

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**



TESIS DOCTORAL

**Evolución de la supervivencia de pacientes con melanoma
metastásico antes y después de la incorporación de
inmunoterapia y terapia diana en el Hospital General
Universitario Gregorio Marañón**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Gema Aguado Orihuela

DIRIGIDA POR

**Miguel José Martín Jiménez
Iván Márquez Rodas
Sara López-Tarruella Cobo**

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Evolución de la supervivencia de pacientes con
melanoma metastásico antes y después de la
incorporación de inmunoterapia y terapia diana
en el Hospital General Universitario Gregorio
Marañón**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

GEMA AGUADO ORIHUELA

DIRECTORES

**MIGUEL JOSÉ MARTÍN JIMÉNEZ
IVÁN MÁRQUEZ RODAS
SARA LÓPEZ-TARRUELLA COBO.**

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Evolución de la supervivencia de pacientes con
melanoma metastásico antes y después de la
incorporación de inmunoterapia y terapia diana en
el Hospital General Universitario Gregorio
Marañón**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA.

PRESENTADA POR

GEMA AGUADO ORIHUELA

DIRECTORES:

MIGUEL JOSÉ MARTÍN JIMÉNEZ

IVÁN MÁRQUEZ RODAS

SARA LÓPEZ-TARRUELLA COBO.

Madrid, 2024

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría expresar mi más sincero agradecimiento a todas y cada una de las personas que han hecho posible este trabajo.

Comenzando por el Dr. Iván Márquez Rodas, director y tutor de tesis, agradezco tu confianza y dedicación con este proyecto, haciéndome creer en todo momento que pese a las dificultades era posible.

A la Dra. Sara López-Tarruella Cobo, eres todo un ejemplo para mí, haces que cada mínimo detalle cuente.

Al Dr. Martín Martín, jefe de Servicio de Oncología Médica del Hospital General Gregorio Marañón y referente de dicha especialidad.

A la institución y Hospital General Universitario Gregorio Marañón, porque ha sido, es y será mi casa, brindándome una oportunidad única para mi desarrollo profesional.

También quiero agradecer al Grupo Español Multidisciplinar de Melanoma, dado que con la concesión de III Beca GEM de ayuda a Tesis Doctoral ha permitido la creación y finalización del presente trabajo.

A todos los adjuntos y compañeros de Oncología Médica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón con los que he compartido mi formación y carrera médica hasta el momento, especialmente al Dr. José Ángel Arranz Arijá y al Dr. Andrés Jesús Muñoz Martín.

No puedo ni debo olvidarme de la Dra. Carmen Sandoval García, ayuda y apoyo incondicional en toda mi andadura como oncóloga, gracias por nuestra conexión y por compartir nuestra idea sobre la profesión que nos ayuda en el día a día.

Finalmente me gustaría agradecer a mi familia, es todo para mí y ha sido indispensable para el desarrollo de esta tesis doctoral.

A mis padres, gracias a ellos he conseguido ser lo que soy tanto personal como profesionalmente. Son una compañía indispensable, mi punto de referencia y mi aliento ante cualquier dificultad.

A mi marido, gracias por construir juntos nuestro mayor proyecto, nuestros hijos, que iluminan nuestro camino y que nos llenan de felicidad.

A mis hijos, Enzo y Gael, por hacerme entender lo que realmente es importante en la vida. Gracias a vosotros conozco el amor único e inagotable que es ser madre.

A mis abuelos, Joaquín y Jerónima, me hubiera encantado que hubierais compartido estos últimos años con nosotros, sé que lo estáis compartiendo de otra manera iluminando nuestro camino. Habéis sido fuente principal de inspiración y aprendizaje en mi vida.

A mis padres,
A mis hijos,
A Héctor

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

- GEM: Grupo Español de Melanoma
- CDKN2A: del inglés cyclin-dependent kinase inhibitor 2^a
- CDK4: del inglés Cyclin-dependent kinase 4
- TERT: telomerasa transcriptasa inversa
- MITF: factor de transcripción asociado con microftalmia
- BAP1: del inglés BRCA1-Associated Protein 1
- POT1: del inglés protection of telomeres 1
- ACD: del inglés Adrenocortical dysplasia homolog
- MC1R: del inglés melanocortin 1 receptor
- RB1: Retinoblastoma
- TERF2IP: del inglés Telomeric repeat-binding factor 2-interacting protein 1
- OR: Odds ratio
- IC: intervalo confianza
- BRCA: del inglés Breast cancer 1
- TP53: del inglés protein tumor 53
- PTEN: del inglés Phosphatase and tensin homolog
- RR: Riesgo relativo
- PAF: fracción atribuible a la población
- UVA: Radiación ultravioleta-A
- DNA: del inglés Deoxyribonucleic acid
- UVB: Radiación ultravioleta-B
- INF- γ : (interferón gamma)
- VIH: virus inmunodeficiencia humana
- MAPK: del inglés mitogen-activated protein kinase
- SH2: del inglés Src Homology 2
- GRB2: del inglés Growth factor receptor bound protein 2
- SOS: del inglés Son of Sevenless

- RAS: del inglés Rat sarcoma virus
- GDP: guanosín difosfato
- GTP: guanosín trifosfato
- RAF: del inglés rapidly accelerated fibrosarcoma
- ERK: del inglés extracellular signal-regulated kinases
- PI3K: del inglés Phosphoinositide 3-kinases
- E2F: factor transcripción del ciclo celular
- AKT: del inglés AK mouse plus Transforming or Thymoma
- BAD: del inglés BCL2 Associated Agonist Of Cell Death
- FOXO1: del inglés Forkhead box protein O1
- mTOR: del inglés mammalian target of rapamycin
- PDGFRB: del inglés Platelet-derived growth factor receptor beta
- HER2: del inglés human epidermal growth factor receptor 2
- NF1: gen neurofibromatosis 1
- ARN: Ácido ribonucleico
- AKT: del inglés AK mouse plus Transforming or Thymoma
- PGC1a: del inglés Peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator
- AJCC: del inglés American Joint Committee on Cancer
- TNM: tumor, node y metástasis
- mm: milímetro
- mm²: milímetro cuadrado
- Apróx: aproximadamente
- SEOM: Sociedad Española de Oncología médica
- ESMO: Sociedad Europea Oncología Médica
- BSCG: biopsia selectiva de ganglio centinela
- MSLT: Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial
- SG: supervivencia global
- LDH: lactato deshidrogenasa
- Índice N/L: Índice Neutrofilo/Linfocito
- IL: Interleucina
- SLP: supervivencia libre de progresión
- IFN: interferón
- MUI: Millones de unidades

- TCR: receptor de linfocito T
- MHC: molécula de histocompatibilidad
- CTLA-4: del inglés Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4
- PD-1: del inglés Programmed cell death protein 1
- PDL-1: del inglés Programmed cell death protein 1 ligand
- IG: inmunoglobulina
- Anti LAG3:
- LDH<2XLSN: elevación menor de dos veces el límite superior de la normalidad
- LDH≥2XLSN: elevación igual o mayor de dos veces el límite superior de la normalidad
- GG: ganglio
- TTO: tratamiento
- RT: radioterapia
- ADY: adyuvante
- HR: Hazard Ratio
- Índice N/L: Índice Neutrofilo/Linfocito
- FDA: Food and Drug Administration

CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS	I
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	III
LISTA ILUSTRACIONES Y TABLAS	VIII
RESUMEN	XII
ABSTRACT	XVI
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. EPIDEMIOLOGIA	2
1.2. FACTORES DE RIESGO	2
1.2.1.FACTORES ENDÓGENOS:	2
1.2.2.FACTORES EXÓGENOS	6
1.3. ALTERACIONES GENÉTICAS SOMÁTICAS EN MELANOMA	7
Mutaciones en BRAF	8
1.4. DIAGNÓSTICO Y PRESENTACIÓN CLÍNICA	10
1.4.1.EXPLORACIÓN FÍSICA	10
1.4.2.DERMATOSCOPIA	11
1.5. FASES DE CRECIMIENTO MELANOMA	11
1.6. ANATOMÍA PATOLÓGICA	12
1.7. TIPOS DE MELANOMA	13
1.8. TRATAMIENTO Y ESTADIFICACIÓN INICIAL DEL MELANOMA	14
1.9. FACTORES PRONÓSTICOS MELANOMA	15
1.9.1. DEPENDIENTES DEL PACIENTE:	15
1.9.2. DEPENDIENTES DEL TUMOR	16
1.9.3. DEPENDIENTES DE LOCALIZACIÓN METASTÁSICA/LDH	17
1.9.4. ÍNDICE NEÚTROFILO/LINFOCITO	18
1.10. EVOLUCIÓN TRATAMIENTO EN MELANOMA METASTÁSICO	21
1.10.1. QUIMIOTERAPIA	21
1.10.2. INMUNOTERAPIA ONCOLÓGICA	25
1.10.3. TERAPIA DIANA (Monoterapia y combinación)	35
1.10.4. DATOS DE VIDA REAL	37
2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.	43
2.1. JUSTIFICACIÓN	44
2.2. HIPÓTESIS	44
2.3. OBJETIVOS	44
2.3.1. OBJETIVO PRIMARIO Y VARIABLE PRINCIPAL	44
2.3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS:	45
2.3.3. OBJETIVOS EXPLORATORIOS	46
3 . MATERIAL Y METODOS.	47
3.1. TAMAÑO MUESTRAL	48
3.2. POBLACIÓN ACCESIBLE	48
3.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	48
3.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	49
3.5. RECOGIDA DE VARIABLES	49

3.6.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	51
3.7.	APARTADO ÉTICO	52
4.	RESULTADOS	53
4.1.	DIAGRAMA DE FLUJO DE PACIENTES ANALIZADOS	54
4.2.	RESULTADO ANÁLISIS DESCRIPTIVO POBLACIÓN GLOBAL	55
4.3.	SUPERVIVENCIA GLOBAL SEGÚN TRATAMIENTO	65
4.3.1.	EN POBLACIÓN TOTAL.....	65
4.3.2.	SEGÚN ESTADIAJE	66
4.3.2.	SEGÚN VALORES DE LDH.....	72
4.4.	POBLACIÓN TRATADA CON INMUNOTERAPIA/ TERAPIA DIRIGIDA EN PRIMERA LINEA.....	76
4.4.1.	TRATAMIENTO PRIMERA LINEA <i>BRAF</i> WILD TYPE	78
4.4.2.	TRATAMIENTO PRIMERA LINEA <i>BRAF</i> MUTADO.....	79
4.5.	ÍNDICE NEUTROFILO/LINFOCITO	80
4.5.1.	POBLACIÓN TOTAL.....	81
4.5.2.	SUPERVIVENCIA GLOBAL SEGÚN TRATAMIENTO PARA PACIENTES CON ÍNDICE N/L ≤ 5	82
4.5.3.	SUPERVIVENCIA GLOBAL SEGÚN TRATAMIENTO PARA PACIENTES CON ÍNDICE N/L >5.....	83
4.5.4.	ANÁLISIS DE ÍNDICE NEUTROFILO/LINFOCITO EN PACIENTES TRATADOS CON INMUNOTERAPIA	85
4.5.5.	ANÁLISIS DE ÍNDICE NEUTROFILO/LINFOCITO EN PACIENTES TRATADOS CON TERAPIA DIRIGIDA	86
5.	DISCUSIÓN.....	88
5.1.	ANÁLISIS COMPARATIVO	89
5.1.1.	OBJETIVO PRINCIPAL	89
5.1.2.	OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	89
5.1.3.	COMPARATIVA DATOS DE VIDA REAL	100
5.1.4.	OBJETIVO EXPLORATORIO.....	104
5.2.	LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	105
6.	CONCLUSIONES	106
	BIBLIOGRAFIA.....	109

LISTA ILUSTRACIONES Y TABLAS

Ilustraciones:

Ilustración 1. Alteración somática en BRAF en melanoma.	8
Ilustración 2. Línea temporal de aprobación FDA de fármacos en melanoma avanzado.	21
Ilustración 3. Presentación Antigénica.	27
Ilustración 4. Mecanismo PD-1/PDL-1.	27
Ilustración 5. Mecanismo acción fármacos Anti CTLA-4.	29
Ilustración 6. Supervivencia global a 5 años EC CA 184-024.	30
Ilustración 7. Mecanismo fármacos Anti PD-1.	31
Ilustración 8. Supervivencia global a 5 años CHECKMATE 066.	32
Ilustración 9. Supervivencia global a 5 años KEYNOTE 066.	33
Ilustración 10. Supervivencia global largo plazo CHECKMATE 067.	34
Ilustración 11. Mecanismos de acción de Inhibidores BRAF +/- MEK.	35
Ilustración 12. Supervivencia global a 5 años EC COLUMBUS.	36
Ilustración 13. Supervivencia global a 5 años COMBI d+v.	36
Ilustración 14. Supervivencia global a 5 años coBRIM.	37
Ilustración 15. Distribución por sexo.	56
Ilustración 16. Distribución por edad.	57
Ilustración 17. Resecabilidad población global.	58
Ilustración 18. Distribución ECOG en población global.	59
Ilustración 19. Gráfico sectorial estadiaje.	60
Ilustración 20. Gráfico sectorial estadiaje reducido.	60
Ilustración 21. Distribución estado mutacional <i>BRAF</i>	61
Ilustración 22. Distribución valor LDH.	61
Ilustración 23. Curva Supervivencia Kaplan Meier según tratamientos recibidos (QT vs Inmuno/T. Dirigida vs Paliativos).	65
Ilustración 24. Curva Supervivencia Kaplan Meier Estadio IVA.	67
Ilustración 25. Curva Supervivencia Kaplan Meier Estadio IVB.	68
Ilustración 26. Curva Supervivencia Kaplan- Meier Estadio IVC.	70
Ilustración 27. Curva Supervivencia Kaplan Meier Estadio IVD.	71
Ilustración 28. Curva supervivencia Kaplan Meier población LDH normal.	73
Ilustración 29. Curva Supervivencia Kaplan Meier población LDH<2XLSN.	74
Ilustración 30. Curva Supervivencia Global población LDH ≥2XLSN.	75
Ilustración 31. Curva Supervivencia Kaplan Meier según tratamiento en primera línea.	76
Ilustración 32. Curva Supervivencia Kaplan Meier población TOTAL según tratamiento en primera línea.	77

Ilustración 33. Curva Supervivencia Kaplan Meier población BRAF WILD TYPE según tratamiento en primera línea. 78

Ilustración 34. Curva Supervivencia Global Kaplan Meier en población BRAF MUTADO según tratamiento en primera línea. 79

Ilustración 35. Curva Supervivencia Global Kaplan Meier según Índice N/L en población total. 81

Ilustración 36. Curva Supervivencia Global Kaplan Meier Índice N/L <5 según tratamiento. 82

Ilustración 37. Curva Supervivencia Global Kaplan Meier en Índice N/L >5 según tratamiento. 84

Ilustración 38. Curva Supervivencia Global Kaplan Meier en pacientes tratados con Inmunoterapia según Índice N/L..... 85

Ilustración 39. Curva Supervivencia Global Kaplan Meier en pacientes tratados con terapia diana según Índice N/L. 86

Tablas:

Tabla 1. Clasificación Fitzpatrick.	3
Tabla 2. Principales genes implicados en melanoma hereditario.	4
Tabla 3. Niveles Clark.	11
Tabla 4. Índice Breslow.	12
Tabla 5. Tipos melanoma.	13
Tabla 6. Relación Breslow- ampliación márgenes.	14
Tabla 7. Clasificación 8th Estadio IV melanoma.	17
Tabla 8. Estudios relevantes Índice N/L.	20
Tabla 9. Ensayos clínico fase III comparativos con DTIC.	23
Tabla 10. Ensayos clínicos Fase III Quimioterapia + Antiangiogénicos.	25
Tabla 11. Ensayos clínicos fase II IPILIMUMAB.	29
Tabla 12. Variables descriptivas recogidas.	50
Tabla 13. Características tratamientos recibidos.	51
Tabla 14. Características población global de estudio.	55
Tabla 15. Porcentajes estadiaje población global.	59
Tabla 16. Características población según tratamiento recibido.	62
Tabla 17. Regresión de Cox Multivariante.	63
Tabla 18. Mediana Supervivencia Global POBLACIÓN TOTAL.	65
Tabla 19. Tasa supervivencia global según tratamiento.	66
Tabla 20. Mediana supervivencia global Estadiaje IVA.	67
Tabla 21. Tasa Supervivencia Global Estadio IVA.	68
Tabla 22. Mediana supervivencia global Estadio IVB.	69
Tabla 23. Tasa Supervivencia Global Estadio IVB.	69
Tabla 24. Mediana Supervivencia Global Estadio IVC.	70
Tabla 25. Tasa Supervivencia Global Estadio IVC.	71
Tabla 26. Mediana Supervivencia Global Estadio IVD.	72
Tabla 27. Tasa supervivencia global Estadio IVD.	72
Tabla 28. Número pacientes según valor de LDH.	72
Tabla 29. Mediana Supervivencia Global población LDH normal.	73
Tabla 30. Tasa Supervivencia Global población LDH normal.	74
Tabla31. Mediana Supervivencia Global población LDH<2XLSN.	75
Tabla 32. Tasa supervivencia global población LDH<2XLSN.	75
Tabla33. Mediana Supervivencia Global población LDH ≥2XLSN.	76
Tabla 34. Tasa Supervivencia Global población LDH ≥2XLSN.	76
Tabla 35. Mediana Supervivencia Global según tratamiento en primera línea.	77

Tabla 36. Mediana Supervivencia Global en población BRAF WILD TYPE según tratamiento en primera línea.....	78
Tabla 37. Tasa Supervivencia Global población BRAF WILD TYPE según tratamiento en primea línea.	79
Tabla 38. Mediana Supervivencia Global en población BRAF MUTADO según tratamiento en primera línea.....	80
Tabla 39. Tasa Supervivencia Global en población BRAF MUTADO según tratamiento en primera línea.....	80
Tabla 40. Mediana Supervivencia Global según Índice N/L en población total.	81
Tabla 41. Tasa Supervivencia Global según Índice N/L en población total.	81
Tabla 42. Mediana Supervivencia Global en Índice N/L <5 según tratamiento.	83
Tabla 43. Tasa Supervivencia Global en Índice N/L <5 según tratamiento.	83
Tabla 44. Mediana Supervivencia Global en Índice N/L>5 según tratamiento.	84
Tabla 45. Tasa Supervivencia Global en Índice N/L>5 según tratamiento.	84
Tabla 46. Mediana Supervivencia Global en pacientes tratados con Inmunoterapia según Índice N/L.	85
Tabla 47. Tasa Supervivencia Global en pacientes tratados con inmunoterapia según Índice N/L.	86
Tabla 48. Mediana Supervivencia Global en pacientes tratados con terapia diana según Índice N/L.	87
Tabla 49. Tasa Supervivencia Global en pacientes con tratados con terapia diana según Índice N/L.....	87
Tabla 50. Tabla comparativa de población a estudio vs estudios pivotaes en grupo QUIMIOTERAPIA.	90
Tabla 51. Tabla comparativa de población a estudio <i>BRAF</i> WILD TYPE vs estudios pivotaes en grupo Anti CTLA-4.	91
Tabla 52. Tabla comparativa de población a estudio <i>BRAF</i> WILD TYPE vs estudios pivotaes en grupo Anti PD-1. ...	92
Tabla 53. Tabla comparativa de población a estudio BRAF WILD TYPE vs EC CHECKMATE 067.....	92
Tabla 54. Tabla comparativa de población a estudio <i>BRAF</i> MUTADO vs estudios pivotaes en grupo Terapia Diana en monoterapia.	93
Tabla 55. Tabla comparativa de población a estudio <i>BRAF</i> MUTADO vs estudios pivotaes en grupo TERAPIA DIANA DUAL.	94
Tabla 56. Tasa SG 5 años pacientes melanoma <i>BRAF</i> mutado.....	95
Tabla 57. Tabla comparativa de población a estudio BRAF MUTADO vs estudios pivotal en grupo INMUNOTERAPIA EN COMBINACIÓN.....	96
Tabla 58. Tabla comparativa de población <i>BRAF</i> WILD TYPE a estudio vs estudios RWD INTERNACIONALES.	101
Tabla 59. Tabla comparativa de población <i>BRAF</i> WILD MUTADO a estudio vs estudios RWD INTERNACIONALES..	101
Tabla 60. Tabla comparativa de población <i>BRAF</i> WILD TYPE a estudio tratada con Anti PD-1 vs estudios RWD EUROPEOS.....	101
Tabla 61. Tabla comparativa de población <i>BRAF</i> WILD MUTADO a estudio tratada con Anti PD-1 vs estudios RWD EUROPEOS.....	102
Tabla 62. Tabla comparativa de población <i>BRAF</i> WILD MUTADA a estudio con Terapia Diana Dual vs estudios RWD EUROPEOS.....	102
Tabla 63 . Tabla comparativa de población <i>BRAF</i> WILD TYPE a estudio tratada con INMUNOTERAPIA vs estudios RWD ESPAÑOLES.....	103
Tabla 64. Tabla comparativa de población <i>BRAF</i> WILD MUTADA a estudio con Terapia Diana Dual vs estudios RWD ESPAÑOLES.....	103
Tabla 65. Tabla comparativa estudios Índice N/L con población a estudio.	104

RESUMEN

JUSTIFICACION, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hasta 2010, el tratamiento para pacientes diagnosticados de melanoma avanzado era principalmente Dacarbazina, con una tasa de respuestas del 20% de muy corta duración.

Es en 2010 con la incorporación de la inmunoterapia y la terapia diana cuando se presenta un hito terapéutico en melanoma con aumento de forma reseñable de supervivencia global (SG) y la existencia de largos supervivientes.

En el presente trabajo se pretende demostrar que la incorporación de nuevas terapias (inmunoterapia y terapias dirigidas) aumenta la SG en pacientes con melanoma avanzado en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón en comparación con la terapia tradicional (quimioterapia) y el tratamiento paliativo exclusivo.

El objetivo principal es la comparación de la mediana de SG y tasas de SG al año, dos años y cinco años de los pacientes con melanoma avanzado en base a los tratamientos recibidos en la población global del estudio y de manera secundaria según estadiaje y cifras de LDH.

Además, se analizan los mismos parámetros en los pacientes tratados con terapias innovadoras según el tipo de tratamiento recibido en primera línea.

Se incorpora como objetivo exploratorio el estudio del Índice Neutrofilo/Linfocito (Índice N/L) como factor pronóstico en melanoma.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional retrospectivo en el que se incluyen pacientes con melanoma avanzado tratados en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón entre el 01/01/2006 y el 31/12/2018, con un periodo de seguimiento hasta el 31/12/2021.

Se realiza análisis descriptivo de la población global a estudio. En relación con las variables cualitativas se realiza un análisis de proporciones y frecuencias; las variables cuantitativas se expresan estableciéndose medias y medianas.

Además, se realiza un análisis estadístico multivariante explicativo para determinar la posible asociación entre variables. En todas las hipótesis establecidas se fija la significación estadística como $p < 0,05$.

El análisis de SG se lleva a cabo mediante el método de Kaplan Meier, y las comparaciones entre cohortes se realizan a través de Log-rank test. Además, utilizamos el método de regresión de Cox, con el fin de estimar Hazard Ratio entre cohortes.

RESULTADOS

Se incluyen un total de 204 pacientes, los cuales se subdividen en 115 pacientes tratados con terapias innovadoras, 61 pacientes con quimioterapia y 28 pacientes tratados con terapia paliativa exclusiva.

Las características basales de la población son las siguientes; edad media de 63,87 años (rango 25-92 años), 55,88% pacientes son varones y 44,12% mujeres. El 84,80% de los pacientes presentan ECOG 0-1. Al diagnóstico, la enfermedad es resecable en el 80,88% de los pacientes, realizándose biopsia de ganglio centinela (BSGC) en un 39,22% siendo positivo hasta en un 48,75% de los mismos. Se realizan linfadenectomía en el 34,80% de los pacientes y hasta un 25,49% y un 13,72 % reciben tratamiento médico o radioterapia adyuvante respectivamente. El 48,53% de los pacientes presentan LDH normal al diagnóstico metastásico y hasta el 13,24% presentan elevación de LDH por encima de dos veces el límite alto de la normalidad. La distribución de estadiaje es un 25% M1A, 22,06% M1B, 37,25% M1C y 15,69% M1D.

Se realiza un análisis estadístico de Regresión de Cox multivariante para supervivencia; estableciéndose que la edad, la cifra de LDH, el ECOG y el estadiaje son variables que se relacionan con la SG de forma independiente.

En población global se obtiene una mediana de SG de 11,40 meses [IC 95%: 8,54- 13,93] para pacientes tratados con quimioterapia, 27,26 meses [IC 95%: 19,81- 31,28] para pacientes que reciben Inmuno/T. Dirigida y 5,72 meses [IC 95%: 2,63-8,41] tratados con paliativos, con HR: 0,44 [IC 95%: 0,32-0,62; $p < 0,0001$] a favor de Inmunoterapia/T. Dirigida frente a Quimioterapia/T. Clásica. Destaca la existencia de un 25% de largos supervivientes en el grupo de pacientes tratados con Inmuno/T. Dirigida.

Se lleva a cabo un análisis de mediana de SG y tasas de SG al año, dos años y cinco años en base al tratamiento recibido según estadiaje y LDH.

	Mediana SG QT	Mediana SG Inmuno/T.Dirigida	Mediana SG Paliativos
ESTADIAJE	11,36 meses	28,05 meses	13,72 meses
IVA	[IC 95%:6,43- 23,06]	[IC 95%: 15,83-45,27]	[IC 95%: 1,44- 29,34]
ESTADIAJE	16,19 meses	27,53 meses	6,17 meses
IVB	[IC 95%: 11,37- 25,28]	[IC 95%: 12,06- 41,89]	[IC 95%: 3,64- NR]
ESTADIAJE	11,27 meses	25,4 meses	5,55 meses
IVC	[IC 95%: 5,45- 19,70]	[IC 95%: 15,24- 31,01]	[IC 95%: 1,48- 6,60]
ESTADIAJE	6,93 meses	20,31 meses	5,71 meses
IVD	[IC 95%: 1,05- 12,75]	[IC 95%: 8,25- 58,68]	[IC 95%: 1,05- 11,24]

	Mediana SG QT	Mediana SG Inmuno/T.Dirigida	Mediana SG Paliativos
LDH=NORMAL	13,24 meses [IC 95%: 11,33- 26,18]	34,69 meses [IC 95%: 21,95- 56,18]	5,06 meses [IC 95%: 3,65 14,72]
LDH <X2LSN	11,33 meses [IC 95%: 6,41- 14,92]	23,06 meses [IC 95%: 13,54- 31,15]	2,36 meses [IC 95%: 1,05- 6,60]
LDH ≥X2LSN	9,79 meses [IC 95%: 2.59- 17.28]	13,99 meses [IC 95%: 5.12- 28.05]	3,89 meses IC 95%: 1,51-NR]

A continuación, se exponen los resultados de los pacientes con melanoma avanzado *BRAF* Wild Type y mutado, en base a los fármacos utilizados en primera línea.

POBLACIÓN MELANOMA AVANZADO <i>BRAF</i> WILD TYPE			
Mediana SG	Anti CTLA-4 (n=18)	Anti PD-1 (n=36)	Anti CLTA-4+ Anti PD-1 (n=13)
	14,59 meses [IC 95%: 10,51- 24,51]	27,54 meses [IC 95%: 15,24- 58,68]	NR
Tasa SG	0%	32,83%	53,85%
5 años			

POBLACIÓN MELANOMA AVANZADO <i>BRAF</i> MUTADO					
Mediana SG	Anti CTLA-4 (n=5)	Anti PD-1 (n=7)	Anti CLA-4+ Anti PD-1 (n=6)	T.Dirigida/Diana Mono (n=7)	T.Dirigida/Diana Dual (n=23)
	8 meses [IC 95%: 5,8-10,1]	35 meses [IC 95%: 6,8-63,3]	NR	11 meses [IC 95%: 7,5- 14,5]	28 meses [IC 95%: 15,5-40,5]
Tasa SG 5 años	20%	0%	66,67%	0%	17,39%

Como objetivo exploratorio se fija el Índice N/L como factor pronóstico determinándose dos subgrupos de pacientes en base a Índice N/L ≤ 5 ó >5 y estudiando la mediana de SG en población general y en base a los tratamientos recibidos; confirmando que los pacientes con índice N/L >5 presentan menor mediana de SG independientemente del tratamiento recibido.

CONCLUSIONES

Los tratamientos innovadores como inmunoterapia y terapia dirigida han aumentado significativamente la SG de pacientes diagnosticados de melanoma avanzados de forma global e independientemente del estadiaje y la cifra de LDH; no pudiendo concluir que este aumento de SG se deba de forma exclusiva a la incorporación de nuevas terapias en el estadio IVB, IVC y LDH normal. Los resultados obtenidos en nuestra población en tratamiento en primera línea en pacientes con melanoma avanzado *BRAF* mutado y *BRAF* Wild Type son comparables a los ensayos clínicos pivotaes de los fármacos estudiados. Por otro lado, podemos concluir que el índice N/L >5 es un factor de riesgo independiente en nuestro estudio.

ABSTRACT

JUSTIFICATION, HYPOTHESES AND OBJECTIVES

Until 2010, the treatment for patients diagnosed with advanced melanoma was mainly Dacarbazine, with a response rate of 20% and short duration.

It was in 2010 with the incorporation of immunotherapy and target therapy that a therapeutic milestone in melanoma was presented with a notable increase in overall survival (OS) and the existence of long survivors.

The present work aims to demonstrate the increase in OS in patients with advanced melanoma at the Gregorio Marañón General University Hospital with the incorporation of new therapies (immunotherapy and targeted therapies) compared to traditional therapy (chemotherapy) and exclusive palliative treatment.

The main objective is the comparison of the median OS and OS rates at one, two and five years in patients with advanced melanoma based on the treatments received in the overall study population and secondarily according to staging and LDH.

Furthermore, the same parameters are analyzed in patients treated with innovative therapies according to the treatment received in the first line.

The study of the Neutrophil/Lymphocyte Index (N/L index) as a prognostic factor in melanoma is incorporated as an exploratory objective.

MATERIAL AND METHODS

This is a retrospective observational study that includes patients with advanced melanoma treated at the Gregorio Marañón General University Hospital between 01/01/2006 and 31/12/2018, with a follow-up period until 31/12/2021.

Descriptive analysis of the global study population is carried out. In relation to the qualitative variables, an analysis of proportions and frequencies is carried out; The quantitative variables are expressed, establishing means and medians.

In addition, a multivariate statistical analysis is performed to determine the possible association between variables. In all established hypotheses, statistical significance is set at $p < 0.05$.

OS analysis is carried out using the Kaplan Meier method, and comparisons between cohorts are made through Log-rank test. Additionally, we used the Cox regression method in order to estimate Hazard Ratio between cohorts.

RESULTS

A total of 204 patients are included, which are subdivided into 115 patients treated with innovative therapies, 61 patients with chemotherapy and 28 patients treated with exclusive palliative therapy.

The baseline characteristics of the population are the following: average age of 63.87 years (range 25-92 years), 55.88% patients are men and 44.12% women. 84.80% of patients have ECOG 0-1. At diagnosis, the disease is resectable in 80.88% of patients, with sentinel lymph node biopsy (SLNB) performed in 39.22%, being positive in up to 48.75% of them. Lymphadenectomy is performed in 34.80% of patients and up to 25.49% and 13.72% receive medical treatment or adjuvant radiotherapy respectively. 48.53% of patients have normal LDH at metastatic diagnosis and up to 13.24% have LDH elevation above twice the high limit of normal. The staging distribution is 25% M1A, 22.06% M1B, 37.25% M1C and 15.69% M1D.

A multivariate Cox Regression statistical analysis is performed for survival; establishing that age, LDH level, ECOG and staging are variables that are independently related to OS.

In the global population, a median OS of 11.40 months [95% CI: 8.54- 13.93] is obtained for patients treated with chemotherapy, 27.26 months [95% CI: 19.81- 31.28] for patients receiving Immuno/ Targeted therapy and 5.72 months [95% CI: 2.63-8.41] treated with palliative care, with HR: 0.44 [95% CI: 0.32-0.62; $p < 0.0001$] in favour of Immunotherapy/targeted therapy against Chemotherapy. The existence of 25% long survivors in the group of patients treated with Immuno/targeted therapy stands out.

An analysis of median OS and OS rates at one year, two years and five years is carried out based on the treatment received according to staging and LDH.

	Median OS chemo	Median OS Inmuno/targeted	Median OS Palliative
STAGE IVA	11,36 months [IC 95%:6,43- 23,06]	28,05 months [IC 95%: 15,83-45,27]	13,72 months [IC 95%: 1,44- 29,34]
STAGE IVB	16,19 months [IC 95%: 11,37- 25,28]	27,53 months [IC 95%: 12,06- 41,89]	6,17 months [IC 95%: 3,64- NR]
STAGE IVC	11,27 months [IC 95%: 5,45- 19,70]	25,4 months [IC 95%: 15,24- 31,01]	5,55 months [IC 95%: 1,48- 6,60]
STAGE IVD	6,93 months [IC 95%: 1,05- 12,75]	20,31 months [IC 95%: 8,25- 58,68]	5,71 months [IC 95%: 1,05- 11,24]

	Median OS chemo	Median OS Inmuno/targeted	Median OS Palliative
LDH=NORMAL	13,24 months [IC 95%: 11,33- 26,18]	34,69 months [IC 95%: 21,95- 56,18]	5,06 months [IC 95%: 3,65 14,72]
LDH <X2ULN	11,33 months [IC 95%: 6,41- 14,92]	23,06 months [IC 95%: 13,54- 31,15]	2,36 months [IC 95%: 1,05- 6,60]
LDH ≥X2ULN	9,79 months [IC 95%: 2.59- 17.28]	13,99 months [IC 95%: 5.12- 28.05]	3,89 months [IC 95%: 1,51-NR]

The results of patients with *BRAF* Wild Type and mutated advanced melanoma are presented below, based on the drugs used in the first line.

ADVANCED MELANOMA POPULATION <i>BRAF</i> WILD TYPE			
Median OS	Anti CTLA-4 (n=18)	Anti PD-1 (n=36)	Anti CLTA-4+ Anti PD-1 (n=13)
	14,59 months [IC 95%: 10,51- 24,51]	27,54 months [IC 95%: 15,24- 58,68]	NR
Rate OS 5 years	0%	32,83%	53,85%

ADVANCED MELANOMA POPULATION <i>BRAF</i> MUTATED					
Median OS	Anti CTLA-4 (n=5)	Anti PD1 (n=7)	Anti CLA-4+ Anti PD-1 (n=6)	Targeted Monotherapy (n=7)	Targeted Dual (n=23)
	8 months [IC 95%: 5,8-10,1]	35 months [IC 95%: 6,8-63,3]	NR	11 months [IC 95%: 7,5- 14,5]	28 months [IC 95%: 15,5-40,5]
Rate OS 5 years	20%	0%	66,67%	0%	17,39%

As an exploratory objective, the N/L Index is set as a prognostic factor, determining two subgroups of patients based on N/L Index ≤ 5 or >5 and studying the median OS in the general population and based on the treatments received; confirming that patients with N/L index >5 have a lower median OS regardless of the treatment received.

CONCLUSIONS

Innovative treatments such as immunotherapy and targeted therapy have significantly increased the OS of patients diagnosed with advanced melanoma globally and independently of the stage and LDH level; it cannot be concluded that this increase in OS is due exclusively to the incorporation of new therapies in stage IVB, IVC and normal LDH. The results obtained in our population in first-line treatment in patients with *BRAF* mutated and *BRAF* Wild Type advanced melanoma are comparable to the pivotal clinical trials of the drugs studied. On the other hand, we can conclude that the N/L ratio >5 is an independent risk factor in our study.

1. INTRODUCCIÓN

El melanoma es un tumor maligno que se desarrolla a partir de los melanocitos, células encargadas de la producción de melanina. Su localización más frecuente es la piel, si bien también puede originarse en mucosas o en el tejido pigmentado del ojo (melanoma uveal).

1.1. EPIDEMIOLOGIA

En las últimas décadas se ha producido un incremento de la incidencia y prevalencia de melanoma. En Estados Unidos durante el año 2019 se estima una incidencia de melanoma de 96.480 casos con una distribución por sexo de 57.220 varones y 39.260 mujeres; y alrededor de 7.230 muertes asociadas (1).

En los registros de cáncer en España, la estimación de incidencia de melanoma en nuestro país durante el 2023 se sitúa en torno a 8.049 casos nuevos/año distribuyéndose en 3.786 varones y 4.263 mujeres (2).

En cuanto a la prevalencia a los 5 años de melanoma en España durante el año 2020, se fija en 25.297 casos; siendo 9.735 varones y 15.562 mujeres (2).

La edad media de presentación de melanoma se sitúa en torno a los 59 años, siendo infrecuente en edad infantil pero con aumento exponencial a partir de la adolescencia hasta convertirse en el sexto tumor más frecuente en personas menores de 50 años (1).

En relación a mortalidad, se reportan datos para 2020 de fallecimientos causa específica para melanoma en ambos sexos de 1.079 pacientes; con una distribución por sexos de 655 varones y 424 mujeres (2).

1.2. FACTORES DE RIESGO

Se han establecido varios factores de riesgo relacionados con la aparición de melanoma cutáneo. Podemos dividir dichos factores de riesgo en dos claros grupos: factores exógenos y factores endógenos.

1.2.1. FACTORES ENDÓGENOS:

FENOTIPO DE PIEL

La clasificación de fenotipo de Fitzpatrick, recoge las características básicas de la piel, coloración de ojos y cabello.

Tabla 1. Clasificación Fitzpatrick.

FENOTIPO	CARACTERÍSTICAS
I	Piel muy blanca, se queman siempre y no se broncean.
II	Piel blanca, se quema con facilidad, se broncean muy difícilmente.
III	Piel ligeramente morena, quemadura con facilidad, bronceado gradual.
IV	Piel morena, quemaduras ocasionales, bronceado.
V	Piel muy morena, quemaduras raramente, bronceado rápido e intenso.
VI	Piel negra, quemaduras nunca, bronceado máximo.

La aparición de melanoma es mayor en la raza blanca con fenotipo I y II que en la raza negra (3).

FACTORES GENÉTICOS

En torno al 7% de los pacientes diagnosticados de melanoma tienen antecedentes familiares de la misma neoplasia, pero no todos por ello presentan melanoma hereditario.

En relación al melanoma hereditario es destacable un estudio realizado por el Grupo Español de melanoma (GEM), en el cual se recogen pacientes con diagnóstico de melanoma en los servicios de Oncología y Dermatología entre los años 2011 y 2013 (4).

Se incluyen un total de 1.047 pacientes, en todos ellos se recogen antecedentes de melanoma de primer y segundo grado, melanoma múltiple y cáncer de páncreas.

Hasta un 6,6% de los pacientes estudiados presentan criterios de melanoma familiar clásico, y además hasta un 15,8% presentan factores de riesgo para melanoma asociado a otros tumores (por ejemplo, páncreas).

No existen diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con melanoma familiar y pacientes sin antecedentes personales, excepto menor índice de Breslow en pacientes con melanoma familiar, relacionado con unas características biológicas distintas al melanoma convencional y un mayor diagnóstico precoz (4).

Entre los genes más importantes cuyas mutaciones patogénicas se relacionan con el melanoma hereditario se encuentran los siguientes: *CDKN2A / ARF*, *CDK4*, *TERT*, *MITF*, *BAP1* y *POT1*. De manera menos frecuente pero que se empiezan a incluir en los estudios genéticos de melanoma, reseñamos: *ACD*, *MC1R*, *RB1* y *TERF2IP*.

Tabla 2. Principales genes implicados en melanoma hereditario.

GEN	CARACTERÍSTICAS RELEVANTES
<i>CDKN2A</i>	<p>Cromosoma 9 en la posición 21.3.</p> <p>Expresión de las proteínas p14 y p16.</p> <p>Prevalencia en población general con melanoma 1,8% hasta un 39% si melanomas múltiples y edad temprana al diagnóstico (5).</p> <p>Penetrancia variable (6).</p> <p>Estudio GenoMEL: incidencia de melanoma del 30% y 67% a los 50 y 80 años respectivamente (6).</p>
<i>CDK4</i>	<p>Impiden el bloqueo del ciclo celular tras unión a p16.</p> <p>Mutación más frecuente: Arginina posición 24.</p> <p>Fenotipo similar a las mutaciones producidas en <i>CDKN2A</i>.</p>
<i>MITF</i>	<p>Variante llamada E318K relacionada con melanoma.</p> <p>Odds ratio (OR):1,7 [IC 95%: 1,1-2,7; p: 0,03] (7).</p>
<i>POT1, ACD y TERF2IP</i>	<p>Implicación en acción de telomerasa.</p>

Además existen múltiples síndromes donde el melanoma no es el tumor principal pero si se relacionan con una mayor incidencia de melanoma que la establecida en la población general, entre otros destacan las mutaciones en *BEP1*, *BRCA 1 y 2*, *TP53*, *PTEN* y *RB1* (8).

NEVUS MELANOCITICOS

► Número de nevus melanocíticos

Comúnmente se ha establecido el número de 50-100 nevus como punto de corte para un Riesgo relativo (RR) de 5 a 17 de padecimiento de melanoma (9).

En 2010, se lleva a cabo un metaanálisis, atribuyéndose el 42% de casos de melanoma a la presencia de > 25 nevus (fracción atribuible a la población [PAF] = 0,15) (10).

Otro metaanálisis que recoge 24 estudios observacionales, relaciona el alto recuento de nevus con un mayor desarrollo de melanoma en áreas foto expuestas (RR: 1,79; [IC 95%: 1,56-2,06]) en comparación con áreas de exposición crónica al sol (RR: 1,42; [IC 95%: 1,23-1,64], respectivamente (11).

► Nevus melanocitos congénitos

Son nevus presentes al nacimiento o que se desarrollan en las primeras semanas o meses de vida.

El desarrollo de melanoma en estos pacientes se estima que es por debajo del 1% durante toda la vida (12), siendo más frecuente entre el primer y séptimo año de vida (13). Particular mención presentan los nevus congénitos gigantes, que se asocia con un desarrollo de melanoma de 2-3% (14).

► Nevus melanocíticos atípicos

Son nevus benignos, pero comparten rasgos fenotípicos con el melanoma.

Se han realizado múltiples estudios para relacionar la presencia de nevus atípicos con el desarrollo de melanoma, en un metaanálisis italiano que recoge hasta 46 estudios fechados hasta el 2002 se establece el riesgo relativo entre nevus atípicos y diagnóstico de melanoma en 1,5 [IC 95%: 1,3-1,6] de presencia única y 6,36 [IC 95%: 3,80-10,33] si se presentan 5 nevus atípicos (3).

HISTORIA PERSONAL DE TUMORES CUTÁNEOS

Los pacientes diagnosticados de melanoma tienen mayor riesgo de presentación de un segundo melanoma a lo largo de su vida de hasta un (6,5%) (15), especialmente en el primer año tras el diagnóstico, si existe antecedentes familiares, el diagnóstico de melanoma en jóvenes y/o presencia de nevus múltiples.

Respecto a tumores cutáneos no melanocíticos (carcinoma epidermoide y basocelular) parece asociarse a un mayor riesgo de melanoma y a una mayor mortalidad relacionada (16).

1.2.2. FACTORES EXÓGENOS

RADIACIÓN ULTRAVIOLETA

En múltiples estudios observacionales se ha relacionado la exposición a la radiación ultravioleta A y B con el desarrollo de melanoma, aunque parece que el riesgo es mayor con la UVB; siendo la exposición intensa e intermitente el factor de riesgo más importante, especialmente en la infancia (17).

Ambas radiaciones ultravioletas se relacionan con mecanismos diferentes en cuanto al daño celular se refiere:

- UVA: el daño celular se relaciona con la producción de radicales libres y moléculas reactivas de oxígeno.
- UVB: el daño celular se produce con alteración directa en el DNA, disminución de la producción de INF- γ (interferón gamma) y una reducción de actividad de las células presentadoras de antígeno y los linfocitos T (18).

INMUNOSUPRESIÓN

Se ha relacionado mayor incidencia de melanoma en determinados grupos poblacionales en los cuales existe una inmunosupresión exógena a través de inmunosupresores como son los pacientes trasplantados de órgano sólido. Este grupo de pacientes se asocia con más incidencia de melanoma y peor pronóstico del mismo (19).

Por otro lado, igualmente en enfermedades que presentan de manera intrínseca una inmunosupresión endógena como es el VIH, también se ha constatado mayor incidencia de melanoma (19).

OTROS

Se han estudiado la relación de múltiples factores exógenos como el tabaco, la dieta, el alcohol etc. con el melanoma, sin establecer conclusiones firmes dado que se basan en estudios observacionales con múltiples factores confusionales.

1.3. ALTERACIONES GENÉTICAS SOMÁTICAS EN MELANOMA

Existen varias vías genéticas implicadas en la patogénesis de melanoma.

Una de las principales vías de señalización que suele alterarse genéticamente es la vía MAPK, ya que es un punto determinante en el comienzo y avance del melanoma, dado que controla aspectos tan importantes como la proliferación y la apoptosis celular entre otros (20).

Mediante la vía MAPK, se transmiten las señales desde la membrana celular hasta el núcleo a través de múltiples intermediarios citoplasmáticos.

El comienzo de la señalización es un receptor transmembrana que tras la unión de un ligando se dimeriza y provoca una activación tirosin-quinasa por fosforilación.

Los residuos tirosina son puntos para la unión de dos proteínas llamadas SH2 y GRB2; las cuales atraen a SOS. Tras la unión de SH2-GRB2-SOS, se produce el acercamiento con otra proteína cuyo nombre es RAS-GDP para activarla pasando a su estado activo RAS-GTP.

La activación de RAS está implicada en varias vías de señalización, entre ellas una de la más relevantes llamada MAPK. La vía MAPK se relaciona de manera directa con RAF, en sus tres variantes: A-RAF, B-RAF y C-RAF.

En el melanoma la forma RAF más relevante es BRAF, encargada de activar MEK quinasa y esta a su vez la quinasa ERK.

ERK es el punto final de la vía, y una vez que se encuentra fosforilada se relaciona con la activación de la vía PI3K y además es capaz a nivel nuclear de activar el complejo ciclina D1- CDK4/6, responsable a su vez de la activación de la proteína de retinoblastoma (RB1) y liberación de E2F.

E2F es el punto de control de múltiples moléculas implicadas en la proliferación celular.

PI3K, es una vía de señalización claramente implicada en el crecimiento celular. PI3K activa AKT, siendo responsable de la ausencia de apoptosis dado que fosforila la proteína BAD, contribuyendo mediante el factor FOXO1, la vía mTOR y otros factores a perpetuar la viabilidad celular (20).

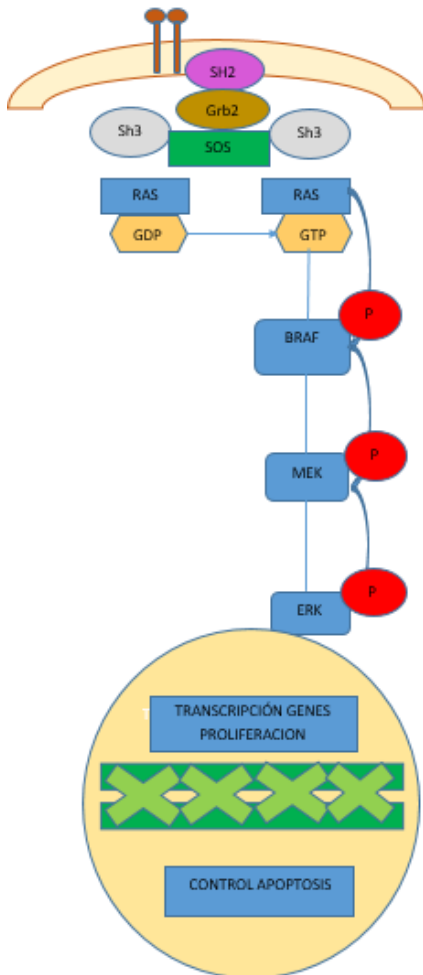


Ilustración 1. Alteración somática en BRAF en melanoma.

MUTACIONES EN *BRAF*

Entre el 40-50% de los melanomas metastásicos presentan mutación en *BRAF*. La mutación *BRAF* suele situarse en el exón 15, siendo la más frecuente suponiendo un 85-90% del total la V600E, produciéndose la sustitución en la posición 600 de una valina por un ácido glutámico. La segunda mutación más frecuente es la *BRAF*V600K, llamada así por la sustitución de una valina por una lisina igualmente en la posición 600. Existen otro pequeño porcentaje de mutaciones descritas en *BRAF* completando el total como por ejemplo V600A, V600D, V600R, V600E2.

Según los últimos estudios e indicios parece que la presencia de mutación en *BRAF* no es esencial e imprescindible por si sola para la producción de melanoma, pero si se relaciona con la aparición de una fase avanzada o metastásica dado que mediante la adquisición de eventos oncogénicos promueve esta conversión.

Varios hallazgos fundamentales sustentan este pensamiento:

- Hasta en un 70-80% de los nevos melanocíticos está presente mutación en *BRAF* (21).
- Únicamente en un 5-10% de los melanomas con crecimiento en fase radial o in situ existe mutación en *BRAF* (22).
- En lesiones catalogadas como nevos melanocíticos atípicos o melanoma primario conviven células con y sin mutaciones en *BRAF*; hecho que no sucede en melanomas metastásicos (23).

Una vez conocido el contexto de mutación de *BRAF* en melanoma, y entendiendo la gran importancia de la implicación de la vía MAPK en la proliferación y apoptosis celular se plantean terapias basadas en la inhibición de BRAF.

La utilización de inhibidores de BRAF plantea un problema principal: la resistencia. Esta puede ser de dos naturalezas:

- Intrínseca: hay un porcentaje de pacientes que no responden a la inhibición de BRAF de novo. Esta resistencia se basa en la amplificación de *CDK4/Ciclina D1*; pérdida de PTEN y pérdida de NF1 entre otros (24).
- Adquirida: se conocen varios mecanismos de resistencia que conducen a la reactivación de nuevo de la vía MAPK.

Se han llevado a cabo estudios celulares de exposición y estudio de células con mutación *BRAF* tras tratamiento con inhibidores de BRAF:

- Activación de ERK, a pesar de inhibición de BRAF. Se produce una activación en positivo de receptores tirosin-quinasa como PDGFRB, HER2, CRAF y MEK. Además puede suceder una sobreexpresión de mutación *BRAF* y ausencia de *NF1* (25).
- Alteración de ARN que genera proteínas similares a BRAF de menor tamaño, que activan vía MAPK a pesar de la inhibición de BRAF (26).

- Activación de una vía alternativa de crecimiento, en concreto vía *PI3K* que se pone en funcionamiento a través de mutaciones en *AKT1* o por la activación del factor de crecimiento de insulina 1 (*IGF-1R*) (27).

Por otro lado en relación con la exposición a inhibidores de BRAF en pacientes con *BRAF* mutado se ha objetivado que a través de *MITF* y *PGC1a* se produce un aumento de la fosforilación oxidativa lo que disminuye la capacidad de los inhibidores de BRAF en la eliminación de la célula tumoral (28).

Una forma de retrasar la resistencia de inhibidores de BRAF es la utilización de inhibidores de MEK, como veremos más adelante.

1.4. DIAGNOSTICO Y PRESENTACION CLINICA

Los melanomas cutáneos pueden aparecer sobre piel normal o bien produciendo transformación de lesiones dérmicas melanocíticas previamente existentes.

Otros tipos de melanoma como el melanoma de mucosas se producen como alteraciones en cualquier mucosa presente en el organismo.

Igualmente existe el melanoma uveal, relacionado con sintomatología a nivel ocular.

1.4.1. EXPLORACIÓN FÍSICA

La evaluación visual de las lesiones dérmicas por personal experto es uno de los pilares principales en el diagnóstico de melanoma.

En nuestro centro se evaluó la procedencia de los diagnósticos de pacientes previa a la consulta de dermatología, siendo el 53% auto diagnosticados por el propio paciente, 20% por dermatólogos, el 16% por un familiar y un 11% por otros profesionales sanitarios, concluyendo que los pacientes cuyo diagnóstico fue realizado por dermatólogos presentaban características de mejor pronóstico (29).

Regla ABCD: propuesta en Nueva York en 1985, cuyo objetivo era mejorar el diagnóstico de posibles lesiones malignas y la derivación a equipos de Dermatología (30). Posteriormente en 2004 se incluyó la evolución de la lesión como un parámetro más (E); presentando con un solo criterio una sensibilidad del 97% y una especificidad del 36% y con cinco criterios sensibilidad del 43% y especificidad del 100% (31).

A: asimetría, B: bordes irregulares, C: coloración, D: diámetro, E: evolución de una lesión existente.

Lista de los 7 puntos de Glasgow: en la que se incluyen criterios mayores (cambio de tamaño, forma o color) y menores (diámetro > 7mm, inflamación, sangrado, cambio en la percepción), estableciéndose para un puntaje de 4, una sensibilidad del 91,7% y especificidad del 53,4% para melanoma (32).

1.4.2. DERMATOSCOPIA

Es un pilar fundamental en el algoritmo diagnóstico de las lesiones dérmicas por personal entrenado. Recientemente se ha realizado una revisión sistemática en 2018, Cochrane, concluyendo que la dermatoscopia es más precisa que el examen visual por sí sólo con un Odds ratio de diagnóstico relativo de un 4,7 [IC 95%: 3,0-7,5; $p < 0,001$] (33,34).

1.5. FASES DE CRECIMIENTO MELANOMA

El melanoma presenta dos fases de crecimiento secuenciales, una radial (ubicación en epidermis) y otra vertical (invasión dermis), aunque puede debutar directamente con un crecimiento vertical (35).

Niveles de Clark

Invasión de las células tumorales en las distintas capas de la piel. Su papel en el pronóstico y estadificación del melanoma están en desuso (36).

Tabla 3. Niveles Clark.

ÍNDICE	CARACTERÍSTICAS
I	No sobrepasa la epidermis
II	Infiltra la dermis papilar
III	Infiltra la unión de la dermis papilar y la dermis reticular
IV	Infiltra la dermis reticular
V	Infiltra tejido celular subcutáneo

Índice de Breslow

Medida desde la capa granulosa de la epidermis hasta la invasión más profunda del tumor. Es el factor pronóstico más importante en el melanoma local.

Tabla 4. Índice Breslow.

BRESLOW (mm)
< 1.00 mm
1.01-2.00 mm
2.01-4.00 mm
>4.00 mm

1.6. ANATOMIA PATOLOGICA

Además de los niveles de Clark y el índice de Breslow, existen otra serie de parámetros que adquieren importancia en el estudio anatomopatológico:

- Índice mitótico: informa del número de mitosis por mm². En la clasificación de 8 th Edition AJCC Melanoma Staging System, se incluye el índice mitótico como factor pronóstico, estableciéndose el límite de >1 mitosis/ mm² como factor de mal pronóstico, no influyendo en la clasificación final (37).
- Ulceración: definida como la pérdida o ausencia de estrato corneo. Su presencia se establece como factor de mal pronóstico en los estadios localizados e influye en la clasificación TNM.
- Invasión perineural y perilinfática.
- Satelitosis: definida como la aparición de una agrupación celular metastásica con un diámetro mayor a 0,05 mm, que se separa al menos 0,3 mm del foco principal de melanoma por dermis no tumoral. Clasifica directamente el caso como un estadio III.
- Inmunohistoquímica:
 - S-100: grupo de proteínas que se encuentran presentes en los varios tipos celulares, marcador con alta sensibilidad, pero con menor especificidad, en torno a un 98-99% de los melanomas son S-100 positivos.

- MELAN-A y HMB-45: ambos anticuerpos reconocen el grupo de proteínas gp-100/Pmel-17. Tienen diferente sensibilidad y especificidad por las células melanocíticas.

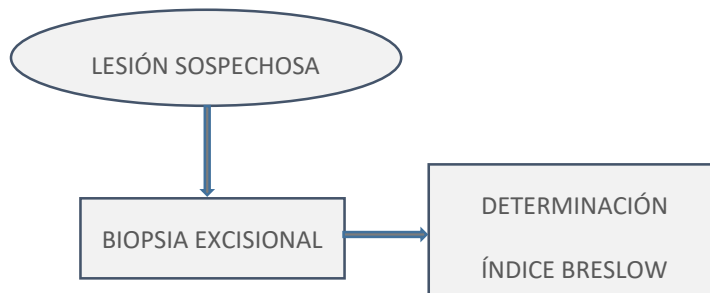
1.7. TIPOS DE MELANOMA

Tabla 5. Tipos melanoma.

TIPO MELANOMA	CARACTERÍSTICAS
Melanoma extensión superficial (Apróx 70%)	Subtipo histológico más frecuente. 30% sobre lesiones preexistentes (35). Sexo masculino: predominio en tórax. Sexo femenino: en piernas. Dos fases de crecimiento: radial y vertical.
Melanoma nodular (Apróx 30%)	Subtipo histológico más agresivo. Únicamente fase vertical. Más frecuente en tronco y cabeza/ cuello.
Melanoma Lentigo Maligno (<1%)	Relación especialmente con áreas fotoexpuestas. Crecimiento lento y paulatino, entre 5-50 años.
Melanoma Lentiginoso acral (<1%)	Frecuentemente en palmas de manos y pies, así como subungueales. Mal pronóstico en base a difícil diagnóstico.
Melanoma mucosas (<1%)	Habitualmente mucosas ORL, también genital/ rectal/ urológica. Peor pronóstico: alta diseminación hematógena.
Melanoma uveal (<1%)	Puede afectar cuerpos ciliares y/o coroides.

1.8. TRATAMIENTO Y ESTADIFICACIÓN INICIAL DEL MELANOMA

En un primer término es necesario realización de estudio histológico para el diagnóstico de melanoma.



Toda lesión sospechosa de melanoma debe resecarse mediante técnica de biopsia excisional, con el objetivo de determinar el Índice de Breslow de la lesión y en base al mismo y siguiendo guías SEOM y ESMO, realizar ampliación de bordes (38,39).

Tabla 6. Relación Breslow- ampliación márgenes.

ESPEJOR BRESLOW (mm)	MÁRGENES DE AMPLIACIÓN (cm)
In situ	0.5-1 cm
<1mm	1 cm
1mm-2mm	1-2 cm
2 mm-4mm	2 cm
>4mm	2 cm

En melanoma es de vital importancia pronóstica y como base para determinar beneficio de tratamiento adyuvante, la realización de biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC).

Dos ensayos clínicos en el contexto de BSCG son de una importancia determinante para establecer el papel pronóstico de BSCG y la conducta terapéutica tras su positividad. El ensayo clínico MSLT-1, determina el papel de la realización de (BSGC) tras cirugía primaria comparada con observación.

MSLT-1, concluye por tanto que la supervivencia libre de enfermedad se ve marcada por la realización de linfadenectomía tras positividad de BSGC (HR: 0,74 [IC 95%: 0,59-0,93, p=0,009]); siendo SG por melanoma similar en ambos grupos (40). Estos datos se corroboran en seguimiento tras 10 años (40).

MSLT-2, es un ensayo clínico internacional que incluye un total de 1.755 pacientes con afectación de ganglio centinela que se aleatorizan a linfadenectomía versus observación con seguimiento ecográfico (41). Las conclusiones del presente estudio informan de que la linfadenectomía mejora la supervivencia libre de enfermedad y el control local de recidiva ganglionar pero no mejora la SG específica por melanoma (41).

En una revisión retrospectiva de más de 400 casos durante 21 años en nuestro centro, la tasa de positividad del ganglio centinela fue del 26%, siendo los falsos negativos un 6,3%, confirmando además el papel pronóstico de la positividad de ganglio centinela (menor tiempo a la recaída y menor supervivencia específica en pacientes con ganglio positivo) (42).

A este respecto, en un estudio retrospectivo con 119 pacientes a los que se les realizó linfadenectomía tras ganglio centinela positivo en nuestro centro (periodo 1997-2017), se observó que la tasa de ganglios adicionales era del 10% si el ganglio tenía una carga tumoral menor de 1 mm frente a 37,7% si esta carga era mayor de 1 mm, siendo además esta carga tumoral ganglionar predictiva de una peor supervivencia específica por melanoma (43).

1.9. FACTORES PRONÓSTICOS MELANOMA

1.9.1. DEPENDIENTES DEL PACIENTE:

-EDAD: En los 11.088 pacientes que sirvieron como base de estudio para la realización de la 7th clasificación de AJCC en melanoma, se pudo concluir que los tumores diagnosticados en ancianos presentan una mayor presencia de ulceración y de tasa mitótica.

Se establece la edad como factor pronostico independiente tanto en estadio localizado I/II como en paciente con afectación ganglionar.

Se postulan el menor porcentaje de diagnóstico precoz y la inmunosupresión ligada a la edad como posibles responsables de los hallazgos reseñados, aunque se precisan más estudios al respecto (44).

-LOCALIZACIÓN MELANOMA PRIMARIO: Los melanomas situados en las extremidades presentan de forma global mejor pronóstico que los surgidos en región del tronco y área de cabeza y cuello. Se plantea como explicación causal el aumento de probabilidad de diseminación a múltiples áreas ganglionares de estos últimos. Como factor pronóstico es menos relevante que otros reflejados en la clasificación 8th edición de la AJCC (45).

-SEXO: Las mujeres presentan lesiones con menor Índice de Breslow, menor porcentaje de ulceración y frecuentemente situadas en extremidades. Independientemente de que todas estas características predominantes en el sexo femenino son de mejor pronóstico, tras varios estudios llevados a cabo tanto en enfermedad metastásica como localizada, se concluye que el sexo femenino es un factor pronóstico independiente en melanoma (46,47).

1.9.2. DEPENDIENTES DEL TUMOR

-ÍNDICE BRESLOW: es el principal determinante para la T que compone la clasificación TNM de la 8th edición AJCC de estadificación de melanoma, definiéndose T1-T4 presentando subdivisión en cada T en relación con la presencia o ausencia de ulceración.

-ULCERACIÓN: se define como ausencia de epitelio en la superficie del melanoma primario. Se establece como factor pronóstico independiente que además determina la subdivisión en cada índice de Breslow que define la T de la clasificación TNM.

-TASA MITÓTICA: como novedad sustancial es reseñable que en la última clasificación 8th edición de la AJCC la tasa mitótica deja de tener un papel relevante en la clasificación TNM, lo que no supone que la tasa mitótica no sea un factor pronóstico independiente, como reflejan varios estudios clínicos.

Analizando los pacientes incluidos en la 8Th AJCC melanoma, se objetiva una disminución relevante de la supervivencia cáncer específica en relación con la mayor tasa mitótica (37).

1.9.3. DEPENDIENTES DE LA LOCALIZACIÓN METASTÁSICA/LDH:

1.9.3.1. AFECTACIÓN GANGLIONAR (N):

En la 8th edición AJCC de TNM en melanoma, la afectación ganglionar se clasifica según la presencia clínicamente detectable o a través de BGSC además del número de ganglios afectados (37).

Se define como factor pronóstico dado que se relaciona la mayor afectación ganglionar con la disminución en la supervivencia cáncer específica.

1.9.3.2. METÁSTASIS A DISTANCIA:

El sitio de localización metastásica es un factor pronóstico determinante de tal manera que se incluyen los diferentes sitios anatómicos como clasificación TNM en melanoma (37).

Tabla 7. Clasificación 8th Estadio IV melanoma.

DEFINICIÓN	
M1a	Afectación de piel, tejido graso, músculos o ganglios lejanos al tumor primario. Si LDH normal: M1a0. Si LDH elevada: M1a1.
M1b	Afectación pulmonar (compatible con M1a e incompatible con M1c). Si LDH normal: M1b0. Si LDH elevada: M1b1.
M1c	Afectación en cualquier localización diferente a M1a y M1b excepto a nivel cerebral. Si LDH normal: M1c0. Si LDH elevada: M1c1.
M1d	Afectación cerebral, compatible con localizaciones o no M1a, M1b y M1c. Si LDH normal: M1d0. Si LDH elevada: M1d1.

A mayor estadiaje, se presenta una disminución de la SG.

Es reseñable el estadiaje independiente de los pacientes con afectación cerebral (M1d), con peor pronóstico que la afectación en cualquier otra localización, y que precisa de estudios accesorios con el fin de instaurar terapia efectiva en este colectivo.

1.9.3.3. LDH:

El parámetro analítico lactato deshidrogenasa (LDH) marca un peor pronóstico en los pacientes con estadio IV, tanto es así que en los pacientes con diagnóstico metastásico debe medirse LDH dado que en la última clasificación TNM en melanoma cambia el estadiaje.

Se añade el sufijo 0 si presentan LDH dentro de los límites normales o el sufijo 1 si por el contrario sufren elevación de LDH.

1.9.4. INDICE NEUTROFILO/LINFOCITO

En la mayoría de los tumores se ha relacionado un aumento del Índice Neutrófilo/Linfocito con un peor pronóstico de los pacientes.

Esta relación no tiene una clara justificación conocida, pero se han planteado varias teorías o hipótesis que pueden ayudar a entenderla.

Es relevante que en la respuesta inmunológica los neutrófilos generan una respuesta supresora en la función de los linfocitos T y células natural Killer (48).

Por otro lado, el entorno peritumoral linfocitario ha adquirido gran relevancia en los últimos años dado que se relaciona en gran medida con la respuesta a la inmunoterapia.

Es conocido además que las células tumorales aumentan la concentración peritumoral de neutrófilos a través de la secreción de IL-6, IL-8, factor de crecimiento de colonias de granulocitos y factor inhibitorio de la migración de macrófagos (48).

Los neutrófilos a nivel del tumor promueven un crecimiento tumoral con un aumento de la vascularización del mismo entre otros mecanismos de crecimiento.

Los linfocitos ven alterada su funcionalidad por factores como los radicales libres y el óxido nítrico; promoviéndose además la inestabilidad genómica (48).

El Índice N/L ha sido incorporado como factor pronóstico en algunos tumores durante los últimos años, pero existen discrepancias tanto en las unidades de medida del mismo como en el punto de corte establecido para su estudio.

En concreto en melanoma se han llevado a cabo varios estudios que intentan relacionar Índice N/L con la respuesta a la inmunoterapia con immune-checkpoints y en consecuencia con el pronóstico del paciente.

Capone y colaboradores en 2018, plantean un estudio retrospectivo en pacientes con melanoma metastásico con el fin de estudiar el Índice N/L como factor pronóstico y respuesta a inmunoterapia. En dicho estudio se incluyen 97 pacientes, en tratamiento con Nivolumab, recogiendo el Índice N/L basal y derivado además de características clínicas de importancia con el fin de establecer su correlación con supervivencia libre de progresión (SLP) y SG mediante análisis uni y multivariante (49).

El índice N/ L ≥ 5 se asocia con disminución de SG con HR: 2,85; [IC 95%: 1,60–5,08; $p < 0,0001$]; concluyéndose que el Índice N/ L puede ser factor pronóstico y predictivo a la inmunoterapia (49).

En 2020 se publica un estudio en melanoma que relaciona Índice N/ L con la respuesta a inmunoterapia. Se incluyen un total de 224 pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico tratados con Anti PD-1 en los cuales se estudia el Índice N/ L previo al inicio de tratamiento y anterior a cada ciclo de inmunoterapia con el fin de valorar la relación del mismo con la SG y la SLP (50).

Se establece punto de corte de Índice N/ L ≥ 5 . El 28% de los pacientes presentan al inicio del estudio y previo al tratamiento Índice N/ L ≥ 5 . Estudiando dichos pacientes con un seguimiento de 39 meses se concluye que Índice N/ L ≥ 5 , se relaciona con peor SG HR: 2,0; [IC 95%: 1,3-2,9] y menor SLP HR: 1,7; [IC 95%: 1,2-2,4]. Por otro lado dado que se estudia además el comportamiento de Índice N/ L durante los ciclos de inmunoterapia, se objetiva que una elevación de $\geq 30\%$ en los dos primeros ciclos de inmunoterapia se relaciona con peor SG (mediana 47 frente a 13,5 meses, $p < 0,001$).

Si además tenemos en cuenta ambos factores como son Índice N/ L ≥ 5 y elevación de dicho Índice $\geq 30\%$ en los primeros ciclos de inmunoterapia, se puede identificar pacientes con especial peor pronóstico dado que presentan mediana de SG especialmente reducidas. Globalmente por tanto el Índice N/ L ≥ 5 y elevación de dicho

Índice $\geq 30\%$ son factores predictivos de respuesta a la inmunoterapia y factores pronósticos de SG y SLP (50).

Por otro lado, también es destacable un metaanálisis llevado a cabo con pacientes diagnosticados de melanoma metastásico y tratamiento con inmunoterapia, con el fin de establecer importancia pronóstica del Índice N/ L.

En dicho metaanálisis se incluyen 18 estudios con un total de 2.054 pacientes. Se establece de forma mayoritaria el punto de corte de 5 para fijar Índice N/L elevado o normal.

Se concluye que los pacientes con Índice N/ L elevado presentan una SG más pobre con HR: 2,46; [IC 95 %:1,77-3,43] (51).

Tabla 8. Estudios relevantes Índice N/L.

ESTUDIOS			
	Zaragoza et al (52).	Capone et al (49).	Bartlett et al (50).
Descripción	Melanoma III/IV	Melanoma e IV	Melanoma e IV
Inmunoterapia	Ipilimumab	Nivolumab	Varios
Punto corte Índice N/L	><4	><5	><5
Objetivos	SG	SG/SLP	SG/SLP
Resultados	HR: 2,20 [IC 95%: 1,01-4.78]	HR: 2,85 [IC 95%: 1,60–5,08]	HR: 2,0 [IC 95%: 1,3-2,9]

1.10. EVOLUCION TRATAMIENTO EN MELANOMA METASTASICO

El melanoma es un tumor en el que, a pesar de múltiples intentos por conseguir una terapia efectiva, hasta 2010 el arsenal terapéutico presente en el tratamiento de melanoma era escaso y prácticamente se reducía a un fármaco de quimioterapia llamado Dacarbazina.

A continuación, haremos una revisión de la bibliografía disponible siguiendo de forma histórica la aportación de los fármacos aprobados.

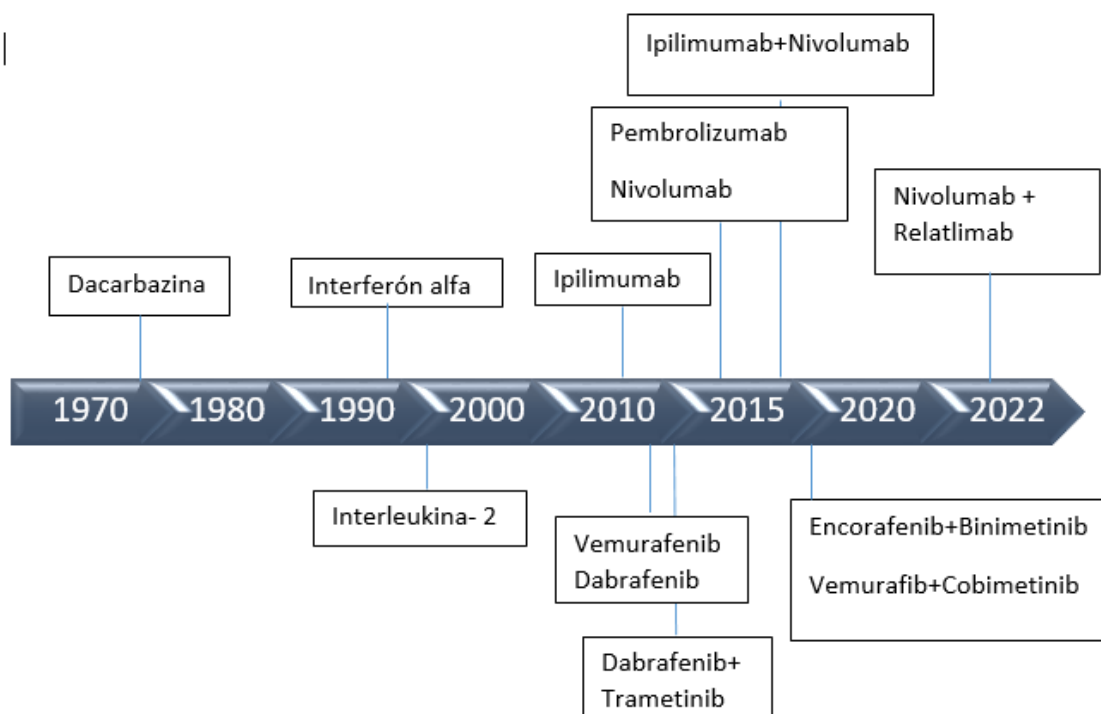


Ilustración 2. Línea temporal de aprobación FDA de fármacos en melanoma avanzado.

1.10.1. QUIMIOTERAPIA

DACARBAZINA

La Dacarbazina es un agente inactivo que adquiere su actividad tras paso por metabolismo hepático convirtiéndose en 5-amino -imidazol-4-carbozamina y un catión de metilo. No es específica del ciclo celular y actúa generando metilación en las guaninas formantes de ADN en la posición O6 y N7, produciéndose rotura de la doble hélice de ADN y conllevando la apoptosis celular.

Dacarbazina ha sido ampliamente utilizada para el tratamiento de melanoma metastásico, en ensayos fase I y II, se reportan datos de tasa de respuestas en torno al 20% siendo un 5% de ellas respuestas completas y con una duración de 5-6 meses (53). No existe ningún ensayo fase III que demuestre un aumento relevante de SG de estos pacientes.

Dado que este fármaco con pauta 250 mg/m²/día por 5 días se impuso en su momento como tratamiento de primera línea en tratamiento de melanoma es el principal comparador en los ensayos clínicos realizados posteriormente (53).

TEMOZOLAMIDA

Temozolamida es un agente similar a la Dacarbazina pero no precisa paso hepático para su activación, degradándose a pH fisiológico.

En el año 2000, se publicaba un ensayo clínico fase III aleatorizado que incluye un total de 305 pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico con el fin de comparar Temozolamida y Dacarbazina, concluyéndose que Temozolamida puede ser una alternativa a la Dacarbazina en los pacientes con melanoma metastásico, con una mediana de SG de 7,7 meses para el grupo de Temozolamida frente a 6,4 meses para el grupo de Dacarbazina (HR: 1,18 [IC 95%: 0,92- 1,52]) (54). Además, se estudió en el ensayo clínico fase III EORTC 18032 la modificación a pauta larga de Temozolamida (150 mg/m²/día durante 7 días), no aportando beneficio alguno en relación a Dacarbazina (55).

FOTEMUSTINA

Fotemustina es un fármaco alquilante y carboimoliente que genera un efecto citotóxico bloqueando el ciclo celular en la fase G2.

Es en 2004 cuando se establece comparación de Fotemustina frente a Dacarbazina informándose una tendencia positiva a favor de Fotemustina en SG (7,3 meses vs 5,6 meses), pero sin diferencias estadísticamente significativas. En este contexto resultó llamativo que los pacientes tratados con Fotemustina presentaban un tiempo más prolongado libre de aparición de lesiones cerebrales metastásicas, llegando hasta los 22, 7 meses sin afectación cerebral (56).

NABPACLITAXEL

El Nabpaclitaxel es un fármaco que combina el paclitaxel convencional con albumina en forma de nanopartículas.

En 2010, Hersh lidera un estudio fase II que incluye pacientes con melanoma estadio IV (de novo o recurrentes) tratados o no previamente, consiguiéndose respuesta en el 37,8% y 48,6% respectivamente (57).

En cuanto a perfil de toxicidad se reportan eventos tóxicos grado 3 en adelante en cuanto a neuropatía, alopecia, neutropenia y astenia (57).

En base a los resultados previos se plantea un estudio fase II que sirve de base para comparación en un fase III de Nabpaclitaxel versus Dacarbazina (58). Nabpaclitaxel consigue aumento de SLP cuya mediana es de 4,8 meses frente a 2,5 meses para el grupo tratado con Dacarbazina; HR: 0,792 [IC 95%: 0.631-0.992; p: 0,044]; pero no obtiene aumento de SG con 12,6 meses en los pacientes con Nabpaclitaxel en comparación con los 10,5 meses alcanzados en el grupo de Dacarbazina; HR: 0,897 [IC 95%: 0,738-1,089; p: 0,271] (58).

Tabla 9. Ensayos clínico fase III comparativos con DTIC.

EC FASE III COMPARATIVOS	Mediana SLP	Mediana SG	Significación estadística
Temozolamida vs Dacarbazina (54).	1,9 meses vs 1,5 meses	7,7 meses vs 6,4 meses	p: 0,20
Temozolamida pauta larga vs Dacarbazina (55).	2,3 meses vs 2,2 meses	9,1 meses vs 9,4 meses	p: 0,99
Fotemustina vs Dacarbazina (56).	1,8 meses vs 1,9 meses	7,3 meses vs 5,6 meses	p: 0,67
Nabpaclitaxel vs Dacarbazina (58).	4,8 meses vs 2,5 meses	12,6 meses vs 10,5 meses	p: 0,27

SLP: Supervivencia libre de progresión; SG: Supervivencia Global.

COMBINACIONES DACARBAZINA

Con el objetivo de mejorar los pobres resultados aportados por la quimioterapia se estudian varias combinaciones de Dacarbazina entre las que destacan las siguientes:

- Dacarbazina- IFN-2 (Interferón): no se consigue un aumento de SG; únicamente se objetiva un aumento de SLP en el grupo de Dacarbazina+ IFN alfa 2 a 9 Mui, con tasas de respuesta en torno al 25% (59).
- Dacarbazina, IFN alfa 2 a y Tamoxifeno: ningunas de las combinaciones utilizadas mejoran los datos aportados por Dacarbazina en monoterapia; sumando en cambio toxicidad especialmente en el grupo que incluye IFN (60).
- Dacarbazina, Camustina, Tamoxifeno e IFN alfa 2: No se encuentran diferencias estadísticamente significativas en SG y SLP (61).

SALES DE PLATINO

Las terapias basadas en platino en monoterapia proporcionan datos pobres en el tratamiento del melanoma metastásico, es destacable en este escenario la combinación con WR-2721 y cisplatino, con un 53% de respuestas parciales de una duración aproximada de 4,5 meses y con reducción de toxicidad renal (62).

En cuanto a la terapia con Carboplatino, los resultados obtenidos en monoterapia son similares a los reportados con Dacarbazina; con obtención de una tasa de respuesta del 19% [IC 95%: 8%-31%]; con una toxicidad limitante en cuanto a trombopenia g2 o mayor en un ensayo fase II realizado a finales de los años 80 (63).

COMBINACIONES DE FARMACOS QUIMIOTERAPIA

Se han empleado varios esquemas de combinación de fármacos quimioterápicos con la intención de valorar si la suma de fármacos mejoraba los resultados aportados por las terapias empleadas en monoterapia.

- Carboplatino-paclitaxel

Múltiples ensayos clínicos se han realizado con la combinación de Carboplatino-Paclitaxel. Estos estudios se han centrado en la población de pacientes que han progresado a la primera línea de tratamiento con Dacarbazina o Temozolamida y proporcionan datos de SLP en torno a 5 meses con medianas de SG alrededor de los 7 meses (63).

A continuación, se detallan combinaciones basadas con Carboplatino-Paclitaxel con antiangiogénicos como Bevacizumab (BV) y Sorafenib.

Tabla 10. Ensayos clínicos Fase III Quimioterapia + Antiangiogénicos.

EC FASE III COMPARATIVOS	Mediana SLP	Mediana SG	Significación estadística
Carboplatino-Paclitaxel (63).	5,6 meses	7,7 meses	
Carboplatino-Paclitaxel vs Carboplatino-paclitaxel-BV (64).	4,2 meses vs 5,6 meses	9,2 meses vs 12,3 meses	p: 0,19
Carboplatino-Paclitaxel vs Carboplatino-paclitaxel-Sorafenib (65).	4,2 meses vs 4,9 meses	11,3 meses versus 11,1 meses	p: 0,878

SLP: Supervivencia libre de progresión; SG: Supervivencia Global; BV: Bevacizumab.

Con todo lo anteriormente expuesto, con respecto a la quimioterapia podemos concluir que no aporta resultados clínicamente significativos en supervivencia para pacientes con melanoma metastásico, y que ninguna combinación de quimioterapia ofrece ventajas sobre la Dacarbazina.

1.10.2. INMUNOTERAPIA ONCOLOGICA

El objetivo de la inmunoterapia oncológica es el uso del sistema inmunológico para el tratamiento del cáncer, buscando la potenciación del mismo en la destrucción de la célula tumoral.

1.10.2.1. BASES BIOLÓGICAS

1.10.2.1.1. INTERFERONES E INTERLEUCINAS

INTERLEUCINAS: son moléculas que controlan con su acción la proliferación de linfocitos T. Algunas interleucinas son antiinflamatorias y por tanto reducen la proliferación de linfocitos T, en cambio otras interleucinas como la Interleucina 2 promueven la proliferación de linfocitos T, promoviendo la respuesta inmune.

INTERFERON: como acción principal el interferón promueve la expresión de las moléculas de histocompatibilidad en las células tumorales, lo que promueve el reconocimiento de dichas células por los linfocitos T.

1.10.2.1.2. PUNTOS DE CONTROL INMUNOLOGICO

► **RECEPTOR DEL ANTÍGENO 4 DEL LINFOCITO T CITOTOXICO (CTLA-4):**

CTLA-4 es una proteína que se sitúa en la superficie de los linfocitos T, cuya activación genera una señal inhibitoria sobre dichos linfocitos, frenando la respuesta inmunológica.

El comienzo de la presentación de antígeno entre los linfocitos T y las células presentadoras de antígeno tiene lugar con el contacto del receptor de linfocito T (TCR) y las moléculas de histocompatibilidad (MHC) presentes en la superficie de las células presentadoras de antígeno.

La unión del TCR con la MHC es un evento necesario, pero no suficiente para llevar a cabo la activación o inhibición del linfocito T; precisando por tanto de la presencia de moléculas coestimuladoras o coinhibidoras.

Se han estudiado múltiples moléculas que tienen un papel relevante en la activación o inhibición de la respuesta inmune, pudiendo actuar como puntos de control, pero a día de hoy, una de las más relevantes es CD28/CTLA4.

CD28/CTLA4, presentes en la superficie del linfocito T compiten de manera directa para unirse con B7.1 (CD80) y B 7.2 (CD86) presentes en la membrana de la célula presentadora de antígeno.

Si se lleva a cabo la unión de CD28 con B7-1/2 se produce una activación del linfocito T generando el inicio de la respuesta inmune.

En cambio si la unión de B7-1/2 es con CTLA-4 se produce inhibición del linfocito T, impidiendo la respuesta inmunológica (66).

Esta base fisiopatológica ha servido como desarrollo de fármacos Anti CTLA-4, que conlleva el bloqueo de CTLA-4 de tal manera que se produce una activación del linfocito T (67).

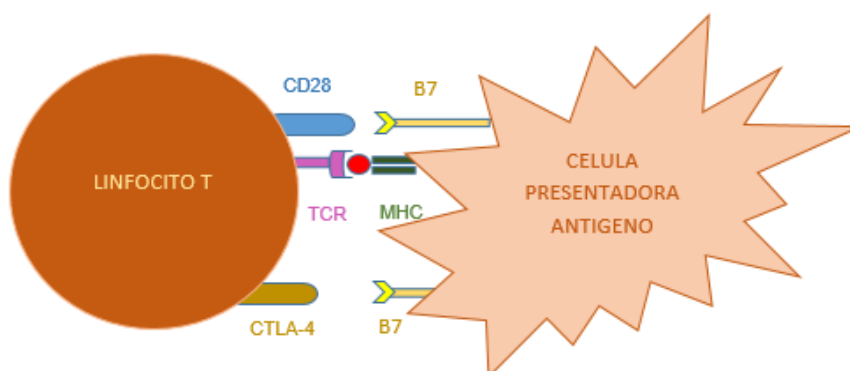


Ilustración 3. Presentación Antigénica.

► **RECEPTOR DE LA PROTEÍNA 1 DE MUERTE CELULAR PROGRAMADA (PD-1)**

Otro punto de gran relevancia en el estudio de la respuesta inmunológica es PD-1, siendo sus ligandos PD-L1 y PD-L2.

PD-1 está presente en la superficie del linfocito T, entre otras células del sistema inmune y su unión con los ligandos PD-L1 y PD-L2 generan una inhibición del sistema inmunológico.

Algunas células tumorales presentan PD-L1 y PD-L2, con la finalidad de unirse a PD-1 e impedir el control del sistema inmunológico en el crecimiento tumoral.

En la última década se han desarrollado varios fármacos cuyo objetivo se centra en el bloqueo de unión PD-1/ PD-L1 impidiendo la unión de ambos y en consecuencia la inhibición del sistema inmune (68).

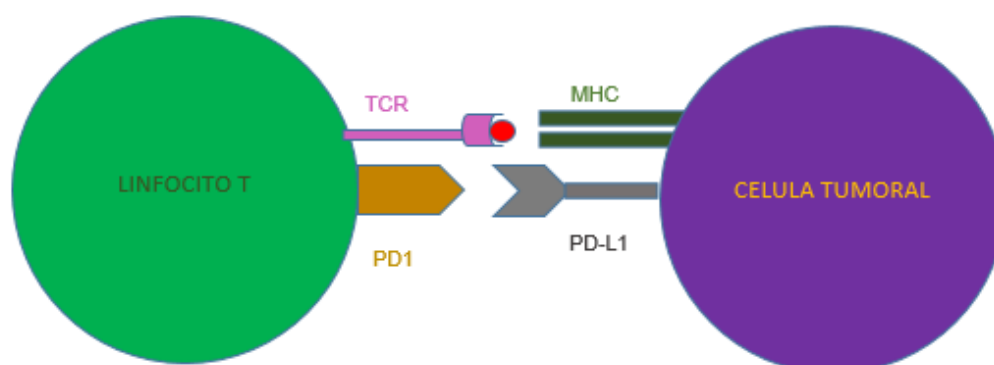


Ilustración 4. Mecanismo PD-1/PDL-1.

1.10.2.2. FARMACOS INMUNOTERAPIA

1.10.2.2.1. INTERLEUCINA-2 ALTAS DOSIS (IL-2)

En 1994 se publica un estudio que se lleva a cabo con la intención de determinar la eficacia de IL- 2 a altas dosis, incluyendo hasta 283 pacientes de forma global y hasta 134 con melanoma estadio IV; un 50% de pacientes politratados (69).

Los pacientes incluidos reciben IL2 a altas dosis reportándose hasta un 7% de respuestas completas y un 10% de respuestas parciales. Respecto a SG a los 3 años se reporta un 22% mientras que a los 5 años sólo un 11 % de pacientes continúan vivos.

La terapia con IL-2 presenta un perfil de toxicidad complejo dado el aumento de permeabilidad vascular (cuadros de hipotensión, arritmias, disfunción orgánica...).

En 2011 destaca la publicación de un ensayo clínico fase III, en el cual se incluyen 185 pacientes con melanoma metastásico o avanzado irsecable, comparándose dos grupos de tratamiento: IL-2 en monoterapia e IL-2 + vacuna peptídica gp100. Los pacientes incluidos presentan características apropiadas para el uso de IL-2, son HLA A0201 positivo y ausencia de metástasis cerebrales (70).

El grupo de pacientes con tratamiento en combinación presenta mejor tasa de respuestas (16% frente a 6% con p: 0,03) y aumento de SG de 17,8 meses [IC 95%: 11,9-25,8 meses] en comparación con 11,1 meses [IC 95%: 8,7-16,3 meses], con p: 0,06.

Respecto a la toxicidad presentada es la esperable, no aumentando en el grupo de pacientes además tratados con la vacuna gp100 (70).

1.10.2.2.2. ANTI CTLA-4

Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal Inmunoglobulina G completamente humano con acción anti CTLA-4, produciendo así una regulación al alza de linfocitos T y de la función de las células presentadoras de antígeno, entre otras funciones relacionadas con la activación del sistema inmunológico (66).

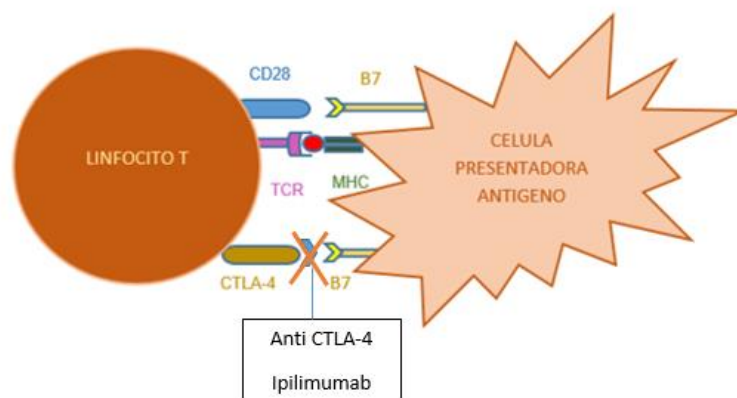


Ilustración 5. Mecanismo acción fármacos Anti CTLA-4.

Ipilimumab fue estudiado en un primer término en ensayos clínicos fase I/II con tasas de respuesta en torno a un 15-20%.

Tabla 11. Ensayos clínicos fase II IPILIMUMAB.

AUTOR	Características	N	Resultados
Weber (2008) (71).	Melanoma irresecable III-IV previamente tratado o no. Ipilimumab 20mg/kg (dosis única vs dosis repetidas de 5 mg/kg o de 10 mg/kg).	88	TRG (dosis 10mg/kg): 20,6%.
Wolchock (2010) (72).	Melanoma e III irresecable- IV previamente tratado. Ipilimumab 10 mg/kg vs 3 mg/kg vs 0,3 mg/kg.	217	TRG: 11,1%.
Weber (2009) (73).	Melanoma e III irresecable- IV previamente tratado o no. Ipilimumab+Budesonida vs Ipilimumab.	115	TRG: 15,8%.

TRG: Tasa Respuesta Global.

Es en 2010 cuando se marca un hito histórico en el tratamiento del melanoma metastásico. Hodi publicaba los resultados de un ensayo clínico fase III aleatorizado, doble ciego para pacientes previamente tratados diagnosticados de melanoma metastásico: MDX010-20. Este ensayo clínico con tres ramas de tratamiento según el esquema 3:1:1; consistentes en Ipilimumab 3 mg/kg en monoterapia, gp 100 en monoterapia y la combinación de ambos, reporta datos estadísticamente significativos de aumento de SG en pacientes con melanoma metastásico previamente tratados, consiguiendo medianas de SG en torno a 10 meses, con eventos adversos inmunomediados en torno al 15% (74). Este ensayo clínico supone el primer aumento de SG frente a Dacarbazina tras múltiples intentos por conseguirlo.

Dados los resultados expuestos; Ipilimumab es estudiado en el ensayo clínico CA 184-024 en pacientes no tratados previamente; alcanzándose una tasa de respuesta del 33% y una mediana de SG de 11,2 meses (75). Aunque lo más destacable en este contexto es la tasa de SG a 5 años situándose en el 18%, datos hasta entonces desconocidos en melanoma metastásico (76).

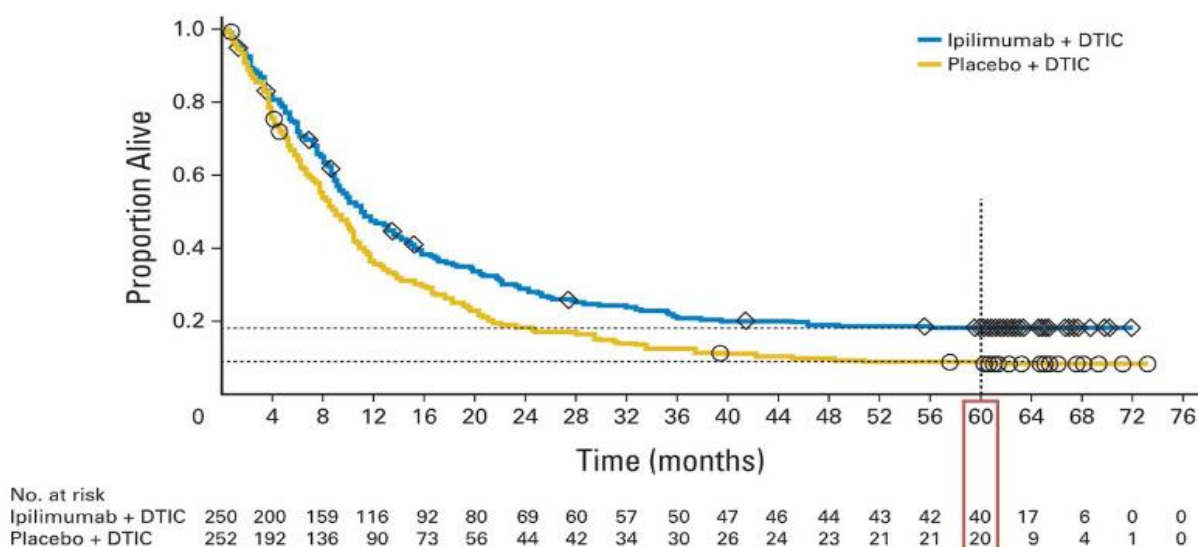


Ilustración 6. Supervivencia global a 5 años EC CA 184-024. Maio M et al. Tasas de supervivencia a cinco años para pacientes sin tratamiento previo con melanoma avanzado que recibieron ipilimumab más dacarbazina en un ensayo de fase III. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 de abril de 2015; 33(10):1191-6.

Por otro lado, estos ensayos suponen el primer contacto con eventos adversos inmunomediados y aprendizaje de su manejo, dado que en el ensayo clínico CA 184-024 se reportan hasta en torno al 51% de los mismos.

1.10.2.2.3. ANTI PD-1

Con el fin de mejorar los resultados reportados por Ipilimumab, se plantean estudios con fármacos Anti PD-1, bloqueando así otro punto de control inmunológico diferente.

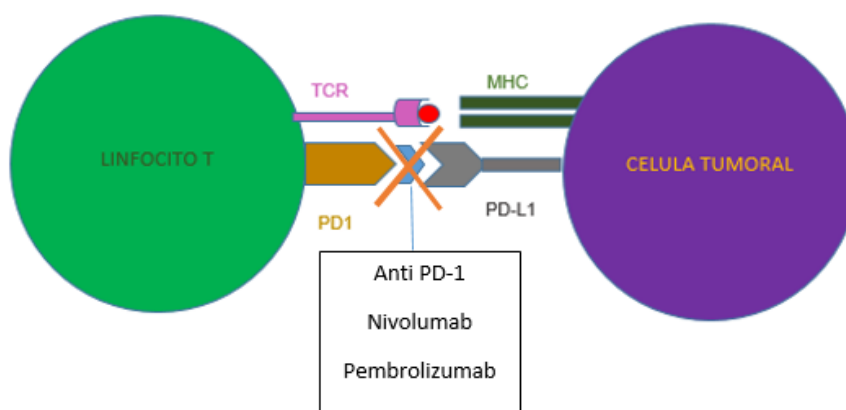


Ilustración 7. Mecanismo fármacos Anti PD-1.

Nivolumab y Pembrolizumab, principales representantes de este grupo farmacológicos son anticuerpos monoclonales humanos Ig G4 que impide la unión entre PD-1 y sus dos ligandos: PD-L1 y PD-L2, aumentando la proliferación de células T y la producción de citoquinas entre otras acciones, regulando al alza la respuesta inmunológica; son los fármacos más utilizados en este escenario.

NIVOLUMAB

En 2012 se publica un ensayo clínico fase I en el cual se evalúa la seguridad, la actividad antitumoral y la farmacocinética de un fármaco anti PD-1 llamado BMS-936558 (Nivolumab) (77).

En dicho estudio se incluyen un total de 296 pacientes con diagnóstico de tumores sólidos avanzados. Centrando la atención en melanoma, se alcanzó una tasa de respuesta acumulada del 28%, con respuestas duraderas en su mayoría; no obteniéndose respuestas en pacientes con determinación negativa para PD-L1 y siendo del 36% en los pacientes positivos para dicha determinación.

En actualización de datos a 5 años se reporta una tasa de supervivencia global de 34% en pacientes con melanoma (78).

Centrando nuestra atención en los pacientes con melanoma metastásico no tratados previamente presentamos brevemente los resultados en este contexto de las terapias mencionadas.

Nivolumab es la terapia a estudio frente a Dacarbazina en el ensayo clínico fase III aleatorizado CHECKMATE 066 que reporta tasa de respuesta en torno al 43% con medianas de SG en torno a 37,5 meses y una tasa de SG a 5 años de en torno a un 39% para el grupo de Nivolumab; disminuyendo de forma sustancial los eventos adversos inmunomediados relevantes de manera comparativa con Ipilimumab (79,80).

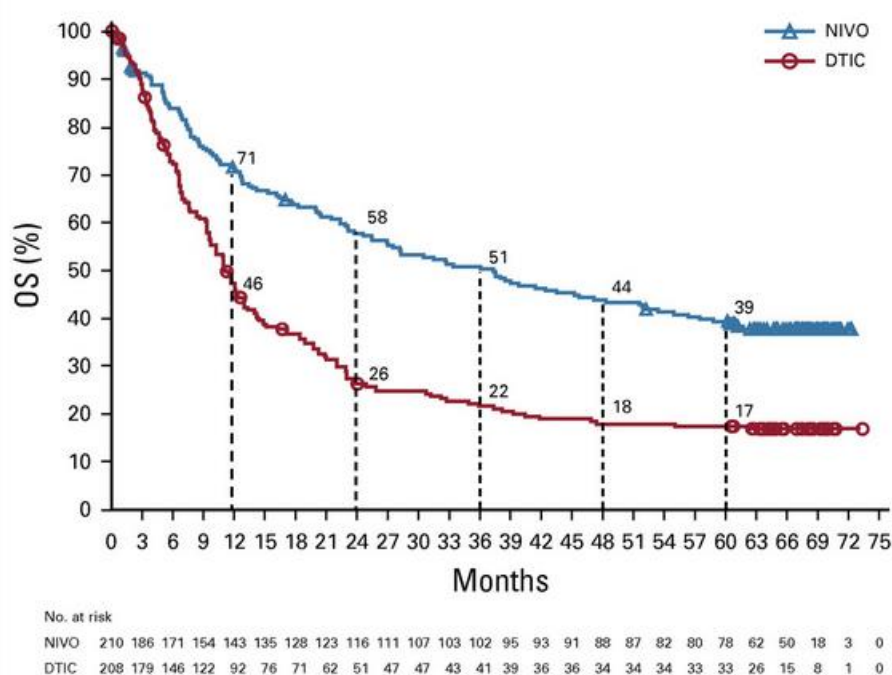


Ilustración 8. Supervivencia global a 5 años CHECKMATE 066 Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Di Giacomo AM, Mortier L, et al. Resultados a cinco años con nivolumab en pacientes con melanoma avanzado BRAF de tipo salvaje. *J Clin Oncol.* 20 de noviembre de 2020; 38(33):3937-46.

PEMBROLIZUMAB

Pembrolizumab igualmente es estudiado en el ensayo clínico KEYNOTE 006, fase III, randomizado, multicéntrico y abierto que establece comparación con Ipilimumab en población no previamente tratada. Se fija datos de mediana de SG de 32,7 meses y tasa de SG a 7 años del 37,8%, con una aparición de eventos adversos inmunomediados grados 3-4 hasta del 20% (81).

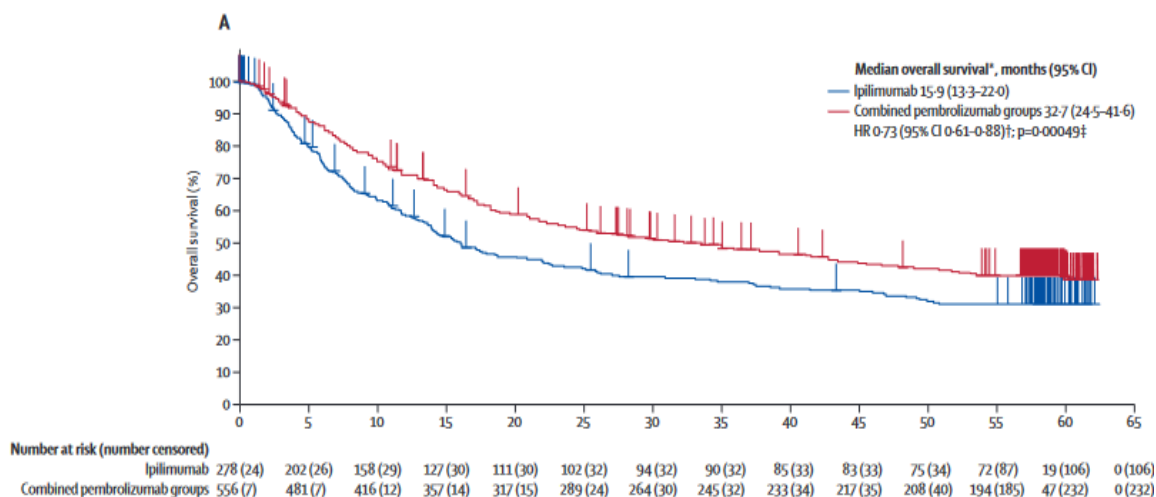


Ilustración 9. Supervivencia global a 5 años KEYNOTE 066 Schachter J, Ribas A, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab para el melanoma avanzado: resultados finales de supervivencia general de un estudio de fase 3 multicéntrico, aleatorizado y abierto (KEYNOTE-006). The Lancet. octubre de 2017;390(10105):1853-62.

IPILIMUMAB+NIVOLUMAB

Es en el ensayo clínico CHECKMATE 067 donde se estudia la combinación de Ipilimumab+ Nivolumab frente a monoterapia. Este estudio reporta una tasa de SG a 5 años del 52% para la rama de terapia combinada, alcanzándose una mediana de SG de 72,1 meses para la doble combinación de Ipilimumab y Nivolumab. Estos resultados se ven quizás empañados por un aumento sustancial de eventos adversos relacionados con el tratamiento grado 3-4 hasta del 55% frente al 16% y 27% en las ramas en monoterapia de Nivolumab e Ipilimumab respectivamente (82,83).

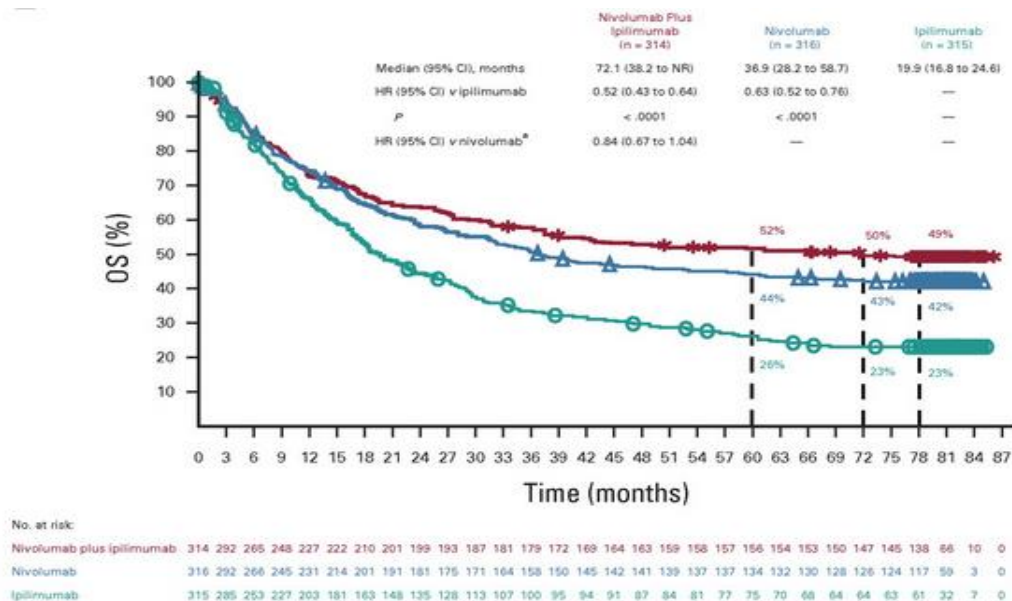


Ilustración 10. Supervivencia global largo plazo CHECKMATE 067 Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, González R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, et al. Resultados a largo plazo con nivolumab más ipilimumab o nivolumab solo versus ipilimumab en pacientes con melanoma avanzado. J Clin Oncol. 10 de enero de 2022; 40(2):127-37.

Con estos resultados la inmunoterapia se posiciona como uno de los pilares fundamentales en el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico.

Se han llevado a cabo intentos múltiples de combinación de diferentes fármacos entre las que destaca el ensayo clínico RELATIVITY-047, el cual evalúa en pacientes no tratados previamente con melanoma avanzado o metastásico la combinación de Nivolumab + Relatlimab (fármaco Anti LAG-3 generando disminución de proliferación de células T y la regulación negativa de los linfocitos T efectores).

En este estudio se demuestra aumento de SLP, situándose en 10,1 meses para la combinación de Nivolumab + Relatlimab y de 4,6 meses para Nivolumab en monoterapia. A los 12 meses, la tasa de SLP es de 47,7% en el grupo de Nivolumab + Relatlimab y de 36% en los pacientes tratados con Nivolumab en monoterapia (84).

1.10.3. TERAPIA DIANA (MONOTERAPIA Y COMBINACIÓN)

Por otro lado, en el desarrollo de la terapia en melanoma se utiliza el hallazgo de mutación en BRAF como vía fundamental para la incorporación de terapia diana como de inhibidores de BRAF en monoterapia o en combinación con inhibidores de MEK.

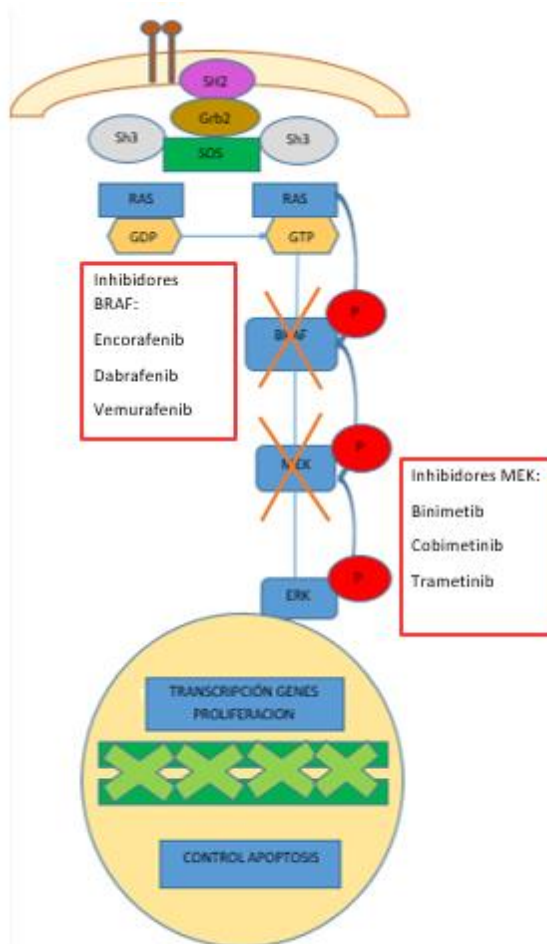


Ilustración 11. Mecanismos de acción de Inhibidores BRAF +/- MEK.

Los inhibidores de BRAF como Vemurafenib y Dabrafenib reportan medianas de SG en torno a 13 y 18 meses de manera respectiva pero con una limitación importante por la aparición en corto tiempo de resistencia adquirida a esta terapia (85,86). Con el fin de evitar o retrasar esta resistencia y se plantea la combinación de inhibidores de BRAF y MEK.

Este planteamiento teórico es la base para el estudio en ensayo clínico fase III en pacientes con melanoma metastásico de la combinación de Dabrafenib/Trametinib, Encorafenib/Binimetinib y Vemurafenib/ Cobimetinib.

En el ensayo clínico COLUMBUS, se fija una mediana de SG de 33,6 meses para la terapia combinada con Encorafenib y Binimetinib, con una tasa de SG a 70 meses de casi el 35% (87).

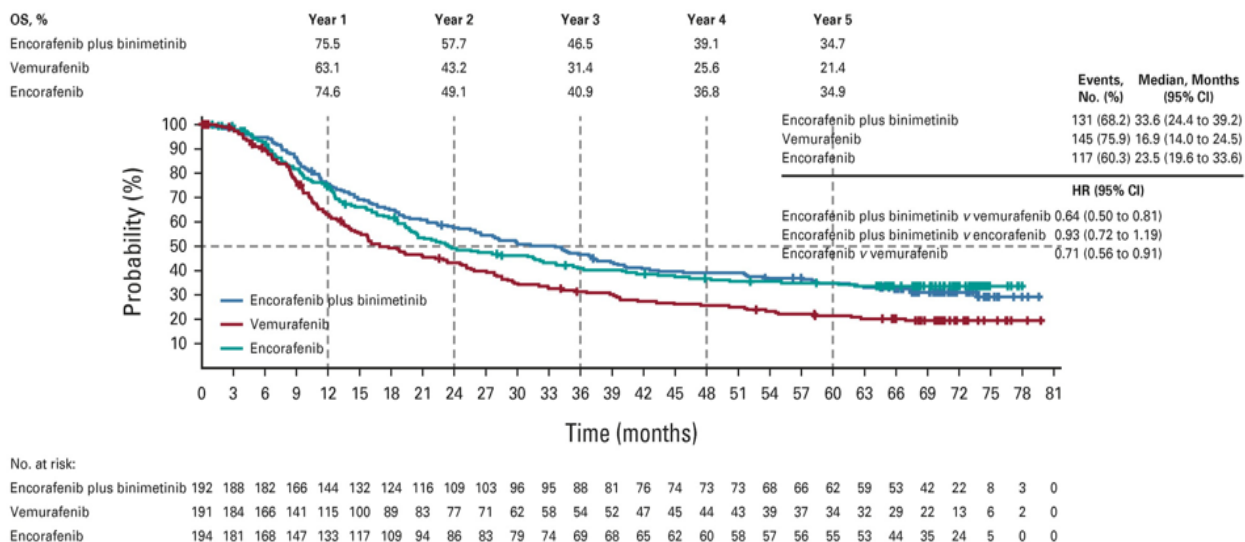


Ilustración 12. Supervivencia global a 5 años EC COLUMBUS. Dummer R, Flaherty KT. Supervivencia general (SG) a cinco años en COLUMBUS: ensayo aleatorizado de fase 3 de encorafenib más binimetinib versus vemurafenib o encorafenib en pacientes (pacientes) con melanoma con mutación BRAF V600. J Clin Oncol. 39(15 supl.): 9507-607.

La combinación de Dabrafenib y Trametinib es explorada en los ensayos COMBI-d y COMBI-v, además de un análisis posterior combinado de ambos estudios; en el cual se informa una tasa de SG a 5 años de 34% y una mediana de SG de 25,9 meses (88).

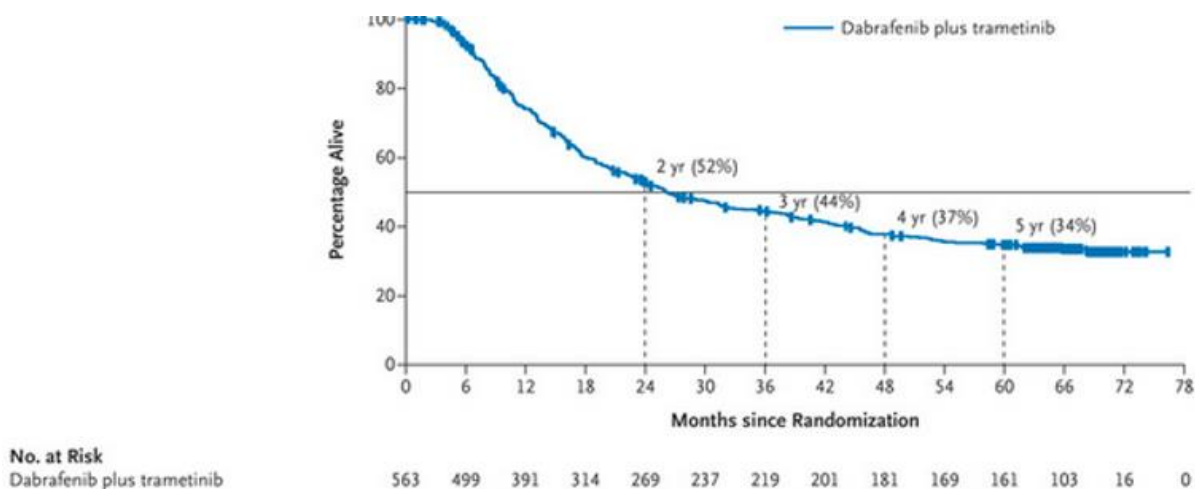


Ilustración 13. Supervivencia global a 5 años COMBI d+v. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, et al. Resultados a cinco años con dabrafenib más trametinib en melanoma metastásico. N Engl J Med. 15 de agosto de 2019; 381(7):626-36.

Es el coBRIM el ensayo pivotal de aprobación de Vemurafenib y Cobimetinib que reporta mediana de SG de 22,5 meses y tasa de SG a 5 años del 31% (89).

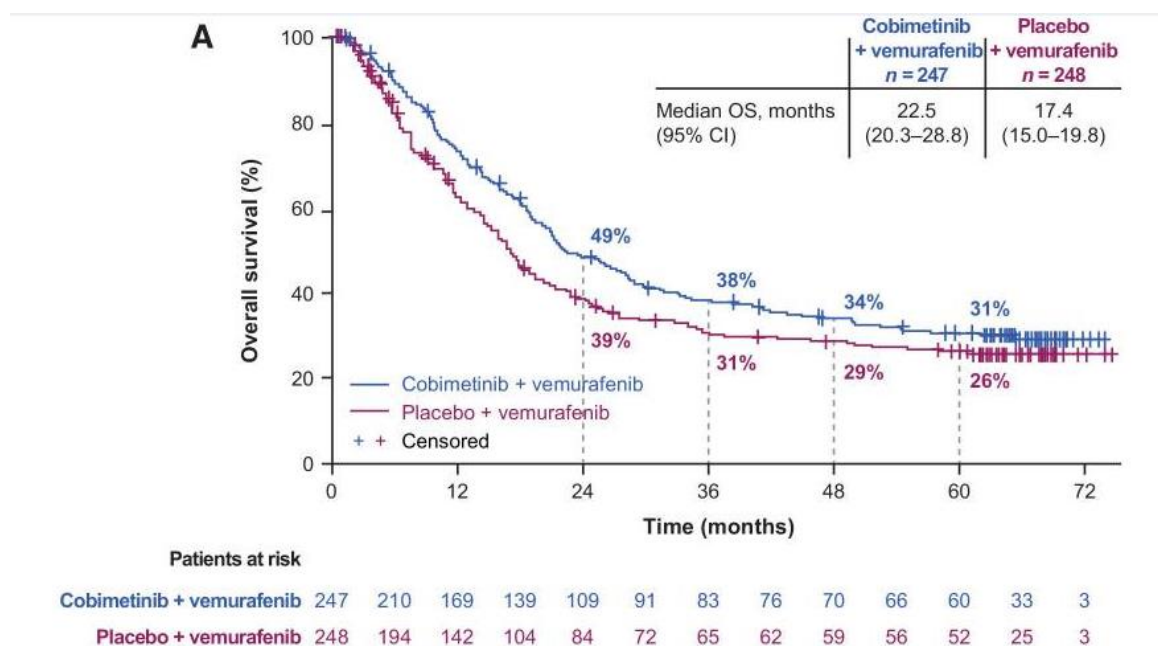


Ilustración 14. Supervivencia global a 5 años coBRIM. Ascierto PA, Dreno B. Resultados a 5 años con cobimetinib más vemurafenib en el melanoma avanzado positivo con mutación BRAFV600: seguimiento ampliado del estudio coBRIM. Clin Cancer Res. 27(19):5225-35.

Los inhibidores de BRAF y MEK presentan toxicidad compartida a nivel dermatológico, pirexia, elevación de transaminasas entre otros y en mayor o menor grado dependiente de la combinación utilizada.

1.10.4. DATOS DE VIDA REAL

Como hemos relatado a lo largo del presente trabajo, se ha instaurado un cambio radical en el tratamiento del melanoma metastásico en la última década, con resultados exitosos en ensayos clínicos llevando a la aprobación de varios fármacos de inmunoterapia y terapia dirigida de manera secuencial y progresiva hasta el momento actual.

Es de gran importancia corroborar datos provenientes de ensayos clínicos en relación con la práctica clínica habitual y los datos por tanto en vida real. De esta forma, además de esta confirmación de la eficacia de los ensayos en la efectividad de la vida real, se pueden analizar poblaciones infrarrepresentadas en los ensayos clínicos, así como

explorar escenarios terapéuticos (por ejemplo, tratamientos de segunda línea) que permitan realizar hipótesis para el diseño de ensayos futuros.

Los datos proporcionados a través de medios digitales entre otros, han dado lugar a gran información en vida real de forma rápida y creciente en los últimos años, esta información proporciona una fuente de datos más allá de los estudios experimentales, pero igualmente hay que ser conscientes de que dichos datos son confusos, incompletos, heterogéneos y están sujetos a diferentes tipos de errores y sesgos de medición (90).

Los datos proporcionados en vida real son una fuente con un importante potencial si se asumen ciertos retos en el futuro que pudieran mejorar la calidad de dichos datos, aplicabilidad, interpretabilidad y reproducibilidad de los mismos además de medios estadísticos adaptados (90).

A pesar de las limitaciones expresadas los datos de vida real son una importante oportunidad para la realización de ensayos clínicos de confirmación y establecer hipótesis para corroborar en ensayos clínicos controlados (90).

A continuación, haremos un breve repaso de los datos proporcionados en vida real en relación a pacientes con melanoma avanzado.

En este sentido destacamos los siguientes estudios:

-Dinamarca

Dinamarca cuenta con un registro nacional de melanoma (DAMMED).

Se evaluó la eficacia del tratamiento de los pacientes diagnosticados de melanoma metastásico incluidos en la base de datos estatal en dicho país (91). El objetivo de estudio es determinar el verdadero impacto de las distintas aprobaciones de los fármacos en el contexto del tratamiento de melanoma metastásico en los últimos años y en práctica clínica habitual que en muchas ocasiones no se encuadra en los criterios de inclusión tan exigentes de los ensayos clínicos.

Se incluyen 837 pacientes diagnosticados en 2012, 2014 y 2016, haciendo referencia a la incorporación de los distintos fármacos; estos pacientes son subdivididos en dos grupos, en base a cumplimiento o no de los criterios de ensayo clínico.

Los pacientes que cumplen criterios de ensayo clínico suponen el 39% de los pacientes incluidos en el estudio y la mediana de SG, no se alcanza en los pacientes del año 2016, es de 18,8 meses en 2014 y 16,5 meses en 2012.

Los pacientes que no cumplen criterios de ensayo clínico, siendo el 61% del total, presentan una mediana de SG de 6,9 meses para los pacientes del 2016, 5,2 meses para los del 2014, y 4,2 meses para los pacientes incluidos en el 2012.

Es reseñable que hasta el 75% de los pacientes que no cumplen criterios de ensayo clínico presentan metástasis cerebrales y/o un mal PS.

Por otro lado se refleja en población *BRAF* wild type que la supervivencia es mejor en el grupo de 2016 en comparación con 2014, aumentando un año concretamente (92).

- Canadá

Se lleva a cabo un estudio retrospectivo en el cual se incluyen 402 pacientes con diagnóstico de melanoma estadio III irresecable y estadio IV tratados entre 2007 y 2020, pertenecientes al Registro de cáncer de Alberta (93).

La población fue dividida de forma temporal según la disponibilidad de los fármacos en dicho país, de tal manera que se definen tres divisiones temporales: pacientes tratados previamente a 2013, tratados desde agosto 2013 hasta noviembre de 2016 y por último desde noviembre 2016 en adelante.

En la cohorte con mutación en *BRAF*, también se delimita una división temporal marcada por la disponibilidad de Dabrafenib y Trametinib en agosto 2013.

En ambos casos todas las cohortes estudiadas se comparan con una población de pacientes que no reciben tratamiento alguno.

Además, en pacientes *BRAF* no mutado, se comparan las supervivencias de los pacientes tratados con terapia Anti PD-1 frente a los tratados con combinación de Anti PD-1 y Anti CTLA-4.

De forma global la cohorte de pacientes estudiada presenta una edad media de 63 años, mayoritariamente hombres y con un ECOG 0-1 de forma predominante; características compartidas con nuestra población de estudio.

Tras realizar un análisis de SG en relación a las divisiones temporales referidas en base a la disponibilidad del arsenal terapéutico, se concluye mejoras en SG de forma gradual estableciéndose una mediana de SG de 11,7 meses para pacientes tratados previamente a agosto 2013, 15,9 meses para tratados desde agosto 2013 hasta noviembre de 2016 y finalmente 33,6 meses para pacientes desde noviembre 2016 en adelante.

En cuanto a la cohorte de pacientes *BRAF* mutados, también se corrobora un aumento de SG con mediana de SG de 13,7 meses y de 28,1 meses para pacientes tratados antes y después de agosto de 2013 respectivamente.

En los pacientes con estado wild type de *BRAF* se encuentran mejoras significativas de SG en pacientes tratados en primera línea con combinación de terapia Anti PD-1 y Anti CTLA-4 frente a los pacientes que reciben Anti PD-1 en monoterapia.

En los pacientes *BRAF* mutados se obtiene mejoras de SG en pacientes tratados en primera línea con inmunoterapia frente a terapia dirigida, obteniéndose los mejores resultados con combinación de Anti PD-1 y Anti CTLA-4.

Las limitaciones de estos estudios es que se limitan a dos países concretos, los cuales pueden presentar diferencias no extrapolables a nuestro medio (incluyendo el acceso de fármacos). No obstante, es interesante ver los datos de vida real con mayor perspectiva.

-Europa

Actualmente, la aprobación de fármacos en Europa se rige por la evaluación de la agencia europea del medicamento (si bien cada país muestra a posteriori diferencias en sus aprobaciones), por lo que es de interés analizar los resultados en el conjunto europeo, debido a la diversidad de inclusión de pacientes con diferentes características y al aumento en la población a estudiar.

La iniciativa Eumelareg trata de agrupar datos de vida real provenientes de distintos países europeos. Recientemente ha analizado los resultados de eficacia de inmunoterapia con terapia Anti PD-1, en 1.210 pacientes con melanoma irreseccable o metastásico, mayoritariamente *BRAF* wild type y en primera línea de tratamiento (94).

Se establece como objetivos primarios de estudio mediana de SG y mediana de SLP.

En la población *BRAF* wild type se reportan una mediana de SG de 60,6 meses siendo de 58,2 meses en población *BRAF* mutado.

Este estudio presenta importantes limitaciones a pesar del intento de control de sesgos por parte de sus autores ante los desequilibrios de las características de su población de estudio.

Otro estudio relevante llevado a cabo en el seno de la iniciativa de Eumelareg es un estudio publicado en 2022, realizado en población con melanoma metastásico *BRAF* mutado (95).

Los objetivos primarios de estudio son SG y SLP en dos grupos de tratamiento, terapia diana versus inmunoterapia en la población descrita.

Se reportan datos de mediana de SG de 45 meses en grupo tratado con inmunoterapia y 16,9 meses en grupo que recibe terapia diana.

Como conclusiones del estudio se objetiva un aumento de SG en los pacientes tratados con inmunoterapia frente a los tratados con terapia diana, aun habiendo hecho un gran esfuerzo en el equilibrio de factores pronósticos, pero sabiendo que se pueden tener sesgos desconocidos conocido en práctica clínica y que condiciona los resultados (95).

-España

En este campo, es interesante destacar el estudio del Grupo Español Multidisciplinar de Melanoma (GEM) que ha llevado a cabo una iniciativa de registro de pacientes con melanoma avanzado tratados en vida real. En el congreso de ESMO 2021 se comunicaron resultados de pacientes con diagnóstico de melanoma avanzado desde agosto 2018 hasta octubre 2019, tratados con inmunoterapia o terapia diana.

Se analizan un total de 357 pacientes, de los cuales aproximadamente el 50% son *BRAF* wild type; hasta un 34,7% de pacientes sufre afectación metastásica en 3 o más lugares y un 7,4% presentan elevación de LDH por encima de dos veces el límite superior de la normalidad.

Se evalúa la mediana de SG que en la totalidad de la población analizada se establece en 28,1 meses. En población *BRAF* wild type, se reportan datos de mediana de SG de 22,8 meses en pacientes tratados con inmunoterapia en combinación (Anti PD-1+ Anti

CTLA-4), no siendo alcanzada dicha mediana en la población tratada únicamente con Anti PD-1.

En los pacientes con mutación en *BRAF*, la mediana de SG se establece en 18,5 meses en pacientes tratados con terapia diana, no siendo alcanzada en los pacientes que reciben inmunoterapia.

Con los datos aportados se concluye que los datos en vida real en dicho estudio son similares a los reportados por los ensayos clínicos.

En población *BRAF* mutada, de manera descriptiva parecen tener mejor supervivencia los pacientes tratados con inmunoterapia en comparación con los tratados con terapia diana, aunque hay que tener en cuenta un posible sesgo de selección de los pacientes que reciben terapia diana dado que tienen características de peor pronóstico.

En población *BRAF* wild type, no parecen existir diferencias significativas en SG en pacientes tratados con inmunoterapia en monoterapia en comparación con inmunoterapia en combinación.

Además, se reportan datos de toxicidad siendo similares a los reportados en los ensayos clínicos (96).

2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

2.1. JUSTIFICACIÓN

El melanoma es un tumor con un alto potencial de agresividad y altas tasas de mortalidad en estadio avanzado. Hasta 2010 su tratamiento se reducía a quimioterapia cuyo fármaco con mayor relevancia era la Dacarbazina con resultados más que mejorables.

Como hemos desgranado en la introducción, no cabe duda de que los avances en los últimos años en el tratamiento del melanoma avanzado aportados por la terapia dirigida y por la inmunoterapia han cambiado el pronóstico de los pacientes con melanoma. Sin embargo, a pesar de que hay iniciativas de estudios de vida real tanto nacionales como internacionales que intentan refrendar los resultados vistos en ensayo clínico, nos parece relevante ver si en un centro como el nuestro (hospital universitario de tercer nivel) los datos de pacientes en vida real confirman este cambio en la evolución del pronóstico del melanoma avanzado.

2.2. HIPÓTESIS

Definición de Hipótesis:

La incorporación de la terapia dirigida y de la inmunoterapia consigue incrementar la supervivencia en una cohorte de pacientes diagnosticados de melanoma avanzado frente a aquellos que no tuvieron disponibilidad de estas terapias.

2.3. OBJETIVOS

2.3.1. OBJETIVO PRIMARIO Y VARIABLE PRINCIPAL

El objetivo principal es analizar y comparar la SG de pacientes diagnosticados con melanoma metastásico entre 2006 y 2018 en tres cohortes distintas de pacientes de acuerdo con el tratamiento recibido.

Para ello se establece una subdivisión de los pacientes de la muestra en relación con los tratamientos recibidos.

De esta manera se establecen 3 grupos de pacientes:

Terapia clásica (Quimioterapia)

Inmunoterapia/Terapia Dirigida (Diana)

Paliativos

Se realiza además un análisis descriptivo de parámetros físicos y analíticos, tanto del paciente como del tumor, que marquen cambios relevantes en el manejo del paciente, en el resultado de los tratamientos y en el pronóstico; realizándose de forma accesoria un análisis multivariante.

Variable principal: Estudio de porcentaje de supervivientes al año, dos años y cinco años además de mediana de SG en los grupos de tratamiento establecidos:

-Terapia clásica (Quimioterapia): pacientes no tratados con inmunoterapia ni terapia dirigida, únicamente han recibido tratamiento clásico con quimioterapia.

-Inmunoterapia/Terapia Dirigida (Diana): pacientes tratados con terapias dirigidas y/o inmunoterapia como primera línea de tratamiento.

-Paliativos: pacientes tratados de forma única con tratamiento paliativo sintomático.

Además, se establece una razón de tasas instantáneas de riesgo de muerte [HR] entre los pacientes tratados inmunoterapia/terapia dirigida respecto a los que reciben tratamiento con quimioterapia.

2.3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Evaluar tasa de SG al año, dos años y cinco años además de mediana de SG en función de cifras de LDH, fijándose tres categorías de LDH (normal, elevación menor de dos veces el límite superior de la normalidad ($LDH < 2 \times LSN$) y elevación igual o mayor de dos veces el límite superior de la normalidad ($LDH \geq 2 \times LSN$)).

- Evaluar tasa de SG al año, dos años y cinco años además de mediana de SG en función del estadiaje siguiendo la 8th clasificación de la AJCC.

En los subgrupos descritos igualmente se estima la razón de tasas instantáneas de riesgo de muerte [HR] entre los pacientes tratados inmunoterapia/terapia dirigida respecto a los que reciben tratamiento con quimioterapia.

- Evaluar tasa de SG al año, dos años y cinco años además de mediana de SG en función de los fármacos de inmunoterapia y terapia dirigida recibidos como primera línea de tratamiento en población total tratada con terapias innovadoras, y según estado mutacional en *BRAF*: *BRAF* Wild Type y *BRAF* mutado. El objetivo de dicho análisis es conocer el comportamiento de los pacientes tratados con terapias innovadoras en primera línea y establecer una comparativa de nuestros resultados con la evidencia de la literatura existente hasta el momento.

2.3.3. OBJETIVOS EXPLORATORIOS:

En la actualidad y como hemos reseñado en el apartado de factores pronósticos en melanoma, se han realizado varios estudios en los que se establece relación pronóstica del Índice N/L.

Como objetivo exploratorio determinamos si en nuestra muestra el Índice N/L es un factor de pronóstico independiente.

Estudiamos SG con relación al Índice N/L, fijando el valor de ≤ 5 o >5 , sentado como tal de forma mayoritaria en los estudios realizados hasta el momento.

Se establece SG en función de Índice N/L, en toda la muestra, según los grupos de tratamientos recibidos y de forma particular en los pacientes tratados con inmunoterapia y terapia dirigida.

3 . MATERIAL Y METODOS.

Nuestro objetivo es realizar un estudio observacional retrospectivo en el cual no se va a realizar ningún tipo de intervención. Se procede a hacer un registro de datos clínicos de acuerdo con la legislación vigente.

El Hospital General Universitario Gregorio Marañón, es un centro de tercer nivel con acceso a todos los tratamientos evaluados en el manejo del melanoma metastásico; teniendo además un papel importante en la participación de ensayos clínicos.

Reseñamos todo lo anterior para hacer hincapié en que este es el escenario óptimo para evaluar el cambio en supervivencia y manejo de los pacientes con todas las novedades planteadas anteriormente.

3.1. TAMAÑO MUESTRAL

En base a los datos proporcionados por el Registro de Tumores de nuestro centro y el servicio de Admisión se valoraron en torno a 330 pacientes con melanoma metastásico o irresecable entre los años 2006 y 2018 que precisan valoración en el servicio de Oncología médica.

3.2. POBLACIÓN ACCESIBLE

La población de estudio se encuadra en todos los pacientes diagnosticados de melanoma metastásico valorados en la Unidad de Oncología médica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón desde el 1 de enero del año 2006 hasta el 31 de diciembre del año 2018, con un periodo de seguimiento hasta el 31 de diciembre del 2021.

Para delimitar la población de estudio precisamos colaboración del servicio de Admisión del Centro, Registro de pacientes de Farmacia Hospitalaria, Unidad de Ensayos Clínicos y base propia de la Unidad de melanoma del referido centro.

3.3. CRITERIOS DE INCLUSION

Los pacientes incluidos en el estudio son aquellos con diagnóstico de melanoma metastásico o irresecable diagnosticados entre el 1 de enero del año 2006 hasta el 31 de diciembre del año 2018 y valorados en nuestro centro pero que además han

mantenido en el mismo tanto el seguimiento como el tratamiento de la enfermedad metastásica.

Es reseñable el último punto establecido como criterio de inclusión dado que nuestro centro es referencia en melanoma y muchos pacientes acuden a ser valorados en el contexto de segunda opinión o en relación con la posibilidad de participación en ensayos clínico a lo largo de su enfermedad.

3.4. CRITERIOS DE EXCLUSION

Pacientes valorados en el contexto únicamente de segunda opinión.

Pacientes con pérdida de seguimiento.

3.5. RECOGIDA DE VARIABLES

Se recogen variables demográficas y clínicas de todos los pacientes incluidos en el estudio además de otras características consideradas de relevancia en relación con melanoma avanzado (Tabla 12).

Tabla 12. Variables descriptivas recogidas.

CARACTERISTICAS	
SEXO	Varón
	Mujer
RESECABILIDAD EN EL DIAGNÓSTICO INICIAL	NO/SI
GG CENTINELA	NO/SI (al diagnóstico)
	NEGATIVO/POSITIVO
LINFADENECTOMIA	NO/SI
TTO MEDICO ADY	NO/SI
RT ADY	NO/SI
EDAD (media)	Años
ECOG	0-1
	>2
LDH	NORMAL
	ELEVADA (<X2LSN)
	ELEVADA (X≥2LSN)
ESTADIAJE	M1a0
	M1a1
	M1b0
	M1b1
	M1c0
	M1c1
	M1d0
	M1d1
BRAF	NEGATIVO
	POSITIVO
	DESCONOCIDO

Seguidamente en todos los pacientes se realiza un seguimiento de las terapias recibidas, incluyéndose las siguientes variables:

Tabla 13. Características tratamientos recibidos.

CARACTERISTICAS	NOMENCLATURA
GRUPO DE TRATAMIENTO	0: Quimioterapia
	1: Inmunoterapia/T.Dirigida (T. Diana)
	2: Paliativos
TIPO DE TRATAMIENTO 1ª LINEA	0: Anti CTLA- 4
	1: Anti PD-1
	2: Terapia Dirigida monoterapia (inh BRAF)
	3: Terapia Dirigida dual (inhibir BRAF+ inh MEK)
	4: Anti CTLA4+ Anti PD-1
Fecha Inicio terapia	DIA/MES/AÑO
Fecha fin terapia	DIA/MES/AÑO
Fecha Exitus	DIA/MES/AÑO

3.6. ANALISIS ESTADISTICO

Hemos realizado una base de datos en el programa de software SPSS para Windows versión 28.1 con el fin de realización de estudio estadístico.

Las variables son codificadas mediante codificación tipo numérico para llevar a cabo el análisis estadístico pertinente.

De todas las variables se realiza un análisis con estadística descriptiva. En relación a las variables cualitativas se realiza un análisis de proporciones y frecuencias. Las variables cuantitativas se analizan estableciéndose medias y medianas.

Además, se realiza un análisis estadístico multivariante explicativo para determinar la posible asociación entre variables. En el análisis multivariante incluimos parámetros pronósticos relevantes en melanoma avanzado (97). Se excluye la determinación de *BRAF* en dicho análisis multivariante dado que no es un factor pronóstico reconocido de manera absoluta (97) y además dadas las características temporales de cada subgrupo de pacientes, el conocimiento del estatus de *BRAF* recae mayoritariamente en los pacientes tratados con terapias innovadoras, siendo desconocida en un alto porcentaje de pacientes que reciben quimioterapia o tratamiento paliativo sintomático dado que su incorporación en práctica clínica habitual es coincidente con la llegada de terapias dirigidas como parte del tratamiento del melanoma avanzado.

En todas las hipótesis establecidas se fija la significación estadística como $p < 0,05$.

El análisis de SG se lleva a cabo mediante el método de Kaplan Meier, y las comparaciones entre cohortes se realizan a través de Log-rank test.

Además, utilizamos el método de regresión de Cox, con el fin de estimar Hazard Ratio entre cohortes.

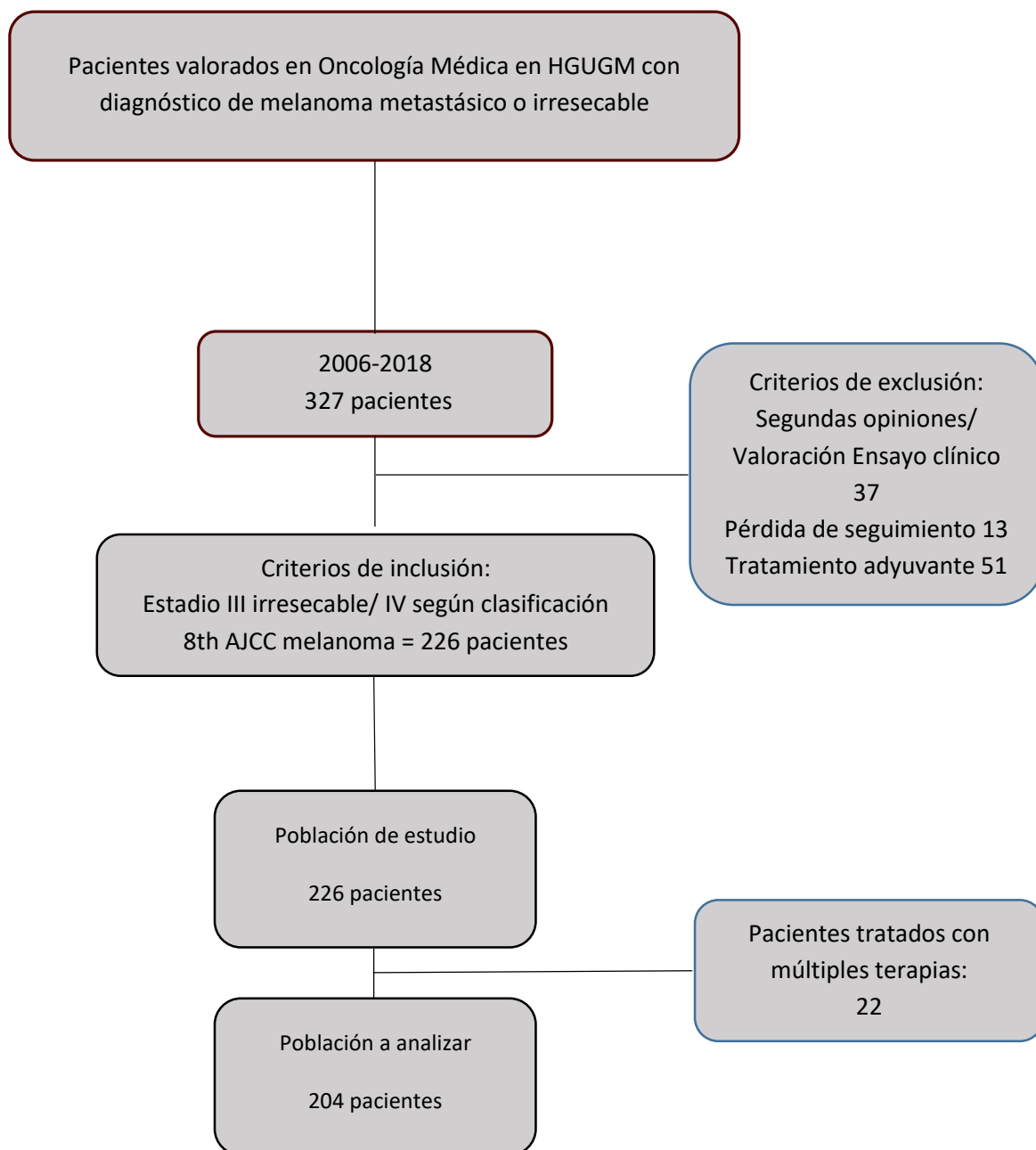
3.7. APARTADO ÉTICO

El presente estudio se presentó en el comité de ética del Hospital Gregorio Marañón, siendo autorizado sin incidencias con código de protocolo HGUGM-MEL-2006-2017.

Los pacientes vivos consintieron mediante consentimiento informado (con hoja de información adjunta explicativa). En los pacientes fallecidos se recoge la información sin posibilidad de firma de consentimiento informado, obviando el mismo.

4. RESULTADOS

4.1. DIAGRAMA DE FLUJO DE PACIENTES ANALIZADOS



De los 226 pacientes que son la totalidad de población de estudio se excluyen posteriormente 22 pacientes dado que no pueden encuadrarse en ninguno de los grupos de tratamientos ya que reciben en un primer término tratamiento con quimioterapia y posteriormente en el curso de su enfermedad tienen acceso a los nuevos tratamientos con terapia dirigida, inmunoterapia o ambas.

Una vez realizada dicha exclusión, la población de estudio son 204 pacientes.

4.2. RESULTADO ANALISIS DESCRIPTIVO POBLACIÓN GLOBAL

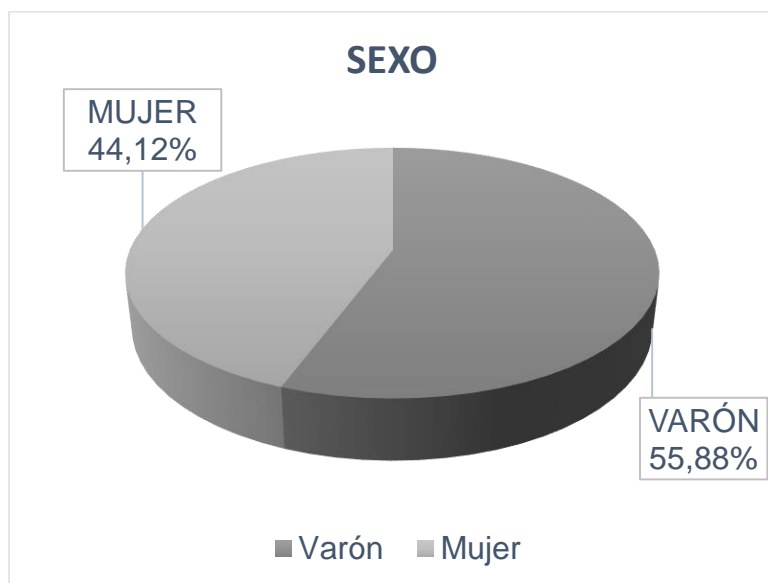
Tabla 14. Características población global de estudio.

POBLACIÓN GLOBAL		
CARACTERISTICAS		
SEXO	Varón %	55,88% (114/204)
	Mujer %	44,12% (90/204)
RESECABILIDAD	SI (en el diagnóstico inicial)	80,88% (165/204)
GG CENTINELA	SI (en el diagnóstico inicial)	39,22% (80/226)
	POSITIVIDAD	48,75% (39/80)
LINFADENECTOMIA	SI	34,80% (71/204)
TTO MEDICO ADY	SI	25,49% (52/204)
RT ADY	SI	13,72% (31/204)
EDAD (media)	Años	63,87 años (25-92)
ECOG	0-1	84,80% (173/204)
	>2	15,20% (31/204)
LDH	NORMAL	48,53% (99/204)
	ELEVADA (<X2LSN)	38,23% (78/204)
	ELEVADA (X≥2LSN)	13,24% (28/204)
ESTADIAJE	M1a0	15,69% (32/204)
	M1a1	8,33% (17/204)
	M1b0	12,75% (26/204)
	M1b1	9,31% (19/204)
	M1c0	13,24% (27/204)
	M1c1	24,02% (49/204)
	M1d0	6,86% (14/204)
	M1d1	9,80% (20/204)
BRAF	NEGATIVO	44,12% (95/204)
	MUTADO	24,51% (50/204)

	DESCONOCIDO	31,37% (64/204)
--	-------------	-----------------

DISTRIBUCION POR SEXO

Se incluyen en la muestra un total de 204 pacientes. De ellos 114 pacientes (55,88%) fueron varones y 90 (44,12%) mujeres.



SEXO	
Varón	55,88%
Mujer	44,12%

Ilustración 15. Distribución por sexo.

DISTRIBUCION POR EDAD

La edad media de los pacientes incluidos en la totalidad de la muestra es de 63,87 años (rango entre 25 y 92). Si además centramos nuestra atención en el porcentaje de pacientes mayores de 65 años, se sitúa en 40,70%.

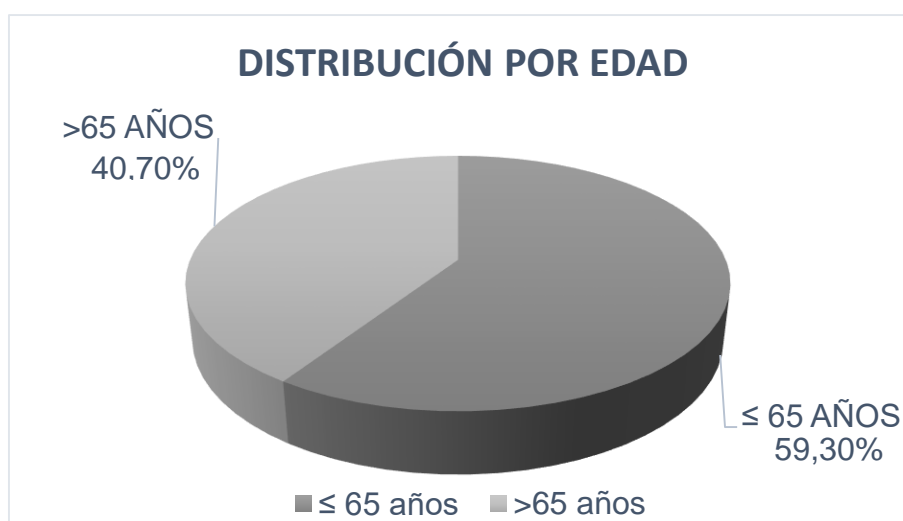


Ilustración 16. Distribución por edad.

TRATAMIENTO INICIAL MELANOMA

En referencia al tratamiento inicial de primer diagnóstico de melanoma hemos recogido la resecabilidad de la enfermedad, la realización o no de ganglio centinela, la necesidad de linfadenectomía y de tratamiento adyuvante.

Como se representa en el gráfico hasta un 80,88% de pacientes se sometieron a cirugía de su tumor primario, únicamente un 19,12% de los pacientes son irresecales al diagnóstico, entendiéndose que son pacientes con debut con enfermedad avanzada, no mereciendo la pena extirpación del tumor primario.

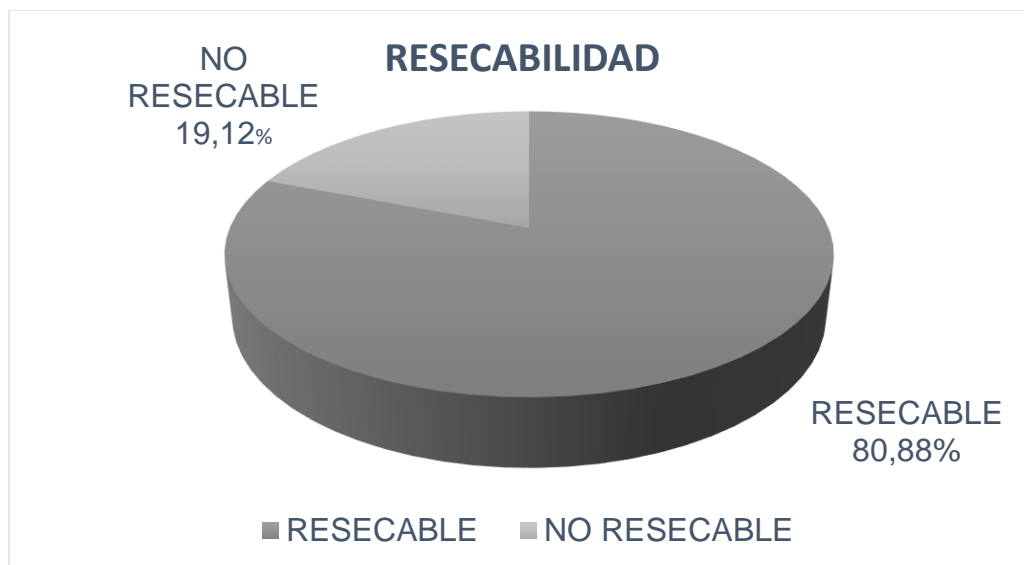


Ilustración 17. Resecabilidad población global.

En la población incluida en nuestro estudio se lleva a cabo la realización de BGSC hasta en un 39,22% siendo positivo en un 48,75% de los mismos. La BSGC, es una técnica que se ha ido introduciendo de manera paulatina en practica clínica. Por otro lado se realiza linfadenectomía en un 34,80%, práctica que ha ido decayendo en los ultimos años en base a estudios clinicos llevados a cabo (41).

TRATAMIENTO ADYUVANTE

En la totalidad de la población, hasta el 25,49 % de los pacientes reciben tratamiento médico adyuvante, principalmente pacientes que se han sometido a la BSCG o de forma directa a la realización de linfadenectomía.

En el caso de Radioterapia adyuvante (RT adyuvante), es recibida en el 15,2% de los pacientes.

ECOG

La distribución por ECOG de los pacientes se representa en el presente gráfico.

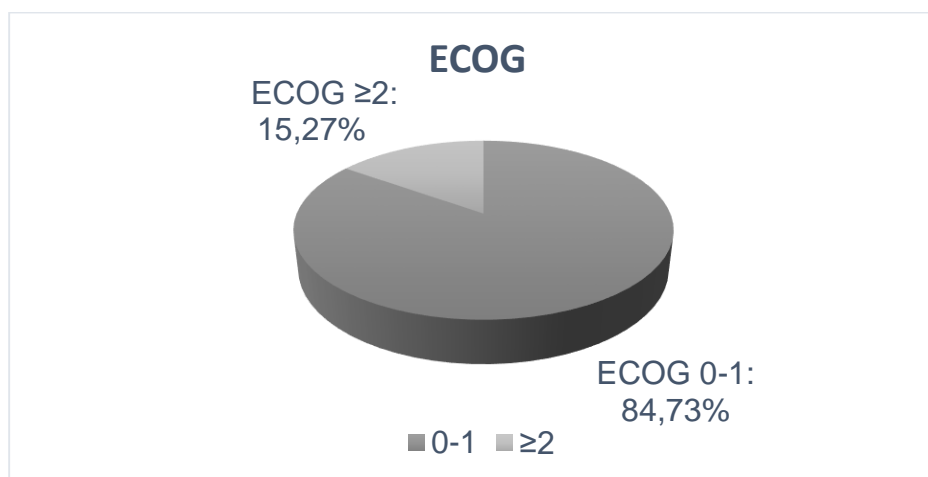


Ilustración 18. Distribución ECOG en población global.

ESTADIAJE

Hemos recogido el estadiaje de los pacientes al diagnóstico de enfermedad metastásica en base a la clasificación 8th de la AJCC (37).

Tabla 15. Porcentajes estadiaje población global.

ESTADIAJE	
M1a0	15,69%
M1a1	8,33%
M1b0	12,75%
M1b1	9,31%

M1c0	13,24%
M1c1	24,02%
M1d0	6,86%
M1d1	9,80%

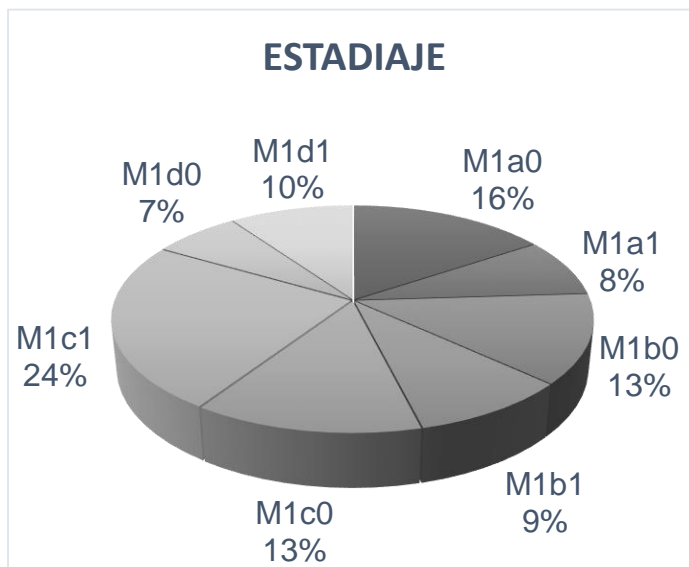


Ilustración 19. Gráfico sectorial estadiaje.

Con el objetivo de reagrupar a los pacientes de una forma menos disgregada, en la presente tabla se recogen sin la subdivisión de cada estadio establecida por el valor de LDH normal o elevada.

ESTADIAJE	
M1A	25%
M1B	22,06%
M1C	37,25%
M1D	15,69%

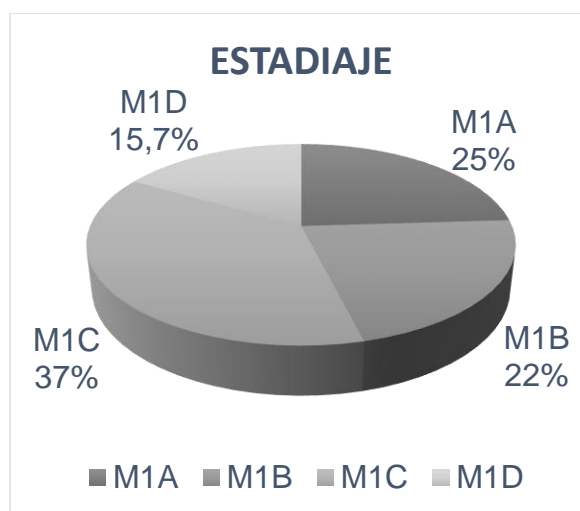


Ilustración 20. Gráfico sectorial estadiaje reducido.

Esta reagrupación representada es la que utilizamos en nuestro análisis estadístico de supervivencia.

BRAF

El estatus de *BRAF* es un marcador más que instaurado en la práctica clínica habitual en pacientes con melanoma metastásico, en la actualidad.

En la presente grafica se refleja la incorporación paulatina de dicha mutación existiendo un porcentaje de pacientes con estado *BRAF* desconocido dado que al principio de los años 2000 no era un estándar su realización.

BRAF	
Wild Type	44,12%
Mutado	24,51%
Desconocido	31,37%

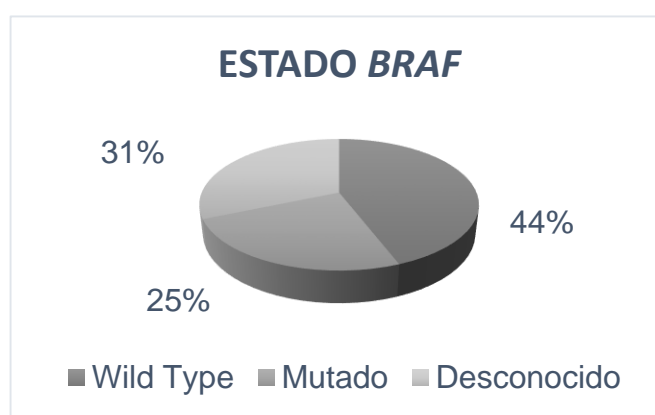
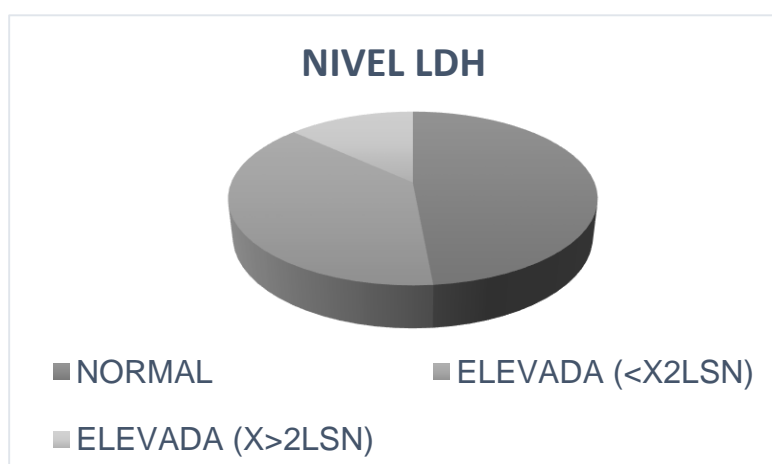


Ilustración 21. Distribución estado mutacional *BRAF*.

VALOR DE LDH

El valor de LDH se ha establecido como factor pronóstico, incluso formando parte esencial del estadiaje de melanoma.

En el presente trabajo se recoge el valor de LDH, catalogando el mismo en tres estratos.



CIFRAS LDH	%
NORMAL	48,53%
ELEVADA (<math>X < 2LSN</math>)	38,23%
ELEVADA (<math>X > 2LSN</math>)	13,24%

Ilustración 22. Distribución valor LDH.

En la presente tabla se recogen los datos descriptivos desgranados según los grupos de tratamiento que reciben los pacientes.

Tabla 16. Características población según tratamiento recibido.

		QUIMIOTERAPIA (TERAPIA CLÁSICA)	PALIATIVOS	INMUNO/TERAPIA DIANA	PRUEBA ESTADÍSTICA (Test Xi ²)
SEXO	Varón %	62,30% (38/61)	50% (14/28)	57,39% (66/115)	p:0,546
	Mujer %	37,70% (23/61)	50% (14/28)	42,61% (49/115)	
RESECABILIDAD	SI (al diagnóstico) (%)	77,05% (47/61)	89,29% (25/28)	80,87% (93/115)	p:0,395
GG CENTINELA	SI (al diagnóstico)	40,98% (25/61)	17,86% (5/28)	43,48% (50/115)	p:0,043
	POSITIVIDAD (%)	16,39% (10/61)	3,57% (1/28)	56% (28/50)	
LINFADENECTOMIA	SI (%)	27,87% (17/61)	28,57% (8/28)	40% (46/115)	p:0,208
TTO MEDICO ADY	SI (%)	22,96% (14/61)	25% (7/28)	26,96% (31/115)	p:0,843
RT ADY	SI (%)	11,47% (7/61)	32,14% (9/28)	13,04% (15/115)	p:0,026
EDAD (media)	Años	61,68 años	70,25 años	59,7 años	p:0,05
ECOG	0-1 (%)	98,36% (60/61)	0	98,26% (113/115)	p<0,0001
	>2 (%)	1,64% (1/61)	100% (28/28)	1,74% (2/115)	
LDH	NORMAL (%)	31,15% (19/61)	57,14%(16/28)	55,65% (64/115)	p:0,019
	ELEVADA (<X2LSN) (%)	47,54% (29/61)	32,15% (9/28)	34,78 % (40/115)	
	ELEVADA (X>2LSN) (%)	21,31% (13/61)	10,71% (3/28)	9,57%% (11/115)	
ESTADIAJE	M1a0 (%)	9,84% (6/61)	21,43% (6/28)	17,39% (20/115)	p:0,09
	M1a1 (%)	16,39% (10/61)	3,57% (1/28)	6,95 % (8/115)	
	M1b0 (%)	8,19% (5/61)	7,14% (2/28)	16,52% (19/115)	
	M1b1 (%)	16,39% (10/61)	3,57% (1/28)	6,96% (8/115)	
	M1c0 (%)	6,56% (4/61)	3,57% (1/28)	19,13% (22/115)	
	M1c1 (%)	26,23% (16/61)	21,43% (6/28)	23,48% (27/115)	
	M1d0 (%)	6,56% (4/61)	25% (7/28)	2,61% (3/115)	
M1d1 (%)	9,84% (6/61)	14,29% (4/28)	6,96% (8/115)		
BRAF	NEGATIVO (%)	24,59% (15/61)	28,57% (8/28)	58,26% (67/115)	p<0,0001
	POSITIVO (%)	1,64% (1/61)	3,57% (1/28)	41,74% (48/115)	
	DESCONOCIDO (%)	73,77% (45/61)	67,85% (19/28)	0%	

Tras el análisis descriptivo se realiza un estudio estadístico necesario para conocer qué características no se encuentran balanceadas en los tres grupos de tratamiento estudiados.

Como objetivamos en los resultados expuestos, se realiza test estadístico Chi cuadrado según corresponde para los distintos parámetros objetivando que existen diferencias estadísticas entre subgrupos de tratamiento en relación a edad, realización de ganglio centinela, RT adyuvante, estatus de *BRAF*, ECOG y LDH.

Estas diferencias en las características de los tres grupos estudiados podrían explicarse conociendo que los pacientes del grupo que es tratado únicamente con tratamiento paliativo sintomático son pacientes con mayor edad, menor realización de BSGC y con un ECOG mayor que muchas veces condiciona la ausencia de tratamiento activo.

En cuanto a estatus de *BRAF*, los porcentajes de conocimiento del mismo van variando a lo largo de los años; dado que los primeros pacientes recogidos en 2006 no eran estudiados a este respecto; incorporándose la técnica de estudio de mutación en *BRAF* a lo largo de los años; condicionando así una falta de equilibrio entre grupos de tratamiento a este respecto.

Además, realizamos un análisis estadístico de Regresión de Cox multivariante para mortalidad de parámetros relevantes en el paciente con melanoma avanzado que nos ocupa en el presente trabajo:

Tabla 17. Regresión de Cox Multivariante.

REGRESIÓN COX MULTIVARIANTE		
Parámetro	p(significación estadística)	Hazard Ratio (HR)
EDAD	0,09	HR: 1,00046 [IC 95%: 0,991-1,010]
LDH	0,001	HR (LDH<2XLSN): 1,79 [IC 95%: 1,26-2,55; p: 0,001] HR (LDH≥2XLSN): 3,14 [IC 95%: 2,12-4,65; p< 0,001]
ESTADIAJE	0,007	HR: 1,22 [IC 95%: 1,06-1,40]
ECOG	0,003	HR (ECOG ≥2): 1,85 [IC 95%:1,24-2,76]
SEXO	0,359	HR: 0,36 [IC 95%:0,85-1,56]

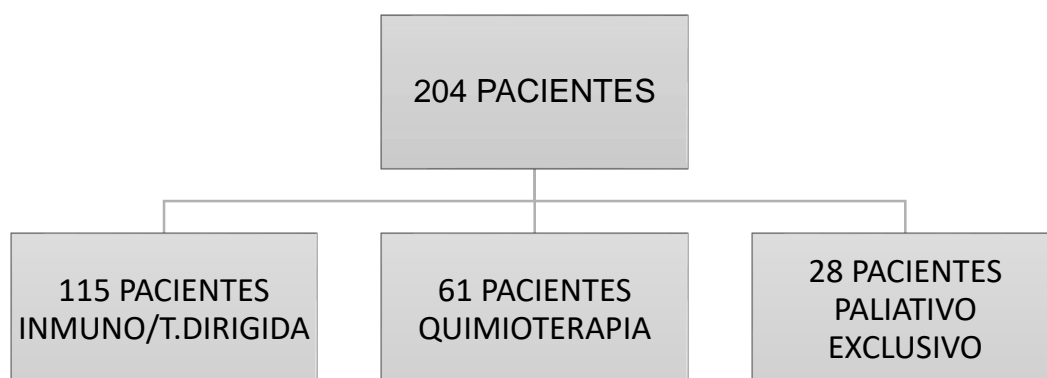
Como explicamos previamente en el análisis multivariante no se pudo incluir de forma simultánea la determinación de *BRAF* y el tratamiento recibido ya que resultan

mutuamente excluyentes por su alta colinealidad. Este hecho se explica en base a que la determinación de *BRAF* se conoce principalmente en el grupo de pacientes tratados con terapias innovadoras (inmunoterapia/terapia dirigida), siendo desconocido en la mayoría de los pacientes que reciben quimioterapia o tratamiento paliativo exclusivo dado que la determinación de *BRAF* se ha ido incorporando de manera paulatina de forma casi simultánea a la llegada de la terapia diana en práctica clínica.

Por otro lado destacamos que la mutación en *BRAF* no es un claro factor pronóstico independiente con datos contradictorios en los estudios realizados hasta el momento por lo que su exclusión de nuestro análisis multivariante está más que justificado (97).

A continuación, se presenta los datos de SG.

POBLACIÓN GLOBAL



Contamos con una población de estudio global de un total de 204 pacientes, los cuales 61 pacientes reciben tratamiento con quimioterapia/terapia clásica, 28 tratamiento únicamente paliativo y 115 pacientes son sometidos a nuevos tratamientos basados en terapia dirigida (terapia diana) y/o inmunoterapia.

En la presente gráfica se visualiza las curvas de SG según método de Kaplan Meier de los tres grupos de tratamiento, distinguidos por los colores expresados en la leyenda accesoria.

4.3. SUPERVIVENCIA GLOBAL SEGÚN TRATAMIENTO

4.3.1. EN POBLACIÓN TOTAL

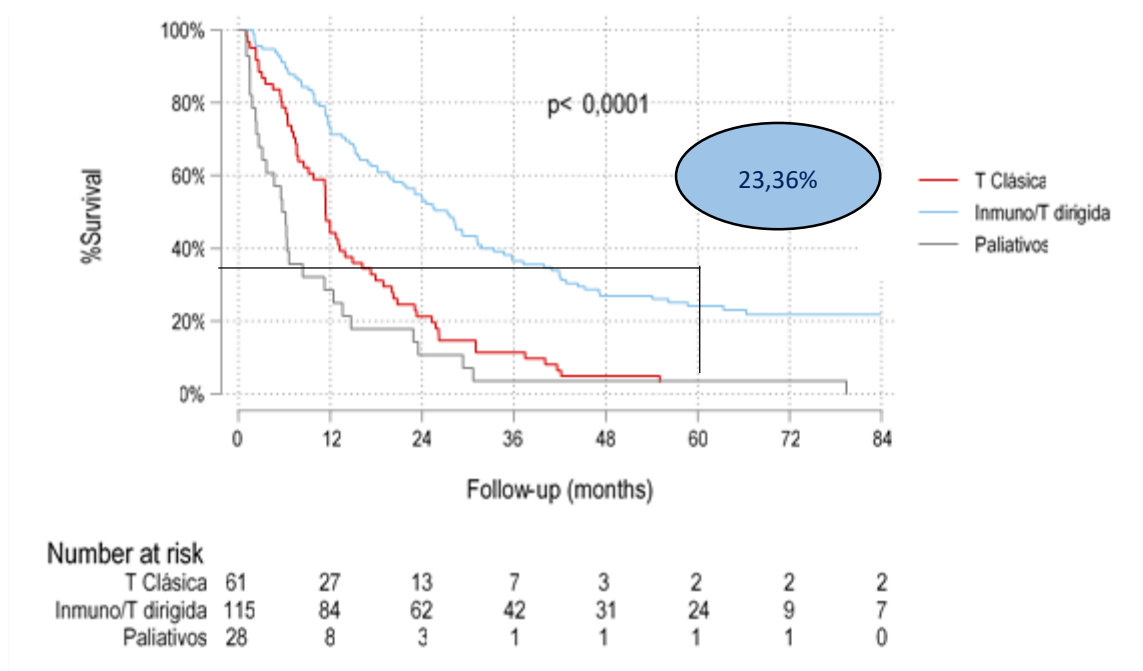


Ilustración 23. Curva Supervivencia Kaplan Meier según tratamientos recibidos (QT vs Inmuno/T. Dirigida vs Paliativos).

Tabla 18. Mediana Supervivencia Global POBLACIÓN TOTAL.

mediana SUPERVIVENCIA GLOBAL (n=204)		
Quimioterapia/T.Clásica (n=61)	Inmuno/ T. Dirigida (n=115)	Paliativos (n=28)
11,40 meses [IC 95%: 8,54- 13,93]	27,26 meses [IC 95%: 19,81- 31,28]	5,72 meses [IC 95%: 2,63-8,41]

Podemos concluir que los nuevos tratamientos han aumentado de manera significativa la mediana de SG en comparación con los tratamientos con quimioterapia (terapia clásica) o paliativos, consiguiéndose significación estadística en dicha comparación con la realización de un Chi cuadrado con un Log Rank, $p < 0,0001$.

Por otro lado, un aspecto importante que hemos querido reflejar en el presente estudio es la tasa de SG al año, dos años y cinco años de cada grupo de tratamiento.

Tabla 19. Tasa supervivencia global según tratamiento.

Supervivencia Global POBLACIÓN TOTAL			
Tipo tratamiento	1 AÑO	2 AÑOS	5 AÑOS
Quimioterapia/T.Clásica	44,26%	21,31%	3,28%
Inmuno/T.Dirigida	73,04%	53,91%	24,25%
Paliativos	28,57%	10,71%	3,57%

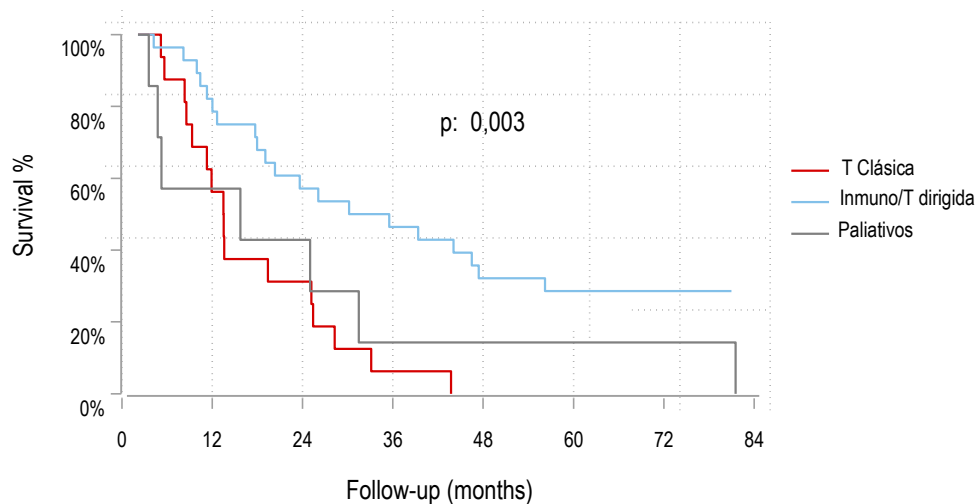
Además, realizamos análisis estadístico con el fin de obtener HR, siendo 0,51 [IC 95%: 0,36-0,73; $p < 0,0001$] a favor de Inmunoterapia/T. Dirigida frente a Quimioterapia/T. Clásica independientemente de edad, sexo, estadiaje, LDH y ECOG.

4.3.2. SEGÚN ESTADIAJE

En nuestra población de estudio también se lleva a cabo un análisis de supervivencia según el estadiaje de los pacientes y en función de los tratamientos recibidos.

Hemos estratificado los pacientes según su estadiaje tumoral según la última clasificación de la 8th de estadificación de melanoma de la AJCC.

4.3.1.1. ESTADIO IVA



Number at risk

T Clásica	16	6	3	1	0	0	0	0
Inmuno/T dirigida	28	21	15	13	9	7	5	4
Paliativos	7	4	2	1	1	1	1	0

Ilustración 24. Curva Supervivencia Kaplan Meier Estadio IVA.

Se refleja en el presente cuadro las medianas de SG de los pacientes con diagnóstico de Estadio IVA, en función de los distintos grupos de tratamiento.

Tabla 20. Mediana supervivencia global Estadiaje IVA.

mediana SUPERVIVENCIA GLOBAL ESTADIO IVA (n=51)		
Quimioterapia/T.Clásica (n=16)	Inmuno/ T. Dirigida (n=28)	Paliativos (n=7)
11,36 meses	28,05 meses	13,72 meses
[IC 95%:6,43- 23,06]	[IC 95%: 15,83- 45,27]	[IC 95%: 1,44- 29,34]

Estos resultados presentan significación estadística tras realización de comparación de supervivencias mediante Log Rank, con p: 0,003.

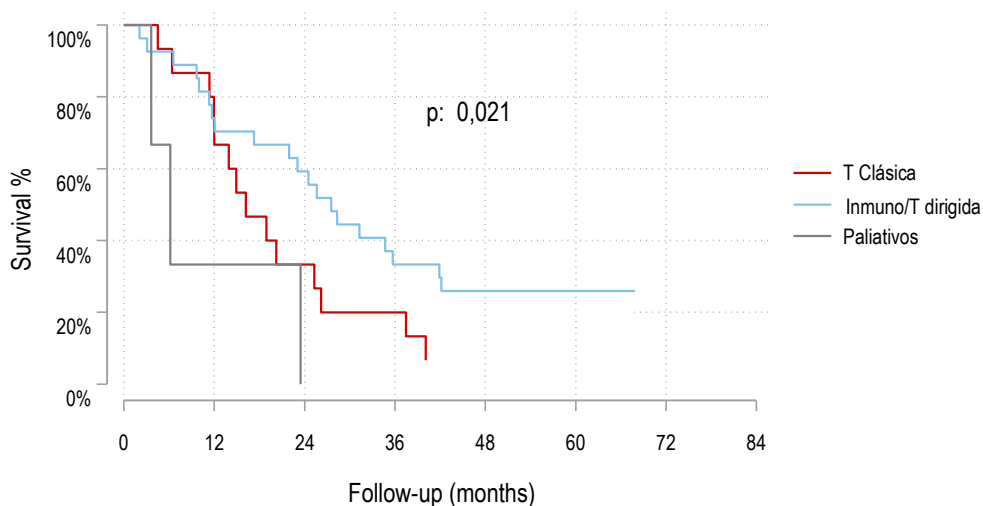
Igualmente se expone la tasa de SG del Estadio IVA, al año, dos años y cinco años en los distintos grupos de tratamiento.

Tabla 21. Tasa Supervivencia Global Estadio IVA.

Supervivencia Global ESTADIO IVA			
Tipo tratamiento	1 AÑO	2 AÑOS	5 AÑOS
Quimioterapia/T.Clásica	37,50%	18,75%	6,67%
Inmuno/T.Dirigida	75%	53,57%	28,57%
Paliativos	57,14%	28,57%	14,29%

Tras el análisis estadístico pertinente, se obtiene HR de 0,40 [IC 95%: 0,18-0,87; p: 0,02] a favor de Inmunoterapia/T. Dirigida frente a Quimioterapia/T. Clásica independientemente de edad, sexo, LDH y ECOG.

4.3.1.2. ESTADIO IVB



Number at risk	0	12	24	36	48	60	72	84
T Clásica	15	10	5	3	1	1	1	1
Inmuno/T dirigida	27	20	16	9	7	6	1	1
Paliativos	3	1	0	0	0	0	0	0

Ilustración 25. Curva Supervivencia Kaplan Meier Estadio IVB.

Tras análisis estadístico de comparación de supervivencias mediante Log Rank, se obtiene significación estadística con $p: 0,021$.

En las siguientes tablas se expone en relación con el Estadio IVB la mediana de SG y tasa de SG al año, dos años y cinco años.

Tabla 22. Mediana supervivencia global Estadio IVB.

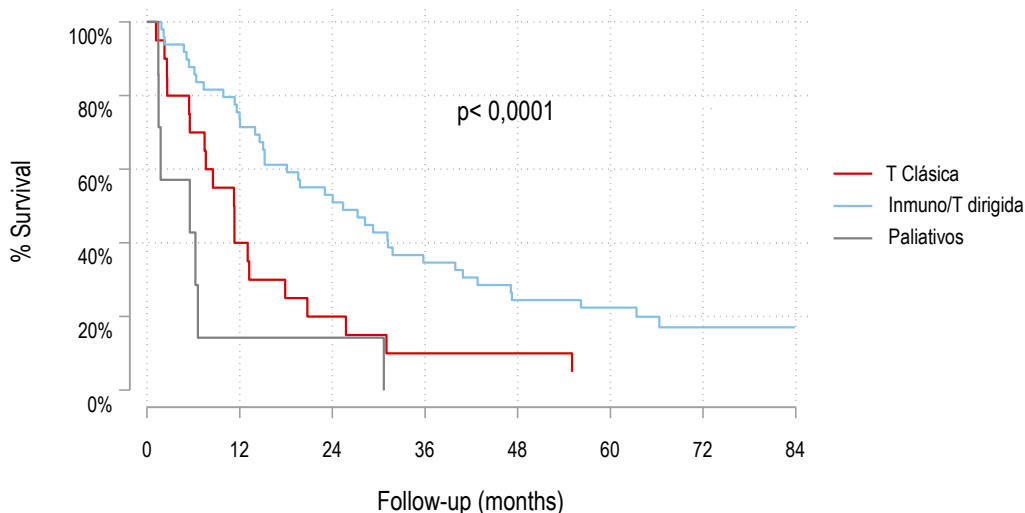
mediana SUPERVIVENCIA GLOBAL ESTADIO IVB (n=45)		
Quimioterapia/T.Clásica (n=15)	Inmuno/ T. Dirigida (n=27)	Paliativos (n=3)
16,19 meses [IC 95%: 11,37- 25,28]	27,53 meses [IC 95%: 12,06- 41,89]	6,17 meses [IC 95%: 3,64- NR]

Tabla 23. Tasa Supervivencia Global Estadio IVB.

Supervivencia Global ESTADIO IVB			
Tipo tratamiento	1 AÑO	2 AÑOS	5 AÑOS
Quimioterapia/T.Clásica	66,67%	33,33%	6,67%
Inmuno/T.Dirigida	74,07%	59,26%	25,93%
Paliativos	33,33%	0%	0%

Por otro lado, se objetiva un HR de 0,47 [IC 95%: 0,21-1,08; $p: 0,08$] entre la SG de los pacientes tratados con inmunoterapia/t. diana frente a los tratados con quimioterapia no pudiendo confirmar que las diferencias establecidas en SG se deban únicamente al tratamiento recibido.

4.3.1.3. ESTADIO IVC



Number at risk		0	12	24	36	48	60	72	84
T Clásica	20	8	4	2	2	1	1	1	1
Inmuno/T dirigida	49	36	26	17	12	10	3	2	2
Paliativos	7	1	1	0	0	0	0	0	0

Ilustración 26. Curva Supervivencia Kaplan- Meier Estadio IVC.

A continuación, como en cada estadio, se refleja mediana de SG y tasas de SG en relación con el Estadio IVC.

Tabla 24. Mediana Supervivencia Global Estadio IVC.

mediana SUPERVIVENCIA GLOBAL ESTADIO IVC (n=66)		
Quimioterapia/T.Clásica (n=20)	Inmuno/ T. Dirigida (n=49)	Paliativos (n=7)
11,27 meses [IC 95%: 5,45- 19,70]	25,4 meses [IC 95%: 15,24- 31,01]	5,55 meses [IC 95%: 1,48- 6,60]

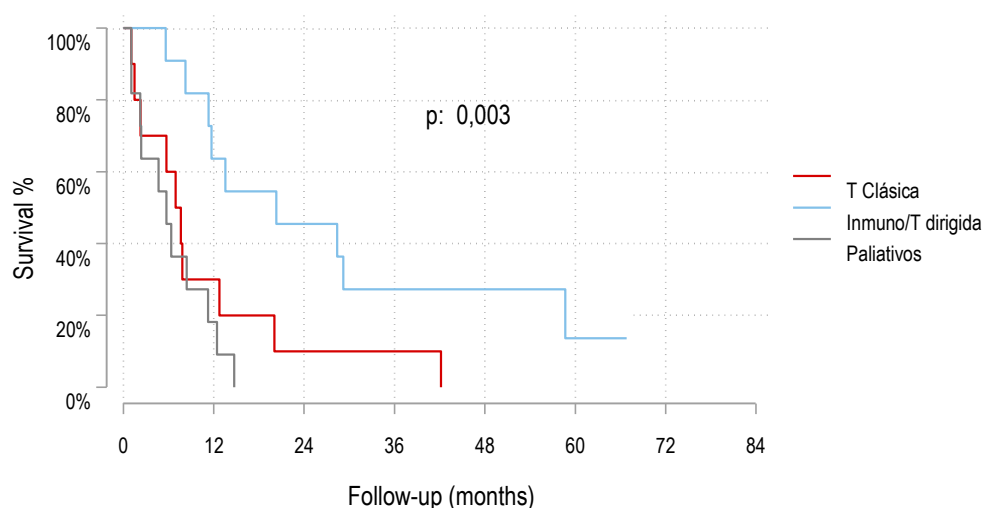
En referencia a los resultados en cuanto a medianas de SG y tasa de supervivencia presentan significación estadística con $p < 0,0001$.

Tabla 25. Tasa Supervivencia Global Estadio IVC.

Supervivencia Global ESTADIO IVC			
Tipo tratamiento	1 AÑO	2 AÑOS	5 AÑOS
Quimioterapia/T.Clásica	40%	20%	0%
Inmuno/T.Dirigida	73,47%	53,06%	22,45%
Paliativos	14,29%	14,29%	0%

Se establece HR: 0,46 [IC 95%: 0,26- 0,80; p: 0,006] a favor de Inmunoterapia/T. Dirigida frente a Quimioterapia/T. Clásica si tenemos únicamente en cuenta el estadiaje IVC y el tratamiento recibido. En cambio, si además tenemos en consideración el resto de parámetros establecidos en el análisis multivariante como la edad, sexo, LDH y ECOG de los pacientes, se establece un HR: 0,56 [IC 95%: 0,29- 1,08; p: 0,008] no pudiendo confirmar que las diferencias en SG se deban únicamente al tratamiento recibido.

4.3.1.4. ESTADIO IVD



Number at risk	0	12	24	36	48	60	72	84
T Clásica	10	3	1	1	0	0	0	0
Inmuno/T dirigida	11	7	5	3	3	1	0	0
Paliativos	11	2	0	0	0	0	0	0

Ilustración 27. Curva Supervivencia Kaplan Meier Estadio IVD.

Tabla 26. Mediana Supervivencia Global Estadio IVD.

mediana SUPERVIVENCIA GLOBAL ESTADIO IVD (n=32)		
Quimioterapia/T.Clásica (n=10)	Inmuno/ T. Dirigida (n=11)	Paliativos (n=11)
6,93 meses [IC 95%: 1,05- 12,75]	20,31 meses [IC 95%: 8,25- 58,68]	5,71 meses [IC 95%: 1,05- 11,24]

Estos resultados presentan significación estadística tras realización de comparación de supervivencias mediante Log Rank, con p: 0,003.

Tabla 27. Tasa supervivencia global Estadio IVD.

Supervivencia Global ESTADIO IVD			
Tipo tratamiento	1 AÑO	2 AÑOS	5 AÑOS
Quimioterapia/T.Clásica	20%	10%	0%
Inmuno/T.Dirigida	63,63%	45,45%	13,64%
Paliativos	18,18%	0%	0%

Tras el análisis estadístico pertinente, se obtiene HR de 0,13 [IC 95%: 0,05-0,39; p< 0,0001] a favor de Inmunoterapia/T. Dirigida frente a Quimioterapia/T. Clásica independientemente de edad, sexo, LDH y ECOG.

4.3.2. SEGÚN VALORES DE LDH

Otro aspecto de gran relevancia en los pacientes con melanoma es el nivel de LDH, que como hemos explicado previamente supone un factor pronóstico importante.

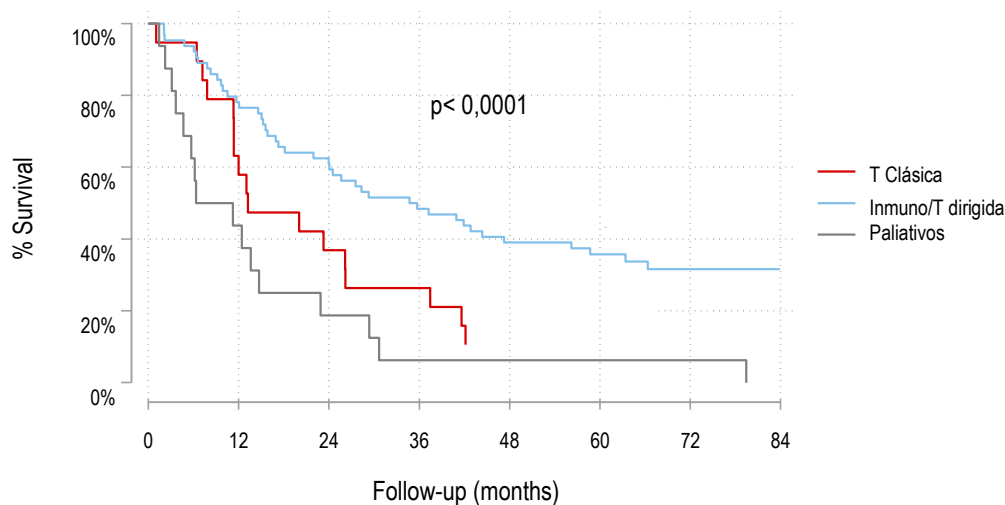
En nuestra muestra global tenemos la siguiente distribución en base a LDH, representada en el presente cuadro.

Tabla 28. Número pacientes según valor de LDH.

LDH	NÚMERO (n)
LDH=NORMAL	99
LDH <X2LSN	78
LDH ≥X2LSN	27

En las siguientes graficas se exponen las curvas de Kaplan Meier en relación con los distintos estratos de LDH que se han reflejado previamente y en base a los tratamientos recibidos.

4.3.2.1. LDH NORMAL



Number at risk	0	12	24	36	48	60	72	84
T Clásica	19	11	7	5	2	2	2	2
Inmuno/T dirigida	64	50	39	31	25	19	8	6
Paliativos	16	7	3	1	1	1	1	0

Ilustración 28. Curva supervivencia Kaplan Meier población LDH normal.

Tabla 29. Mediana Supervivencia Global población LDH normal.

mediana SUPERVIVENCIA GLOBAL LDH NORMAL		
Quimioterapia/T.Clásica (n=19)	Inmuno/ T. Dirigida (n=64)	Paliativos (n=16)
13,24 meses	34,69 meses	5,06 meses
[IC 95%: 11,33- 26,18]	[IC 95%: 21,95- 56,18]	[IC 95%: 3,65 14,72]

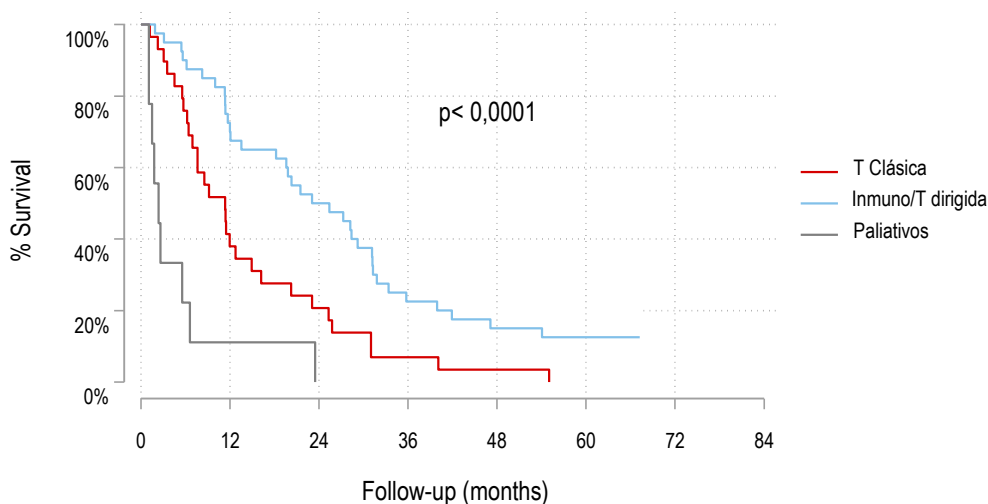
Estos resultados presentan significación estadística tras realización de comparación de supervivencias mediante Log Rank, con $p < 0,0001$.

Tabla 30. Tasa Supervivencia Global población LDH normal.

Supervivencia Global LDH NORMAL			
Tipo tratamiento	1 AÑO	2 AÑOS	5 AÑOS
Quimioterapia/T.Clásica	57,89%	36,84%	10,53%
Inmuno/T.Dirigida	78,13%	60,94%	35,73%
Paliativos	43,45%	18,75%	6,25%

Tras el análisis estadístico pertinente, se establece HR de 0,56 [IC 95%: 0,32-0,98; p: 0,045] a favor de Inmunoterapia/T. Dirigida frente a Quimioterapia/T. Clásica si únicamente tenemos en cuenta los parámetros de LDH y tratamiento recibido. En cambio, si además tenemos en consideración los otros parámetros establecidos en el análisis multivariante como la edad, sexo, estadiaje y ECOG de los pacientes, se establece un HR de 0,75 [IC 95%: 0,38-1,49; p: 0,41]; no pudiendo por tanto confirmar que las diferencias expuestas en SG se deban únicamente al tratamiento recibido.

4.3.2.2. LDH <2 X LSN



Number at risk		0	12	24	36	48	60	72	84
T Clásica	29	11	6	2	1	0	0	0	0
Inmuno/T dirigida	40	28	20	9	6	5	1	1	1
Paliativos	9	1	0	0	0	0	0	0	0

Ilustración 29. Curva Supervivencia Kaplan Meier población LDH<2XLSN.

Tabla31. Mediana Supervivencia Global población LDH<2XLSN.

mediana SUPERVIVENCIA GLOBAL LDH <X2LSN		
Quimioterapia/T.Clásica (n=29)	Inmuno/ T. Dirigida (n=40)	Paliativos (n=9)
11,33 meses [IC 95%: 6,41- 14,92]	23,06 meses [IC 95%: 13,54- 31,15]	2,36 meses [IC 95%: 1,05- 6,60]

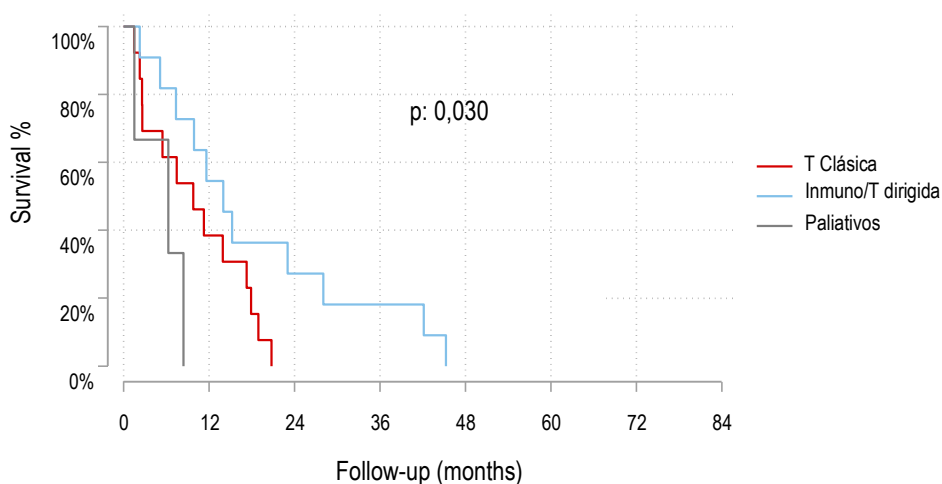
Presentan por tanto significación estadística tras realización de comparación de supervivencias mediante Log Rank, con $p < 0,0001$.

Tabla 32. Tasa supervivencia global población LDH<2XLSN.

Supervivencia Global LDH <X2LSN			
Tipo tratamiento	1 AÑO	2 AÑOS	5 AÑOS
Quimioterapia/T.Clásica	37,93%	20,69%	0%
Inmuno/T.Dirigida	70%	50%	12,5%
Paliativos	11,11%	0%	0%

Se obtiene HR de 0,38 [IC 95%: 0,22-0,68; $p: 0,001$] a favor de Inmunoterapia/T. Dirigida frente a Quimioterapia/T. Clásica independientemente de edad, sexo, estadiaje y ECOG.

4.3.2.3. LDH ≥ 2 X LSN



Number at risk								
	0	12	24	36	48	60	72	84
T Clásica	13	5	0	0	0	0	0	0
Inmuno/T dirigida	11	6	3	2	0	0	0	0
Paliativos	3	0	0	0	0	0	0	0

Ilustración 30. Curva Supervivencia Global población LDH ≥ 2 XLSN

Tabla33. Mediana Supervivencia Global población LDH \geq X2LSN.

mediana SUPERVIVENCIA GLOBAL LDH \geq X2LSN		
Quimioterapia/T.Clásica (n=13)	Inmuno/ T. Dirigida (n=11)	Paliativos (n=3)
9,79 meses [IC 95%: 2,59- 17,28]	13,99 meses [IC 95%: 5,12- 28,05]	3,89 meses [IC 95%: 1,51-NR]

Tras análisis estadístico, estas diferencias reportan significación estadística tras realización de comparación de supervivencias mediante Log Rank, con $p=0,030$.

Tabla 34. Tasa Supervivencia Global población LDH \geq X2LSN.

Supervivencia Global LDH \geq X2LSN			
Tipo tratamiento	1 AÑO	2 AÑOS	5 AÑOS
Quimioterapia/T.Clásica	38,46%	0%	0%
Inmuno/T.Dirigida	54,55%	27,27%%	12,5%
Paliativos	0%	0%	0%

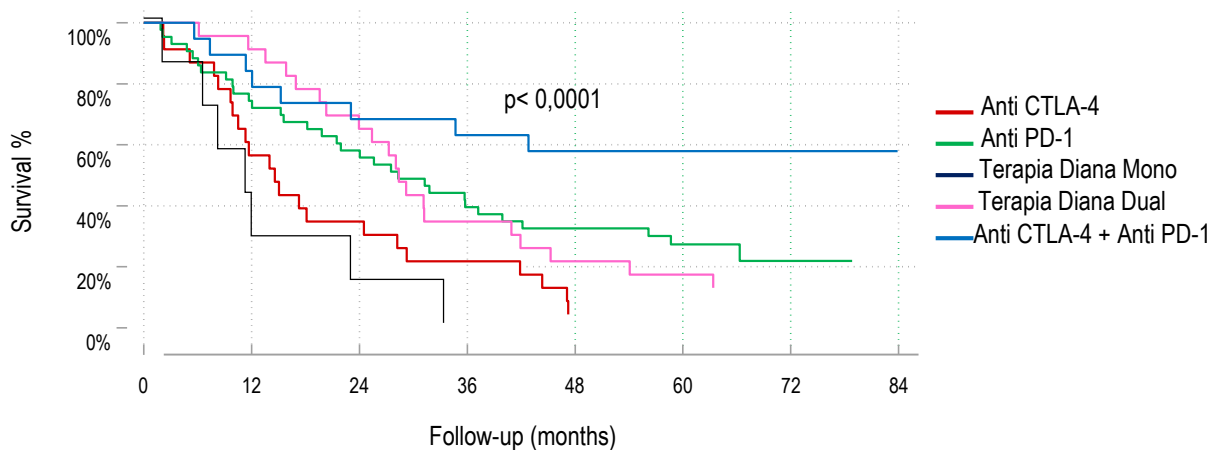
En este caso, se fija HR de 0,38 [IC 95%: 0,14-0,99; p : 0,049], a favor de Inmunoterapia/T. Dirigida frente a Quimioterapia/T. Clásica independientemente de edad, sexo, estadiaje y ECOG.

4.4. POBLACIÓN TRATADA CON INMUNOTERAPIA/ TERAPIA DIRIGIDA EN PRIMERA LINEA

Centrando nuestra atención en la población incluida en el estudio que ha recibido tratamiento con terapias novedosas como son la inmunoterapia y la terapia dirigida, analizamos SG proporcionada por cada tratamiento en concreto.

En la presente gráfica analizamos la supervivencia proporcionada por:

- Anti CLTA-4.
- Anti PD-1.
- Combinación de Anti CLTA-4+ Anti PD-1.
- Terapia Dirigida/ Diana monoterapia: Inhibidores BRAF en monoterapia (cualquiera de los fármacos aprobados).
- Terapia Dirigida/ Diana dual: Combinación de inhibidores de BRAF+ Inhibidores de MEK (cualquier combinación aprobada).



Number at risk

0	23	13	8	5	1	1	1	1
1	43	32	25	17	14	8	2	1
2	7	2	1	0	0	0	0	0
3	23	21	15	8	5	4	3	3
5	19	16	13	12	11	11	3	2

Ilustración 32. Curva Supervivencia Kaplan Meier población TOTAL según tratamiento en primera línea.

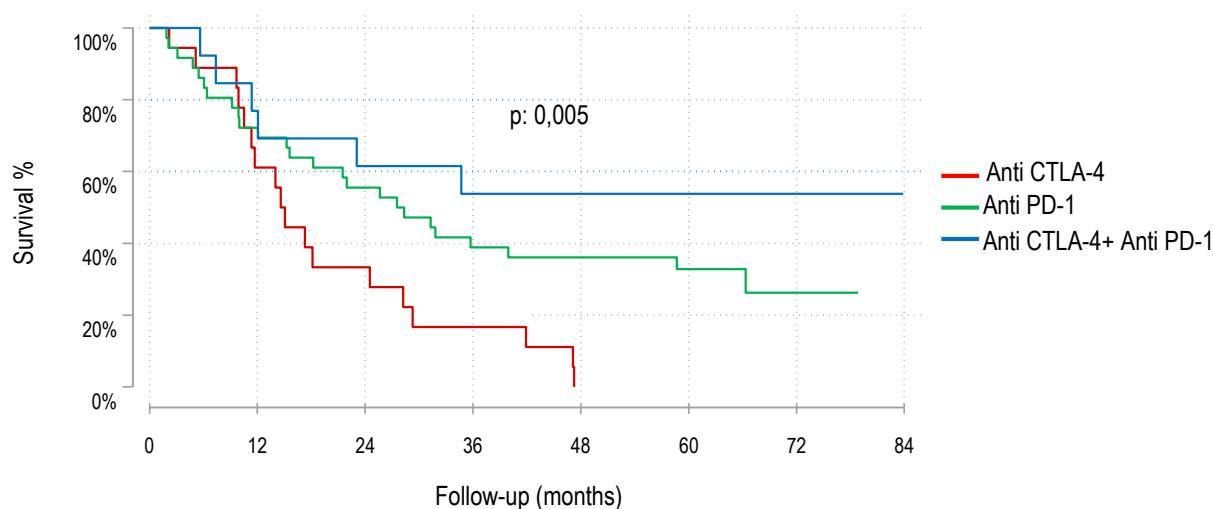
Tabla 35. Mediana Supervivencia Global según tratamiento en primera línea.

mediana SUPERVIVENCIA GLOBAL INMUNOTERAPIA/ TERAPIA DIRIGIDA EN PRIMERA LINEA				
Anti CTLA-4 (n=23)	Anti PD-1 (n=43)	Anti CTLA-4+ Anti PD-1 (n=19)	T.Dirigida/Diana Mono (n=7)	T. Dirigida/Diana Dual (n=23)
14,59 meses [IC 95%:9,89-24,51]	28,32 meses [IC 95%: 18,20-39,92]	NR	11,31 meses [IC 95%: 2,07-23,03]	28,39 meses [IC 95%: 20,30-40,90]

Se realizan comparaciones globales según la prueba estadística de Chi cuadrado, reportando mediante Log Rank, significación estadística, dado que $p < 0,05$.

4.4.1. TRATAMIENTO PRIMERA LINEA BRAF WILD TYPE

Los pacientes con diagnóstico de melanoma con *BRAF* wild type han sido tratados con diferentes estrategias terapéuticas en el curso de desarrollo del arsenal terapéutico actual, utilizándose terapia como Anti CTLA-4, Anti PD-1 y Combinación de Anti CTLA-4+ Anti PD-1; siendo estas dos últimas opciones en base a los resultados en los ensayos clínicos desarrollados previamente los que se han impuesto como opciones terapéuticas actuales.



	0	18	11	6	3	0	0	0	0
Number at risk ¹	36	26	20	14	13	8	2	1	
	5	13	10	8	7	7	7	3	2

Ilustración 33. Curva Supervivencia Kaplan Meier población BRAF WILD TYPE según tratamiento en primera línea.

Tras el pertinente análisis estadístico, se concluye significación estadística, con p: 0,005.

Tabla 36. Mediana Supervivencia Global en población BRAF WILD TYPE según tratamiento en primera línea.

mediana SUPERVIVENCIA GLOBAL BRAF WILD TYPE		
Anti CTLA-4 (n=18)	Anti PD-1 (n=36)	Anti CLTA-4+ Anti PD-1 (n=13)
14,59 meses [IC 95%: 10,51- 24,51]	27,54 meses [IC 95%: 15,24- 58,68]	NR

Tabla 37. Tasa Supervivencia Global población BRAF WILD TYPE según tratamiento en primera línea.

Supervivencia Global <i>BRAF</i> WILD TYPE			
Tipo tratamiento	1 AÑO	2 AÑOS	5 AÑOS
Anti CTLA-4	61,11%	33,33%	0%
Anti PD-1	72,22%	55,56%	32,83%
Anti CTLA-4+ Anti PD-1	76,92%	61,54%	53,85%

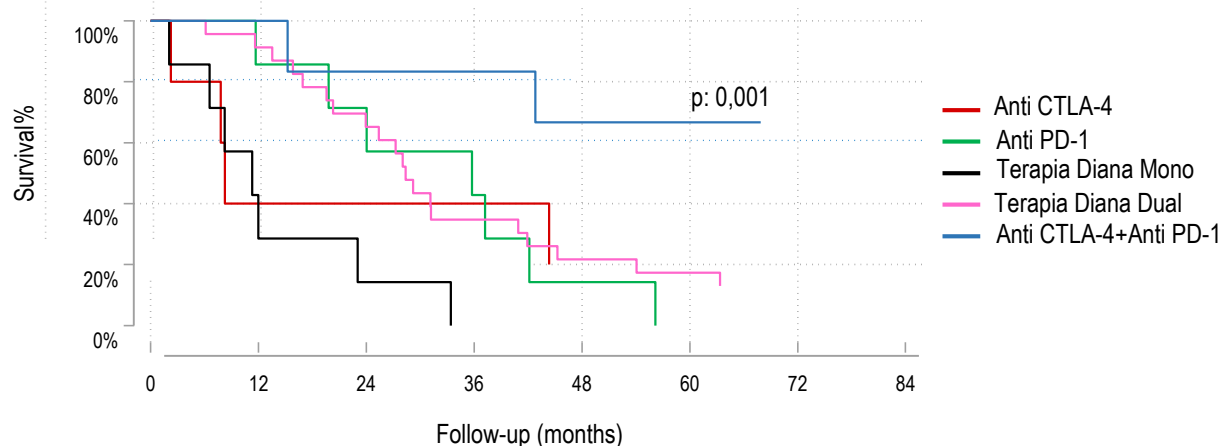
4.4.2. TRATAMIENTO PRIMERA LINEA *BRAF* MUTADO

Los pacientes con diagnóstico de melanoma y mutación en *BRAF* tienen varias opciones de tratamiento siendo la terapia dirigida y la inmunoterapia las más relevantes.

Durante los últimos años los pacientes son tratados con:

- Anti CLTA-4.
- Anti PD-1.
- Combinación de Anti CLTA-4+ Anti PD-1.
- Terapia Dirigida/ Diana monoterapia: Inhibidores BRAF en monoterapia.
- Terapia Dirigida/Diana dual: Combinación de inhibidores de BRAF+ Inhibidores de MEK.

En la presente curva de Kaplan Meier se expone la función de supervivencia de los pacientes tratados en primera línea con cada tratamiento y las diferencias entre ambos.



Number at risk	0	12	24	36	48	60	72	84
1	0	5	2	2	2	1	1	1
0	1	7	6	5	3	1	0	0
0	2	7	2	1	0	0	0	0
3	3	23	21	15	8	5	4	3
0	5	6	6	5	5	4	4	0

Ilustración 34. Curva Supervivencia Global Kaplan Meier en población BRAF MUTADO según tratamiento en primera línea.

Tabla 38. Mediana Supervivencia Global en población BRAF MUTADO según tratamiento en primera línea.

mediana SUPERVIVENCIA GLOBAL BRAF MUTADO				
Anti CTLA-4 (n=5)	Anti PD1 (n=7)	Anti CLA-4+ Anti PD-1 (n=6)	T.Dirigida/Diana Mono (n=7)	T.Dirigida/Diana Dual (n=23)
8 meses [IC 95%: 5,8- 10,1]	35 meses [IC 95%: 6,8- 63,3]	NR	11 meses [IC 95%: 7,5- 14,5]	28 meses [IC 95%: 15,5- 40,5]

Tras análisis estadístico las diferencias entre grupos en referencia a mediana de SG son estadísticamente significativas, con Log Rank $p < 0,005$.

Tabla 39. Tasa Supervivencia Global en población BRAF MUTADO según tratamiento en primera línea.

Supervivencia Global BRAF MUTADO			
Tipo tratamiento	1 AÑO	2 AÑOS	5 AÑOS
Anti CTLA-4	40%	40%	20%
Anti PD-1	85,71%	71,43%	0%
Anti CTLA-4+ Anti PD-1	83,33%	83,33%	66,67%
T.Dirigida/Diana Mono	28,57%	14,29%	0%
T.Dirigida/Diana Dual	91,30%	52,17%	17,39%

4.5. INDICE NEUTROFILO/LINFOCITO

Como hemos relatado en el apartado de factores pronósticos del presente trabajo, el Índice N/L se está postulando como factor pronóstico relevante en pacientes con melanoma proporcionando información pronóstica en el curso de la enfermedad del paciente. Hemos decidido por tanto realizar un análisis exploratorio en nuestra muestra analizando el Índice N/L en la población global, según tratamiento de primera línea y tratamiento con inmunoterapia.

4.5.1. POBLACIÓN TOTAL

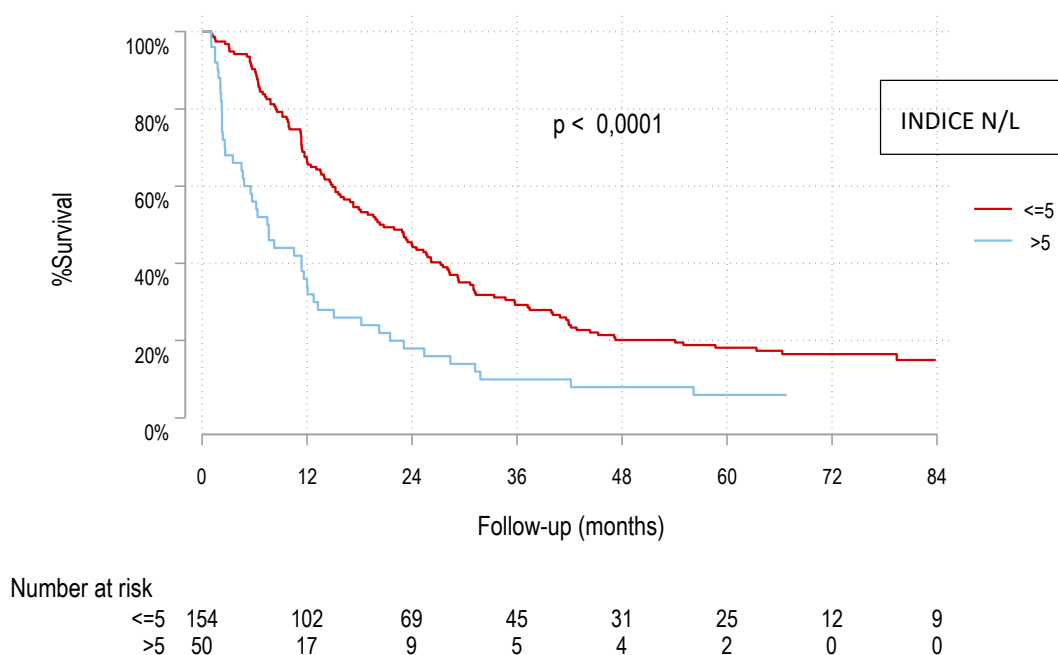


Ilustración 35. Curva Supervivencia Global Kaplan Meier según Índice N/L en población total.

Tabla 40. Mediana Supervivencia Global según Índice N/L en población total.

mediana SUPERVIVENCIA GLOBAL	
Índice N/L ≤ 5 (n=154)	Índice N/L > 5 (n=50)
20,23 meses [IC 95%: 15,57- 25,63]	7,46 meses [IC 95%: 4,50- 11,63]

Estas diferencias son estadísticamente significativas tras análisis Log Rank con $p=0,0001$, siendo por tanto $p<0,05$.

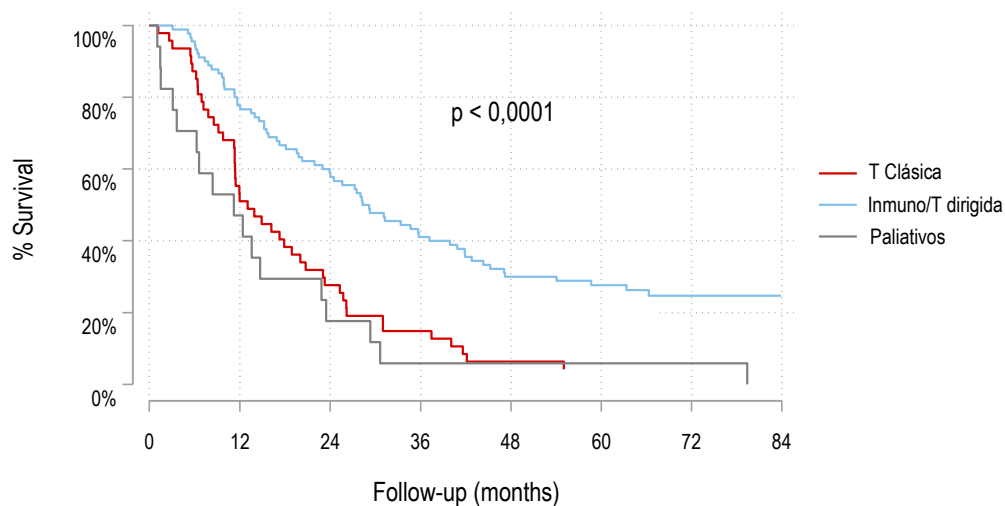
Tabla 41. Tasa Supervivencia Global según Índice N/L en población total.

Supervivencia Global INDICE N/L			
INDICE N/L	1 AÑO	2 AÑOS	5 AÑOS
Índice N/L ≤ 5	66,23%	44,81%	18,13%
Índice N/L > 5	34%	18%	6%

Tras el pertinente estudio estadístico teniendo en cuenta el análisis multivariante, se obtiene un HR: 2,13 [IC 95%: 1,46-3,11; p < 0,0001], resultando por tanto que la presentación de un índice N/L > 5, supone un factor de riesgo de mortalidad independiente.

4.5.2. SUPERVIVENCIA GLOBAL SEGÚN TRATAMIENTO PARA PACIENTES CON ÍNDICE N/L ≤ 5

-Análisis de comportamiento de supervivencia global según tratamiento recibido en el global de la población, es decir quimioterapia, paliativos o Inmunoterapia/ T. Dirigida en pacientes con Índice N/L ≤ 5.



Number at risk		0	12	24	36	48	60	72	84
T Clásica	47	24	13	7	3	2	2	2	2
Inmuno/T dirigida	90	70	53	37	27	22	9	7	7
Paliativos	17	8	3	1	1	1	1	1	0

Ilustración 36. Curva Supervivencia Global Kaplan Meier Índice N/L <5 según tratamiento.

Tabla 42. Mediana Supervivencia Global en Índice N/L <5 según tratamiento.

mediana SUPERVIVENCIA GLOBAL (n=154)		
Quimioterapia/T.Clásica (n=47)	Inmuno/ T. Dirigida (n=90)	Paliativos (n=17)
13,03 meses [IC 95%: 11,33- 18,92]	28,32 meses [IC 95%: 23,04- 37,33]	11,24 meses [IC 95%: 3,12-22,87]

Tras análisis Log Rank con $p < 0,0001$, siendo por tanto $p < 0,05$, y estableciéndose significación estadística.

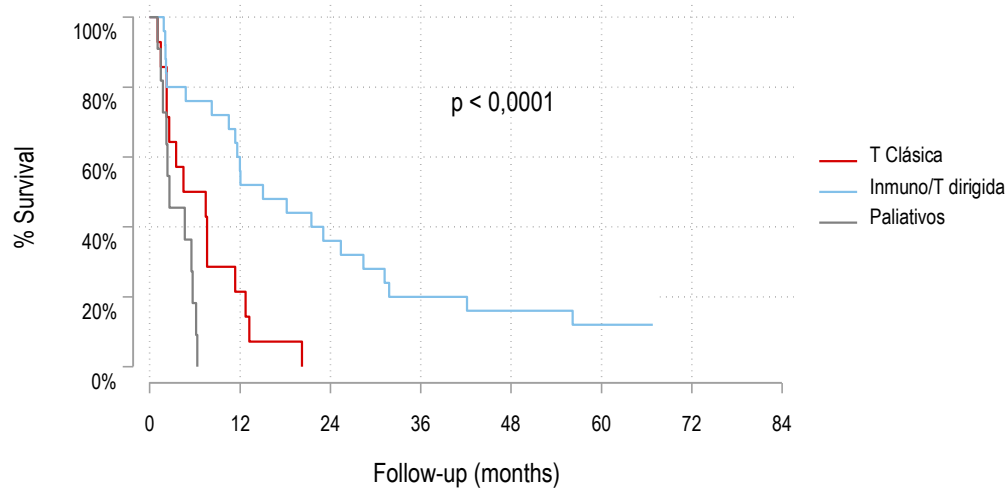
Tabla 43. Tasa Supervivencia Global en Índice N/L <5 según tratamiento.

Supervivencia Global INDICE N/L≤5			
INDICE N/L	1 AÑO	2 AÑOS	5 AÑOS
Quimioterapia/T.Clásica	51,06%	27,66%	4,26%
Inmuno/T. Dirigida	77,78%	58,89%	27,69%
Paliativos	47,06%	17,65%	5,88%

Se objetiva un valor de HR: 0,53 [IC 95%: 0,36-0,79; p : 0,002], a favor de Inmuno/T. Dirigida frente a Terapia Clásica (QT) independientemente de edad, sexo, estadiaje, LDH y ECOG.

4.5.3. SUPERVIVENCIA GLOBAL SEGÚN TRATAMIENTO PARA PACIENTES CON ÍNDICE N/L >5

- Análisis de comportamiento de supervivencia global según tratamiento recibido en el global de la población, es decir quimioterapia, paliativos o Inmunoterapia/ T. Dirigida en pacientes con Índice N/L >5.



Number at risk		0	12	24	36	48	60	72	84
T Clásica	14	3	0	0	0	0	0	0	0
Inmuno/T dirigida	25	14	9	5	4	2	0	0	0
Paliativos	11	0	0	0	0	0	0	0	0

Ilustración 37. Curva Supervivencia Global Kaplan Meier en Índice N/L>5 según tratamiento.

Tabla 44. Mediana Supervivencia Global en Índice N/L>5 según tratamiento.

mediana SUPERVIVENCIA GLOBAL (n=50)		
Quimioterapia/T.Clásica (n=14)	Inmuno/ T. Dirigida (n=25)	Paliativos (n=11)
4,50 meses [IC 95%: 2,27- 11,36]	15,05 meses [IC 95%: 10,51- 28,39]	2,63 meses [IC 95%: 1,48- 5,72]

Estas diferencias son estadísticamente significativas tras análisis Log Rank $p < 0,0001$.

Tabla 45. Tasa Supervivencia Global en Índice N/L>5 según tratamiento.

Supervivencia Global INDICE > 5			
INDICE N/L	1 AÑO	2 AÑOS	5 AÑOS
Terapia Clásica (QT)	21,43%	0%	0%
Inmuno/T. Dirigida	56%	36%	17%
Paliativos	0%	0%	0%

Tras el análisis estadístico pertinente, se obtiene HR de 0,26 [IC 95%: 0,11-0,59; p: 0,001] a favor de Inmunoterapia/T. Dirigida frente a Quimioterapia/T. Clásica independientemente de edad, sexo, estadiaje, LDH y ECOG.

4.5.4. ANÁLISIS DE ÍNDICE NEUTROFILO/ LINFOCITO EN PACIENTES TRATADOS CON INMUNOTERAPIA

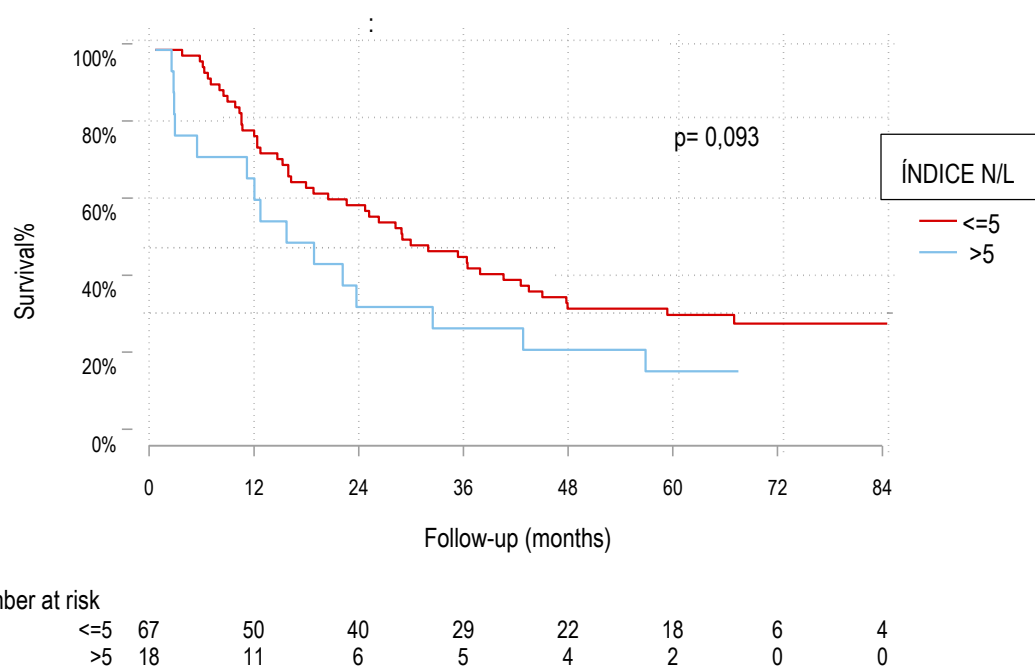


Ilustración 38. Curva Supervivencia Global Kaplan Meier en pacientes tratados con Inmunoterapia según Índice N/L.

Tabla 46. Mediana Supervivencia Global en pacientes tratados con Inmunoterapia según Índice N/L.

mediana SUPERVIVENCIA GLOBAL	
Índice N/L ≤ 5 (n=67)	Índice N/L > 5 (n=18)
28 meses [IC 95%: 17,9- 38,1]	10 meses [IC 95%: 0- 24,5]

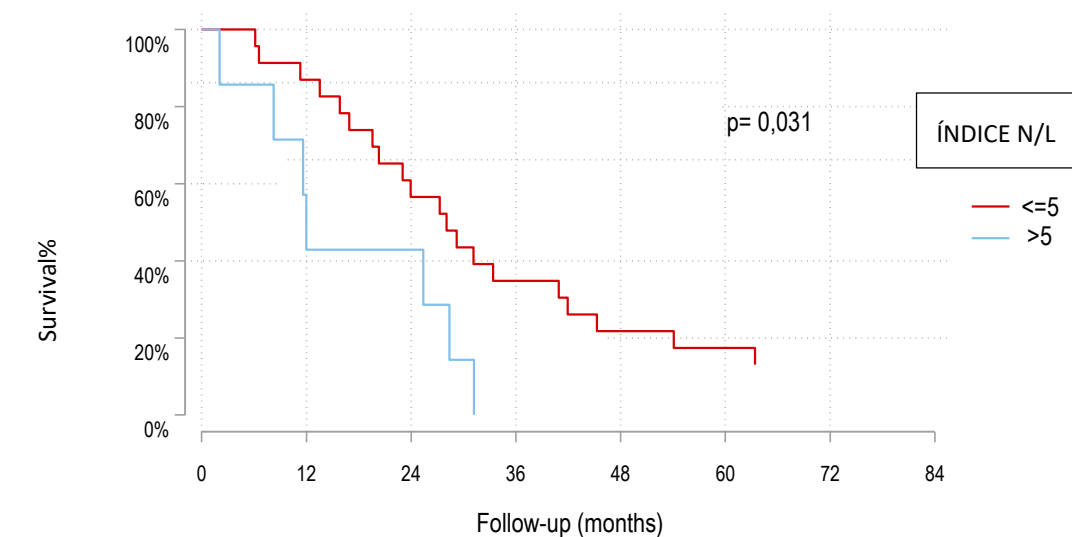
Se reporta tras análisis estadístico Log Rank p=0,093, no siendo estadísticamente significativo.

Tabla 47. Tasa Supervivencia Global en pacientes tratados con inmunoterapia según Índice N/L.

Supervivencia Global INMUNOTERAPIA			
INDICE N/L	1 AÑO	2 AÑOS	5 AÑOS
Índice N/L≤5	74,63%	59,70%	31,19%
Índice N/L>5	61,11%	33,33%	16,67%

En este grupo de pacientes de nuestra muestra tratados con inmunoterapia, obtenemos HR: 1,39 [IC 95%: 0,68-2,84; p: 0,369] al comparar Índice N/L > 5 frente a Índice N/L ≤ 5; no pudiendo concluir que el presentar un Índice N/L > 5 sea un factor de riesgo de mortalidad independiente.

4.5.5. ANÁLISIS DE INDICE NEUTROFILO/ LINFOCITO EN PACIENTES TRATADOS CON TERAPIA DIRIGIDA



Number at risk		0	12	24	36	48	60	72	84
≤5	23	20	13	8	5	4	3	3	3
>5	7	3	3	0	0	0	0	0	0

Ilustración 39. Curva Supervivencia Global Kaplan Meier en pacientes tratados con terapia diana según Índice N/L.

Tabla 48. Mediana Supervivencia Global en pacientes tratados con terapia diana según Índice N/L.

mediana SUPERVIVENCIA GLOBAL	
Índice N/L ≤ 5 (n=23)	Índice N/L > 5 (n=7)
28,06 meses [IC 95%: 19,58- 40,90]	11.99 meses [IC 95%: 2.07- 28,39]

Se reporta tras análisis estadístico Log Rank $p=0,031$, siendo estadísticamente significativa.

Tabla 48. Tasa Supervivencia Global en pacientes con tratados con terapia diana según Índice N/L.

INDICE N/L	Supervivencia Global TERAPIA DIRIGIDA		
	1 AÑO	2 AÑOS	5 AÑOS
Índice N/L ≤ 5	86,96%	56,52%	17,39%
Índice N/L > 5	42,86%	42,86%	0%

Se presenta un HR: 1,81 [IC 95%: 0,76-4,33; $p: 0,182$] de Índice N/L > 5 frente a Índice N/L ≤ 5; no pudiendo concluir que el presentar un Índice N/L > 5 sea un factor de riesgo de mortalidad independiente en los pacientes tratados con terapia diana.

5. DISCUSIÓN

5.1. ANALISIS COMPARATIVO

5.1.1. OBJETIVO PRINCIPAL

En el presente estudio, se demuestra la hipótesis de que la incorporación de nuevos tratamientos (inmunoterapia y terapia dirigida/diana) aumenta la SG frente a la quimioterapia o tratamiento exclusivamente paliativo en una cohorte de pacientes con melanoma metastásico o irresecable de vida real. La mediana de SG de los tres grupos de tratamiento se sitúa en torno a 11 meses para el grupo de pacientes tratados con quimioterapia, 5 meses para los pacientes que reciben tratamiento paliativo únicamente y 27 meses para los pacientes tratados con inmunoterapia/terapia dirigida. Estos resultados presentan significación estadística y son clínicamente relevantes.

Por otro lado, merece especial mención la tasa de supervivencia al año, a los dos años y cinco años de cada grupo de tratamiento siendo especialmente llamativo que con terapias innovadoras en su conjunto observamos hasta cerca de un 25% de pacientes vivos a cinco años frente a un 3% en pacientes tratados con quimioterapia o cuidados paliativos exclusivos.

Además somos capaces de demostrar que el beneficio en SG de los pacientes tratados con inmunoterapia/terapia dirigida frente a QT se debe exclusivamente al tratamiento recibido con un HR: 0,51 [IC 95%: 0,36-0,73; $p < 0,0001$ independientemente de factores como edad, estadiaje, LDH, ECOG y sexo incluidos en análisis multivariante.

5.1.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

A continuación, ponemos en contexto el análisis de la supervivencia de acuerdo a los distintos tipos de tratamientos recibidos con los resultados de los diferentes estudios pivotaes.

5.1.2.1. QUIMIOTERAPIA

Los datos de mediana de SG de nuestro estudio respecto al grupo de quimioterapia se fijan en 11,4 meses y van en concordancia con los aportados en los estudios CA 184-024 y CHECKMATE 066, estudios fase III doble ciego aleatorizado en pacientes con melanoma avanzado no tratados previamente, en los cuales se reportan unas medianas de SG en torno a 9,1 y 11,2 meses respectivamente para el grupo de pacientes tratados con Dacarbazina (75,79).

Tabla 50. Tabla comparativa de población a estudio vs estudios pivotaes en grupo QUIMIOTERAPIA.

ESTUDIO	HGUGM-MEL-2006-2017	CA 184-024	CHECKMATE 066
GRUPO QUIMIOTERAPIA			
Mediana SG	11,4 meses	9,2 meses	11,2 meses
Tasa SG (5 años)	3,28%	8%	17%

Sin embargo sí que existen discrepancias en la supervivencia a 5 años en el grupo de pacientes tratados con quimioterapia siendo del 3,28% en nuestra serie institucional; mientras que en los estudios CA 184-024 y CHECKMATE 066 ascienden al 8 % y 17% respectivamente (75,79).

5.1.2.2. PACIENTES CON MELANOMA *BRAF* WILD TYPE

En nuestro estudio se incluyen un total de 67 pacientes *BRAF* Wild Type, los cuales reciben primera línea de tratamiento con inmunoterapia, bien sea con Anti CTLA-4, Anti PD-1 o combinación de ambos fármacos. La elección del tratamiento se basa en el intervalo temporal de diagnóstico, características clínicas de los pacientes y disponibilidad de arsenal terapéutico de cada momento.

Los pacientes tratados con Anti CTLA-4 son el 34,33% del total de los pacientes *BRAF* no mutado de la muestra y presentan una mediana de SG de 14,59 meses, datos superiores a los reportados en el ensayo clínico CA 184-04, en el que se reporta una mediana de SG de 11,4 meses (75).

En cambio la cifra de 14,59 meses de mediana de SG reportada en nuestra muestra es similar a la descrita en el metaanálisis llevado a cabo en 2015 por Shadendorf et al. en el cual se incluyen hasta 1.861 pacientes procedentes de 12 estudios, 10 de ellos prospectivos y 2 retrospectivos; informando de una mediana de SG de 13,5 meses para los 604 pacientes tratados con Ipilimumab en este caso y sin tratamiento oncológico previo, pacientes por tanto comparables con nuestro trabajo (98).

Respecto a tasas de SG al año, dos años y cinco años se exponen en la presente tabla los resultados de manera comparada con los datos bibliográficos disponibles más relevantes. En nuestro presente estudio es llamativo la ausencia de supervivientes a 5

años en pacientes con melanoma *BRAF* wild Type tratados con Anti CTLA-4, justificable dicho hecho por la limitación de escaso tamaño muestral y existencia de pérdida de pacientes dado el amplio periodo de seguimiento.

Tabla 51. Tabla comparativa de población a estudio *BRAF* WILD TYPE vs estudios pivotaes en grupo Anti CTLA-4.

ESTUDIO	HGUGM-MEL-2006-2017	CA 184-04	Metaanálisis Shadendorf
Mediana SG	14,59 meses	11,4 meses	13,5 meses
Tasa SG (1 año)	61,11%	47,3%	NR
Tasa SG (2 año)	33,33%	28,5%	NR
Tasa SG (5 años)	0%	18,2%	20% apróx

En nuestro estudio, reciben tratamiento en primera línea con fármacos Anti PD-1 el 53,73% del total de los pacientes incluidos. Tras el análisis pertinente de SG se fija una mediana de SG de 27,53 meses.

Este dato es inferior al reportado en el ensayo clínico CHECKMATE 066, ensayo clínico fase III en pacientes con melanoma estadio III irresecable o IV previamente no tratado y que entre las opciones de tratamiento presentan al menos una rama con Anti PD-1 en monoterapia; la cual nos sirve para establecer comparaciones con los pacientes incluidos en el presente estudio.

El ensayo clínico CHECKMATE 066 y CHECKMATE 067, informan de una mediana de SG de 37,5 meses y 36,9 meses, cifras superiores a la reportada en nuestro estudio que es aproximadamente de 27 meses; probablemente diferencia que podría estar en relación con la presencia de hasta casi un 15% de pacientes con estadio III en los ensayos clínicos CHECKMATE 066/067 y a las características de nuestro estudio dado que es un trabajo observacional retrospectivo con un tamaño muestral limitado (79,83).

Nuestra mediana de SG en este subgrupo es más cercana a la reportada en el ensayo clínico KEYNOTE 006, que en la rama de Pembrolizumab, fármaco Anti PD-1, reporta mediana de SG de 32,7 meses.

En relación a la tasa de SG al año, dos años y cinco años son absolutamente intercambiables con las informadas en los ensayos pivotaes CHECKMATE 066 y KEYNOTE 006 (80,99).

Tabla 52. Tabla comparativa de población a estudio BRAF WILD TYPE vs estudios pivotaes en grupo Anti PD-1.

ESTUDIO	HGUGM-MEL-2006-2017	CHECKMATE 066	KEYNOTE 006
Mediana SG	27,5 meses	37,5 meses	32,79 meses
Tasa SG (1 año)	72,22%	72,9%	68,4%
Tasa SG (2 año)	55,56%	57,8%	55%
Tasa SG (5 años)	32,83%	39,3%	38,7%

Respecto a los pacientes tratados con combinación de inmunoterapia, Anti CTLA-4+Anti PD-1, tomamos como referencia el ensayo clínico CHECKMATE 067, en el cual se reporta una mediana de supervivencia global de 72,1 meses; no habiéndose alcanzado dicha mediana en nuestro presente estudio.

Las tasas de SG al año, dos años y cinco años de nuestro estudio presentan datos comparables con los reportados en el CHECKMATE 067

Tabla 53. Tabla comparativa de población a estudio BRAF WILD TYPE vs EC CHECKMATE 067.

Estudios	HGUGM-MEL-2006-2017	CHECKMATE 067
Mediana SG	NR	72,1 meses
Tasa SG (1 año)	76,92%	73%
Tasa SG (2 año)	61,54%	64%
Tasa SG (5 años)	53,85%	52%

5.1.2.3. PACIENTES CON MELANOMA BRAF MUTADOS

Centrando nuestra atención en los pacientes *BRAF* mutados, hasta el 14,58% de los pacientes *BRAF* mutados incluidos en nuestro estudio son tratados con inhibidores de BRAF en monoterapia, dado que temporalmente aún no había acceso a la combinación de inhibidores de BRAF e inhibidores de MEK.

Comparativamente nuestros datos en dicha población con una mediana de SG de 11,3 meses, es inferior a los datos reportados en los estudios BREAK-3 y BRIM-3, en los cuales la mediana de SG es de 18,2 meses y 13,6 meses respectivamente. Las tasas de SG al año, dos años y cinco años también son inferiores a las fijadas en el BREAK-3 y BRIM-3 (85,86).

Tabla 54. Tabla comparativa de población a estudio *BRAF* MUTADO vs estudios pivotaes en grupo Terapia Diana en monoterapia.

ESTUDIO	HGUGM-MEL-2006-2017	BRIM-3	BREAK-3
Mediana SG	11,3 meses	13,6 meses	18,2 meses
Tasa SG (1 año)	28,57%	55,7%	NR
Tasa SG (2 año)	14,29%	30,2%	31%
Tasa SG (5 años)	0%	NR%	24%

Un 47,92% del total de los pacientes *BRAF* mutados de nuestra muestra son tratados con combinación de terapia diana con inhibidores de BRAF e inhibidores de MEK.

Los pacientes de nuestro estudio tratados con combinación de inhibidores de BRAF e inhibidores de MEK, presentan una mediana de SG de 28,39 meses dato superior a los 22 meses y a los 25,9 meses fijados en el estudio coBRIM y COMBI-D+V respectivamente; aunque inferiores a la última actualización del ensayo clínico COLUMBUS que reporta 33,6 meses de mediana de SG. En relación con las tasas de SG de nuestro estudio son similares a los dos años e inferiores a los cinco años a las reportadas en los estudios coBRIM, COMBI-D+V y COLUMBUS (87,100,101).

Tabla 55. Tabla comparativa de población a estudio *BRAF* MUTADO vs estudios pivotaes en grupo TERAPIA DIANA DUAL.

ESTUDIO	HGUGM-MEL- 2006-2017	coBRIM	COMBI-D+ COMBI-V	COLUMBUS
Mediana SG	28,39 meses	22 meses	25,9 meses	33,6 meses
Tasa SG (1 año)	91,30%	74%	72%	75%
Tasa SG (2 año)	52,17%	48%	51%	57%
Tasa SG (5 años)	17,39%	31%	34%	35%

El restante 37,5% de pacientes *BRAF* mutados de nuestro trabajo son tratados con Anti CTLA-4, Anti PD-1 o combinación de ambos.

En nuestro estudio los pacientes tratados con Anti PD-1 reportan una mediana de SG de 35,78 meses, similar a los 36,9 meses informados en el mismo subgrupo en la última actualización del CHECKMATE 067. Fijando nuestra atención en la tasa de SG a 5 años de nuestro estudio es llamativamente inferior frente a los 56% marcados en el CHECKMATE 067; hecho explicable por un escaso número de pacientes incluidos en este subgrupo de pacientes además de pérdida de seguimiento de algunos de ellos (83).

En cambio, nuestros pacientes *BRAF* mutados tratados con Anti CTLA-4 claramente presentan una mediana de SG muy por debajo de la esperable en este subgrupo de pacientes, dado que se fija en torno a 8 meses cifra muy lejana a los 19,9 meses reportados en el mismo subgrupo en la última actualización del CHECKMATE 067. Por otro lado, la tasa de SG a cinco años en los pacientes *BRAF* mutados tratados con Anti CTLA en el CHECKMATE 067 es del 30% siendo del 20% en nuestro presente estudio (83).

Tabla 56. Tasa SG 5 años pacientes melanoma *BRAF* mutado.

TASA SG 5 AÑOS PACIENTES MELANOMA <i>BRAF</i> MUTADO		
	Anti CTLA-4	Anti PD-1
HGUGM-MEL-2006-2017	20%	0%
CHECKMATE-067	30%	56%

Si centramos nuestro objetivo en población *BRAF* mutada tratada con doble combinación de inmunoterapia con Anti CTLA-4 y Anti PD-1, es destacable el estudio CHECKMATE 067 que incluye población *BRAF* mutada dado que en los criterios de inclusión se especifica la independencia de estado mutacional de *BRAF* (83).

En nuestro trabajo en pacientes *BRAF* mutados tratados con combinación de inmunoterapia con Anti CTLA-4 y Anti PD-1 no se alcanza mediana de SG mientras que se reportan 72,1 meses en el estudio CHECKMATE 067. Respecto a tasa de SG a los cinco años en pacientes *BRAF* mutados tratados con combinación de inmunoterapia con Anti CTLA-4 y Anti PD-1 es del 66,67% en nuestro estudio y del 60% en el ensayo clínico CHECKMATE 067; cifras por tanto muy similares y que traducen los excelentes datos proporcionados por la dicha combinación en este grupo poblacional (83).

En el estudio DREAMseq, se reportan datos de tasa de SG a los dos años en pacientes *BRAF* mutados tratados en primera línea con combinación de inmunoterapia con Nivolumab + Ipilimumab en comparación con Dabrafenib + Trametinib, recibiendo el tratamiento contrario a la progresión (102).

En el presente cuadro se resumen las tasas de SG a los dos años de nuestro estudio de manera comparativa con el estudio CHECKMATE 067 y DREAMseq; cuyos resultados resultan algo inferiores a los reportados por nuestra población *BRAF* mutada analizada en el presente trabajo (83,102).

Tabla 57. Tabla comparativa de población a estudio BRAF MUTADO vs estudios pivotal en grupo INMUNOTERAPIA EN COMBINACIÓN.

ESTUDIO	HGUGM-MEL-2006-2017	CHECKMATE 067	DREAMseq
Tasa SG (2 años)	83,33%	64%	71,8%

5.1.2.4. ANALISIS EN POBLACIÓN GLOBAL SEGÚN ESTADIAJE Y LDH

Se analizaron también la tasa de SG al año, dos años y cinco años además de mediana de SG en función de:

- Las cifras de LDH, fijándose tres categorías de LDH (normal, elevación menor de dos veces el límite superior de la normalidad y elevación igual o mayor de dos veces el límite superior de la normalidad).
- Estadiaje.

-Según LDH

Es ampliamente conocido que el valor de lactato deshidrogenasa (LDH) se relaciona con el pronóstico de los pacientes diagnosticados de melanoma metastásico, incluso incluyéndose como variable relevante en la determinación del estadiaje de dichos pacientes en la 8th clasificación de la AJCC (37).

Dicho lo anterior, en nuestro trabajo hemos querido dar relevancia a este factor, estableciendo la supervivencia de los pacientes en base al tratamiento recibido y al valor de LDH al diagnóstico, para lo cual establecemos tres estratos diferenciales respecto al valor de LDH (normal, <2 límite superior de la normalidad, ≥ 2 límite superior de la normalidad).

En los tres estratos de LDH, se compara la SG según el tratamiento recibido: quimioterapia, tratamiento paliativo y tratamientos innovadores (terapia dirigida y/o inmunoterapia).

Se mantiene nuestra hipótesis de que los pacientes tratados con tratamientos innovadores (terapia dirigida y/o inmunoterapia) presentan un aumento de SG respecto o en comparación con los pacientes que reciben quimioterapia o terapia paliativa sintomática, siendo así en todos los estratos establecidos de LDH de manera estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

Además, somos capaces de demostrar que las terapias innovadoras proporcionan este aumento de SG independientemente de otras variables incluidas en el análisis multivariante como edad, sexo, estadiaje y ECOG en los pacientes con LDH elevada.

En el subgrupo de pacientes con LDH normal de nuestra muestra no podemos concluir que el aumento de SG en los pacientes tratados con tratamientos innovadores frente a quimioterapia sea exclusivamente por el tratamiento recibido si tenemos en cuenta el análisis multivariante HR de 0,75 [IC 95%: 0,38-1,49; p : 0,41]. Este hecho puede estar en relación con la característica retrospectiva de nuestro estudio y su limitación en cuanto a tamaño muestral.

Por otro lado, vemos una concordancia entre reducción de mediana de SG en relación con el aumento de LDH, independientemente del tratamiento proporcionado al paciente.

Estos resultados van en concordancia con los aportados por la literatura que analizamos de forma exhaustiva a continuación.

En el análisis por subgrupos del ensayo clínico CHECKMATE 066 se objetiva una clara reducción de SG en los pacientes que presentan LDH elevada, de tal manera que la tasa de SG a 5 años en los pacientes con LDH normal es del 48% viéndose reducida al 27% en los pacientes con nivel de LDH por encima del límite alto de la normalidad. Respecto a la mediana de SG, los pacientes tratados con Nivolumab y con cifras de LDH normal, presentan una mediana de SG de 53,4 meses [IC 95%: 37,6 meses-NR] mientras que los pacientes con elevación de LDH la mediana de SG se ve reducida a 12,8 meses [IC 95%: 8,4 meses-25,5 meses] (80).

En el ensayo clínico KEYNOTE 006, se analiza el impacto de la elevación de LDH en la SG de los pacientes con melanoma avanzado que reciben tratamiento con Ipilimumab o Pembrolizumab respectivamente. En ambas ramas de tratamiento la elevación de LDH supone una disminución en mediana de SG. Tanto en el grupo de Pembrolizumab como en los pacientes tratados con Ipilimumab, los pacientes con LDH normal no alcanzan la

mediana de SG siendo de 14,7 meses y 6.2 meses respectivamente en los pacientes con LDH elevada (99).

El ensayo clínico CHECKMATE 067 también pone de manifiesto que los pacientes con LDH elevada presentan peores datos de SG. En este ensayo clínico se reporta en pacientes con LDH normal una tasa de SG a 5 años de 60%, 53% y 34% de forma respectiva en la rama de Nivolumab+Ipilimumab, Nivolumab en monoterapia e Ipilimumab. En pacientes con LDH elevada esta tasa de SG a 5 años se ve reducida de forma sustancial siendo del 38%, 28% y 15% en la rama de combinación, en la monoterapia con Nivolumab e Ipilimumab respectivamente (83).

La relación pronóstica de LDH se objetiva igualmente en los ensayos clínicos pivotaes de los pacientes *BRAF* mutados tratados con terapia diana. En el análisis conjunto de COMBI d+v, la tasa de SG a los 5 años cae de manera sustancial del 43% en pacientes con LDH normal al 16% en pacientes con LDH elevada (100).

Igualmente, en el ensayo clínico COLUMBUS se objetiva una reducción de mediana de SG de 51,7 meses en pacientes con LDH normal frente a 11,4 meses en los pacientes con LDH elevada que reciben tratamiento con la combinación de Encorafenib+ Binimetinib. La tasa de SG a 5 años es del 45,1% en pacientes con LDH normal y del 9,1% en los pacientes con LDH por encima de la normalidad (87).

Como hemos reflejado en los párrafos anteriores la LDH es un parámetro más que estudiado a nivel pronóstico y es tomado en cuenta de forma más que notable en todos los ensayos pivotaes que sustentan la aprobación de los fármacos actuales.

-Según estadiaje

La última clasificación TNM en melanoma, correspondiente con la 8th clasificación de la AJCC propone una subdivisión en relación con el estadio IV dado que los pacientes en base a la localización de la afectación metastásica y el valor de LDH ven afectada su supervivencia (37).

La relación de la SG con el estadiaje es ampliamente estudiada tanto en pacientes *BRAF* mutados como wild Type, ejemplo de ello son algunos de los datos que desgranaremos a continuación.

En el ensayo clínico CHECKMATE 067 se reporta un subanálisis interesante aportando información respecto a la relación de SG con presencia o ausencia de metástasis hepáticas en pacientes tratados con Anti PD-1 +/- Anti CTLA-4.

En pacientes con melanoma avanzado que reciben tratamiento con Nivolumab+ Ipilimumab y presentan metástasis hepáticas la mediana de SG es de 39,1 meses no siendo alcanzada en pacientes libres de afectación hepática. Respecto a la tasa de SG a 5 años es del 57% en pacientes con afectación metastásica hepática reduciéndose al 46% en pacientes sin dicha afectación. Igualmente esta reducción de SG en relación con metástasis hepáticas se mantiene en la rama de Nivolumab e Ipilimumab en monoterapia (83).

En los pacientes con *BRAF* mutado también se ha objetivado la importancia del estadiaje en relación con la SG. En el estudio que combina los ensayos clínicos COMBI-d + COMBI-V; se informan datos de empeoramiento en SG en relación con el estadiaje de los pacientes, de tal manera que se comparan los pacientes con estadio IVM1A/IVM1B versus IVM1C reportándose HR: 0,76 [IC 95%: 0,58-1,00; p: 0,05] (100).

Ante lo planteado previamente nuestro trabajo evalúa el comportamiento de SG en base al tratamiento recibido en los diferentes subgrupos metastásicos de melanoma.

Con dicho objetivo establecemos 4 subgrupos de pacientes en función la localización de la afectación metastásica (M1A, B, C y D) sin subdividir por cifra de LDH con el fin de no disgregar la muestra de manera excesiva y sabiendo que la importancia de la elevación de LDH la hemos analizado de manera particular.

En nuestra muestra existe mejoría estadísticamente significativa de mediana de SG con terapia innovadora (Terapia dirigida/ Inmunoterapia) en comparación con tratamiento tradicional en todos los subgrupos de estadiaje. Con los datos obtenidos en este análisis de SG por estadiaje y teniendo en cuenta el análisis multivariante que incluye edad, sexo, LDH y ECOG, no somos capaces de demostrar en el estadiaje IVB y IVC que este aumento de SG en el grupo de pacientes tratados con terapias innovadoras sea debido únicamente al tratamiento recibido. Este hecho puede ser explicable en el contexto de un estudio retrospectivo y con tamaño muestral limitado.

5.1.3. COMPARATIVA DATOS DE VIDA REAL

Nuestro estudio es un trabajo llevado a cabo con datos en vida real por lo que entendemos que es probable que los resultados pueden ser inferiores a los reportados en los ensayos clínicos que han servido como base para la aprobación del actual arsenal terapéutico para el tratamiento del melanoma metastásico.

Dado lo anterior adquiere relevancia los estudios de vida real, que de una forma más fehaciente nos aproxima a la realidad en práctica clínica.

A continuación, estableceremos una comparativa con estudios en vida real internacionales, europeos y españoles con el fin de situar nuestros resultados en dicho contexto.

-Internacional:

Nuestro estudio en cuanto a diseño y objetivos es similar a un estudio llevado en práctica clínica real en Canadá (93).

En dicha base canadiense, se lleva a cabo un estudio retrospectivo en el cual se incluyen 402 pacientes con diagnóstico de melanoma estadio III irresecable y estadio IV tratados entre 2007 y 2020, pertenecientes al Registro de cáncer de Alberta. La población fue dividida de forma temporal según la disponibilidad de los fármacos en dicho país en relación con inmunoterapia y terapia dirigida.

Los intervalos temporales canadienses no son comparables de forma exacta con la subdivisión establecida en nuestro estudio por cada grupo de tratamiento, de ahí que los resultados plasmados en los siguientes cuadros no sean similares, pero se objetiva de forma coincidente con nuestro trabajo una mejora de SG con la incorporación de las nuevas terapias.

Tabla 49. Tabla comparativa de población *BRAF* WILD TYPE a estudio vs estudios RWD INTERNACIONALES.

Estudio/Mediana supervivencia global	Registro cáncer Alberta (<i>BRAF</i> WILD TYPE)	HGUGM-MEL-2006-2017 (<i>BRAF</i> WILD TYPE)
Antes 2013/Anti CTLA-4	11,7 meses	14,59 meses
2013-2016/Anti PD-1	15,9 meses	27,53 meses
Después 2016/Anti CTLA-4+ Anti PD-1	33,6 meses	NR

Tabla 59. Tabla comparativa de población *BRAF* WILD MUTADO a estudio vs estudios RWD INTERNACIONALES.

Estudio/Mediana supervivencia global	Registro cáncer Alberta (<i>BRAF</i> WILD TYPE)	HGUGM-MEL-2006-2017 (<i>BRAF</i> WILD TYPE)
Inh <i>BRAF</i> monoterapia	13,7 meses	11,31 meses
Inh <i>BRAF</i> + Inh MEK	28,1 meses	28,39 meses
Anti CTLA-4+ Anti PD-1	NR	NR

-Europa:

Eumelareg trata de agrupar datos de vida real provenientes de distintos países europeos. En dicho contexto destaca un estudio llevado a cabo con terapia Anti PD-1 con melanoma irsecable o metastásico, mayoritariamente *BRAF* Wild Type y en primera línea de tratamiento (94).

Tabla 60. Tabla comparativa de población *BRAF* WILD TYPE a estudio tratada con Anti PD-1 vs estudios RWD EUROPEOS.

Estudio/Mediana supervivencia global	Eumelareg (<i>BRAF</i> WILD TYPE)	HGUGM-MEL-2006-2017 (<i>BRAF</i> WILD TYPE)
Anti PD-1	58,2 meses	27,53 meses

Tabla 61. Tabla comparativa de población *BRAF* WILD MUTADO a estudio tratada con Anti PD-1 vs estudios RWD EUROPEOS.

Estudio/Mediana supervivencia global	Eumelareg (<i>BRAF</i> MUTADO)	HGUGM-MEL-2006-2017 (<i>BRAF</i> MUTADO)
Anti PD-1	60,6 meses	35 meses

Objetivamos una amplia diferencia de mediana de SG entre los datos de Eumelareg y nuestra muestra, quizás en relación con que ambos estudios son retrospectivos e incluso en el estudio europeo se exponen importantes limitaciones a pesar del intento de control de sesgos por parte de sus autores ante los desequilibrios de las características de su población de estudio.

Otro estudio relevante llevado a cabo en el seno de la iniciativa de Eumelareg es un estudio publicado en 2022, realizado en población con melanoma metastásico *BRAF* mutado, estableciendo mediana de SG en pacientes tratados con terapia diana dual e inmunoterapia (en monoterapia/ en combinación) (95).

Tabla 62. Tabla comparativa de población *BRAF* WILD MUTADA a estudio con Terapia Diana Dual vs estudios RWD EUROPEOS.

Estudio/Mediana supervivencia global	Eumelareg (<i>BRAF</i> mutado)	HGUGM-MEL-2006-2017 (<i>BRAF</i> mutado)
Terapia diana Dual	16,9 meses	28,39 meses

No podemos comparar los resultados en los pacientes tratados con inmunoterapia dado que en el estudio de Eumelareg se aportan los datos de forma conjunta de inmunoterapia en monoterapia y en combinación y en nuestro estudio dichos datos se aportan por separado.

-España

En este campo, es interesante destacar los estudios en vida real llevados a cabo por el Grupo Español Multidisciplinar de Melanoma (GEM).

Comparamos nuestros datos con el estudio comunicado en ESMO 2021 en pacientes con diagnóstico de melanoma avanzado desde agosto 2018 hasta octubre 2019, tratados con inmunoterapia o terapia diana.

Tabla 63 . Tabla comparativa de población *BRAF* WILD TYPE a estudio tratada con INMUNOTERAPIA vs estudios RWD ESPAÑOLES.

Estudio/Mediana supervivencia global	GEM(<i>BRAF</i> WILD TYPE)	HGUGM-MEL-2006-2017 (<i>BRAF</i> WILD TYPE)
Anti PD-1	NR	27,53 meses
Anti CTLA-4+ Anti PD-1	22,8 meses	NR

En nuestro estudio no se alcanza mediana de SG en los pacientes tratados con Anti CTLA-4+ Anti PD-1 mientras que el estudio planteado por el Grupo Español Multidisciplinar de Melanoma (GEM) se sitúa en 22,8 meses. Por el contrario, en pacientes tratados con Anti PD-1 en monoterapia nuestra población reporta una mediana de SG de 27,53 meses no siendo alcanzada en el estudio del GEM.

En población *BRAF* mutada, comparamos los resultados en el siguiente cuadro, siendo superior los datos proporcionados en nuestro estudio que los del GEM para pacientes tratados con terapia diana dual.

Tabla 64. Tabla comparativa de población *BRAF* WILD MUTADA a estudio con Terapia Diana Dual vs estudios RWD ESPAÑOLES.

Estudio/Mediana supervivencia global	GEM (<i>BRAF</i> mutado)	HGUGM-MEL-2006-2017 (<i>BRAF</i> mutado)
Terapia diana Dual	18,5 meses	28,39 meses

5.1.4. OBJETIVO EXPLORATORIO

En la actualidad y como hemos reseñado en el apartado de factores pronósticos en melanoma, se han realizado varios estudios en los que se establece relación pronóstica del Índice N/L.

En nuestro trabajo se subdivide la población total en función del Índice N/L, y se realiza un estudio de SG en relación a éste, fijando el valor de ≤ 5 o > 5 , como punto de cohorte dado que es el utilizado de forma mayoritaria en los estudios realizados hasta el momento.

Se concluye que en población total del estudio el Índice $N/L > 5$ es un factor pronóstico independiente con (HR): 2,13 [IC 95%: 1,46-3,11; $p < 0,0001$].

El aumento de SG en los pacientes que reciben tratamiento con terapia innovadora (inmunoterapia/t.dirigida) frente a quimioterapia se mantiene independientemente de Índice N/L y teniendo en cuenta el análisis multivariante.

En nuestro presente estudio no somos capaces de demostrar que el Índice N/L sea un factor pronóstico independiente en pacientes tratados con inmunoterapia o terapia dirigida.

Tabla 505. Tabla comparativa estudios Índice N/L con población a estudio.

Estudio	Resultados mediana SG
Capone (2018)	INL<5: 16 meses; INL>5: 2,9 meses
Barlett et al (2020)	INL<5: NR; INL>5: 5,3 meses
HGUGM-MEL-2006-2017	INL<5: 28 meses; INL>5: 10 meses

5.2. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La limitación principal del estudio es la característica de estudio retrospectivo, con riesgo de pérdida de número de pacientes no pudiendo ser analizados y por tanto no pudiendo ser incluidos en dicho estudio.

La recogida de datos se realiza teniendo en cuenta las historias clínicas, nuestros primeros pacientes presentan diagnóstico de melanoma avanzado en 2006, no habiendo una informatización de la historia clínica como la entendemos actualmente y que dificulta el conocimiento de algunos datos.

Por otro lado, se establece un periodo de seguimiento prolongado con posibilidad de pérdida de pacientes.

Por último, nuestro estudio se centra en analizar el impacto que las nuevas terapias sistémicas en primera línea han supuesto en la supervivencia de pacientes con melanoma, ya que estas son las que representan un mayor número de ensayos clínicos aleatorizados y por tanto mayor evidencia en la enfermedad avanzada. Sin embargo, en un entorno claramente multidisciplinar, los avances paralelos que hayan ido sucediendo en las técnicas diagnósticas, quirúrgicas y radioterápicas, así como en el tratamiento de soporte, pudieran tener también su influencia en la supervivencia de los pacientes. No obstante, la naturaleza retrospectiva de este estudio hace muy difícil evaluar este potencial impacto de los tratamientos no sistémicos, pudiendo su análisis ser objeto de estudios futuros.

6. CONCLUSIONES

1. Los pacientes con melanoma metastásico han visto aumentada de manera estadísticamente significativa su supervivencia global con la incorporación de terapias innovadoras como inmunoterapia y terapia dirigida en comparación con quimioterapia o tratamiento paliativo sintomático. Este aumento se traduce en una mayor mediana de supervivencia global y además en un porcentaje elevado de largos supervivientes.
2. Este aumento de supervivencia global se mantiene de forma estadísticamente significativa en todos los estadios determinados en la 8th clasificación de estadificación en melanoma de la AJCC, no pudiendo concluir en el estadio IVB y IVC que ese aumento de supervivencia global únicamente se deba a la incorporación de nuevas terapias.
3. Los pacientes con melanoma avanzado han aumentado supervivencia global con la incorporación de nuevas terapias independientemente del valor de LDH, aunque el beneficio logrado disminuye en función del aumento de dicho parámetro, precisando estudios adicionales al respecto. En el grupo de pacientes con LDH normal no podemos concluir que el aumento de supervivencia global en los pacientes tratados con terapias innovadoras se deba de manera exclusiva a la incorporación de estos tratamientos.
4. Los resultados en supervivencia global que ofrecen los distintos tratamientos innovadores recibidos por los pacientes, tanto en subgrupo *BRAF* nativo como mutado, y tanto para inmunoterapia como para terapia dirigida, son equiparables a los observados en los distintos ensayos pivotaes publicados hasta la fecha, así como en otros estudios de vida real.

5. Los pacientes con melanoma metastásico de nuestra muestra con Índice Neutrofilo/ Linfocito ≤ 5 tienen de manera estadísticamente significativa mejor supervivencia global en comparación con los pacientes con Índice Neutrofilo/ Linfocito > 5 . Dicha significación estadística se mantiene en el análisis de supervivencia global en función de los tratamientos empleados, siendo mayor en los pacientes tratados con terapias innovadoras frente a quimioterapia y teniendo en cuenta el análisis multivariante. Podemos concluir que el Índice N/L es un factor pronóstico independiente en población global del estudio. Sin embargo no somos capaces de demostrar este hecho en pacientes únicamente tratados con inmunoterapia y terapia diana.

BIBLIOGRAFIA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* enero de 2020;70(1):7-30.
2. SEOM. Las cifras del cáncer en España 2022.
3. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer.* enero de 2005;41(1):28-44.
4. Márquez-Rodas I, Martín González M, Nagore E, Gómez-Fernández C, Avilés-Izquierdo JA, Maldonado-Seral C, et al. Frequency and Characteristics of Familial Melanoma in Spain: The FAM-GEM-1 Study. Slominski AT, editor. *PLOS ONE.* 13 de abril de 2015;10(4):e0124239.
5. Begg CB, Orlow I, Hummer AJ, Armstrong BK, Kricker A, Marrett LD, et al. Lifetime Risk of Melanoma in CDKN2A Mutation Carriers in a Population-Based Sample. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 19 de octubre de 2005;97(20):1507-15.
6. Bishop DT. Geographical Variation in the Penetrance of CDKN2A Mutations for Melanoma. *CancerSpectrum Knowl Environ.* 19 de junio de 2002;94(12):894-903.
7. Berwick M, MacArthur J, Orlow I, Kanetsky P, Begg CB, Luo L, et al. *MITF* E318K's effect on melanoma risk independent of, but modified by, other risk factors. *Pigment Cell Melanoma Res.* mayo de 2014;27(3):485-8.
8. Leachman SA, Lucero OM, Sampson JE, Cassidy P, Bruno W, Queirolo P, et al. Identification, genetic testing, and management of hereditary melanoma. *Cancer Metastasis Rev.* marzo de 2017;36(1):77-90.
9. Bataille V, Bishop J, Sasieni P, Swerdlow A, Pinney E, Griffiths K, et al. Risk of cutaneous melanoma in relation to the numbers, types and sites of naevi: a case-control study. *Br J Cancer.* junio de 1996;73(12):1605-11.
10. Olsen CM, Carroll HJ, Whiteman DC. Estimating the Attributable Fraction for Cancer: A Meta-analysis of Nevi and Melanoma. *Cancer Prev Res (Phila Pa).* febrero de 2010;3(2):233-45.
11. Caini S, Gandini S, Sera F, Raimondi S, Fagnoli MC, Boniol M, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma according to anatomical site and clinico-pathological variant. *Eur J Cancer.* noviembre de 2009;45(17):3054-63.
12. Tannous ZS, Mihm MC, Sober AJ, Duncan LM. Congenital melanocytic nevi: Clinical and histopathologic features, risk of melanoma, and clinical management. *J Am Acad Dermatol.* febrero de 2005;52(2):197-203.
13. Kinsler VA, Birley J, Atherton DJ. Great Ormond Street Hospital for Children Registry for Congenital Melanocytic Naevi: prospective study 1988-2007. Part 1-epidemiology, phenotype and outcomes. *Br J Dermatol.* enero de 2009;160(1):143-50.
14. Vourc'h-Jourdain M, Martin L, Barbarot S. Large congenital melanocytic nevi: Therapeutic management and melanoma risk. *J Am Acad Dermatol.* marzo de 2013;68(3):493-498.e14.
15. Gassenmaier M, Stec T, Keim U, Leiter U, Eigentler TK, Metzler G, et al. Incidence and characteristics of thick second primary melanomas: a study of the German Central Malignant Melanoma Registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* enero de 2019;33(1):63-70.
16. Kahn HS. Increased Cancer Mortality Following a History of Nonmelanoma Skin Cancer. *JAMA.* 9 de septiembre de 1998;280(10):910.

17. Elwood JM, Jopson J. Melanoma and sun exposure: An overview of published studies. *Int J Cancer*. 9 de octubre de 1997;73(2):198-203.
18. Premi S, Wallisch S, Mano CM, Weiner AB, Bacchiocchi A, Wakamatsu K, et al. Chemiexcitation of melanin derivatives induces DNA photoproducts long after UV exposure. *Science*. 20 de febrero de 2015;347(6224):842-7.
19. Kubica AW, Brewer JD. Melanoma in Immunosuppressed Patients. *Mayo Clin Proc*. octubre de 2012;87(10):991-1003.
20. Kim EK, Choi EJ. Pathological roles of MAPK signaling pathways in human diseases. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis*. abril de 2010;1802(4):396-405.
21. Pollock PM, Harper UL, Hansen KS, Yudt LM, Stark M, Robbins CM, et al. High frequency of BRAF mutations in nevi. *Nat Genet*. enero de 2003;33(1):19-20.
22. Poynter JN, Elder JT, Fullen DR, Nair RP, Soengas MS, Johnson TM, et al. BRAF and NRAS mutations in melanoma and melanocytic nevi. *Melanoma Res*. agosto de 2006;16(4):267-73.
23. Lin J, Goto Y, Murata H, Sakaizawa K, Uchiyama A, Saida T, et al. Polyclonality of BRAF mutations in primary melanoma and the selection of mutant alleles during progression. *Br J Cancer*. febrero de 2011;104(3):464-8.
24. Smalley KSM, Lioni M, Palma MD, Xiao M, Desai B, Egyhazi S, et al. Increased cyclin D1 expression can mediate BRAF inhibitor resistance in BRAF V600E-mutated melanomas. *Mol Cancer Ther*. 1 de septiembre de 2008;7(9):2876-83.
25. Johannessen CM, Boehm JS, Kim SY, Thomas SR, Wardwell L, Johnson LA, et al. COT drives resistance to RAF inhibition through MAP kinase pathway reactivation. *Nature*. diciembre de 2010;468(7326):968-72.
26. Poulidakos PI, Persaud Y, Janakiraman M, Kong X, Ng C, Moriceau G, et al. RAF inhibitor resistance is mediated by dimerization of aberrantly spliced BRAF(V600E). *Nature*. 15 de diciembre de 2011;480(7377):387-90.
27. Villanueva J, Vultur A, Lee JT, Somasundaram R, Fukunaga-Kalabis M, Cipolla AK, et al. Acquired Resistance to BRAF Inhibitors Mediated by a RAF Kinase Switch in Melanoma Can Be Overcome by Cotargeting MEK and IGF-1R/PI3K. *Cancer Cell*. diciembre de 2010;18(6):683-95.
28. Haq R, Shoag J, Andreu-Perez P, Yokoyama S, Edelman H, Rowe GC, et al. Oncogenic BRAF Regulates Oxidative Metabolism via PGC1 α and MITF. *Cancer Cell*. marzo de 2013;23(3):302-15.
29. Avilés-Izquierdo JA, Molina-Lopez I, Rodriguez-Lomba E, Marquez-Rodas I, Suarez-Fernandez R, Lazaro-Ochaita P. Who detects melanoma? Impact of detection patterns on characteristics and prognosis of patients with melanoma. *J Am Acad Dermatol*. Noviembre;(75):967-74.
30. Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW. Early Detection of Malignant Melanoma: The Role of Physician Examination and Self-Examination of the Skin. *CA Cancer J Clin*. 1 de mayo de 1985;35(3):130-51.
31. Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS, Friedman RJ, McCarthy WH, Osman I, et al. Early Diagnosis of Cutaneous Melanoma: Revisiting the ABCD Criteria. *JAMA*. 8 de diciembre de 2004;292(22):2771.
32. Walter FM, Prevost AT, Vasconcelos J, Hall PN, Burrows NP, Morris HC, et al. Using the 7-point checklist as a diagnostic aid for pigmented skin lesions in general practice: a diagnostic validation study. *Br J Gen Pract*. mayo de 2013;63(610):e345-53.
33. 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*. junio de 2008;159(6):1154-61.

34. Dinnes J, Deeks JJ, Chuchu N, Ferrante di Ruffano L, Matin RN, Thomson DR, et al. Dermoscopy, with and without visual inspection, for diagnosing melanoma in adults. *Cochrane Skin Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 4 de diciembre de 2018 [citado 16 de mayo de 2022];2018(12). Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011902.pub2>
35. Tannous Z, Lerner L, Duncan L, Mihmjr M, Flotte T. Progression to invasive melanoma from malignant melanoma in situ, lentigo maligna type. *Hum Pathol.* junio de 2000;31(6):705-8.
36. Clark WH, From L, NO. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res.* 29 de marzo de 1969;(3):705-27.
37. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual: Melanoma Staging: AJCC 8th Edition. *CA Cancer J Clin.* noviembre de 2017;67(6):472-92.
38. Majem M, Manzano JL, Marquez-Rodas I, Mujika K, Muñoz-Couselo E, Pérez-Ruiz E, et al. SEOM clinical guideline for the management of cutaneous melanoma (2020). *Clin Transl Oncol.* mayo de 2021;23(5):948-60.
39. Michielin O, Van Akkooi A, Lorigan P, Ascierto PA, Dummer R, Robert C, et al. ESMO consensus conference recommendations on the management of locoregional melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol.* noviembre de 2020;31(11):1449-61.
40. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, et al. Final Trial Report of Sentinel-Node Biopsy versus Nodal Observation in Melanoma. *N Engl J Med.* 13 de febrero de 2014;370(7):599-609.
41. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med.* 8 de junio de 2017;376(23):2211-22.
42. Avilés-Izquierdo JA, Nieto-Benito LM, Lázaro-Ochaita P, Escat-Cortés JL, Marquez-Rodas I, Mercader-Cidoncha E. Prognostic significance of sentinel node biopsy status in cutaneous melanoma: a 21-years prospective study from a single institution. *Clin Transl Oncol.* septiembre de 2020;22(9):1611-8.
43. Avilés-Izquierdo JA, Mercader-Cidoncha E, Escat-Cortés JL, Marquez-Rodas I. When is it worth performing lymphadenectomy in patients with melanoma micrometastases? A 20-year experience retrospective analysis. *Cir Cir.* 2021;89(4):457-60.
44. Balch CM, Soong S jaw, Gershenwald JE, Thompson JF, Coit DG, Atkins MB, et al. Age as a Prognostic Factor in Patients with Localized Melanoma and Regional Metastases. *Ann Surg Oncol.* noviembre de 2013;20(12):3961-8.
45. Callender GG, Egger ME, Burton AL, Scoggins CR, Ross MI, Stromberg AJ, et al. Prognostic implications of anatomic location of primary cutaneous melanoma of 1 mm or thicker. *Am J Surg.* diciembre de 2011;202(6):659-65.
46. Joosse A, Collette S, Suci S, Nijsten T, Lejeune F, Kleeberg UR, et al. Superior Outcome of Women With Stage I/II Cutaneous Melanoma: Pooled Analysis of Four European Organisation for Research and Treatment of Cancer Phase III Trials. *J Clin Oncol.* 20 de junio de 2012;30(18):2240-7.
47. Joosse A, Collette S, Suci S, Nijsten T, Patel PM, Keilholz U, et al. Sex Is an Independent Prognostic Indicator for Survival and Relapse/Progression-Free Survival in Metastasized Stage III to IV Melanoma: A Pooled Analysis of Five European Organisation for Research and Treatment of Cancer Randomized Controlled Trials. *J Clin Oncol.* 20 de junio de 2013;31(18):2337-46.
48. Cohen JT, Miner TJ, Vezeridis MP. Is the neutrophil-to-lymphocyte ratio a useful prognostic indicator in melanoma patients? *Melanoma Manag.* septiembre de 2020;7(3):MMT47.

49. Capone M, Giannarelli D, Mallardo D, Madonna G, Festino L, Grimaldi AM, et al. Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and derived NLR could predict overall survival in patients with advanced melanoma treated with nivolumab. *J Immunother Cancer*. diciembre de 2018;6(1):74.
50. Bartlett EK, Flynn JR, Panageas KS, Ferraro RA, Sta.Cruz JM, Postow MA, et al. High neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is associated with treatment failure and death in patients who have melanoma treated with PD-1 inhibitor monotherapy. *Cancer*. enero de 2020;126(1):76-85.
51. Li Y, Meng Y, Sun H, Ye L, Zeng F, Chen X, et al. The Prognostic Significance of Baseline Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Melanoma Patients Receiving Immunotherapy. *J Immunother*. enero de 2022;45(1):43-50.
52. Zaragoza J, Caille A, Beneton N, Bens G, Christiann F, Maillard H, et al. High neutrophil to lymphocyte ratio measured before starting ipilimumab treatment is associated with reduced overall survival in patients with melanoma. *Br J Dermatol*. enero de 2016;174(1):146-51.
53. Serrone L. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res*. 2000 Mar;19(1):21-34. *J Exp Clin Cancer Res*. marzo de 2019;1:21-34.
54. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S, et al. Randomized Phase III Study of Temozolomide Versus Dacarbazine in the Treatment of Patients With Advanced Metastatic Malignant Melanoma. *J Clin Oncol*. 1 de enero de 2000;18(1):158-158.
55. Patel PM, Suci S, Mortier L, Kruit WH, Robert C, Schadendorf D, et al. Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: Final results of a randomised phase III study (EORTC 18032). *Eur J Cancer*. julio de 2011;47(10):1476-83.
56. 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*. 15 de marzo de 2004;22(6):1118-25.
57. Hersh EM, O'Day SJ, Ribas A, Samlowski WE, Gordon MS, Shechter DE, et al. A phase 2 clinical trial of nab-paclitaxel in previously treated and chemotherapy-naïve patients with metastatic melanoma. *Cancer*. 2009;NA-NA.
58. Hersh EM, Del Vecchio M, Brown MP, Kefford R, Loquai C, Testori A, et al. A randomized, controlled phase III trial of nab-Paclitaxel versus dacarbazine in chemotherapy-naïve patients with metastatic melanoma. *Ann Oncol*. noviembre de 2015;26(11):2267-74.
59. Bajetta E, Di Leo A, Zampino MG, Sertoli MR, Comella G, Barduagni M, et al. Multicenter randomized trial of dacarbazine alone or in combination with two different doses and schedules of interferon alfa-2a in the treatment of advanced melanoma. *J Clin Oncol*. abril de 1994;12(4):806-11.
60. Falkson CI, Ibrahim J, Kirkwood JM, Coates AS, Atkins MB, Blum RH. Phase III trial of dacarbazine versus dacarbazine with interferon alpha-2b versus dacarbazine with tamoxifen versus dacarbazine with interferon alpha-2b and tamoxifen in patients with metastatic malignant melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol*. mayo de 1998;16(5):1743-51.
61. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, Saxman S, Destro AN, Panageas KS, et al. Phase III Multicenter Randomized Trial of the Dartmouth Regimen Versus Dacarbazine in Patients With Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol*. septiembre de 1999;17(9):2745-2745.
62. Glover D, Glick JH, Weiler C, Fox K, Guerry D. WR-2721 and high-dose cisplatin: an active combination in the treatment of metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. abril de 1987;5(4):574-8.
63. Evans LM. Phase II trial of carboplatin in advanced malignant. *Cancer Treat Rep*. febrero de 1987;71:171-2.

64. Kim KB, Sosman JA, Fruehauf JP, Linette GP, Markovic SN, McDermott DF, et al. BEAM: A Randomized Phase II Study Evaluating the Activity of Bevacizumab in Combination With Carboplatin Plus Paclitaxel in Patients With Previously Untreated Advanced Melanoma. *J Clin Oncol.* 1 de enero de 2012;30(1):34-41.
65. Flaherty KT, Lee SJ, Zhao F, Schuchter LM, Flaherty L, Kefford R, et al. Phase III Trial of Carboplatin and Paclitaxel With or Without Sorafenib in Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol.* 20 de enero de 2013;31(3):373-9.
66. Tarhini A, Lo E, Minor DR. Releasing the Brake on the Immune System: Ipilimumab in Melanoma and Other Tumors. *Cancer Biother Radiopharm.* diciembre de 2010;25(6):601-13.
67. Walker LSK, Sansom DM. The emerging role of CTLA4 as a cell-extrinsic regulator of T cell responses. *Nat Rev Immunol.* diciembre de 2011;11(12):852-63.
68. Mehdizadeh S, Bayatipoor H, Pashangzadeh S, Jafarpour R, Shojaei Z, Motallebnezhad M. Immune checkpoints and cancer development: Therapeutic implications and future directions. *Pathol - Res Pract.* julio de 2021;223:153485.
69. Rosenberg, Steven A. Treatment of 283 Consecutive Patients With Metastatic Melanoma or Renal Cell Cancer Using High-Dose Bolus Interleukin 2. *J Am Med Assoc.* 27(12):907.
70. Schwartzentruher DJ, Richards JM, Miller DM, Riley L, Kendra KL, Kuzel TM, et al. gp100 Peptide Vaccine and Interleukin-2 in Patients with Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2011;9.
71. Weber JS, O'Day S, Urba W, Powderly J, Nichol G, Yellin M, et al. Phase I/II Study of Ipilimumab for Patients With Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol.* 20 de diciembre de 2008;26(36):5950-6.
72. Wolchok JD, Neyns B, Linette G, Negrier S, Lutzky J, Thomas L, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol.* febrero de 2010;11(2):155-64.
73. Weber J, Thompson JA, Hamid O, Minor D, Amin A, Ron I, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase II Study Comparing the Tolerability and Efficacy of Ipilimumab Administered with or without Prophylactic Budesonide in Patients with Unresectable Stage III or IV Melanoma. *Clin Cancer Res.* 1 de septiembre de 2009;15(17):5591-8.
74. 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.* 19 de agosto de 2010;363(8):711-23.
75. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 30 de junio de 2011;364(26):2517-26.
76. Maio M, Grob JJ, Aamdal S, Bondarenko I, Robert C, Thomas L, et al. Five-year survival rates for treatment-naive patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 de abril de 2015;33(10):1191-6.
77. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer. *N Engl J Med.* 28 de junio de 2012;366(26):2443-54.
78. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Five-Year Survival and Correlates Among Patients With Advanced Melanoma, Renal Cell Carcinoma, or Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Nivolumab. *JAMA Oncol.* 1 de octubre de 2019;5(10):1411.
79. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without *BRAF* Mutation. *N Engl J Med.* 22 de enero de 2015;372(4):320-30.

80. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Di Giacomo AM, Mortier L, et al. Five-Year Outcomes With Nivolumab in Patients With Wild-Type *BRAF* Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*. 20 de noviembre de 2020;38(33):3937-46.
81. Schachter J, Ribas A, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *The Lancet*. octubre de 2017;390(10105):1853-62.
82. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Cowey CL, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(11):1480-92.
83. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, et al. Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*. 10 de enero de 2022;40(2):127-37.
84. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, Ascierto PA, Matamala L, Castillo Gutiérrez E, et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 6 de enero de 2022;386(1):24-34.
85. Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Ribas A, Hogg D, et al. Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma: final overall survival results of the randomized BRIM-3 study. *Ann Oncol*. octubre de 2017;28(10):2581-7.
86. Chapman P.B. Updated 5-y landmark analyses of phase 2 (BREAK-2) and phase 3 (BREAK-3) studies evaluating dabrafenib monotherapy in patients with BRAF V600-mutant melanoma. *J Clin Oncol*. 2017;35(15 suppl):9526-9526.
87. Dummer R, Flaherty KT. Five-year overall survival (OS) in COLUMBUS: A randomized phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients (pts) with BRAF V600-mutant melanoma. *J Clin Oncol*. 39(15 suppl):9507-607.
88. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 15 de agosto de 2019;381(7):626-36.
89. Ascierto PA, Dreno B. 5-Year Outcomes with Cobimetinib plus Vemurafenib in BRAFV600 Mutation-Positive Advanced Melanoma: Extended Follow-up of the coBRIM Study. *Clin Cancer Res*. 27(19):5225-35.
90. Liu F, Demosthenes P. Real-world data: a brief review of the methods, applications, challenges and opportunities. *BMC Med Res Methodol*. 5 de noviembre de 2022;22(1):287.
91. Donia M, Ellebaek E, Øllegaard TH, Duval L, Aaby JB, Hoejberg L, et al. The real-world impact of modern treatments on the survival of patients with metastatic melanoma. *Eur J Cancer*. febrero de 2019;108:25-32.
92. Ellebaek E, Svane IM, Schmidt H, Haslund CA, Donia M, Hoejberg L, et al. The Danish metastatic melanoma database (DAMMED): A nation-wide platform for quality assurance and research in real-world data on medical therapy in Danish melanoma patients. *Cancer Epidemiol*. agosto de 2021;73:101943.
93. Rigo R, Doherty J, Koczka K, Kong S, Ding PQ, Cheng T, et al. Real World Outcomes in Patients with Advanced Melanoma Treated in Alberta, Canada: A Time-Era Based Analysis. *Curr Oncol*. 5 de octubre de 2021;28(5):3978-86.
94. Weichenthal M, Svane IM, Kandolf Sekulovic L, Mangana J, Lugowska I, Mohr P, et al. 836P Outcome of PD-1 inhibitor therapy of advanced melanoma patients according to demographic factors in a real-world setting across Europe. *Ann Oncol*. septiembre de 2022;33:S931.

95. Weichenthal M, Svane IM, Kandolf Sekulovic L, Mangana J, Mohr P, Marquez-Rodas I, et al. EMRseq: Registry-based outcome analysis on 1,000 patients with BRAF V600–mutated metastatic melanoma in Europe treated with either immune checkpoint or BRAF-/MEK inhibition. *J Clin Oncol*. 1 de junio de 2022;40(16_suppl):9540-9540.
96. Márquez-Rodas I, Berciano-Guerrero MÁ, Couselo EM, Manzano JL, Herrero GC, Soria A, et al. SURVIVAL OF PATIENTS WITH ADVANCED MELANOMA ACCORDING TO FIRST LINE TREATMENT AND KEY PROGNOSTIC FACTORS: REAL-WORLD DATA FROM GEM1801 STUDY.
97. Tejera-Vaquerizo A, Solís-García E, Ríos-Martín JJ, Moreno-Ramírez D. Factores pronósticos en el melanoma cutáneo primario no incluidos en la clasificación de la American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Actas Dermo-Sifiliográficas*. mayo de 2011;102(4):255-63.
98. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol*. 10 de junio de 2015;33(17):1889-94.
99. Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. septiembre de 2019;20(9):1239-51.
100. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 15 de agosto de 2019;381(7):626-36.
101. Ascierto PA, Dreno B. 5-Year Outcomes with Cobimetinib plus Vemurafenib in BRAFV600 Mutation–Positive Advanced Melanoma: Extended Follow-up of the coBRIM Study. *Clin Cancer Res*. 27(19):5225-35.
102. M.B A, Lee SJ. DREAMseq (Doublet, Randomized Evaluation in Advanced Melanoma Sequencing): A phase III trial—ECOG-ACRIN EA6134. *J Clin Oncol*. 2021;39(36 suppl):356154-356154.