásicos, de piel blanca con tendencia a quemarse, ojos claros y pelo rubio o pelirrojo. La piel que presenta dichas características se conoce como piel de tipo 1.

- **Lesiones precursoras**

Se consideran como lesiones precursoras el nevus displásico, el lentigo maligno, algunas variedades especiales de nevus y la displasia melanocítica.

Pacientes inmunocomprometidos o inmunodeficientes

Tiene un mayor riesgo de desarrollar MC.

3. PATOGÉNESIS

Los melanocitos son células dendríticas pigmentadas que derivan de células pluripotenciales de la cresta neural. Sus inmediatos precursores, los melanoblastos, migran durante el primer trimestre de la gestación desde la cresta neural a diversas regiones anatómicas como las meninges, úvea, mucosa ectodérmica, piel y el folículo piloso.

La mayoría de los melanocitos están localizados en la unión de la epidermis con la dermis de la piel y en el coroides del ojo.

Estos sintetizan melanina (pigmento intracitoplasmático) que protege a los tejidos de daños que producen las radiaciones ultravioletas (UV).

En condiciones normales los melanocitos precisan estímulos exógenos para poder proliferar. Sin embargo, las células tumorales se multiplican gracias a estímulos autocrinos de factores de crecimiento y citocinas producidas por la propia célula.

El melanoma puede surgir directamente sobre la piel normal (de novo) en el 75% de los casos y en un 25% lo hace sobre un nevus melanocítico preexistente.

Durante las primeras fases de la enfermedad, las células tumorales del melanoma están confinadas en la epidermis y, se denomina fase de extensión radial. Sin embargo, tras estas fases iniciales puede iniciarse una fase de crecimiento de vertical en la cual es posible la extensión tanto regional como a distancia¹¹.

Las fases de progresión del melanoma son:

- Nevus congénito o adquirido sin atipias.
- Nevus displásico.
- Melanoma sin capacidad invasiva.
- Melanoma con capacidad invasiva.
- Melanoma diseminado.

Las dos primeras fases sólo aparecen en el caso de que el melanoma se desarrolle a partir de una lesión precursora.

Cuando el melanoma se encuentra en estadios más avanzados presenta una mayor inestabilidad genética, deja de depender de los factores de crecimiento y comienza a expresar más factores relacionados con la movilidad y la angiogénesis.

Una vez que el melanoma alcanza su pleno potencial de diseminación, puede extenderse de tres formas: localmente a través de la piel, por vía linfática y a través de la sangre. La diseminación a distancia suele afectar a los pulmones, hígado, cerebro, intestino y los huesos.

Podemos hablar de varias etapas en la transformación del melanocito a melanoma metastático:

- **Alteración genética:** la transformación de los melanocitos en células tumorales se debe a la mutación de dos tipos de genes:
 - Genes supresores: cuyas funciones son anuladas o alteradas.
 - Oncogenes: que son estimulados.
- **Alteración de la proliferación:** es la pérdida de control de su proliferación.
- **Desarrollo de potencial invasivo:** Los melanocitos adquieren la capacidad de desarrollar vasos sanguíneos que les permite nutrirse y pasar al torrente sanguíneo.
- **Desarrollo de potencial metastático:** el melanoma es uno de los pocos tumores que tienen capacidad de metastatizar por vía linfática y hemática, incluso en fases iniciales.

4. FISIOPATOLOGÍA

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

El melanoma de extensión superficial

Es la variedad más común y supone alrededor del 70% de los melanomas cutáneos. La edad media en el momento del diagnóstico es de 44 años y tiene una evolución que oscila entre 1-5 años.

Puede aparecer en cualquier zona del cuerpo, siendo más frecuente en el torso en los varones y en extremidades inferiores en las mujeres.

Aproximadamente, un 50% de los pacientes tienen historia de nevus benigno en la zona.

Se trata de una lesión de bordes asimétricos, irregulares y sobreelevados.

Un dato característico de este tumor es la presencia de una coloración blanco grisáceo en el centro de la lesión.

Melanoma nodular

Es el segundo tipo en frecuencia, representando el 10-15% de todos los casos de melanoma. También es la forma más agresiva y con mayor tendencia a metastatizar. Puede desarrollarse en cualquier zona del cuerpo, siendo más frecuente en el torso en los varones y en las piernas en las mujeres.

Se da en edades comprendidas entre los 45-55 años. Aparece sobre la piel normal y con menor frecuencia sobre un nevus preexistente.

Es una lesión hemisférica, sobreelevada, de color azul negruzco uniforme, marrón rojizo o negro grisáceo y rodeada de piel normal. Aunque en un 5% de los casos se consideran amelánicas, siempre existe alguna zona de color oscuro en su interior.

Tiene un crecimiento muy rápido, sin fase de crecimiento radial, y por ello es invasivo desde el primer momento.

Lentigo maligno melanoma

También denominado lentigo de Hutchinson, es más frecuente en la cara y las zonas expuestas al sol en el anciano, en la séptima u octava décadas de la vida. Supone el 4-15% de todos los melanomas.

Su lesión precursora, el lentigo maligno, es una mácula irregular y pigmentada heterocrómica que crece lentamente. Presenta una fase de crecimiento radial larga (de 5 a 15 años, o incluso más) y, cuando empieza la fase de crecimiento de vertical, la lesión se engrosa de forma característica y se transforma en placas sobreelevadas con pequeños nódulos. Por tanto, se habla de lentigo maligno cuando la lesión está limitada a la epidermis, y de lentigo melanoma maligno cuando se hace invasivo. El riesgo de transformación de un lentigo maligno en un melanoma infiltrante es muy variable, oscila entre un 2,2 y un 30%.

Melanoma lentiginoso acral

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

Los melanomas extracutáneos también se clasifican en diferentes grupos ya que se trata de una agrupación muy heterogénea de tumores con claras diferencias patogénicas.

Se pueden clasificar en los siguientes grupos: melanoma ocular, de mucosas y de otros órganos. (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de los melanomas extracutáneos

Melanoma ocular
Melanoma uveal o coroideo
Melanoma del iris
Melanoma de la conjuntiva
Melanoma de la órbita
Melanoma de mucosas
<ul style="list-style-type: none">• Cabeza y cuello: cavidad oral, mucosa nasosinusal y faringe/laringe• Tráquea, bronquios y pulmón• Tubo digestivo• Anorrectal• Genitourinario
Melanoma de otros órganos y tejidos
Melanoma meníngeo

Melanoma ocular

El melanoma de úvea es la neoplasia primaria más frecuente del ojo, con una alta incidencia de metástasis siendo muy frecuentes en el hígado.

Se localizan con poca frecuencia en el iris (suponen un 8%) y fundamentalmente en cuerpo ciliar y coroides, siendo el 12 y 80% respectivamente.

Melanoma de mucosas

Tiene un pronóstico peor que el melanoma cutáneo, principalmente en relación con su diagnóstico tardío, ya que se localiza en zonas poco visibles.

La mediana de edad en la presentación es la séptima década de vida, y es más frecuente en la mujer.

5. PREVENCIÓN/SCREENING

Dado que el melanoma maligno se desarrolla en la piel en la gran mayoría de los casos, es una lesión fácilmente detectable mediante la simple observación clínica, por lo que su descubrimiento en las fases iniciales facilitará la curación y buena evolución del enfermo. Por este motivo, la prevención continúa siendo en la actualidad una de las armas más eficaces para el control de esta enfermedad.

Existen dos tipos de prevención:

- **Prevención primaria.** Su objetivo es disminuir la incidencia actuando sobre los factores que favorecen el desarrollo del tumor, de los cuales la exposición solar es posiblemente uno de los más importantes.
- **Prevención secundaria.** Va dirigida a la detección precoz del tumor y, en consecuencia, a conseguir una mejor evolución y disminución de la mortalidad.

6. PREVENCIÓN PRIMARIA

Radiación solar

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

Existen dos tipos fundamentales de exposición solar: intermitente y crónica.

La exposición solar intermitente es aquella que está originada por exposiciones relativamente intensas durante actividades de ocio, como deportes al aire libre o durante las vacaciones en zonas soleadas. La exposición solar crónica indica un patrón continuo de exposición solar y suele hacer referencia a la exposición solar ocupacional.

Las quemaduras solares se caracterizan por una respuesta inflamatoria inducida por una exposición solar aguda a la radiación solar intensa. Se consideran exposiciones solares intensas aquellas que producen ampollas o dolor en la piel al menos 48 horas. El riesgo de padecer un melanoma ha sido determinado en un metaanálisis que demuestra como la exposición solar intermitente, junto con antecedentes de quemaduras solares, desempeñan un papel considerable como factores de riesgo para el desarrollo del melanoma¹².

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

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

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

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

La radiación solar está constituida fundamentalmente por tres tipos de radiación: radiación infrarroja (56%), radiación visible (39%) y radiación ultravioleta (5%).

Esta última comprende tres rangos de longitud de onda:

- **UVC:** esta radiación es filtrada por la capa de ozono en la estratosfera y no llega a la tierra.
- **UVB:** comprende solamente el 3,5 % de la radiación ultravioleta.
- **UVA:** supone el 96,5% de la radiación ultravioleta.

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

A día de hoy resulta indudable el papel carcinogénico de la radiación ultravioleta sobre la piel, tanto en el cáncer cutáneo no melanoma como en el melanoma, notablemente influido por el fototipo cutáneo y la predisposición genética. Por eso, además de concienciar a la población para que se proteja del sol natural, hay que educarla para que evite otras fuentes artificiales de luz ultravioleta usadas para broncear la piel.

Fotoprotección

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

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

Existen dos tipos de fotoprotección que no son incompatibles entre sí y que se complementan: medidas de protección física (sombreros y ropas) y los fotoprotectores propiamente dichos.

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

Los filtros físicos actúan como barrera física y filtrando el 99% de la luz visible y ultravioleta. Se utilizan principalmente para zonas muy sensibles y en condiciones ambientales con gran

intensidad de radiación solar, como la exposición en la playa o en la nieve; su espectro de acción es más amplio que los filtros químicos y provocan menos reacciones irritantes o alérgicas, pero tienen el inconveniente de que son poco estéticos y pueden manchar la ropa. Los más utilizados son el dióxido de titanio y el óxido de cinc; otros son el carbonato de calcio, el carbonato de magnesio y el óxido de magnesio.

Los filtros químicos filtran y disminuyen la radiación que llega a la piel por absorción. Aunque no son opacos, resultan prácticamente inapreciables tras su aplicación, por lo que son mucho más aceptados desde el punto de vista cosmético. Los más utilizados son: los filtros UVB (ácido paraaminobenzoico-PABA, salicilatos, ácido cinámico) y los UVA (benzofenonas, antranilatos).

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

Esta eficacia también depende de su estabilidad, que depende a su vez de la composición química, de los solventes utilizados y de la cantidad aplicada, así como del modo de utilización. Un fotoprotector ideal debería ser fotoquímicamente estable, de fácil dispersión y duradero. En cuanto a la cantidad y modo de empleo se recomienda aplicar una cantidad de al menos 2 mg/m² sobre la piel y se realizará unos 20 minutos antes de iniciar la exposición solar, repitiendo la aplicación cada 2-3 horas, principalmente después de la inmersión en el agua o ante determinadas actividades que provoquen sudoración. También se recomienda utilizarlos de forma diaria, ya que lógicamente son más efectivos que si se usan de forma intermitente¹³.

Hay que insistir en que durante la infancia no es aconsejable el uso de fotoprotectores hasta transcurridos los 6 meses de edad, debido a la incompleta maduración de los sistemas metabólicos y excreción; por este motivo, se debe insistir a las madres en el uso de medidas físicas de protección.

Desde marzo de 2006, la normativa europea prohíbe comercializar productos cosméticos sin el símbolo de un tarro con una tapa abierta y un número en el envase. Ésa es la cifra que indica los meses tras la apertura del envase durante los que se puede utilizar el producto con una eficacia garantizada.

A partir de este año, la recomendación de European Cosmetic and Toiletry and Perfumerie Association (COLIPA) es que todos los productos deben incluir, junto con el FPS, la clasificación de protección. La más utilizada comprende cuatro niveles de protección:

- Protección baja (FPS 6-14).
- Protección media (FPS 15-29).

- Protección alta (FPS 30-59).
- Protección muy alta (FPS ≥ 60 , aunque en el envase figure 50 +).

7. PREVENCIÓN SECUNDARIA

Detección precoz del melanoma

La evolución del melanoma va ligada en gran manera a su detección precoz, lo que debería darse en la mayor parte de los casos al ser un tumor de localización cutánea y, por tanto, fácilmente accesible a la exploración. Entendemos por detección precoz de la enfermedad la que se produce en una fase previa a la que se daría en la práctica clínica habitual, es decir, cuando el enfermo consulta el médico al advertir una lesión ya establecida. La finalidad básica de la prevención secundaria a través del cribado es la disminución de la incidencia de complicaciones derivadas de una patología determinada.

La OMS define el cribado (screening) como la identificación presuntiva, con la ayuda de pruebas, exámenes u otras técnicas, de los sujetos afectados de una determinada patología.

De esta manera deberíamos detectar los casos en estadios más precoces y ello nos llevaría a un mejor pronóstico de éstos; sin embargo, no existen todavía suficientes datos que confirmen que estos estudios conduzcan a una reducción de la mortalidad de la enfermedad¹⁴.

A diferencia de lo que ocurre con otros tumores internos, el cribado del melanoma sólo requiere el examen visual por personal capacitado ya que es un tumor fácilmente visible.

En los programas de cribado podemos considerar:

- Programas de detección masiva, que abarca un amplio segmento de la población.
- Programas de detección en individuos de alto riesgo donde la frecuencia del melanoma puede ser elevada; constituyen el método más eficaz de detección sistemática. Aquí se incluirían personas con fototipo claro, antecedentes de quemaduras solares y nevos múltiples.

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

En los países desarrollados, las campañas dermatológicas de diagnóstico precoz son una práctica habitual.

Formas de actuación en el diagnóstico precoz del melanoma

- **En la población general**

- Autoexploración de la piel

La primera acción que se debe realizar para el diagnóstico precoz del melanoma es explorar la piel. Hay que instruir a los propios pacientes para que realicen una autoexploración periódicamente; esto ha demostrado su utilidad para la detección de melanomas en estadios precoces entre la población general¹⁵.

En los pacientes que presentan muchos nevus, y algunos de ellos atípicos, resulta muy útil en estos casos realizar un seguimiento fotográfico periódico que nos permita detectar cambios en las lesiones en cuanto a tamaño, forma o color, así como aparición de nuevas lesiones.

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

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

Las campañas de información a la población general se basan en los principales signos de alarma que deben tenerse en cuenta al observar una lesión pigmentada.

Existen dos sistemas fundamentales para ello: los criterios ABCDE y la lista de los 7 puntos de Glasgow¹⁶.

Criterios ABCDE:

- A: asimetría.
- B: bordes irregulares.
- C: color no homogéneo.
- D: diámetro (mayor de 6 mm).
- E: evolución (cambio de tamaño, forma, color o aparición de otros signos o síntomas: inflamación, prurito, sangrado).

Lista de los 7 puntos de Glasgow:

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

- **Criterios mayores:** cambio de tamaño, forma y color.
- **Criterios menores:** inflamación, sangrado, cambios de sensibilidad (prurito, dolor), diámetro superior a 6 mm.

Aunque la regla del ABCDE parece la piedra angular en la práctica dermatológica para diagnosticar una lesión pigmentada, cada vez más los dermatólogos se basan en el aspecto global irregular de la lesión y en la percepción por parte del paciente de un cambio reciente en ella.

• En población de riesgo

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

- **Bajo:** paciente con antecedente personal de melanoma o con un familiar de primer grado con melanoma y que no tenga ninguna de estas características: más de 50 nevus, presencia de nevus atípicos, presencia de daño actínico y fototipos I o II. La periodicidad de la visita clínica es anual.
- **Medio:** paciente con antecedente personal de melanoma o con un familiar de primer grado con melanoma y que tenga alguna de las características del grupo anterior, así como pacientes de 50-100 nevus. La periodicidad de la visita clínica es cada 6 meses.

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

En todos los casos se recomiendan tomar una serie de medidas mínimas:

- Información a los pacientes sobre las medidas de fotoprotección.
- Enseñar a los pacientes la autoexploración cutánea con una periodicidad mensual.
- Se aconseja la realización de fotografías corporales para el control por parte del personal sanitario en las visitas de vigilancia correspondiente.

8. SIGNOS Y SÍNTOMAS

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

El método de ABCDE es un simple método para identificar que lesiones deben tener una especial atención médica y considerar para biopsia¹⁷.

Las lesiones en la piel pueden producir picor, estar ulceradas o sangrantes.

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

9. DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

En primer lugar, debe estudiarse la lesión cutánea sospechosa teniendo en cuenta los datos de malignidad (asimetría, bordes irregulares, cambios en el color, diámetro > 6mm, o aumento de tamaño).

Después se realizará una exhaustiva exploración física en la que se valora la piel que se encuentra rodeando a la lesión sospechosa, y entre ella y la primera estación ganglionar, con la intención de detectar lesiones satélites o en tránsito.

Se conoce como lesiones satélites, la presencia de nidos celulares tumorales de un diámetro mayor de 0,05 mm y separados del nódulo tumoral primario por una banda de dermis reticular o hipodermis normal. Su presencia se corresponde significativamente con un menor intervalo libre de enfermedad y una menor supervivencia.

También se valorará los ganglios linfáticos regionales, así como la totalidad de la piel. Esta exploración puede ser apoyada por un dermatoscopio o microscopio de luminiscencia, que permite ampliar las lesiones hasta 20 veces.

Se completará el estudio con una adecuada anamnesis en la que no deben faltar los antecedentes de melanoma de la familia.

Cuando exista una lesión sospechosa se realizará una biopsia escisional con un margen libre de 1-3 mm, y siempre teniendo en cuenta el tratamiento quirúrgico posterior y sin interferir en la técnica del ganglio centinela, que puede ser necesaria posteriormente.

Esto nos va a permitir poder realizar la estadificación del tumor y si no es posible un diagnóstico completo con la primera muestra, se recomienda repetir la biopsia.

El estudio histológico debe recoger obligatoriamente el índice de Breslow, el nivel de Clark, la presencia de ulceración y el estado de los márgenes de resección. Es recomendable que en la descripción histológica aparezca el índice mitótico, la infiltración linfocitaria y la invasión perineural y vascular.

El índice de Breslow es uno de los factores pronósticos histológicos más importantes en el melanoma localizado y también se relaciona con riesgo de metástasis. Se utiliza un micrómetro ocular para medir en milímetros la extensión en profundidad de la lesión a partir de la granulosa. Con este índice se establecen tres grupos pronósticos:

- **Buen pronóstico:** hasta 1 mm.
- **Pronóstico intermedio:** entre 1-4 mm.
- **Mal pronóstico:** más de 4 mm.

Los niveles de invasión de Clark dividen a los melanomas en función de la capa de la piel que infiltran. Se distinguen 5 niveles:

- **Nivel I:** tumor confinado a la epidermis.
- **Nivel II:** tumor que infiltra parcialmente a la dermis papilar.
- **Nivel III:** tumor que ocupa toda la dermis papilar.
- **Nivel IV:** tumor que infiltra la dermis reticular.
- **Nivel V:** tumor que llega hasta el tejido celular subcutáneo.

La ulceración es, después de la profundidad, el siguiente factor pronóstico en importancia. Se considera que existe ulceración cuando la epidermis que recubre el melanoma ha desaparecido y es reemplazada por un exudado inflamatorio.

El índice mitótico se define como la cantidad de mitosis por milímetro cuadrado medida en la zona tumoral con mayor cantidad de mitosis, calculada como una media de 10 campos de gran aumento. Se ha observado un peor pronóstico asociado a un mayor número de mitosis (superior a 5 ó 10 /mm²), aunque existe una cierta correlación con el índice de Breslow y la ulceración.

La supervivencia a los 8 años es del 95% si no se observan mitosis, del 79% entre 1 y 6 mitosis y del 38% si se observan más de 6 mitosis/mm².

La infiltración inflamatoria se cree que expresa la capacidad de respuesta del organismo frente al melanoma. Aunque existen resultados contradictorios, la mayoría de los estudios apoyan que un infiltrado inflamatorio denso se asocia con un mejor pronóstico.

La estadificación del melanoma cutáneo se basa en la clasificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2009 (7ª EDICIÓN) que es muy parecida a la del 2002 pero que se ha añadido algunos conceptos¹⁸:

- En el estadio T1 se incluye el índice mitótico como factor pronóstico independiente de supervivencia. Se ha demostrado una alta correlación entre el incremento de índice mitótico con la disminución de la supervivencia ($p < 0,0001$). Se define T1a (60% de los pacientes de los pacientes T1) cuando se presentan los siguientes criterios: ≤ 1.00 mm de espesor, no ulceración y un índice mitótico menor de 1/mm² y T1b (aproximadamente el

40% de los T1) son definidos aquellos tumores con ≤ 1.00 mm de espesor y tengan como mínimo un índice mitótico de $1/\text{mm}^2$ ó ulceración presente.

- También se incluye la detección de micrometástasis por inmunohistoquímica (IHC). Esta técnica es sensible pero no específica para las células del melanoma por lo que para el diagnóstico es necesario como mínimo un marcador (HMB-45, Melan-A/MART 1) y la morfología de las células malignas que son detectadas por IHC.

La estadificación del melanoma, al igual que la del resto de tumores, es fundamental para la clasificación de los pacientes en distintos grupos de riesgo.

El estadio I y II indica estadios localizados y en el estadio III nos encontramos con enfermedad locorregional ya que existe afectación ganglionar.

Los melanomas en estadio IV representan diseminación metastásica a distancia y se estratifican de acuerdo con los sitios afectados y la concentración de lactato deshidrogenasa (LDH) en¹⁹:

- **M1a:** piel, tejido subcutáneo, ganglios linfáticos distantes y niveles de LDH normales. Este tiene un mejor pronóstico comparado con los otros lugares de metástasis.
- **M1b:** pulmón y LDH normal teniendo un pronóstico intermedio.
- **M1c:** metástasis en otros sitios viscerales u otras localizaciones y con niveles de LDH elevada por lo que el pronóstico es malo.

La clasificación TNM del melanoma de acuerdo con la clasificación AJCC 2009²⁰. (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación TNM del melanoma de acuerdo con el American Joint Committee on Cancer (2009)

Tumor primario	Espesor	Ulceración
Tis	NA	NA
T1	≤1,0 mm	a: sin ulceración y mitosis < 1/mm ² b: con ulceración y ≥1/mm ²
T2	1,01-2,0 mm	a: sin ulceración b: con ulceración
T3	2,01-4,0 mm	a: sin ulceración b: con ulceración
T4	> 4,0 mm	a: sin ulceración b: con ulceración
Ganglios linfáticos regionales	Nº de ganglios afectados	
N0	0	NA
N1	1	a: micrometástasis b: macrometástasis
N2	2-3	a: micrometástasis b: macrometástasis c: metástasis satélite o en tránsito, sin afectación ganglionar
N3	≥ 4 ganglios o metástasis satélite o en tránsito, con afectación ganglionar	
Metástasis a distancia	Localización	Nivel sérico de LDH
M0	Sin afectación a distancia	NA
M1a	Piel, tejido subcutáneo o ganglios linfáticos, más allá de los regionales	Normal
M1b	Pulmón	Normal
M1c	Otras localizaciones Cualquier localización	Normal Elevada

La clasificación por estadios del melanoma según la AJCC 2009²⁰. (Tabla 3).

Tabla 3. Clasificación por estadios del melanoma según el American Joint Committee on Cancer (2009)		
Estadio O	Tis	N0
Estadio IA	T1a	N0
Estadio IB	T1b	N0
	T2a	N0
Estadio IIA	T2b	N0
	T3a	N0
Estadio IIB	T3b	N0
	T4a	N0
Estadio IIC	T4b	N0
Estadio IIIA	T1-4a	N1a
	T1-4a	N2a
Estadio IIIB	T1-4b	N1a
	T1-4b	N2a
	T1-4a	N1b
	T1-4a	N2b
	T1-4a	N2c
Estadio IIIC	T1-4b	N1b
	T1-4b	N2b
	T1-4b	N2c
	Cualquier T	N3
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N

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

El estadio es el factor más importante en el momento del diagnóstico, teniendo un claro reflejo de la supervivencia.

En estadios localizados, el espesor tumoral (índice de Breslow) y la ulceración son los principales factores pronósticos.

El número de ganglios afectados y la infiltración microscópica frente a la afectación macroscópica son los principales factores que influyen en el estadio III. En el melanoma metastático la localización, el número de órganos afectados y la elevación de la LDH son los factores que influyen en la supervivencia.

También hay que tener en cuenta que el estudio de las características genéticas (mutaciones en C-KIT y en BRAF) del melanoma ha permitido descubrir nuevas características del tumor permitiendo individualizar a los pacientes y determinar su pronóstico y tratamiento más adecuado.

10. PRONÓSTICO

A los 5 años el porcentaje de supervivientes fue de un 91% en todos los estadios, un 98% con enfermedad localizada, un 62% con enfermedad regional y un 15% con enfermedad metastásica.

Pacientes con melanomas de un espesor mayor de 4 mm (T4-IIB o IIC) tienen riesgo de un 50% mayor de recaída.

Pacientes en estadio III tienen un riesgo de un 50-85% de recaída.

Los pacientes ancianos tienen un peor pronóstico, especialmente después de los 70 años.

Los sitios más comunes de metástasis son los nódulos linfáticos, los pulmones y el cerebro.

11. TRATAMIENTO EN EL MELANOMA CUTÁNEO

El tratamiento y manejo del paciente con melanoma cutáneo depende del estadio de la enfermedad.

CIRUGÍA

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

Para melanoma in situ es suficiente un margen libre de la lesión de 0,5 cm.

Cuando el tumor ya es invasivo, el tamaño de los márgenes libres varía en función del espesor en milímetros:

- < 1 mm: márgenes de 1 cm.
- 1,01-2 mm: márgenes de 1-2 cm.
- 2,01-4 mm: márgenes de 2 cm.
- > 4 mm: como mínimo 2 cm de márgenes.

La linfadenectomía regional consiste en la resección completa de los ganglios linfáticos axilares regionales tras la resección quirúrgica del tumor en aquellos pacientes en los que existen factores de riesgo.

En la actualidad se practica si se detecta histológicamente metástasis en el ganglio centinela que es el primer ganglio que recibe el drenaje linfático desde el tumor primario. La biopsia selectiva del ganglio centinela está recomendada para pacientes con melanomas > 1mm de espesor de Breslow y en melanomas con espesor de Breslow \leq 1mm pero con ulceración, mitosis o signos de regresión.

RADIOTERAPIA

La radioterapia puede ayudar a prevenir recurrencias en la enfermedad locorregional. El porcentaje de recurrencias después de recibir la radioterapia fue un 11% comparado con un 50% de los pacientes que solo se les realizó cirugía²¹.

Generalmente se usa de forma paliativa en la enfermedad metastásica en sitios donde son irresecables como son en el cerebro.

TERAPIA ADYUVANTE

El pronóstico de los pacientes de alto riesgo (estadios IIB o IIC y III) es desfavorable a pesar de la resección quirúrgica.

La quimioterapia no está recomendada fuera de ensayos clínicos.

- **La inmunoterapia:**

El tratamiento con interferón alfa (IFN) 2b a altas dosis y la participación en ensayos clínicos son las opciones de tratamiento para este tipo de pacientes.

El esquema de tratamiento con IFN alfa 2b consiste en una fase inicial de inducción (20 MU/m² al día IV, 5 días a la semana durante 4 semanas) y una fase de consolidación o mantenimiento (10 MU/m² al día S.C., 3 días a la semana durante 48 semanas).

Con este esquema se consiguió tasas de supervivencia libre de enfermedad del 37% a 5 años, comparado con el grupo control de observación, con un 26% (p=0,002) y tasas de supervivencia global del 46% frente al 37% en el grupo de observación solo (p=0,024)^{22,23}.

Pero hay que tener en cuenta que este esquema está asociado a múltiples efectos secundarios, como reacciones gripales agudas, elevación de transaminasas hepáticas, astenia, cefalea, náuseas, toxicidad tiroidea, mielosupresión y depresión. Estos efectos secundarios son, en su mayoría manejables, alrededor de un 30-40% de pacientes requieren retrasos o disminución de dosis.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA

Cuando existen metástasis, el tratamiento de elección es la administración de fármacos antitumorales con efecto sistémico. Sin embargo, algunos pacientes seleccionados pueden beneficiarse de la cirugía y de la radioterapia con efecto paliativo para tratar los múltiples síntomas de las metástasis²⁴⁻²⁶.

La quimioterapia convencional produce respuestas objetivas en menos del 10% de los pacientes y apenas contribuye a prolongar su supervivencia (mediana de 6-9 meses)^{27,28}.

En los últimos años se han desarrollado fármacos más eficaces que la quimioterapia clásica. Los inhibidores de BRAF - vemurafenib y dabrafenib- están dirigidos contra V600, la mutación más frecuente del oncogén BRAF. Esta mutación aparece, aproximadamente, en la mitad de los

pacientes. La tasa de respuestas objetivas con los inhibidores de BRAF se sitúa en torno al 50% y la supervivencia, en los 15 meses. Estudios de Fase III de estos fármacos han demostrado superioridad en la respuesta, tanto en la supervivencia libre de progresión como en la supervivencia global respecto a la quimioterapia clásica²⁹⁻³¹. Los inhibidores de MEK, como trametinib, pueden inducir respuesta en melanomas con BRAF mutado y que han progresado³². En un estudio fase III, estudio METRIC, comparó trametinib con dacarbazina o paclitaxel en pacientes con BRAF mutado y melanoma no resecable. Los resultados obtenidos indican un aumento de la supervivencia libre de progresión y global de este fármaco comparada con otras quimioterapias³³.

Recientemente se ha observado que la combinación de un inhibidor de BRAF y un inhibidor de MEK (vemurafenib + cobimetinib o dabrafenib + trametinib) retrasa la aparición de resistencias, lo cual aumenta la supervivencia global^{34,35}.

En cuanto al tratamiento inmunológico, se encuentran los anticuerpos anti-CTLA4 y los anticuerpos anti-PD1. Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal anti-CTLA4, que estimula la actividad de los linfocitos T frente a las células tumorales. El número de respuestas objetivas es reducido, pero un 20% de los pacientes tratados se convierten en largos supervivientes, entendidos como tales los que superan los tres años³⁶.

Anticuerpos anti-PD1: estos fármacos también estimulan la actividad de los linfocitos T. Pembrolizumab y nivolumab benefician a pacientes que han progresado con ipilimumab y es probable que incrementen el número de supervivientes a largo plazo^{37,38}. Aunque hace falta un seguimiento más prolongado, los resultados de los ensayos clínicos son prometedores.

La principal opción de tratamiento de un paciente con melanoma diseminado debería ser la participación en un ensayo clínico^{39,40}. Fuera de los ensayos, cuando existe mutación en BRAF ha de emplearse un inhibidor específico: vemurafenib y dabrafenib están comercializados, pero la combinación con un inhibidor de MEK todavía no está aprobada.

Recientemente, ipilimumab ha sido aprobado en España como tratamiento en primera línea del melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos, y el régimen recomendado es de 3 mg/kg, administrados por vía intravenosa durante 90 minutos cada 3 semanas con un total de 4 dosis⁴¹. La eficacia de ipilimumab ha sido demostrada en una amplia población de pacientes independientemente del estado mutacional y su uso en primera línea ha sido recomendado por las guías de tratamiento Europeas. Los anti-PD1 no se encuentran comercializados en Europa en el momento de escribirse esta revisión.

- **Quimioterapia convencional**

- **Monoterapia**

Algunos fármacos citotóxicos presentan cierta actividad frente al melanoma, pero con tasas de respuestas bajas, en torno al 20-25% con una duración media de respuesta de 4 a 6 meses y prácticamente sin remisiones completas.

Hasta la llegada de los nuevos fármacos, se consideraba a la dacarbazina como el tratamiento estándar en el melanoma metastático. Se han descrito respuestas en lesiones subcutáneas, adenopáticas y pulmonares, pero no en metástasis cerebrales. Las pautas recomendadas pueden ser 250 mg/m²/día durante 5 días y de 850-1000 mg/m² en dosis única, cada 4 semanas. El perfil de toxicidad es dependiente de la dosis, siendo de predominio gastrointestinal, principalmente náuseas y vómitos, con ligera repercusión hematológica⁴².

Se han empleado otros fármacos como los taxanos (tasa de respuestas 6-18%), los alcaloides de la vinca (12-14%) y las nitrosoureas (13-20%)⁴³. Por ejemplo, la fotemustina es una nitrosourea que se administra por vía intravenosa, con una fase de inducción semanal el primer mes y administración mensual posteriormente. La fotemustina ha sido comparada con dacarbazina en un ensayo de fase III que ha demostrado una clara superioridad en las respuestas (15% frente a 7% a favor de la fotemustina) pero sin diferencias en la mediana de tiempo a la progresión ni en la mediana de la supervivencia. En los casos con metástasis cerebrales también se observó un beneficio a favor de la fotemustina (17% frente a 7%), por la mayor capacidad de la fotemustina de cruzar la barrera hematoencefálica. La principal toxicidad limitante de la fotemustina es hematológica, fundamentalmente trombopenia y neutropenia, que con frecuencia llevan a retrasos de dosis e incluso reducciones, por lo que se ha postulado que para conseguir un adecuado tratamiento debería prescindirse de la fase de inducción⁴⁴.

La temozolomida (no está aprobada en España para su uso en melanoma metastático) es un agente citotóxico alquilante con buena disponibilidad oral (estrechamente relacionado con la dacarbazina) y capacidad para atravesar el sistema nervioso central. Se realizó un ensayo fase III que comparaba temozolomida frente a dacarbazina⁴⁵. No se encontraron diferencias significativas en la supervivencia ni en las tasas de respuestas globales. Tan sólo hubo una ligera ventaja en el intervalo de

progresión para temozolomida, así como una toxicidad hematológica de grado 3-4 superponible entre ambos grupos. No tiene indicación para este diagnóstico.

- Poliquimioterapia⁴⁶

Diversos estudios han demostrado que la combinación de los diferentes agentes citotóxicos que se usan en monoterapia en el melanoma no producen un aumento de supervivencia cuando se comparan con la monoterapia pero sí un incremento en la toxicidad produciendo una severa mielosupresión. Estos tratamientos incluyen el protocolo CVD (cisplatino, vinblastina y dacarbazina) y el régimen Dartmouth (cisplatino, carmustina, dacarbazina y tamoxifeno).

- **Inmunoterapia**

La inmunoterapia del cáncer parte de la idea de que los tumores pueden ser reconocidos como extraños en lugar de “propios” y pueden atacarse eficazmente mediante un sistema inmunitario activado. Se piensa que una respuesta inmunitaria eficaz en este contexto se basa en la vigilancia inmunitaria de los antígenos tumorales expresados en las células del cáncer que, en última instancia, conduce a una respuesta inmunitaria adaptativa y a la muerte de las células cancerosas. Esto funciona eliminando los tumores cuando surgen y/o causando reducción del tamaño del tumor cuando está presente. Mientras tanto, la progresión del tumor podría depender de la adquisición de rasgos que permitan a las células cancerosas evitar la vigilancia inmunitaria y una respuesta inmunitaria eficaz⁴⁷. Esta evasión podría producirse explotando cualquiera de los puntos que controlan la respuesta inmunitaria regulatoria, como la presentación de antígenos y el control de las vías coestimuladoras que afectan a la proliferación de las células que participan en la inmunidad. Los esfuerzos de inmunoterapia actuales pretenden romper la tolerancia aparente del sistema inmunitario hacia las células y antígenos tumorales introduciendo antígenos del cáncer mediante vacunación terapéutica o modulando los puntos de control regulatorios del sistema inmunitario – ya sea directamente mediante estimulación de las células inmunitarias por anticuerpos dirigidos a los receptores sobre los linfocitos T y B o indirectamente mediante manipulación de las citocinas. La estimulación de los linfocitos T es un proceso complejo que conlleva la integración de numerosas señales coestimuladoras positivas así como negativas además del reconocimiento de antígenos por parte del receptor del linfocito T (RLT)⁴⁸. Colectivamente, estas señales rigen el equilibrio entre la activación de los linfocitos T y la tolerancia a los antígenos.

El campo de la terapéutica basada en la inmunoterapia para el melanoma maligno ha sido ampliamente estudiado. Se ha podido describir la expresión de moléculas inmunorreguladoras en la célula tumoral del melanoma, así como la aparición de fenómenos regresivos, remisiones espontáneas, la presencia de anticuerpos específicos y linfocitos T citotóxicos asociados a los antígenos expresados en el melanoma⁴⁹. Esta dependencia inmunitaria descrita en el melanoma ha permitido la utilización de diferentes mecanismos inmunoestimuladores para el tratamiento del melanoma avanzado.

La Interleucina 2 (IL-2) está aprobada por la FDA para tratar el melanoma metastático con remisiones completas y parciales en un régimen de altas dosis (600.000 UI/Kg/dosis cada 8h. siendo en total 14 dosis). Este esquema requiere pacientes con un buen estado de salud para poder tolerarlo debido a su toxicidad durante 5 días en el tratamiento⁵⁰.

La toxicidad del tratamiento consiste en un aumento de la permeabilidad capilar (hipotensión, edema visceral, disnea, taquicardia y arritmia), disfunción hepática, renal, neurológica, supresión de la médula ósea, prurito y vómitos. Debido a estas toxicidades hace que no sea un tratamiento ofrecido habitualmente por la mayoría de los hospitales, quedando restringido a centros con experiencia.

Los interferones alfa se emplean preferentemente en adyuvancia, en múltiples ensayos se han encontrado un pequeño porcentaje de respuestas en pacientes con melanoma diseminado, de alrededor del 15% (4-24%)⁵¹.

La combinación de interferón alfa y IL-2 produce un 18% de respuestas y pocas respuestas completas de corta duración⁵².

Se ha investigado acerca de la combinación de IL-2 e interferón alfa con quimioterapia (bioquimioterapia) en el melanoma metastático. Estudios de fase III han demostrado que dichas combinaciones (interferón alfa con dacarbazina) aumentan el porcentaje de respuestas pero no la supervivencia de los pacientes en comparación con la quimioterapia sola⁵³.

El antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4) es un regulador negativo de la activación de los linfocitos T. Ipilimumab es un potenciador de los linfocitos T que bloquea específicamente la señal inhibitoria del CTLA-4, conduciendo a la activación y proliferación de los linfocitos T y a la infiltración de los tumores por linfocitos, lo que lleva a la muerte de las células tumorales⁴¹. El mecanismo de acción de ipilimumab es indirecto, potenciando la respuesta inmunitaria mediada por los linfocitos T. El mecanismo de acción de ipilimumab es indirecto, potenciando la respuesta inmunitaria mediada por los linfocitos T.

En el estudio fase 3, MDX010-20 doble ciego, se incluyó a pacientes con melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) que habían recibido previamente tratamiento con regímenes que contenían uno o más de los siguientes medicamentos: IL-2, dacarbazina, temozolamida, fotemustina o carboplatino⁵⁴. Se asignó aleatoriamente a los pacientes, en una proporción 3:1:1, para que recibieran ipilimumab 3 mg/kg + una vacuna peptídica gp100 experimental (gp100), monoterapia con ipilimumab 3 mg/kg o gp100 sola. Este estudio demostró beneficio de ipilimumab en la mediana de SG de 4 meses en comparación con la vacuna gp100 en sujetos con melanoma avanzado previamente. La tasa de supervivencia al año para ipilimumab+ gp100 e ipilimumab fue de 44% y 46% comparado con un 25% para los pacientes que solo habían recibido gp100. Y a los 2 años los brazos con ipilimumab fueron de 22% y 24% comparado con el 14% con gp100 solo.

Los acontecimientos adversos de grado 3 y 4 relacionados con el sistema inmunitario incluyeron colitis (5,3%), diarrea (4,6%), endocrinopatías (3,8%) y erupción cutánea (0,8%). Para el manejo de las reacciones adversas se recomienda: suspensión o aplazamiento de una dosis.

En relación al manejo de reacciones adversos inmunorelacionados de grado leve a moderado, en la ficha técnica de ipilimumab se recomienda la suspensión del tratamiento hasta resolución del efecto adverso hasta grado 0- 1 y reanudar de nuevo el tratamiento, hasta la administración de las 4 dosis o de que hayan transcurrido 16 semanas desde la primera dosis, lo primero que ocurra. Asimismo se recomienda la instauración de corticoides sistémicos a altas dosis y en algunos casos podría considerarse la adición de otro tratamiento inmunosupresor.

Estos datos confirman un beneficio en pacientes con melanoma metastásico que han progresado a otras terapias.

Se dispone también de un ensayo fase III que compara el empleo de dacarbazina con ipilimumab frente a dacarbazina con placebo en pacientes con melanoma irreseccable grado III o IV previamente no tratados⁵⁵. Las medianas de supervivencia fueron 11,2 meses con la combinación y 9,1 con dacarbacina sola. Se confirmó la presencia de un grupo de largos supervivientes en torno al 20%.

Dos estudios retrospectivos de primera línea (CA 184332 y CA184338) emplearon la dosis de 3 mg/kg de ipilimumab y sus resultados son consistentes con los de los ensayos en fase III^{56,57}.

La tasa estimada de supervivencia a un año fue del 49% y del 59%, respectivamente.

- ANTI-PDL1.

El receptor de muerte programada (PD-1), proteína transmembrana de tipo I, es un miembro de la familia CD28 de receptores coestimuladores de los linfocitos T. Se han identificado 2 ligandos específicos de PD-1: PD-L1 y PD-L2. Se ha demostrado que PD-L1 y PD-L2 regulan a la baja la activación de los linfocitos T al unirse a PD-1 en sistemas tanto murinos como humanos⁵⁸. Los modelos animales preclínicos de tumores han demostrado que el bloqueo de la PD-1 por anticuerpos monoclonales puede potenciar la respuesta inmunitaria antitumoral. Se ha demostrado que el PD-L1 expresado por las células tumorales potencia la apoptosis de linfocitos T específicos de tumor activados in vitro. Además, la expresión de PD-L1 podría proteger a las células tumorales de la inducción de apoptosis por los linfocitos T efectores⁵⁹. Análisis retrospectivos de varios tipos de tumorales humanos sugieren que la sobreexpresión tumoral podría permitir la evasión inmunitaria por los tumores.

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano con actividad inmunopotenciadora que bloquea el receptor PD-1, receptor de superficie celular inmunorregulador negativo en la activación de linfocitos T. Se une y bloquea la activación de PD-1 por sus ligandos PD-L1 y PD-L2, resultando la activación de linfocitos T y células mediadoras de la respuesta inmune contra el tumor u otros patógenos^{60,61}.

Nivolumab cuenta actualmente con resultados en dos ensayos clínicos fase 3, en primera y en segunda línea de tratamiento, cuyos datos se presentaron en el 2014 en los Congresos ASCO y SMR respectivamente. Aprobado actualmente por FDA y en Japón^{62,63}.

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea el receptor PD-1 teniendo actividad inmunopotenciadora como el nivolumab. Aprobado en FDA por los datos obtenidos en un fase I (Key Note 002); actualmente no está aprobado en EU^{62,63}.

- Dianas moleculares

El descubrimiento de las mutaciones en el melanoma ha permitido el desarrollo de terapias contra dianas específicas. La vía de MAP cinasa está activada en más de la mitad de los melanomas debido a mutaciones in BRAF, NRAS o c-KIT, lo cual ha permitido el desarrollo de inhibidores específicos⁶⁴.

Los mediadores de activación más importantes de esta vía son el BRAF y NRAS⁶⁵. La activación del RAF produce la fosforilación de MAPK cinasas (MEK) la cual induce la fosforilación de las cinasas reguladoras de señales extracelulares (ERK). La activación de ERK promueve el crecimiento y la transducción de señales en el tumor. Cuando existen mutaciones en el BRAF en los melanomas invasivos, se induce la activación de MEK y la de ERK, con proliferación de células en crecimiento y la inactivación de la apoptosis⁶⁶. Las mutaciones más frecuentes en los genes BRAF son V600E (40-60%) y V600K (20%).

La mutación BRAF se encuentra entre el 50% y el 65% de los pacientes con melanoma metastático. Los melanomas con esta mutación tienen que ser tratados con fármacos que bloqueen esta proteína. Los pacientes tratados con inhibidores del BRAF en el tiempo progresan debido al desarrollo de resistencias.

En el 2011, la FDA aprueba vemurafenib para el tratamiento de pacientes BRAF V600E mutado en melanoma metastático. Es un inhibidor específico del BRAF activado y las respuestas en ensayos clínicos en fase I, II, III han sido entre un 50% y un 80%. En el ensayo pivotal de fase III BRIM-3 participaron 675 pacientes con melanoma metastático con BRAF mutado y que no habían recibido previamente tratamiento. Vemurafenib 960 mg vo /12h fue comparado con dacarbazina 1000 mg/m² iv cada 3 semanas. Se observó un aumento de la supervivencia en el grupo de vemurafenib con un HR de 0,37 con una respuesta de 48% en el brazo de vemurafenib y un 5% en el de dacarbazina. La supervivencia libre de progresión fue de 5,3 meses frente a 1,6 meses y la supervivencia global de 13,6 meses frente a 9,7 siempre a favor de vemurafenib⁶⁷. Esto permitió concluir que la inhibición del BRAF es una terapia estándar en el tratamiento del melanoma metastático.

Las toxicidades más comunes fueron rash, prurito, náuseas, reacciones de fotosensibilidad, alopecia y artralgia. Para controlar las reacciones adversas o la prolongación del intervalo QTc puede ser necesario una reducción de la dosis, una interrupción temporal y/o la interrupción permanente del tratamiento. No se recomienda el ajuste de la posología por debajo de una dosis de 480 mg dos veces al día. En caso de que el paciente desarrolle un carcinoma de células escamosas cutáneo, se recomienda continuar el tratamiento sin modificar la dosis de vemurafenib.

Hay que tener en cuenta que interacciona con los fármacos que se metabolizan predominantemente por CYP1A2.

Otros agentes diana de la vía del MAPK aprobados en 2013, dabrafenib (inhibidor de BRAF) y trametinib (inhibidor de MEK), también han demostrado aumento de supervivencia en estudios aleatorizados. Actualmente, la combinación de dabrafenib y trametinib no tiene aprobación EU.

En el ensayo clínico fase III, BREAK-3, dabrafenib 150 mg vo /12 h. fue comparado con dacarbazina 1000 mg/m² iv cada 3 semanas presentando una supervivencia libre de progresión de 5,1 vs 2,7 meses⁶⁸.

Dabrafenib ha demostrado un perfil similar de eficacia respecto a vemurafenib aunque la incidencia de lesiones epiteliales parece ser más bajo que con vemurafenib. Son necesarios estudios comparativos para confirmar esta observación.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron hiperqueratosis, cefalea, pirexia, artralgia, fatiga, náusea, papiloma, alopecia, erupción cutánea y vómitos.

El manejo de las reacciones adversas puede requerir la interrupción del tratamiento, la reducción de dosis o la suspensión del tratamiento.

A pesar de la alta actividad de estos fármacos, los pacientes vuelven a tener progresión debido a mecanismos de resistencia de estos fármacos por reactivación de la vía MAPK.

Las mutaciones MEK han sido descritas como posibles mecanismos de resistencia a los inhibidores del BRAF⁶⁹.

Trametinib es un inhibidor oral selectivo de MEK1 y MEK2. En el ensayo pivotal de fase III se comparó trametinib 2 mg vo con dacarbazina 1.000 mg/m² iv cada 3 semanas en primera línea de tratamiento de melanoma metastásico o no resecable en pacientes con mutación BRAF V600. La supervivencia libre de progresión en el grupo con trametinib fue de 4,8 vs 1,5 meses en el grupo de dacarbazina. Estos pacientes no habían recibido un tratamiento previo con un inhibidor BRAF⁷⁰.

Trametinib no ha demostrado actividad clínica en pacientes que han progresado a un tratamiento previo con un inhibidor BRAF.

Los efectos adversos más frecuentes fueron rash, diarrea y edema periférico.

El manejo de las reacciones adversas puede requerir reducciones de dosis, interrupción o suspensión del tratamiento.

No se recomiendan realizar modificaciones de dosis por debajo de 1 mg de trametinib una vez al día.

Pimasertib es otro fármaco inhibidor de MEK que se encuentra en la actualidad en ensayo fase II aleatorizado, multicéntrico que lo compara con dacarbazina en pacientes con melanoma cutáneo maligno localmente avanzado o metastásico con mutación de N-Ras no tratados previamente.

En la actualidad se sigue investigando en estas dianas moleculares y nuevas dianas apareciendo nuevos fármacos.

12. ASPECTOS FARMACOECONÓMICOS

Inmersos en una situación de recursos limitados y creciente gasto sanitario, parece razonable intentar dimensionar el valor de una alternativa terapéutica a la hora de tomar decisiones sanitarias. Esto es especialmente importante y complicado con los fármacos oncológicos.

Uno de los tópicos que genera mayor controversia en el ámbito sanitario es cómo dimensionar el **“valor”** de una intervención sanitaria determinada. Esto resulta crucial a la hora de decidir cómo invertir mejor unos recursos sanitarios limitados entrando en el concepto de coste-oportunidad. En un contexto en el que los pacientes se enfrentan a esperanzas de vida considerablemente reducidas y los tratamientos oncológicos frecuentemente suponen modestos incrementos en supervivencia con un elevado impacto asistencial, resulta complicado definir el valor de las alternativas terapéuticas disponibles.

A pesar de la complejidad de la tarea de asignar valor, parece fácil aceptar que aquellas terapias capaces de aumentar la esperanza de vida y por tanto la supervivencia, así como mejorar la calidad de vida del paciente, permitiendo un mejor uso de los recursos al reducir el coste asistencial, serían deseables y merecería la pena invertir en ellas⁷¹. Sin embargo, aunque la metodología para medir estos conceptos está bastante aceptada y definida (Tabla 4), el límite o umbral para decidir cuándo merece o no la pena la inversión, así como la definición de lo que realmente constituye beneficio clínico en oncología, está todavía actualmente en discusión.

Tabla 4. Principales dominios de valor y sus unidades de medida

Dominio de “valor”	Medida del valor
Duración de vida	Supervivencia global. Supervivencia libre de progresión. AVG: años de vida ganados
Calidad de vida	AVAC: años de vida ajustados a calidad
Carga asistencial	Coste
Equidad	Coste-oportunidad

Adaptado de Ramsey et al 2010

Estudios farmacoeconómicos en oncología: características específicas y problemática en su realización y extrapolación de resultados

Existen diversas dificultades a la hora de aplicar o extrapolar los resultados de evaluaciones económicas a un entorno de práctica clínica real. Una de las principales dificultades se relaciona con las diferencias tanto en las perspectivas (1) de los estudios como en la diferencia existente entre los precios de los medicamentos utilizados en el estudio y los realmente aplicables al entorno real, teniendo también en cuenta los costes indirectos asociados a la enfermedad.

Actualmente en España, la mayoría de estos fármacos de elevado impacto económico que se autorizan para su comercialización y financiación, disponen de dos precios: uno denominado **precio notificado**, que es el precio oficial y publicado en las bases de datos de precio públicas y con el que normalmente se realizan las evaluaciones que se pueden encontrar en la literatura científica y por otro lado el **precio financiado** que suele ser considerablemente menor que el notificado, que puede variar para un país u otro y que a pesar de que es el realmente aplicable al Sistema Sanitario del país, raramente se considera en las evaluaciones sanitarias publicadas, a excepción del NICE, que si lo considera en su evaluación, pero no lo publica. El uso del precio notificado o financiado en las evaluaciones es de especial relevancia puesto que el ratio coste-eficacia incremental (RCEI) obtenido en evaluaciones sanitarias es altamente sensible al precio del fármaco que se utilice para las intervenciones evaluadas. La importancia del coste del fármaco en los resultados de evaluaciones de coste-eficacia es especialmente aparente cuando se observan las conclusiones de la agencia NICE en las evaluaciones de las últimas terapias aprobadas para el tratamiento del melanoma avanzado: Ipilimumab (TA319, TA268), Vemurafenib (TA269) y Dabrafenib (TA321). En ellas, el NICE concluye que Ipilimumab, Vemurafenib y Dabrafenib son alternativas terapéuticas coste-efectivas en sus indicaciones autorizadas siempre que se considere el descuento sobre el precio oficial, pactado con el laboratorio.

Los RCEIs que consideró el Comité Evaluador del NICE para concluir su recomendación se basaron en modelos matemáticos que utilizaron las medias de SG extrapoladas a la supervivencia del paciente y fueron: para Ipilimumab: £42.000/ AVAC versus dacarbazina (en segunda línea) (TA268), £47.900/ AVAC versus dacarbazina (en primera línea) y £28.600/ AVAC versus Vemurafenib (TA319); para Vemurafenib: entre £44.400 /AVAC y £51.800/ AVAC versus dacarbazina (TA269); y para Dabrafenib: no se consideran los resultados del modelo económico presentado y se concluye que su RCEI será parecido al de Vemurafenib, por lo que estará aproximadamente entre £44.400 /AVAC y £51.800/ AVAC versus dacarbazina (TA321).

Otras agencias evaluadoras como la Scottish Medicines Consortium y la agencia Sueca (TVL), también emitieron recomendaciones positivas sobre Ipilimumab⁷² (TVL 2014).

Además del coste del fármaco, se han observado otros factores muy importantes que impactan significativamente sobre el coste efectividad incremental (CEI): Según se establece en la propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias⁷³, se debe realizar un análisis completo que incluya todos los beneficios y costes relevantes. No solo se debería hacer un análisis de los costes de adquisición de los fármacos, sino también incluir todos los costes que son relevantes para ayudar en la toma de decisiones (1).

Asimismo, el **no considerar los costes de las líneas de tratamiento oncológico posteriores** a la línea evaluada podría conllevar resultados sesgados a favor de la alternativa menos eficaz. Puesto que la mayoría de los medicamentos oncológicos se administran hasta progresión, los pacientes que menos costes incurrirían serían aquellos que progresan antes, tratados con la alternativa menos eficaz. Sin embargo estos pacientes con frecuencia son tratados con varias líneas de tratamiento por lo que no es correcto asumir que no hay costes tras la progresión.

Los resultados de las evaluaciones económicas también se han visto sensiblemente influenciados por el **horizonte temporal** considerado. Los beneficios incrementales que se observan con los nuevos tratamientos, en concreto con tratamientos con mecanismos de acción diferentes a los convencionales, como ocurre con los inmuno-oncológicos (IO), muchas veces son mayores o pueden aparecer a más largo plazo.

En muchas patologías se utiliza como medida de eficacia la aparición de un evento negativo para la salud, como se observa en oncología, especialmente en estadios avanzados, donde se mide la supervivencia global (SG), o el tiempo que tardan los pacientes en progresar (SLP). La SG se ha considerado siempre como el *gold estándar* para medir la eficacia de un fármaco oncológico. El uso de la **media versus la mediana de supervivencia global** puede impactar sensiblemente en los resultados obtenidos en una evaluación económica. Tradicionalmente, la medida más utilizada ha sido por razones prácticas la mediana de SG, que permite estimar el beneficio neto en supervivencia como el tiempo de vida ganado (normalmente expresado en meses), al calcular la diferencia entre dos tratamientos mediante el punto de separación de las dos curvas de Kaplan-Meier en el cual la mitad de los pacientes continúan vivos. Por el contrario, la media de SG se utiliza menos en estudios clínicos, ya que el tiempo requerido para obtener la mediana es muchísimo menor que para la media, que requiere que todos los pacientes presenten el evento (hayan fallecido) para calcularse. Sin embargo, en las poblaciones de pacientes que describen curvas de supervivencia con asimetría positiva (como es el caso de los pacientes tratados con Ipilimumab) el uso de la mediana de supervivencia subestima la SG de esa población⁷⁴.

Calidad de vida

Otra dimensión importante del valor de un tratamiento es la **calidad de vida** que aporte a los pacientes, que suele ser más relevante para ciertas patologías que tienen un impacto muy relevante en este aspecto, como los pacientes oncológicos, en los que la calidad de vida y concretamente en enfermedades avanzadas, no es buena.

A pesar de que como se ha comentado antes el *gold estándar* de eficacia de toda terapia oncológica es el aumento de la supervivencia global, es conocido que se han definido estados de salud con puntuaciones de calidad de vida (utilidades) peores que la muerte, luego es razonable pensar que no solo es importante aumentar la longevidad de los pacientes sino que ha de tenerse en cuenta la calidad de vida con la que los pacientes podrán disfrutar de ese incremento en su esperanza de vida. Por ello la medida más completa de valor de un fármaco no solo expresará incrementos de eficacia sino que se ajustará a la calidad de vida que se proporcione al paciente, mediante los años de vida ajustados por calidad, o AVACs.

Una cuestión relacionada con la calidad de vida que ha sido motivo de debate es la posibilidad de que el peso de los AVAC obtenidos para una población con reducida esperanza de vida tenga mayor valor que los AVACs en pacientes con condiciones menos graves⁷⁵.

Recientemente se ha realizado un estudio mediante cuestionarios a la población general española, un estudio que pretendía evaluar este hecho comparando las diferencias en el valor que se asignaba a incrementos de supervivencia y calidad de vida entre poblaciones con problemas de la salud terminales y aquellos con enfermedades menos graves. Los autores observaron que no solo los AVACs proporcionados en pacientes terminales tenían mayor valor que en pacientes con otras condiciones menos graves, sino que la calidad de vida en estos pacientes era más valorada que una pequeña ampliación en la esperanza de vida⁷⁵.

Este tipo de estudios destaca aún más la importancia de realizar estudios económicos en oncología no solo coste-efectividad, incluyendo el coste por año de vida ganado, sino también estudios coste-utilidad, realizando el coste por AVAC. Según las recomendaciones de la propuesta de guía⁷³, estos estudios deberían incluir también la dimensión social, puesto que los aspectos éticos y de equidad en las poblaciones oncológicas terminales es más relevante que en otras patologías⁷⁶.

Criterios “end of life”

En línea con los argumentos descritos, el instituto de evaluación británico NICE, introdujo en 2009 una modificación en su guía metodológica para la evaluación de tecnologías con el fin de

considerar explícitamente el caso de los denominados tratamientos “end-of-life”⁷⁷, incluyendo así un trato preferencial para los tratamientos de patologías oncológicas. Para que un tratamiento sea clasificado como “end-of-life”, éste debe cumplir 4 criterios:

1. El tratamiento está indicado para pacientes con una esperanza de vida corta, normalmente menos de 24 meses.
2. Existe suficiente evidencia para indicar que el tratamiento ofrece un aumento de la esperanza de vida, normalmente de al menos 3 meses adicionales, en comparación con el tratamiento del National Health Service (NHS) actual.
3. No hay un tratamiento alternativo con beneficios comparables disponible a través del NHS.
4. El tratamiento está indicado para poblaciones de pacientes reducidas.

Para estos fármacos se incrementa el umbral de eficiencia (coste-efectividad) desde -£30.000/AVAC hasta £40.000-£50.000/AVAC (49.200€-61.800€ / AVAC)⁷⁶.

Las nuevas terapias inmuno-oncológicas (Ipilimumab, vemurafenib y dabrafenib) fueron designadas por el NICE como tratamientos *End of life* para el melanoma avanzado, al cumplir los 4 criterios descritos.

En España no existe un límite de coste-efectividad oficial establecido por el Ministerio de Sanidad o por alguna otra agencia evaluadora. Sin embargo, es cierto que el límite de 30.000 € por AVAC es ampliamente utilizado en nuestro país, por dos motivos principales: este límite es el que se obtuvo como frecuentemente utilizado en España en una revisión de evaluaciones económicas y decisiones de financiación publicada en el año 2002. Si se tuviese en cuenta la evolución de la economía entre el 2002 y el 2014 y se actualizase el límite, éste estaría actualmente por encima de 40.000€/ AVAC.

Es un límite que se asemeja mucho al del NICE, que se sitúa en £30.000/AVAC para los fármacos que no pertenecen a la categoría de End of Life. La necesidad de seguir distintos criterios para fármacos dirigidos a poblaciones reducidas, con una necesidad clínica no cubierta y una esperanza de vida muy corta es también aceptada en nuestro país por algunos organismos. Por ejemplo, el grupo de evaluación de medicamentos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (GENESIS-SEFH) también realiza esta extrapolación en su informe de ipilimumab y vemurafenib⁷⁸.

Los estudios farmacoeconómicos con los nuevos medicamentos Inmuno-Oncológicos: Necesidad de nuevas variables de evaluación

A diferencia de los quimioterápicos que actúan directamente sobre el tumor, la terapia inmuno-oncológica actúa sobre el sistema inmune del propio paciente.

La cinética de la actividad de estos fármacos es diferente a la de los quimioterápicos ya que los fármacos inmunológicos requieren primero construir una respuesta celular inmunitaria antes de que se refleje su acción sobre la carga tumoral y la supervivencia de los pacientes⁷⁹.

En los ensayos clínicos en los que inmunoterápicos se comparan con placebo o comparadores inactivos, las curvas de supervivencia de Kaplan Meier se pueden superponer una sobre otra durante un tiempo hasta que se observa una separación. En general cuando existe ese “retraso” en la separación de las curvas, el poder estadístico para diferenciar las curvas completas se reduce⁷⁹.

Los ensayos normalmente diseñados no prevén este retraso en la separación de las curvas por lo que se requieren métodos alternativos que sean capaces de recoger el número de eventos necesarios para captar diferencias entre fármacos en situaciones en las que se produzca este “retraso” en la separación de las curvas^{80,81}.

Por otro lado los criterios RECIST comúnmente utilizados para valorar la respuesta al tratamiento se ha criticado debido a que ésta no es capaz de reflejar cambios biológicos en los tumores sólidos inducido por los nuevos tratamientos inmunológicos. Los criterios RECIST ignoran el hecho de que cambios en el tamaño del tumor pueden no siempre estar directamente correlacionadas con la progresión de la enfermedad y por tanto proporcionar una clasificación equivocada sobre la respuesta al tratamiento⁸².

Para los estudios económicos, el NICE y la propuesta de guía para evaluaciones económicas en España recomiendan utilizar modelos matemáticos para extrapolar los resultados de los ensayos clínicos y de los costes económicos a toda la vida del paciente en patologías crónicas o en aquellas que se presentan al final de la vida^{73,83}.

Conclusiones

Los estudios farmacoeconómicos se han convertido en los últimos años en una herramienta útil para los gestores sanitarios de Europa en la toma de decisiones sobre la asignación de recursos sanitarios y la adopción de innovación. La evolución ha pasado por evitar la realización de análisis de costes de adquisición de fármacos, para incluir todos los costes relevantes para el decisor, así como el beneficio clínico relacionado con los tratamientos.

Estos estudios presentan características específicas y limitaciones al utilizarlos en el ámbito de la oncología, como son la necesidad de utilizar precios notificados en los análisis, frente al precio realmente financiado por el SNS, que permitiría obtener resultados reales.

Por otro lado, las variables de evaluación actuales para evaluar con precisión las nuevas terapias IO se centran en el corto plazo y no contemplan los beneficios en la supervivencia a largo plazo. Por este motivo, los estudios económicos se deberían tener en cuenta no solo los resultados de mediana de SG, sino también obtener los resultados con la media de la SG utilizando modelos matemáticos que permitan extrapolar los resultados para incluir el beneficio a largo plazo de los nuevos tratamientos IO. Además, el debate entre calidad vs cantidad de vida en paciente oncológicos, sobre todo en estadios avanzados, destaca la importancia de realizar tanto análisis coste-efectividad como análisis coste-utilidad y coste-oportunidad.

(1) Nota: Hace referencia a incluir en el análisis todos los beneficios terapéuticos resultantes de la aplicación de una intervención (frente a sus alternativas) y todos los costes relevantes que se incurren desde el punto de vista del lector final objetivo del análisis, teniendo en cuenta que los estudios farmacoeconómicos pretenden ser útiles para la toma de decisiones sanitarias. Así, existen 2 perspectivas, la perspectiva de la sociedad, más general y la que mayor información aporta sobre la importancia relativa y absoluta de una enfermedad; y la perspectiva del financiador, que incluye beneficios y costes en los que incurre el SNS al facilitar el acceso o la implementación de la tecnología analizada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 2013;63:11-30.
2. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC CancerBase (5), versión 2.0. Lyon: IARC Press; 2004 (Disponible en: <http://www-dep.iarc.fr>).
3. Giblin AV, Thomas JM. Incidence, mortality and survival in cutaneous melanoma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2007;60: 32-40.
4. Saenz S, Conejo-Mir J and Cayuela A. Melanoma epidemiology in Spain. *Actas Dermosifiliogr*, 2005;96:411-8.
5. Marcos-Gragera R, Vilar-Coromina N, Galceran J. Rising trends in incidence of cutaneous malignant melanoma and their future projections in Catalonia, Spain: Increasing impact or future epidemic? *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2010;24:1083-8.
6. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, et al. SEER Cancer Statistics Review 1975-2004. National Cancer Institute. Bethesda, MD. SEER web site, 2007 (Disponible en: <http://seer.cancer.gov/csr/1975-2004>).
7. Bosetti C, La Vecchia C, Naldi L, Lucchini F, Negri E, Levi F. Mortality from cutaneous malignant melanoma in Europa. Has the epidemic levelled off? *Melanoma Res*, 2004;14:301-9.
8. Tsao H, Niendorf K. Genetic testing in hereditary melanoma. *J Am Acad Dermatol*, 2004;51:803-8.
9. Markovic SN, Erickson LA, Rao RD, Weenig RH, Pockaj BA, Bardia A, et al. Malignant melanoma in the 21st century, part 1: epidemiology, risk factors, screening, prevention, and diagnosis. *Mayo Clin Proc*, 2007;82:364-80.
10. Elwood JM, Jopson J. Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *Int J Cancer*, 1997;73:198-203.
11. Rhodes AR. Cutaneous melanoma and intervention strategies to reduce tumor-related mortality: What we know, what we don't know that isn't so. *Dermatol Ther*, 2006;19:50-69.

12. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer*, 2005;41:45-60.
13. Balch CM and Soong SJ, Predicting outcomes in metastatic melanoma. *J Clin Oncol*, 2008;26:168-9.
14. Rager EL, Bridgeford EP, Ollila DW. Cutaneous melanoma: update on prevention, screening, diagnosis, and treatment. *Am Fam Physician*, 2005;72:269-76.
15. Carli P, De Giorgi V, Palli D, Maurichi P, Orlandi C, et al. Dermatologist detection and skin self-examination are associated with thinner melanomas: results from a survey of the Italian Multidisciplinary Group on Melanoma. *Arch Dermatol*, 2003;139:607-12.
16. Liu W, Hill D, Gibbs AF, Tempny M, Howe C, Borland R, et al. What features do patients notice that help to distinguish between benign pigmented lesions and melanomas?: The ABCD(E) rule versus the seven-point checklist. *Melanoma Res*, 2005;15:549-54.
17. Melanoma and Other skin cancers (Disponible en: <http://www.cancernetwork.com>). Consultado 01/05/2014.
18. Balch Charles M. Gershenwald Jeffrey et al. Final Version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *Journal of Clinical Oncology*, 2009;36:6199-203.
19. Francken AB, Accortt NA, Shaw HM. Prognosis and determinants of outcome following locoregional or distant recurrence in patients with cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1476-84.
20. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SW. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*, 2009;27:6199-206.
21. Stevens G, Thompson JF, Firth I. Locally advanced melanoma: results of postoperative hypofractionated radiation therapy. *Cancer*, 2000;88:88-94.
22. E. Espinosa, A. Berrocal, J.A. Lopez Martin, M. Gonzalez Cao, P. Cerezuela, J.I. Mayordomo et al. Advances in cutaneous melanoma. *Clin Transl Oncol* 2012; 14(5); 325-32.

23. K. Wheatley, N. Ives, B. Hancock, M. Gore, A. Eggermont and S. Suciú. Does adjuvant interferon-alpha for high-risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta-analysis of the randomised trials. *Cancer Treat Rev* 2003; 29(4); 241-52.
24. Komorowski AL, Wysocki WM and White RL, Jr. Surgical management of solitary metastatic melanoma. *Acta Chir Belg*, 2009;109:155-8.
25. Marnitz S, Hoetch S and Hinkelbein W, The role of radiotherapy in the management of malignant melanoma. *Front Radiat Ther Onco*, 2006;39:140-8.
26. Testori A, Rutkowski P, Menden J. Surgery and radiotherapy in the treatment of cutaneous melanoma. *Ann Oncol*, 2009;20:22-9.
27. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, Saxman S. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1999;17(9):2745-51.
28. M.F. Avril, S. Aamdal, J.J. Grob, A. Hauschild, P. Mohr. Fotemustine Compared With Dacarbazine in Patients With Disseminated Malignant Melanoma: A Phase III Study. *J Clin Oncol* 2004;22:1118–25.
29. Chapman PB, Hauschild A, Robert S. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*, 2011;364:2507-16.
30. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med*, 2012;366:707-14.
31. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*, 2012;380(9839):358-65.
32. Flaherty KT, Robert C, Hersey P. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*, 2012;367(2):107-14.
33. Robert C, Flaherty KT. METRIC phase III study: efficacy of trametinib, a potent and selective MEK inhibitor in progression-free survival and overall survival, compared with chemotherapy in

patients with BRAFV600E/K mutant advanced or metastatic melanoma. *J Clin Oncol*, 2012;30(Suppl):LBA8509.

34. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK Inhibition versus BRAF Inhibition Alone in Melanoma. *N Engl J Med*. 2014 Sep 29. [Epub ahead of print].
35. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, et al., Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med*, 2012;367:1694-703.
36. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 2010;363:711-23.
37. Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med*, 2013;369:134-44.
38. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, Kluger HM, Carvajal RD, Sharfman WH, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol*, 2014;32:1020-30.
39. R. Dummer, A. Hauschild, M. Guggenheim, U. Keilholz & G. Pentheroudakis. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2012; 23 (7): 86–91.
40. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline--Update 2012. *Eur J Cancer*. 2012;48(15):2375-90.
41. FICHA TÉCNICA YERVOY. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002213/WC5
42. Berrocal Jaime A, Camps Herrero C, González Larriba JL, GuilleM Porta V, Martín Algarra S. Tratado actualizado del melanoma. Barcelona: Editorial Glosa; 2009.
43. Cortés-Funes H, Colomer Bosch R. Tratado de oncología. 2ª ed. Publicaciones Permanyer

44. Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, Hauschild A, Mohr P, Bonerandi JJ, et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: A phase III study. *J Clin Oncol.* 2004;22:1118-25.
45. Middleton MR, Grob JJ, Aaranson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S, et al. Randomized phase III study of temozolamide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol.* 2000;18:158-66.
46. Legha SS, Ring S, Papadopoulos N, Plager C, Chawla S, Benjamin R. A prospective evaluation of a triple-drug regimen containing cisplatin, vinblastine, and dacarbazine (CVD) for metastatic melanoma. *Cancer.* 1989;64:2024-9.
47. Greenwald RJ, Freeman GJ, Sharpe AH. The B7 family revisited. *Annu Rev Immunol.* 2004;23:515-48.
48. Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med.* 2000;192:1027-34.
49. Balch CM, Atkins MB, Sober AJ. Cutaneous melanoma. En : De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editores . *Cancer : Principles and practice of oncology . 7ª ed.* Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins;2005.p.1745-809.
50. Food and Drug Administration. Review of aldesleukin.
<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedand/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm080733.htm>
51. Kirwood JM, Bender C, Agarwala S, Tarhini A, Shipe-Spotloe J, Smelko B, et al. Mechanisms and management of toxicities associated with high-dose interferon alfa-2b therapy. *J Clin Oncol.* 2002;20:3703-18.
52. Mouawad R, Seibert M, Michels J et al. Treatment for metastatic malignant melanoma: old drugs and new strategies. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2010;74:27-39.
53. Sasse, Cochrane database 2007, Ives, *J Clin Oncol.* 2007.

54. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic Melanoma. *N Engl J Med*, 2010;363:711-23.
55. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, Weber J, Garbe C, Lebbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic Melanoma. *N Engl J Med*, 2011;364:2517-26.
56. Patt D, Juday T, Penrod JR, Chen C, Wong SL: A community-based, real world study of treatment-naïve advanced melanoma (AM) patients treated with 3 mg/kg Ipilimumab in the United States. *Proc European Cancer Congress 2013, Amsterdam*; abstract 3751, 2013.
57. Margolin KA, Wong SL, Penrod JR, Song J, Chang IF, Johnson DB, Jang S, Clark J, McDermott D: Effectiveness and safety of first-line Ipilimumab 3 mg/kg therapy for advanced melanoma: evidence from a U.S. multisite retrospective chart review. *Proc European Cancer Congress 2013, Amsterdam*; abstract 3742, 2013.
58. Carter LL, Fouser LA, Jussif J. PD-1:PD-L inhibitory pathway affects both CD4+ and CD8+ T cells and is overcome by IL-2. *Eur J Immunol*, 2002; 32:634-43.
59. Azuma T, Yao S, Zhu G. B7-H1 is a ubiquitous antiapoptotic receptor on cancer cells. *Blood*, 2008;111:3635-43.
60. ESMO (2014) LBA3_PR/Abstract #7218. A Phase 3 Randomized, Open-Label Study of Nivolumab (Anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538) Versus Investigator's Choice Chemotherapy (ICC) in Patients With Advanced Melanoma With Prior Anti-CTLA-4 Therapy 209-037. Weber et al.
61. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation Caroline Robert, M.D., *New Engl J Med* 2015; 372:320-330.
62. Topalian S. L., et al. Survival, Durable Tumor Remission, and Long-Term Safety in Patients With Advanced Melanoma Receiving Nivolumab. *J Clin Oncol* 32:1020-1030.
63. Caroline Robert, M.D., Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N Engl J Med* 2015;372:320-30.

64. Bardeesy N, Kim M, Xu J, Kim RS, Shen Q. Role of epidermal growth factor receptor signalling in RAS –driven melanoma. *Mol Cell Biol*, 2005; 25:4176-88.
65. Beeram M, Patnaik A, Rowinsky EK. Raf: a strategic target for therapeutic development against cancer. *J Clin Oncol*, 2005;23:6771-90.
66. Sharma A, Trivedi NR, Zimmerman MA, Tuveson DA, Smith CD. Mutant V599EB-Raf regulates growth and vascular development of malignant melanoma tumors. *Cancer Res*, 2005;65:2412-21.
67. Chapman PB, Hauschild A, Robert C. Updated overall survival (OS) results for BRIM-3, a phase III randomized ,open-label ,multicenter trial comparing BRAF inhibitor vemurafenib (vem) with dacarbazine (DTIC) in previously with BRAFV600E-mutated melanoma. *N Engl J Med*, 2011; 364(26):2507-16.
68. Hauschild A, Grob JJ, Deminov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*.2012; 380 (9839): 358-365.
69. Kaplan FM, Shao Y, Myberry MM .Hyperactivation of MEK-ERK1/2 signaling and resistance to apoptosis induced by the oncogenic B-RAF inhibitor ,PLX4720, in mutant N-RAS melanoma cells. *Oncogene*, 2011;30:366-371.
70. Flaherty KT, Robert C, Hersey P et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*.2012;367:207-14.
71. Ramsey et al. How Should We Define Value in Cancer Care?. *The Oncologist* 2010; 15(suppl 1):1–4.
72. Scottish Medicines Consortium 2014.
73. López-Bastida et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gac Sanit*.2010;24(2):154–170.
74. Davies et al. The Ends Justify the Mean: Outcome Measures for Estimating the Value of New Cancer Therapies. *Health Outcomes Research in Medicine* (2012) 3, e25-e36.

75. Pinto et al. Valuing QALYs at the end of life. *Social Science & Medicine* 113 (2014) 5e14.
76. Pinto Prades J. L. & Sánchez Martínez F.I. (2012). Terapias oncológicas y coste-efectividad. Documento de trabajo 2012/1.
77. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Appraising life-extending, end of life treatments. Supplementary Advice to the Appraisal Committees. NICE. [<http://www.nice.org.uk/media/E4A/79/SupplementaryAdviceTACEoL.pdf>].
78. Informe grupo GÉNESIS de la SEFH. IPILIMUMAB y VEMURAFENIB en melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) previamente tratado. Fecha 04/05/2012. Revisado 15/8/2012.
79. Hoos et al. Improved Endpoints for Cancer Immunotherapy Trials. *JNCI J Natl Cancer Inst* (2010) 102 (18): 1388-1397.
80. Finke LH, Wentworth K, Blumenstein B, et al. Lessons from randomized phase III studies with active cancer immunotherapies—outcomes from the 2006 meeting of the Cancer Vaccine Consortium (CVC). *Vaccine*. 2007;25 (suppl 2):B97–B109.
81. Hoos A. Proposal of a clinical development paradigm for cancer immunotherapy: novel endpoints. In: *Endpoints for Immunotherapy Studies: Design and Regulatory Implications*, American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; June 2, 2008; Chicago, IL.
82. Schuetze et al. Selection of Response Criteria for Clinical Trials of Sarcoma Treatment. *The Oncologist* 2008;13(suppl 2):32–40.
83. Davies A, “The ends justify the means: Outcome measures for estimating the value of new cancer therapies” *Health Outcomes Research in Medicine*.2012;3(1):e25-e36; 66.