

SEOM actualiza los avances terapéuticos en uno de los tumores malignos con una incidencia mundial al alza

## **LA DETECCIÓN PRECOZ, LA INMUNOTERAPIA Y LAS TERAPIAS DIRIGIDAS MEJORAN LA SUPERVIVENCIA EN MELANOMA**

- **Los avances terapéuticos en melanoma han mejorado la supervivencia en estadios tempranos y en enfermedad avanzada.**
- **En España se estiman en 2021 un total de 6.108 casos de melanoma, 2.430 en hombres y 3.678 en mujeres.**
- **SEOM insiste en la importancia de la prevención y el diagnóstico precoz.**

**Madrid, 31 de agosto de 2021.-** La supervivencia a 5 años desde el diagnóstico ha mejorado de forma muy significativa en las últimas décadas, superando el 90% de los pacientes diagnosticados en estadios tempranos de la enfermedad. También el pronóstico en fases avanzadas de diseminación ha cambiado por completo. Esta ganancia en supervivencia se debe a múltiples factores. En el tratamiento adyuvante la inmunoterapia y las terapias dirigidas han supuesto un cambio de paradigma aunque continúa siendo fundamental la detección precoz que incrementa de forma más significativa las posibilidades de curación definitiva. En el melanoma metastásico la inmunoterapia, el uso de virus oncolíticos y el mejor conocimiento de las vías implicadas en la aparición y progresión del melanoma han tenido también un fuerte impacto en el mejor pronóstico y aumento de la supervivencia global.

El melanoma es uno de los tumores malignos cuya incidencia ha aumentado más rápidamente en los últimos años. Para 2021, en España se estima un total de 2.430 casos nuevos en varones y 3.678 casos nuevos en mujeres por lo que la cifra total asciende a 6.108 casos estimados, según el informe de SEOM *Las cifras del cáncer en España 2021*.

Su prevalencia en nuestro país, con datos de 2020, se cifró en aproximadamente 168 hombres /100.000 habitantes y 242,9 mujeres/100.000 habitantes, convirtiéndose así en el séptimo tumor más prevalente en población general (excluyendo las neoplasias hematológicas). No obstante, hay que tener en cuenta que estos datos infraestiman la situación real de la patología dado que muchos casos de buen pronóstico no se incluyen en los registros académicos oficiales. Es, además, una de las principales causas de años perdidos de vida por causa oncológica.

La supervivencia a cinco años desde el diagnóstico ha mejorado de forma muy significativa en las últimas décadas, superando el 90% de los pacientes diagnosticados en estadios tempranos de la enfermedad. También el pronóstico en fases avanzadas de diseminación ha cambiado por completo. Esta ganancia en supervivencia se debe a múltiples factores, que pasamos a desgranar tanto en enfermedad localizada como en enfermedad avanzada.

## Enfermedad localizada

**En enfermedad localizada, entre los factores que han ayudado a mejorar la supervivencia, hay que destacar la concienciación de la población del riesgo de la exposición solar y el empleo de factores protectores solares, las campañas de divulgación informando de que las lesiones cutáneas sospechosas requieren valoración por un dermatólogo, los avances en técnicas diagnósticas y quirúrgicas, el abordaje multidisciplinar y los avances en el tratamiento adyuvante.**

La cirugía indicada para la erradicación del melanoma se conoce como escisión radical amplia. El objetivo fundamental es la extirpación tanto del tumor visible como microscópico, y de satélites microscópicos y macroscópicos. Inicialmente se realizaban resecciones agresivas con márgenes muy amplios y resecciones electivas de los ganglios regionales, lo cual implicaba una elevada morbilidad para los pacientes. Posteriormente, se demostraría que la reducción de los márgenes a 2 cm (o incluso a 1 cm en algunos casos) no afectaba al pronóstico vital de los pacientes. Así, la realización de cirugías menos extensas a partir de la década de los 80 supuso uno de los primeros hitos en el manejo del melanoma. La incorporación de la detección del ganglio centinela (extirpación únicamente de los primeros ganglios de drenaje linfático) también supuso una enorme mejoría de la calidad de vida de los pacientes, permitiendo una mejor estadificación de los pacientes y una reducción de los casos de linfedema.

El tratamiento preventivo para disminuir el riesgo de recidiva tras una cirugía inicial era por entonces una asignatura pendiente en el ámbito del melanoma. En la década de los 90 sólo el interferón alfa a dosis altas y en cursos prolongados de tratamiento había demostrado cierto beneficio a costa de una toxicidad muy elevada, lo que le convirtió en un tratamiento controvertido y a discutir pormenorizadamente en cada caso.

Este escenario no cambiaría hasta noviembre de 2016 cuando se publicaron los resultados del tratamiento con ipilimumab, un nuevo agente inmunoterápico capaz de potenciar la activación del sistema inmune frente al tumor, constatándose un aumento significativo tanto de la supervivencia libre de enfermedad como de la supervivencia global de los pacientes. Posteriormente, los inhibidores de PD-1 nivolumab y pembrolizumab demostraron superioridad frente a placebo o ipilimumab en el escenario adyuvante y se convirtieron en una nueva opción de tratamiento. La utilización de nivolumab para el tratamiento adyuvante del melanoma fue aprobada por la Agencia Americana del Medicamento (FDA) en diciembre 2017, y en febrero 2019 llegaría la aprobación para pembrolizumab en este mismo escenario.

En abril de 2018 también la combinación de dabrafenib y trametinib fue aprobada por la FDA para el tratamiento adyuvante de los pacientes con melanomas BRAF mutados en estadio III operados. El tratamiento con dabrafenib y trametinib demostró disminuir de forma muy significativa tanto la probabilidad de recurrencia como de mortalidad en estos pacientes.

No existen a día de hoy comparaciones directas entre el tratamiento con inmunoterapia y terapia dirigida en el escenario adyuvante (y no se esperan a corto plazo) aunque el beneficio parece similar y duradero. La elección de uno u otro tratamiento se realiza fundamentalmente en base al perfil de efectos secundarios y al régimen de administración de cada tipo de tratamiento. Se trata, sin embargo, de tratamientos de hasta un año de duración que suponen un riesgo de toxicidad no desdeñable para pacientes potencialmente curados, lo que probablemente va a retrasar su llegada a la práctica clínica.

La eficacia del tratamiento neoadyuvante es otro ámbito de gran interés y los resultados de varios estudios pequeños sugieren que el tratamiento, sobre todo en el caso de la inmunoterapia, podría ser más eficaz cuando se administra de forma previa a la cirugía.

A pesar de los avances realizados en el tratamiento adyuvante del melanoma hoy en día continúa siendo fundamental la detección precoz que incrementa de modo muy considerable la posibilidad de curación definitiva de esta enfermedad.

### **Enfermedad avanzada**

**En enfermedad avanzada, han contribuido al aumento de la supervivencia el conocimiento molecular de alteraciones genéticas que conducen a cambios en las vías de señalización intracelulares, el desarrollo de fármacos anti-diana y la potenciación de nuestro sistema inmune como una estrategia terapéutica eficaz: la moderna inmunoterapia.**

El cambio de paradigma en el tratamiento del melanoma metastásico se produce con los avances realizados en el campo de la inmunoncología tras el descubrimiento por Allison y Honjo de los receptores implicados en los puntos de control inmune CTLA-4 y PD-1. El descubrimiento valió a Allison y Honjo el Premio Nobel y el traslado de sus conocimientos a la práctica clínica supuso un hito en el tratamiento del melanoma metastásico y abrió el camino para el desarrollo de toda una “moderna inmunoterapia”

Tanto la inhibición de CTLA-4 como de PD-1 produce una activación linfocitaria capaz de luchar de forma eficaz contra el melanoma. El ipilimumab, un inhibidor de CTLA-4, fue la primera inmunoterapia en demostrar beneficio clínico al prolongar la supervivencia global en varios ensayos aleatorizados, logrando la aprobación por parte de la FDA en el año 2011. Dos ensayos aleatorizados, prospectivos e internacionales, ambos con pacientes tratados previamente y con pacientes que no habían recibido tratamiento, respaldaron la administración de ipilimumab.

Posteriormente dos inhibidores de PD-1, pembrolizumab y nivolumab, de administración intravenosa, demostraron ser superiores a ipilimumab en pacientes que no han recibido tratamiento previo alguno, independientemente del estado de la mutación en BRAF. Por tanto, en pacientes candidatos a inmunoterapia, hoy en día son la terapia de elección en primera línea de tratamiento en melanoma BRAF nativo y forman parte de la terapia de elección en primera línea en melanoma metastásico BRAF mutado.

Tanto la FDA como la EMA aprobaron la combinación de ipilimumab y nivolumab en el tratamiento del melanoma metastásico en primera línea, independientemente del estado de mutación de BRAF, debido a que esta combinación era superior en supervivencia libre de progresión y tasa de respuestas a sendos fármacos en monoterapia y por separado. Esta mayor eficacia viene acompañada de una mayor toxicidad, que, si bien es manejable, hace que el tratamiento deba ser administrado en centros y por profesionales con experiencia en el manejo de efectos adversos relacionados con la autoinmunidad.

El tratamiento con inhibidores del punto de control puede lograr remisiones del melanoma en cualquier órgano, incluido el cerebro, y aunque en la mayoría de los casos logran aumentar de forma muy significativa la supervivencia global, en una minoría de casos pueden lograrse remisiones completas e incluso curaciones. En el congreso ASCO 2021 se comunicaron los resultados a 6,5 años del ensayo clínico Checkmate 067 en el que los pacientes recibieron tratamiento con nivolumab en monoterapia, ipilimumab en monoterapia o la combinación de nivolumab e ipilimumab. Los resultados son francamente alentadores y casi la mitad de los pacientes tratados con la combinación (49%) continuaban vivos tras 6,5 años de seguimiento.

La utilización de virus oncolíticos también ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del melanoma. Tanto la FDA como la EMA han dado el visto bueno al uso de T-VEC, un virus oncolítico vivo y modificado genéticamente, que se administra directamente en el tumor, y que ha demostrado que puede hacer desaparecer las lesiones del melanoma en aquellos casos que, a pesar de estar localizado en la piel o ganglios, no pueda ser tratado con cirugía. Además, este agente antitumoral consigue un efecto a distancia más allá del lugar de su inyección mediante la activación del sistema inmune. Si bien este tratamiento puede tener cabida para pacientes muy seleccionados, su potencial en la combinación con los tratamientos sistémicos arriba indicados está siendo estudiado en múltiples ensayos clínicos.

El éxito de las terapias dirigidas y de la inmunoterapia no ha sido tan rotundo en el manejo de los pacientes con otro tipo de melanomas como los melanomas de mucosas, el melanoma acral o el melanoma uveal y el desarrollo de fármacos eficaces en el tratamiento de estos tumores continúa siendo una actividad pendiente.

También en los últimos años hemos asistido a un mejor conocimiento de otras vías moleculares implicadas en la aparición y progresión del melanoma. Aproximadamente el 50% de los pacientes con melanoma tiene mutaciones en BRAF que resultan en una activación de MEK. En estos pacientes la inhibición combinada de BRAF y MEK puede detener la progresión de la enfermedad.

Vemurafenib, en presentación oral, fue el primer inhibidor selectivo de la quinasa BRAF aprobado por la FDA en 2011 para pacientes con melanoma irrecable o metastásico positivos para la mutación V600E en BRAF. Aunque la inhibición de BRAF produce rápidas respuestas con mejorías clínicas muy significativas, la

mediana de tiempo a la progresión a los inhibidores de BRAF en monoterapia es de aproximadamente seis meses debido a la rápida aparición de resistencias adquiridas por mutaciones que se producen “corriente abajo” en las vía de las MAP kinasas. Con la inhibición combinada de BRAF y MEK se solventan estas resistencias y se logran mayores supervivencias en los pacientes con melanoma.

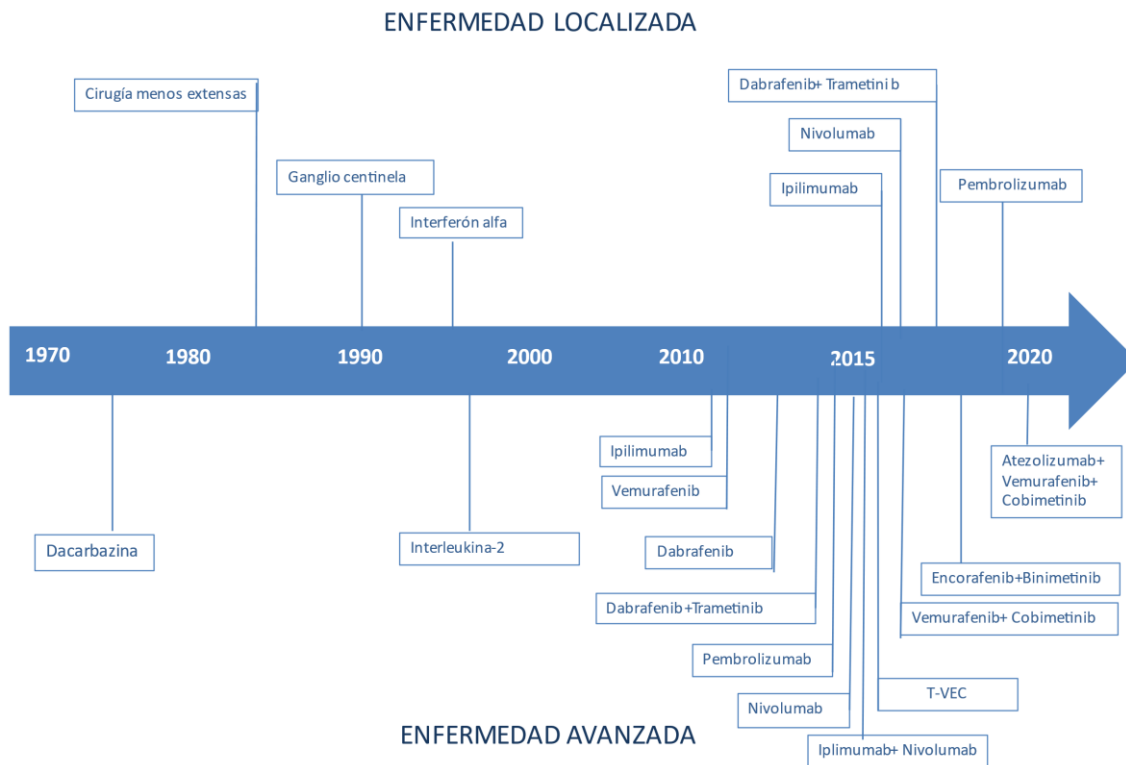
A día de hoy tres combinaciones de inhibidores de BRAF y MEK (dabrafenib/trametinib, vemurafenib/cobimetinib y encorafenib/binimetinib) están aprobadas por la FDA y forman parte de la terapia de elección en primera línea en melanoma metastásico BRAF mutado. Con estos tratamientos pueden lograrse respuestas sostenidas en el tiempo aunque el principal problema es la aparición de resistencias. En la práctica habitual se utilizan sobre todo de entrada en pacientes con elevada carga tumoral o en aquellos que están muy sintomáticos ya que la respuesta se produce de una forma más rápida que a la inmunoterapia. De cualquier forma, lo habitual es que los pacientes con mutaciones de BRAF V600E acaben recibiendo tanto terapia dirigida como inmunoterapia a lo largo de su evolución.

Finalmente, en julio de 2020 la FDA aprobó el tratamiento de atezolizumab asociado a vemurafenib y cobimetinib, que demostró ser superior al tratamiento exclusivo con la combinación de terapias dirigidas.

Todos estos fármacos han podido ver la luz gracias a la realización de ensayos clínicos en múltiples centros del mundo, y a la generosa participación de los pacientes en ellos. En estos avances, ha habido una participación muy significativa de centros españoles. Seguimos creyendo que la mejor opción, en la medida de lo posible, es la participación en ensayos clínicos que sigan intentando mejorar la seguridad y eficacia de estos tratamientos. Pero, por encima de todo, es necesario que aquellos progresos que muestren beneficios significativos se incorporen de manera equitativa para todos los pacientes, y que el acceso al mejor tratamiento para su enfermedad sea universal.

Como ya hemos visto, los pequeños avances, tomados de forma conjunta sí son relevantes. De aquí el lema de la campaña de comunicación que SEOM inició en 2013 *En Oncología, cada avance se escribe con mayúsculas*. Estos pequeños avances, considerados cada uno de ellos de manera aislada, podrían haber sido considerados de escasa relevancia, pero acumulados entre sí han llevado a cambiar en muchos casos de una manera notable el pronóstico y la calidad de vida de muchos pacientes.

**LOS AVANCES EN EL MELANOMA**



Para ampliar información y gestión de entrevistas:  
Departamento de Comunicación de SEOM:  
Mayte Brea y José García:  
Telf: 91 577 52 81  
Email: | [prensa@seom.org](mailto:prensa@seom.org)