

*Herramienta técnica
de diagnóstico y tratamiento del*
melanoma



Herramienta técnica de diagnóstico y tratamiento

Melanoma

CUENTA DE ALTO COSTO

Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo



CUENTA DE ALTO COSTO

Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo

Seguimos
sumando
esfuerzos

Grupo desarrollador

Lizbeth Acuña Merchán

Directora Ejecutiva
Cuenta de Alto Costo

Luis Alberto Soler Vanoy

Coordinador de Gestión del Riesgo
Cuenta de Alto Costo

Ángela Viviana Pérez Gómez

Coordinadora de gestión del Conocimiento
Cuenta de Alto Costo

María Teresa Daza Fonseca

Coordinadora de Auditoría
Cuenta de Alto Costo

Fernando Valderrama

Coordinador de gestión de la tecnología
Cuenta de Alto Costo

Paula Ximena Ramírez Barbosa

Especialista en analítica
Cuenta de Alto Costo

Luisa Fernanda Alvis Ñungo

Especialista en analítica
Cuenta de Alto Costo

Revisión técnica

Jaime González

Médico internista, hematólogo y oncólogo clínico
Asociación Colombiana de Hematología y Oncología



PRESENTACIÓN

La Cuenta de Alto Costo (CAC) en cumplimiento de las actividades misionales asignadas, ha realizado durante el año 2017 varios talleres de gestión del riesgo que han tenido como tema principal el diagnóstico y tratamiento adecuado de los tipos de cáncer más frecuentes en nuestro país.

Dada la complejidad que puede representar para los diferentes equipos de salud encargados del seguimiento de la cohorte de personas con este tipo de patologías, la CAC con el apoyo de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO) y de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica (ACHOP), ha realizado las presentes Herramientas Técnicas para el Diagnóstico de Cáncer, en las cuales de una forma sencilla y esquemática se suministra información clave frente al proceso de abordaje diagnóstico desde el punto de vista clínico, imagenológico y paraclínico, para lograr establecer un diagnóstico adecuado y oportuno junto con un estudio de extensión que permita estadiar el tumor y de acuerdo a esto generar un plan de intervención terapéutico acorde a las necesidades y deseos de la persona.

Como otra herramienta que complementa esta inicial, la CAC generó las Herramientas Técnicas para el Tratamiento del Cáncer, en las cuales se presentan las opciones terapéuticas disponibles en nuestro país de manera tal que las personas que lideran el seguimiento de las cohortes puedan identificar la importancia de los esquemas allí descritos, las dosis y la frecuencia de administración recomendada, junto con las referencias bibliográficas necesarias en caso de querer ampliar algún tópico y la información reportada a la CAC relacionada con los esquemas de tratamiento.

Esperamos con estas Herramientas Técnicas y con las actividades promovidas y realizadas por la CAC en diferentes espacios, articular los actores para lograr impactar positivamente en los resultados en salud de la población.

DIAGNÓSTICO DE MELANOMA

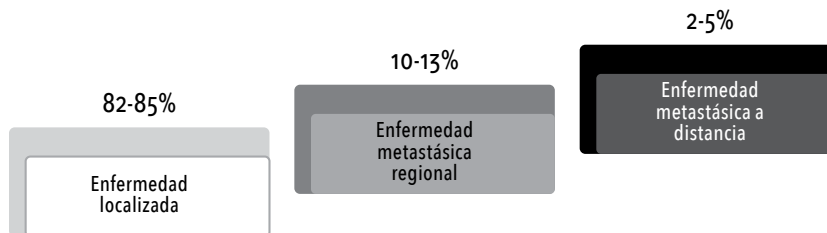
El melanoma es un tumor maligno que surge de las células melanocíticas y que afecta principalmente a la piel. Los melanomas también pueden aparecer en el ojo (úvea, conjuntiva y cuerpo ciliar), meninges y en varias superficies mucosas. Aunque los melanomas suelen estar fuertemente pigmentados, también pueden ser amelanóticos.

Subtipos de melanoma

- Melanoma de extensión superficial
- Melanoma nodular
- Melanoma lentigo maligno
- Melanoma acral lentiginoso
- Otros (Desmoplástico, Amelanótico, Polipoideo)

Frecuencia de presentación de la enfermedad

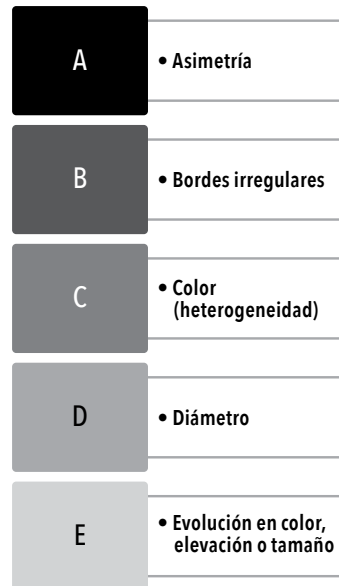
Figura 1





Evaluación de las lesiones sospechosas

Figura 2



Prevención

- Evitar la exposición a la luz ultravioleta
- Usar protector solar regularmente
- Limitar la exposición recreativa al sol, las personas de piel clara, especialmente aquellas personas con pecas, pelo rojo o rubio, con piel que se quema con el sol, ya que tienen un aumento del número de lunares. También las personas con historia familiar de melanoma están en mayor riesgo y debe prestar más atención a esta prevención.

Factores de riesgo

- Historia familiar de melanoma
- Antecedente de melanoma
- Múltiples lunares clínicamente atípicos o nevus displásico
- Mutaciones genéticas hereditarias
- Exposición al sol intensa de forma intermitente

Diagnóstico clínico

El seguimiento clínico para el diagnóstico del melanoma debe incluir como mínimo lo siguiente, que debe estar debidamente consignado en la historia clínica:

HISTORIA MÉDICA

Presencia o ausencia de cambios en la piel

Cronología o duración de la lesión

Cambios en el tamaño

Cambios en el color

Cambios en la forma

Signos o síntomas (picaazón, sangrado, dolor, etc)

Existencia de una lesión precursora y de algún tratamiento previo



EXAMEN FÍSICO

Lugar de la lesión
 Tamaño (diámetro máximo)
 Elevación (plano, palpable, nodular)
 Descripción (márgenes irregulares, pigmentación irregular, ulceración)

DERMATOSCOPIA

Descripción de los resultados

DOCUMENTACIÓN GRÁFICA

Documentación gráfica de la evidencia que dio lugar a sospecha clínica de melanoma

Dermatoscopia

La dermatoscopia permite la examinación de las lesiones de piel, melanocíticas o no, la observación de la estructura y el color de la epidermis, de la unión dermoepidérmica y de la dermis superficial, no visibles a simple vista. Debe ser usada rutinariamente en la evaluación de lesiones melanocíticas.

Sinónimos

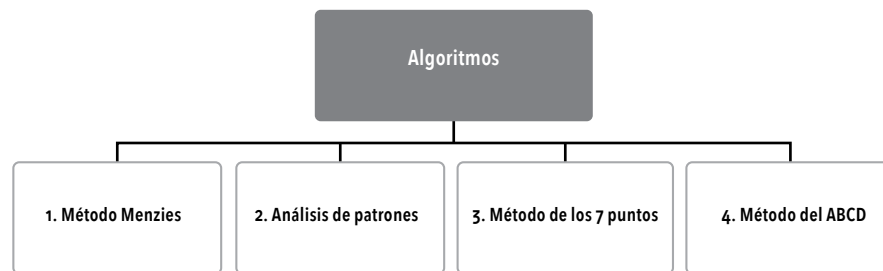
- Dermoscopia
- Microscopia de epiluminiscencia
- Microscopia de superficie

Consideraciones especiales

- Un médico experimentado mejora la precisión en el diagnóstico.
- El examen clínico con el uso de la dermatoscopia es más preciso que el examen ocular para discriminar las lesiones cutáneas sospechosas de melanoma de aquellas no melanoma, al menos en clínicos con una mínima formación en dermatoscopia.

Algoritmos diagnósticos para el melanoma

Figura 3



Diagnóstico histopatológico

Biopsia

Una lesión sospechosa de ser melanoma, debe ser fotografiada y luego extirpada completamente.

Recomendación general

- Biopsia por escisión
- Puede ser inapropiada para ciertos lugares como el rostro, la superficie palmar de la mano, la planta del pie, la oreja, el dedo o debajo de la uña o para lesiones muy grandes. En estos casos, la biopsia incisional es una opción aceptable.



Técnicas

- Biopsia fusiforme o elíptica
- Biopsia por punch (punción)
- Biopsia por rasurado o saucerización

Márgenes

- Preferiblemente de 1-3 mm

Reporte histopatológico

El reporte histopatológico debe ser realizado por un instituto experto en patología y debe contener como mínimo:

INFORMACIÓN CLÍNICA

Lugar del tumor (incluyendo sitios extra cutáneos, como mucosas o conjuntivas)

Tipo de procedimiento quirúrgico: excisión o re-excisión, incisión, punción, rasado, etc.

DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

Contorno

Color

Tamaño del tumor (mm)

Tamaño del espécimen de piel extirpado (mm)

DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA

Presencia o ausencia de ulceración

Espesor del tumor (mm)

Tasa o recuento mitótico cuando el grosor del tumor sea inferior a 1 mm

Subtipo histológico

Márgenes de excisión

Estadío patológico (Clasificación TNM)

Fase de crecimiento

Presencia o extensión de la regresión

Infiltración linfocitaria

Invasión linfática o vascular

Infiltración perineural

Microsatelites

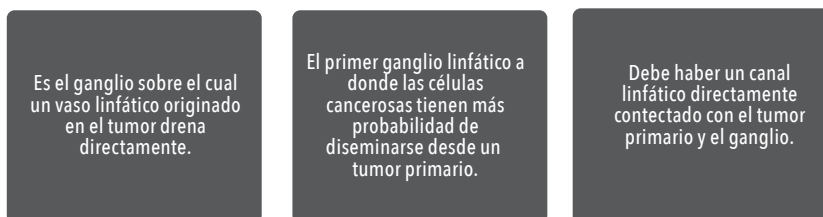
Lunar precursor

Nivel de invasión de Clark

Biopsia de ganglio centinela

Una biopsia de ganglio linfático centinela es un procedimiento en el que se identifica, se extirpa y se examina el ganglio linfático centinela para determinar si hay células cancerosas presentes.

Figura 4





Indicaciones

Pacientes con enfermedad localizada y melanoma invasivo y dependiendo de las diferentes características histopatológicas del melanoma primario, que incluyen:

Espesor de lesión intermedio: 1-4 mm

- Riesgo de metástasis a ganglios linfáticos es de 8-30%.
- Los pacientes deben tener la opción de biopsia de ganglios linfáticos con propósito de estadificación.

Espesor >4mm

- Alto riesgo de metástasis a distancia.
- Riesgo de metástasis a ganglio linfático alrededor del 40%.
- Se les debe hacer con fines pronósticos.

Espesor 0.76 - 1 mm

- Riesgo de metástasis a ganglio linfático de alrededor del 5%
- Los pacientes deben tener la opción de biopsia de ganglios linfáticos

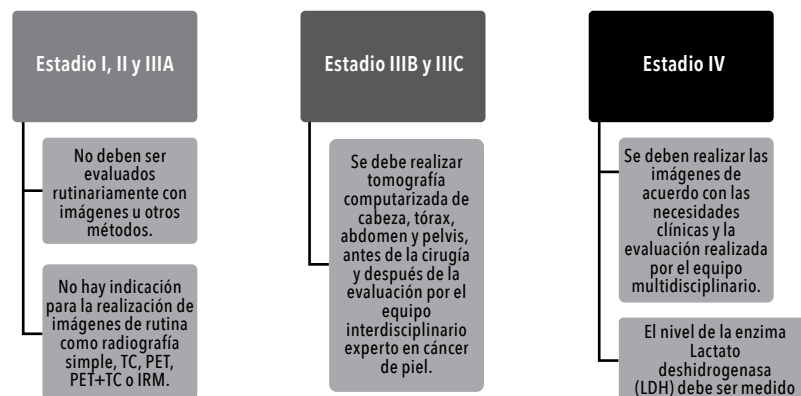
Espesor <0.76mm

- No está recomendada la realización de biopsia de ganglio centinela.

Estudios adicionales

Según el estadio del melanoma se deben realizar los algunos estudios adicionales:

Figura 5



Prueba de mutaciones

No está recomendado el uso de pruebas de mutaciones en los tumores primarios sin metástasis.



Estadificación TNM

Tamaño	Espesor (mm)	Ulceración/mitosis
T1	≤1.0	a: sin ulceración y mitosis <1/mm ²
		b: con ulceración o mitosis ≥1/mm ²
T2	1.01-2.0	a: sin ulceración
		b: con ulceración
T3	2.01-4.0	a: sin ulceración
		b: con ulceración
T4	>4.00	a: sin ulceración
		b: con ulceración
Ganglios linfáticos	Nº ganglios linfáticos	Tipo de afectación ganglionar
N0	0	N/A
N1	1 ganglio	a: Micro metástasis*
		b: Macro metástasis**
N2	2-3 ganglios	a: Micro metástasis*
		b: Macro metástasis**
		c: metástasis en tránsito o satélite sin ganglios metastásicos
N3	4 o más ganglios metastáticos o metástasis en tránsito o satélite sin ganglios metastáticos	
Metástasis	Localización	Nivel de LDH
M0	No hay metástasis a distancia	N/A
M1a	Piel distante, subcutánea o metástasis linfática	Normal
M1b	Metástasis pulmonares	Normal
M1c	Otras metástasis viscerales	Normal
	Cualquier metástasis a distancia	Elevada

* las micrometastasis se definen tras el estudio de la biopsia del ganglio centinela o de la linfadenectomía electiva.

** las macrometástasis se definen como las metástasis linfáticas clínicamente detectables y confirmadas mediante linfadenectomía terapéutica o cuando las metástasis linfática muestran afectación extracapsular macroscópica.



Estadios

Teniendo en cuenta el estadio de la enfermedad, se direcciona el tratamiento y se puede determinar el pronóstico.

Estadios clínicos (a)				Estadios patológicos (b)			
Estadio	T	N	M	Estadio	T	N	M
0	Tis	No	Mo	0	Tis	No	Mo
IA	T1a	No	Mo	IA	T1a	No	Mo
IB	T1b	No	Mo	IB	T1b	No	Mo
	T2a	No	Mo		T2a	No	Mo
IIA	T2b	No	Mo	IIA	T2b	No	Mo
	T3a	No	Mo		T3a	No	Mo
IIB	T3b	No	Mo	IIB	T3b	No	Mo
	T4a	No	Mo		T4a	No	Mo
IIC	T4b	No	Mo	IIC	T4b	No	Mo
III	Cualquier T	≥ N1	Mo	IIIA	T1-4a	N1a	Mo
					T1-4a	N2a	Mo
				IIIB	T1-4b	N1a	Mo
					T1-4b	N2a	Mo
					T1-4a	N1b	Mo
					T1-4a	N2b	Mo
				IIIC	T1-4a	N2c	Mo
					T1-4b	N1b	Mo
					T1-4b	N2b	Mo
					T1-4b	N2c	Mo
	Cualquier T	N3	Mo				
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1	IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

- a. La estadificación clínica comprende la microestadificación del melanoma primario y la evaluación clínica o radiológica de la presencia de metástasis. Según la convención, se debe usar después de la resección completa del melanoma primario con la evaluación clínica de metástasis regional y a distancia.
- b. El estadio patológico comprende la microestadificación del melanoma primario y la información patológica sobre los ganglios linfáticos regionales después de una linfadenectomía parcial o total. Los pacientes en estadio patológico 0 o IA son la excepción: no necesitan evaluación patológica de los ganglios linfáticos.

Pronóstico

Melanoma	
Sin Metástasis	Con metástasis
Alrededor del 90% de los melanomas son diagnosticados como tumores primarios sin evidencia de metástasis.	El melanoma puede hacer metástasis a través de una vía linfática o hematogena. Alrededor de dos tercios de las metástasis se limitan originalmente al área de drenaje de los ganglios linfáticos regionales
Esesor vertical del tumor (Profundidad de Breslow)	Regionales
Presencia de ulceración identificada histológicamente	Micro metástasis: en los ganglios linfáticos regionales identificados mediante biopsia de ganglio centinela.
Tasa mitótica (número de mitosis/ mm ²)	Metástasis satélite: hasta 2cm del tumor primario.
Nivel de invasión (Clasificación de Clark)	En tránsito: localizadas en la piel entre 2 cm del sitio del tumor primario y el primer ganglio linfático drenante.
Supervivencia a 10 años:	Metástasis de ganglios linfáticos regionales clínicamente reconocibles.
75-85%	Supervivencia a 10 años:
	Micro metástasis: 30-70%
	Metástasis satélite y en tránsito: 30-50%
	Metástasis de ganglios linfáticos regionales: 20-40%
	A distancia
	Las metástasis a distancia tienen un sombrío pronóstico con una mediana de supervivencia en los pacientes no tratados que sólo 6-9 meses.
	Metástasis a: Piel, tejido subcutáneo, ganglios linfáticos, pulmón, otros órganos.



Profundidad de Breslow

Es una descripción de cuán profundamente las células tumorales han invadido la piel.

Etapa	Profundidad (Estadificación inicial)	Profundidad actual (AJCC 7ma ed)
	In situ	In situ
Etapa I	≤ 0,75 mm.	< 1 mm
Etapa II	0,76 mm-1,50 mm.	1 mm - 2 mm
Etapa III	1,51 mm-2,25 mm.	> 2 mm - 4 mm
Etapa IV	2,26 mm-3,0 mm.	>4 mm
Etapa V	> 3,0 mm	-

Clasificación de Clark

Es un sistema de estadificación relacionado, se utiliza junto con la profundidad de Breslow y describe el nivel de invasión anatómica del melanoma en la piel. Hay cinco niveles anatómicos reconocidos. En los niveles más altos hay un empeoramiento en las implicaciones pronósticas. Estos niveles son:

Nivel	Profundidad
Nivel I	Melanoma confinado a la epidermis (melanoma in situ).
Nivel II	Infiltración en la dermis papilar.
Nivel III	Invasión a la unión de la dermis papilar y reticular.
Nivel IV	Infiltración en la dermis reticular.
Nivel V	Invasión en la grasa subcutánea

TRATAMIENTO DEL MELANOMA

El tratamiento del melanoma cutáneo primario es, principalmente, su extirpación o escisión quirúrgica local amplia. La radioterapia u otros recursos terapéuticos (imiquimod, crioterapia) como tratamiento del tumor primario quedan reservados a aquellas indicaciones en que la cirugía no se puede realizar. Al igual que en otros tipos de cáncer, el tratamiento que se elija dependerá del estadio y de la localización del melanoma, así como del estado general de salud de la persona (12).

Cirugía

Escisión radical amplia

La escisión radical amplia, es el manejo principal del melanoma cutáneo primario, en estadios I a III, e incluye los casos con metástasis regional nodal.

El objetivo principal de la cirugía es la extirpación tanto del tumor visible como microscópico y de satélites microscópicos y macroscópicos. Este tipo de cirugía requiere cumplir dos condiciones: que la resección del tumor primario incluya un margen periférico de piel normal, medido a partir del borde visible de cualquier pigmentación residual, tejido lesionado o cicatriz de la biopsia y que el margen profundo de la escisión se extienda hasta la fascia muscular (13). Por lo tanto, los márgenes recomendados varían dependiendo del grosor del tumor. Los tumores más gruesos necesitan mayores márgenes (tanto en los bordes y en la profundidad de la escisión), para ello es necesario conocer el índice de profundidad de Breslow, que hace describe cuán profundamente las células tumorales han invadido la piel, midiendo desde la capa granular de la epidermis hasta el punto más profundo de la invasión. Este es además uno de los factores principales ya que predice el riesgo de metástasis y, por ende, del pronóstico de la enfermedad



(14). La extirpación quirúrgica definitiva se debe realizar con márgenes de seguridad, preferentemente, dentro de las 4 a 6 semanas del diagnóstico inicial.

En la tabla 1 se encuentran los márgenes de escisión sugeridos para melanoma primario de acuerdo a la profundidad del tumor.

Tabla 1. Márgenes de escisión mínimos

Breslow	Profundidad de la invasión	Márgenes recomendados de escisión
	In situ	0,5-1 cm
I	< 1mm	1 cm
II	1-2 mm	1-2 cm
III	>2 - 4 mm	2 cm
IV	>4 mm	2 cm

Fuente: NCCN Guidelines Melanoma 2017

Estos márgenes pueden variar según la localización del tumor, por ejemplo, el tumor en la cara debe ser evaluado por expertos y el paciente para obtener el mejor beneficio terapéutico, como también evitar cicatrices grandes u otros problemas. Igualmente, los márgenes pueden variar según el subtipo del melanoma, un ejemplo es que el lentigo maligno melanoma generalmente requiere márgenes más amplias (15).

Cirugía de Mohs

En algunas situaciones, el cirujano puede usar la cirugía de Mohs para melanoma. Sin embargo, este tipo de cirugía se utiliza más en otros tipos de cáncer de piel no melanoma y aún hay controversia sobre su uso en lentigo maligno, el lentigo maligno melanoma y el melanoma. El procedimiento consiste en remover capas muy delgadas de la piel, se observa cada capa con un microscopio para ver si tiene células cancerosas y en caso que sea así, se extrae otra capa de piel. Se continúa removiendo hasta que una capa muestre que no hay signos de cáncer, lo cual permite al cirujano extirpar el cáncer mientras se conserva tanto tejido de piel normal circundante como sea posible (16).

Amputación

Si el melanoma está en un dedo del pie o de la mano y ha crecido profundamente, es posible que sea necesario amputar parte del dedo o todo (16).

Tratamiento de enfermedad ganglionar

Paciente con metástasis ganglionar clínicamente negativa

Después de llevar a cabo el manejo quirúrgico del melanoma, el siguiente paso es la estadificación de los ganglios linfáticos regionales. Para los melanomas con Breslow entre 1-4 mm existe el riesgo de metástasis a ganglios linfáticos regionales, lo cual es un factor pronóstico de sobrevida a largo plazo en pacientes con melanoma con estadios I y III (13). La biopsia del ganglio centinela usualmente es el procedimiento de elección ya que la detección por imagenología es difícil de realizar, además, es un procedimiento mínimamente invasivo, y por esta razón, ha reemplazado a la linfadenectomía electiva en la estadificación de pacientes con ganglios linfáticos clínicamente negativos (13).

Paciente con metástasis ganglionar clínicamente positiva

Cuando los ganglios son clínicamente palpables, la estadificación y la confirmación de metástasis ganglionar del melanoma se deben hacer con una biopsia por aspiración con aguja fina (BACAF); en caso de



que el tejido obtenido por BACAF no sea suficiente para el diagnóstico o no se cuente con este recurso, la opción es realizar biopsia escisional del ganglio (13).

Tratamiento quirúrgico de las metástasis ganglionares

El tratamiento estándar es la linfadenectomía radical. Esta a su vez se subdivide en tres grupos:

- Linfadenectomía de finalización: realizada después de la biopsia del ganglio centinela positivo, su uso e indicaciones son motivo de debate.
- Linfadenectomía electiva: cuando se ejecuta a cuencas ganglionares clínicamente negativas y sin confirmación histológica del compromiso nodal. Ha sido reemplazada por la biopsia de ganglio centinela.
- Linfadenectomía terapéutica: procedimiento efectuado a cuencas ganglionares clínicamente positivas después de confirmarse histológicamente. Indicada en los pacientes con metástasis ganglionar clínicamente evidente, no en aquellos con metástasis a distancia o metástasis ganglionares grandes y fijas a estructuras adyacentes (13).

Recurrencia local

Para los pacientes con melanoma recurrente a quienes se les confirme la ausencia de enfermedad regional nodal, se recomienda realizar escisión quirúrgica con márgenes negativos y cierre primario del defecto en lo posible (13).

Radioterapia

Melanoma primario

La radioterapia no está indicada en casos de melanoma primario. Su uso se ha debatido en los pacientes en quienes el tratamiento quirúrgico puede generar una desfiguración severa, pero que se administra con intención curativa (14).

Nódulos linfáticos regionales

No se ha establecido un papel para la radioterapia adyuvante de drenaje de los ganglios linfáticos después de la extirpación del melanoma primario. Ésta puede ser considerada después de la linfadenectomía en pacientes de alto riesgo para mejorar el control de los ganglios linfáticos regionales (14).

Metástasis cutáneas

Las metástasis en tránsito, que son demasiado extensas para un enfoque quirúrgico, puede ser controladas con la radioterapia (14).

Metástasis óseas

La radioterapia en estos casos es efectiva como manejo paliativo. Las principales indicaciones son dolor, pérdida de estabilidad estructural (riesgo de fractura) y compresión del canal espinal con o sin síntomas neurológicos (14).

Metástasis cerebrales

El melanoma suele hacer metástasis en cerebro, en cuyo caso, los pacientes tienen una esperanza de vida de solo 3 a 5 meses. Los síntomas pueden controlarse a corto plazo con dexametasona mediante la reducción del edema secundario. Con la radioterapia, el déficit neurológico puede mejorarse en un 50-75% de los casos. Así como también, la cefalea responde en aproximadamente el 80% de los casos (14).

TERAPIA ADYUVANTE

Quimioterapia adyuvante



De acuerdo con el consenso europeo, un número de ensayos controlados con quimioterapia adyuvante en pacientes en estadio II y III no demostró ninguna ventaja terapéutica. No hay, hasta ahora, ninguna indicación para la quimioterapia sistémica adyuvante para el melanoma fuera del contexto de los estudios controlados (14).

Inmunoterapia con interferón alfa

El interferón alfa es la primera sustancia en la terapia adyuvante del melanoma que ha demostrado una mejora significativa de la supervivencia libre de enfermedad, aunque con toxicidad significativa. El interferón adyuvante se utiliza en el melanoma resecaado de alto riesgo en estadio II o III sobre la base de la mejora significativa de la supervivencia libre de recaídas. Sin embargo, algunos son conservadores en su uso debido a sus efectos tóxicos (14).

Otros tratamientos adyuvantes

El anticuerpo anti-CTLA-4 denominado ipilimumab se examinó como tratamiento adyuvante en el estudio EORTC 18071 y se informó de una mejoría en la supervivencia libre de enfermedad, no obstante, se evidenció que el uso de este medicamento en dosis alta indujo a una toxicidad sustancial. Su uso está aprobado en los Estados Unidos para los pacientes con melanoma en estadio III. Existen ensayos clínicos en curso con anticuerpos PD-1 en el contexto de la adyuvancia, a la espera de resultados. Otros medicamentos como vemurafenib, dabrafenib y trametinib se encuentran igualmente en estudio como adyuvancia (14).

TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL MELANOMA METASTÁSICO

Las principales indicaciones para la terapia sistémica en melanoma son las metástasis regionales inoperables y las metástasis a distancia (estadio IV). De la larga lista de fármacos citostáticos disponibles, solo unos pocos han sido capaces de inducir respuestas tumorales, pero no prolongar la supervivencia. Aunque, se ha demostrado que los nuevos compuestos dirigidos y fármacos inmunoterapéuticos prolongan la supervivencia (14).

Terapia dirigida

En el melanoma se han descrito diferentes mutaciones, que resultan, principalmente, en un aumento de la señalización de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) y las vías AKT. Numerosos inhibidores específicos ya han sido desarrollados o están bajo investigación clínica (14).

La mutación BRAF V600 es responsable de la activación de la vía MAPK y está presente en, aproximadamente, el 50% de los melanomas. La inhibición de esta vía en tumores mutados, produce una rápida regresión (15). El vemurafenib y el dabrafenib son los medicamentos aprobados y son denominados inhibidores BRAF, que tienen este mecanismo de acción. Estas moléculas demostraron alcanzar una tasa de respuesta tumoral rápida alta en pacientes portadores de la mutación V600E, con mejoría en la supervivencia en comparación con la dacarbazina (14). También, se encuentran los inhibidores MEK: trametinib y cobimetinib, que complementan la inhibición de la vía de MAPK. Estos dos grupos de medicamentos se pueden utilizar en combinación con esquemas como vemurafenib + cobimetinib y dabrafenib + cobimetinib (14).

Inmunoterapia

Citoquinas tales como el interferón-alfa y la interleuquina-2 han logrado tasas de respuesta moderadas y hacen parte de la terapia inmunológica más utilizada, a pesar de que son tratamientos muy tóxicos y deben ser reservados a centros especializados.

Las estrategias de vacunación han suscitado mucho interés, pero hasta el momento no se han desarrollado vacunas eficaces, e inclusive en algunos ensayos, los resultados pueden sugerir incluso efectos deletéreos.

El anticuerpo anti-CTLA-4 denominado ipilimumab fue la primera inmunoterapia que mostró un beneficio para la supervivencia general en el melanoma metastásico. Actualmente se están introduciendo los



anticuerpos PD-1: nivolumab y pembrolizumab, los cuales están indicados para la terapia de melanoma metastásico no reseccable, aunque todavía no están disponibles en todos los países del mundo (14).

Quimioterapia

La quimioterapia anteriormente era el único tratamiento disponible, actualmente, puede considerarse manejo de segunda y tercera línea en pacientes con resistencia a inmunoterapia y terapia dirigida. Sin embargo, se usa como tratamiento de primera línea en los países donde los nuevos medicamentos no están disponibles.

Aun cuando la quimioterapia puede conducir a la regresión del tumor y a una reducción en los síntomas relacionados con la neoplasia, no hay mejoría de la supervivencia. La monoterapia más establecida es la dacarbazina o su profármaco la temozolamida (14,15). La NCCN añade medicamentos como el paclitaxel y el carboplatino es este punto (17).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol*. England; 2008 Sep;159(3):669-76.
2. Chakera AH, Hesse B, Burak Z, Ballinger JR, Britten A, Caraco C, et al. EANM-EORTC general recommendations for sentinel node diagnostics in melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Germany; 2009 Oct;36(10):1713-42.
3. Mangas C, Paradelo C, Puig S, Gallardo F, Marcoval J, Azon A, et al. Initial evaluation, diagnosis, staging, treatment, and follow-up of patients with primary cutaneous malignant melanoma. Consensus statement of the Network of Catalan and Balearic Melanoma Centers. *Actas Dermosifiliogr*. Spain; 2010 Mar;101(2):129-42.
4. Marsden JR, Newton-Bishop JA, Burrows L, Cook M, Corrie PG, Cox NH, et al. Revised U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. *Br J Dermatol*. England; 2010 Aug;163(2):238-56.
5. Coit DG, Andtbacka R, Anker CJ, Bichakjian CK, Carson WE, Daud A, et al. Melanoma. *J Natl Compr Canc Netw* [En línea]. United States; 2012 Mar;10(3):366-400. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22393197>
6. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Spatz A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline—Update 2012. *Eur J Cancer*. England; 2012 Oct;48(15):2375-90.
7. Castro LGM, Messina MC, Loureiro W, Macareno RS, Duprat Neto JP, Di Giacomo THB, et al. Guidelines of the Brazilian Dermatology Society for diagnosis, treatment and follow up of primary cutaneous melanoma—Part I. *An Bras Dermatol*. Brazil; 2015;90(6):851-61.
8. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. England; 2015 Sep;26 Suppl 5:v126-32.
9. Zaballos Diego P, Carrera C, Puig S, Malveyh J. Criterios dermatoscópicos para el diagnóstico del melanoma. *Med Cutan Ibero Lat Am*. 2004;32(1):3-17.
10. Melanoma [En línea]. Profundidad de Breslow para pronosticar el melanoma; (consultado 15 de agosto 2017). Disponible en: <http://melanoma.com.es/breslow>
11. American Cancer Society [En línea]. Cáncer de piel tipo melanoma; (consultado 15 de agosto de 2017). Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-piel-tipo-melanoma.html>
12. American Cancer Society. Treatment of Melanoma Skin Cancer, by Stage [En línea]. 2016. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer/treating/by-stage.html>



13. Zuluaga-Sepúlveda MA, Arellano-Mendoza I, Ocampo-Candiani J. Actualización en el tratamiento quirúrgico del melanoma cutáneo primario y metastásico. *Cir Cir* [En línea]. 2016;84(1):77-84. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009741115001486>
14. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Bastholt L, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline–Update 2016. *Eur J Cancer* [En línea]. 2016;63:201-17. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2016.05.005>
15. Nuclear SDM. Protocolo de consenso: valoración inicial, diagnóstico, estadiaje tratamiento y seguimiento de los pacientes con melanoma maligno cutáneo Índice. 2016;
16. American Cancer Society. Surgery for Melanoma Skin Cancer [En línea]. 2016. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer/treating/surgery.html>
17. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Melanoma. 2017;1:1-162



Se ^{sumamos}
sumando
esfuerzos

Este documento fue realizado en caracteres Avenir Next
en el mes de marzo de 2018
Bogotá, D. C., Colombia

