

MELANOMA METASTÁSICO.
ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS,
SUPERVIVENCIA GLOBAL Y EL EFECTO
BENEFICIOSO DE LA INMONOTERAPIA.

TRABAJO DE FIN DE GRADO
CURSO 2021-2022



Alumna: Kincsô Napsugár Pósa

Tutor: Dr. Ricardo Fernández de Misa Cabrera

Facultad de Medicina – Universidad de La Laguna

Complejo Hospitalario Universitario Nuestra Señora de Candelaria

Servicio de Dermatología.

Índice:

I.	Introducción.....	1.
II.	Objetivos y finalidad del estudio.....	3.
III.	Metodología del estudio.....	4.
IV.	Plan de trabajo.....	5.
V.	Aspectos éticos y confidencialidad.....	5.
VI.	Resultados.....	7.
VII.	Discusión.....	17.
VIII.	Conclusión.....	22.
IX.	Bibliografía.....	23.

Abreviaturas:

- LMM: lentigo maligno – melanoma
- MES: melanoma de extensión superficial
- MLA: melanoma lentiginoso acral
- MN: melanoma nodular
- PPR: primera progresión regional
- PPV: primera progresión visceral
- MTX: metástasis
- MTXV: metástasis visceral
- UAP: ulceración anatomopatológica
- UMM-HUNSC: Unidad Multidisciplinaria del Melanoma del HUNSC
- TD: terapia dirigida
- SV: supervivencia
- SVE: supervivencia específica
- SVG: supervivencia global

Resumen:

INTRODUCCIÓN: El melanoma es una neoplasia agresiva con una significativa capacidad de diseminación sistémica y elevada mortalidad. Recientemente han surgido nuevas terapias con un gran impacto en la supervivencia, entre las que destaca la inmunoterapia.

OBJETIVO Y MÉTODOS: Estudio observacional de cohorte de pacientes con melanoma metastásico, diagnosticados entre enero de 2002 y enero de 2022. El presente trabajo: 1) Analiza las características de los pacientes con progresión visceral. 2) Estima la SVG desde el momento de la PPV. 3) Compara la SVG en los pacientes tratados con inmunoterapia respecto a los tratados con quimioterapia.

RESULTADOS: 139 pacientes desarrollaron MTXV (33% fueron mujeres). El tiempo a la PPV (mediana) fue 30,5 meses; lo más frecuente fue una única metástasis (55,76%); la localización principal fue M1c (34,83%). El 24% desarrolló enfermedad regional previa a la PPV. La supervivencia mediana desde PPV fue de 18 meses. Las MTXV diferentes a M1a y los niveles elevados de LDH en la progresión, se relacionaron de forma significativa e independiente con mayor riesgo de fallecer. La supervivencia (mediana) fue de 27 meses en los que recibieron inmunoterapia y 9 meses en los tratados con quimioterapia ($p < 0,001$). La tasa de supervivencia a los 5 años con inmunoterapia fue 38% frente al 0,4% obtenido con quimioterapia ($p=0,003$)

CONCLUSIONES: Los resultados obtenidos se ajustan de forma estrecha a los comunicados previamente. Nuestra intervención terapéutica obtiene los resultados esperados y la caracterización de los pacientes con MTXV contribuirá a optimizar su asistencia.

PALABRAS CLAVE: inmunoterapia, melanoma, metástasis, quimioterapia, supervivencia.

Abstract:

INTRODUCTION: Melanoma is an aggressive neoplasm with a significant capacity for systemic dissemination and high mortality. New therapies have recently emerged with a great impact on survival, among which immunotherapy stands out.

OBJECTIVE AND METHODS: Observational cohort study of patients with metastatic melanoma, diagnosed between January 2002 and January 2022. The present work: 1) Analyzes the characteristics of patients with visceral progression. 2) Estimates SVG from the time of PPV. 3) Compares SVG in patients treated with immunotherapy compared to those treated with chemotherapy.

RESULTS: 139 patients developed MTXV (33% were women). The time to PPV (median) was 30.5 months; the most frequent was a single metastasis (55.76%); the main location was M1c (34.83%). 24% developed regional disease prior to PPV. Median survival from PPV was 18 months. MTXV other than M1a and elevated LDH levels during progression were significantly and independently associated with a higher risk of death. Survival (median) was 27 months in those who received immunotherapy and 9 months in those treated with chemotherapy ($p < 0.001$). The 5-year survival rate with immunotherapy was 38% versus 0.4% with chemotherapy ($p=0.003$)

CONCLUSIONS: The results obtained are in close agreement with those previously reported. Our therapeutic intervention obtains the expected results and the characterization of patients with MTXV will contribute to optimizing their care.

KEY WORDS: immunotherapy, melanoma, metastasis, chemotherapy, survival.

INTRODUCCIÓN

El melanoma es un tumor maligno derivado de los melanocitos y las células névicas que puede aparecer de forma espontánea, o en un 50% de casos, originarse de un nevus previo.

El principal factor de riesgo exógeno conocido para el melanoma es la exposición a la radiación ultravioleta. Además, se ha visto que existe una relación entre el fenotipo pigmentario y la susceptibilidad a desarrollar melanoma, siendo este más frecuente en mujeres caucásicas con ojos claros (1). Otros factores de riesgo a tener en cuenta son: la situación geográfica (siendo Australia y Nueva Zelanda los lugares donde encontramos las tasas de incidencia más altas de melanoma: 40 casos nuevos/100.000 ciudadanos) (1) y la edad (con una media 55 años en mujeres y 57 años en hombres) (2)

Los subtipos histológicos incluyen melanoma de extensión superficial (60 %), melanoma nodular (16 %), melanoma lentigo maligno (13 %) y melanoma acral lentiginoso (5%) (2)

Dentro de todos los cánceres de piel, el melanoma es el causante de la mayor mortalidad, abarcando 2,17 casos por 100.000 personas-año (1). Su incidencia está aumentando rápidamente en todo el mundo, obteniendo un gran protagonismo en España, donde presenta una incidencia de 8,82 casos por 100.000 habitantes/año (3), con leve predominio en mujeres (57,2%), y una supervivencia a 5 años alrededor del 85% (2).

El diagnóstico temprano contribuye a las altas tasas de curación en los países desarrollados, pero la enfermedad en estadio IV sigue siendo un reto en la gran mayoría de los pacientes. En España, en el momento del diagnóstico, aproximadamente el 1,5% de los pacientes se encuentran en estadio IV (enfermedad metastásica) (5, 6). Pero la mayor parte de los enfermos que fallecen por este tumor, lo hacen por progresión visceral de la enfermedad desde estadios inferiores. De ahí que la supervivencia específica de los pacientes con enfermedad localizada (estadios I ó II) y regional (estadio III) disminuya al 80% y 59%, respectivamente (7).

En la última revisión en el Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria (HUNSC), se sitúa al melanoma en el décimo lugar entre los tumores malignos (4), presentando unas cifras de supervivencia media con enfermedad localizada del 84% y regional del 59% (8). Pero cuando el paciente desarrolla enfermedad visceral, el pronóstico empeora de forma ominosa. Aproximadamente hasta 2010-2011, se contaba con escasas alternativas terapéuticas para estos pacientes.

Independientemente del papel que la cirugía o la radioterapia podían (y pueden) desempeñar de forma individualizada (2), hasta la citada fecha los protocolos terapéuticos más utilizados en la enfermedad metastásica incluían quimioterapia con dacarbazina (con una tasa de respuestas del 10-20% y una supervivencia libre de enfermedad de 6 meses), fotemustina o temozolamida (9-11). Con cualquiera de estos fármacos la supervivencia de los pacientes oscila entre 7 y 9 meses.

Como comentábamos anteriormente, en casos concretos la cirugía de las metástasis y la radioterapia pueden desempeñar un papel en los esquemas terapéuticos. Los casos con metástasis únicas, y especialmente recaída después de un largo período de seguimiento son susceptibles a cirugía (12). En casos se puede considerar la ablación por radiofrecuencia (13). El tratamiento con ciclos cortos de radioterapia se considerada una buena medida para el alivio del dolor en las metástasis óseas. Respecto a las metástasis cerebrales, con la radioterapia holocraneal se observa una mejoría en 60-70% de los casos. Sin embargo, la duración de la respuesta al tratamiento es breve y la progresión del tumor neurológico es la causa habitual de muerte. La radiocirugía estereotáctica puede ser una alternativa a la cirugía en algunos casos (hasta 3 lesiones de 3 cm de tamaño), alcanzando unas tasas de control de la enfermedad del 90% con esta técnica y una supervivencia de 7 a 12 meses. (14).

En los últimos años (15, 16), el descubrimiento de mutaciones BRAF V600 en el 40-50% de los melanomas, junto con una mejor comprensión de la función de los mecanismos supresores de CTLA-4 y PD1, ha llevado al desarrollo de nuevos tratamientos para el melanoma, mejorando significativamente la supervivencia, y cambiado el enfoque terapéutico de los pacientes con enfermedad metastásica. Estas nuevas alternativas se fundamentan básicamente en dos líneas: terapia dirigida (17) e inmunoterapia (18). La terapia dirigida se basa en el uso de fármacos que inhiben selectivamente vías celulares oncogénicas, estando únicamente indicados en pacientes con tumores que presentan mutaciones en las mismas. Disponemos de fármacos como vemurafenib, dabrafenib y encorafenib que actúan sobre mutaciones en V600 del gen *BRAF* inhibiendo la proliferación celular (17). En la práctica se asocian con inhibidores de la vía MEK, disminuyendo la toxicidad de la inhibición aislada de la vía BRAF (19). La supervivencia a los 5 años de los pacientes tratados con dabrafenib/trametinib es del 34%. Y en el subgrupo de los que mostraron niveles de LDH normales, esta se incrementó hasta el 41% (20).

Por otro lado, la inmunoterapia actual se basa en la inhibición de puntos de control (*check points*) inmunológicos que permiten una mayor respuesta endógena del organismo frente a las células tumorales (18). Ipilimumab que bloquea CTLA4, pionero en el campo, ha dado rápido paso a moléculas más eficaces como nivolumab y pembrolizumab, que se actúan sobre PD-1(18). La tasa de respuesta con los anti-PD1 alcanza el 35%-42%, siendo la supervivencia a los 5 años

del 34% para cualquier línea de tratamiento, y del 43% para pacientes en primera línea (21, 22). La combinación de terapia dirigida e inmunoterapia no ofrece los resultados esperados. Por ahora se ha demostrado un incremento en la supervivencia libre de enfermedad que no se acompaña de un aumento de la supervivencia (23). Sin embargo, aumenta de forma significativa la toxicidad (24).

Mediante este estudio, se pretende conocer la repercusión que la inmunoterapia ha supuesto para la evolución de los pacientes con melanoma en el Área Sanitaria Sur de la provincia de Santa Cruz de Tenerife. Desconocemos la existencia de datos previos al respecto en la Comunidad Autónoma Canaria.

OBJETIVOS Y FINALIDAD DEL ESTUDIO

- 1) Analizar las características epidemiológicas, clínico-patológicas y evolutivas básicas en los pacientes con melanoma y progresión visceral.
- 2) Estimar la supervivencia global de los pacientes con melanoma desde el momento de la progresión visceral de la enfermedad.
- 3) Comparar la supervivencia global de los pacientes tratados con inmunoterapia (anti-CTCL-4, anti-PD-1 o combinación) con la correspondiente a aquellos tratados con quimioterapia convencional.

METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

- **Diseño del estudio**

Estudio observacional de una cohorte de pacientes con melanoma metastásico, tratados con inmunoterapia o quimioterapia convencional en el Área Sanitaria Sur de la provincia de Santa Cruz de Tenerife.

- **Sujetos del estudio**

Se revisarán las historias clínicas de Atención Especializada correspondientes a los pacientes con melanoma con progresión visceral, diagnosticados en la Unidad Multidisciplinaria del Melanoma del HUNSC entre el 1 de enero de 2002 y el 1 de enero de 2022 con progresión visceral de su enfermedad. En la citada unidad se registra y se sigue a la totalidad de los pacientes con melanoma que son atendidos en el Área Sanitaria Sur de la provincia de Santa Cruz de Tenerife, de forma prospectiva desde enero de 2002

- **VARIABLES ANALIZADAS**

- 1) Variables epidemiológicas y clínicas: Sexo, edad al diagnóstico del MM, fecha de diagnóstico del MM, localización del MM.
- 2) Variables anatomopatológicas: índice de Breslow (mm), existencia de ulceración anatomopatológica, TNM AJCC (8º edición), estadio AJCC (8º edición).
- 3) Variables evolutivas: Fecha de la primera progresión ganglionar regional, fecha de la PPV, localización de la PPV (según M* de la AJCC 8ª edición), nº de metástasis en la PPV, LDH en el momento de la PPV, tipo de tratamiento sistémico para la PPV, fecha del último contacto con el paciente, estado del paciente en el último contacto. (*M0: No metástasis a distancia; M1: Metástasis a distancia; M1a: cutáneas o subcutáneas o ganglionares no regionales; M1b: mtx pulmonares; M1c: mtx viscerales; M1d: mtx en el sistema nervioso central)

- **RECOGIDA DE DATOS**

Los datos correspondientes a las variables analizadas serán recopilados por el investigador principal (KNP) en las consultas externas del Servicio de Dermatología del HUNSC a partir del programa informático DRAGO (Siemens™) y de historia en papel. El resultado de la búsqueda se almacenará en una hoja de cálculo Excel (adecuadamente dissociada de los datos personales de los pacientes) que posteriormente se exportará a una base de datos SPSS IBM versión 19.0 (IBM Co™) para el análisis estadístico correspondiente.

- **ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS**

Las características de la muestra recopilada se describirán resumiendo las variables nominales con la frecuencia de sus categorías componentes, y las de escala numérica con mediana y rango intercuartílico. Las variables continuas se compararán mediante el estadístico U de Mann-Whitney y las variables nominales, mediante los estadísticos Chi2 o test de Fisher. Las supervivencias se estimarán mediante curvas de supervivencia de Kaplan – Mayer y tablas de mortalidad. Para el análisis multivariante se aplicará el modelo de Cox para riesgos proporcionales. Se calcularán los intervalos de confianza IC95%. Todas las pruebas estadísticas empleadas en el tratamiento de los datos han sido bivariadas a un nivel de significación $p \leq 0,05$ y los cálculos correspondientes se han realizado con ayuda del paquete de procesamiento estadístico SPSS 19.0 (IBM Co™).

PLAN DE TRABAJO

El estudio se realizará a lo largo del curso académico 2021-2022. El reclutamiento se ha realizará en el servicio de Dermatología del HUNSC. Los datos principales se obtendrán a partir de la información proporcionada por las historias clínicas electrónicas y en papel de los pacientes a estudio. La recogida de datos se cerrará el 1 de enero de 2022. Posteriormente, se procederá al análisis estadístico de las variables propuestas. Por último, se analizarán los resultados y se elaborará el trabajo científico en función de los objetivos expuestos.

ASPECTOS ÉTICOS Y CONFIDENCIALIDAD

El estudio se llevará a cabo de acuerdo con los requerimientos expresados en la Declaración de Helsinki [revisión de Fortaleza (Brasil), Octubre de 2013] y las Leyes y Reglamentos vigentes en Europa y España.

- Pacientes en seguimiento por la UMM: La información sobre el estudio se facilitará, a la misma vez que la obtención del consentimiento, en la primera consulta de seguimiento a la que acuda. En Si el comienzo del estudio es anterior a dicha consulta, se contactará con el paciente para obtener su consentimiento previamente al inicio del estudio.

- Pacientes fallecidos. Se contactará con los familiares de los pacientes. En los casos en los que este contacto no sea posible, rogamos valorar la posibilidad de exención de la obtención de consentimiento informado de acuerdo con lo recogido en el Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano y en el documento de Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos de 2002, en función de los siguientes aspectos: 1) Para poder analizar la evolución de la enfermedad, hemos planteado un estudio observacional que abarca un periodo de tiempo muy largo por lo que probablemente algunos de los pacientes ya habrán fallecido, resultando imposible recoger en ese caso sus consentimientos informados e, incluso, complicando la posibilidad de establecer contacto con los familiares. En cualquier caso, se trata de un estudio observacional con riesgo mínimo o nulo para los sujetos. 2) El proyecto planteado se centra en uno de los problemas de salud prioritarios en nuestra población, precisando de la inclusión de los datos de los pacientes fallecidos. El conocimiento de la evolución de la enfermedad permitirá mejorar la atención a los pacientes con MM en nuestra Área Sanitaria, incrementando la eficacia y eficiencia de las intervenciones médicas.

En todo momento se garantiza la confidencialidad de los datos de carácter personal. En el tratamiento de los datos de los pacientes que se generen en el desarrollo del estudio, se cumplirá la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. Como ya se ha indicado en la memoria del proyecto, la base de datos generada para la realización del estudio no contendrá datos personales de los pacientes, por lo que será imposible identificar a ninguno de ellos. Los datos de los participantes en el Proyecto serán sometidos a un proceso de pseudonimización que llevará a cabo el Investigador Principal de manera que la información de los sujetos del estudio únicamente se vinculará a un código referido a cada uno de ellos.

RESULTADOS

Objetivo 1.- Analizar las características epidemiológicas, clínico-patológicas y evolutivas básicas en los pacientes con melanoma y progresión visceral.

De los 964 pacientes diagnosticados en la UMM-HUNSC entre el 1 de enero de 2002 y el 1 de enero de 2022, 139 (14,4%) desarrollaron metástasis. Las características fundamentales de los pacientes se detallan en la Tabla 1. En el estudio se incluyeron 139 pacientes, de los cuales 46 fueron mujeres y 93 varones. La mediana de edad al diagnóstico fue 68 años (IQR25-75: 53,2-78,0). El melanoma se localizó con mayor frecuencia en las extremidades (57% de los casos) sin que se objetivaran diferencias significativas entre ambos sexos. La variante clinicopatológica más frecuente fue el MN (41,4%), no objetivando tampoco diferencias significativas entre ambos sexos. El índice de Breslow presentó una mediana de 4,1 mm (IQR25-75: 2,0-7,0) con diferencias significativas ($p < 0,016$) entre ambos sexos. En cambio, la existencia de ulceración anatomopatológica no alcanzó significación estadística entre sexos, estando presente en el 64,8% de los casos. Por último, el estadio basal más frecuente fue el I-II (enfermedad cutánea), representando el 49,6% de los casos, sin apreciar diferencias significativas entre ambos sexos.

Tabla 1.- Características fundamentales de los pacientes incluidos en el estudio.

		Mujer (n=46)	Varón (n=93)	Global (n=139)	p
Edad al diagnóstico (años)	Mediana	69,5	68,0	68	> 0.05 ^{&}
	IQR (25%-75%)	50,8-82,0	56,0-75,3	53,2 – 78,0	
SV desde el diagnóstico	Mediana	41,0	27,0	29,0	< 0,006 ^{&}
	IQR (25%-75%)	21,0-65,0	15,0-53,5	16,0-54,0	
Localización [n (%)]	Tronco	12 (26,7)	33 (73,3)	45 (100)	> 0.05 [#]
	Extremidades	20 (35,1)	37 (64,9)	57(100)	
	Cabeza/cuello	10 (38,5)	16 (61,5)	26 (100)	
Histología [n (%)]	MES	17 (39,5)	26 (60,5)	43 (100)	> 0.05 [#]
	MN	13 (24,5)	40 (75,5)	53 (100)	
	LMM	2 (100)	0 (0)	2 (100)	
	MLA	7 (33,3)	14 (66,7)	21 (100)	
	Otras	3 (33,3)	6 (66,7)	9 (100)	
Índice de Breslow (mm)	Mediana	3,00	4,8	4,1	<0,016 [#]
	IQR (25%-75%)	(1,6-6,0)	(2,6-7,1)	(2,0-7,0)	
Ulceración AP [n (%)]	Presente	21(25,9)	60 (74,1)	81 (100)	> 0.05 [#]
	Ausente	19(43,2)	25 (56,8)	44 (100)	
Estadio basal [n (%)]	Enf. cutánea	29 (42)	40 (58)	69 (100)	> 0.05 [#]
	Enf. regional	11 (25)	33 (75)	44 (100)	
	Enf. visceral	6 (23,1)	20 (76,9)	26 (100)	

[&] Mann-Whitney test; [#]Chi² test; SV, supervivencia; AP: anatomopatológica.

Tabla 2.- Características evolutivas fundamentales de los pacientes estudiados.

		Mujer (n=46)	Varón (n=93)	Global (n=139)	P
Tpo. a prog. regional (m)	Mediana	15,5	11,0	11,0	>0,05 &
	IQR (25%-75%)	(1,8-41,0)	(4,3- 35,3)	(4,0-36,0)	
Tpo. a prog. visceral (m)	Mediana	29,0	30,5	30,5	<0,006&
	IQR (25%-75%)	(11,0-43,7)	(10,2-45,2)	(10,2-43,7)	
Tpo. entre progresiones	Mediana	4,50	5,00	5,00	>0,05&
	IQR (25%-75%)	(0,0-14,7)	(2,5-13,2)	(1,2-14,0)	
Mtx regional previa a la visceral [n (%)]	NO	34(32,1)	72(67,9)	106(100)	>0.05#
	SI	12(36,4)	21(63,6)	33(100)	
Localización de las mtx	M1a	15 (38,5)	24(61,5)	39(100)	>0,05#
	M1b	12 (36,4)	21 (63,6)	33(100,0)	
	M1c	14(31,1)	31(68,9)	45(100,0)	
	M1d	5(27,8)	13(72,2)	18(100,0)	
Número de mtx viscerales	1 mtx	6(28,6)	15 (71,4)	21 (100,0)	<0,022 #
	>1 mtx	11(68,8)	5 (31,3)	16 (100,0)	
Estado en la última revisión.	Vivo sin enfermedad	3(18,8)	13(81,3)	16(100,0)	>0,05#
	Vivo con enfermedad	7(36,8)	12(63,2)	19(100,0)	
	Fallecido	36 (34,6)	68(65,4)	104(100,0)	

Tpo: tiempo; m: meses; prog: progresión; mtx: metástasis; & Mann-Whitney test; #Chi² test

La Tabla 2 resume las características evolutivas fundamentales de los pacientes con progresión visceral de la enfermedad en la UMM del CHUNSC. La mediana del tiempo a progresión visceral fue 30,5 meses (IQR25-75:10,2-43,7). 33 pacientes (23,7%) desarrollaron progresión ganglionar regional previa a la progresión visceral. La mediana de tiempo hasta dicha progresión regional fue 11 meses (IQR25-75:4,0-36,0). El tiempo (mediana) entre la progresión regional y la visceral fue 5 meses (IQR25-75: 1,2-14,0). La localización más frecuente de la primera progresión visceral fue M1c y, en los 37 pacientes en los que se pudo cuantificar el número de metástasis, el 55,76% de ellos desarrolló una metástasis única. En el momento de finalizar el estudio, 104 pacientes (74,82%) de los pacientes había fallecido secundariamente al melanoma. Comparando estas diferentes variables entre varones y mujeres, solo se apreciaron diferencias significativas entre el tiempo a progresión visceral y la proporción de metástasis únicas en la primera progresión visceral (Tabla 2).

OBJETIVO 2.- Estimar la supervivencia global de los pacientes con melanoma desde el momento de la progresión visceral de la enfermedad.

En la UMM-HUNSC, la supervivencia (mediana) estimada desde la primera progresión visceral del tumor en pacientes con melanoma es de 18,0 (IC95%:12,2 – 23,8) (Fig.1).

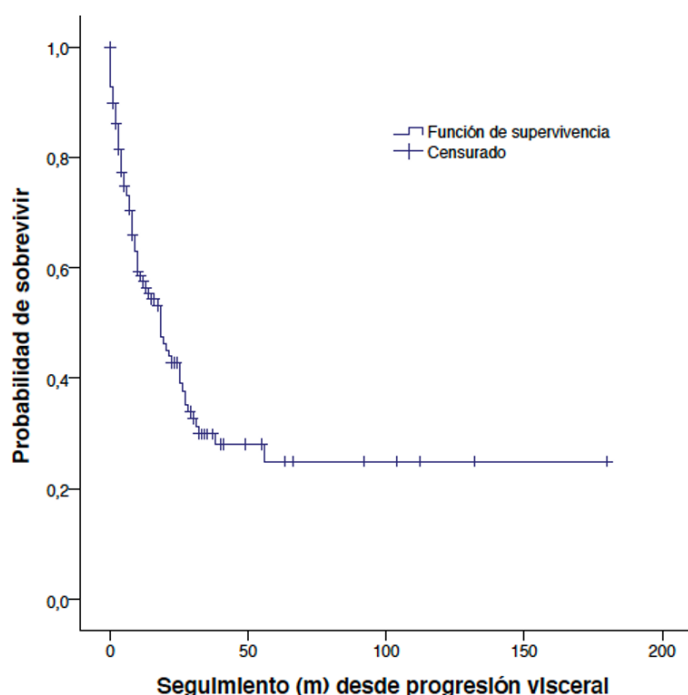


Figura 1 .- Supervivencia mediana estimada desde el momento de la PPV

Tabla 3.- Tasa de supervivencia global de la serie completa.

Seguimiento	Supervivencia (%)
1 año	51
2 años	33
3 años	21
4 años	16
5 años	13

La Tabla 3 muestra la tasa de supervivencia global por año de seguimiento para la serie completa.

Se compararon las variables que se aceptan como factores pronósticos independientes para el pronóstico del melanoma (Tabla 4). De ellas, únicamente la constatación de niveles séricos

de LDH elevados en el momento de la progresión (log Rank; $p < 0,001$), localización de la primera metástasis visceral (log rank; $p < 0,001$) y la existencia de UAP en el tumor primario (log rank; $p < 0,03$) se mostraron como factores pronósticos en el análisis univariante. La Tabla 4 detalla los resultados de las diferentes comparaciones y las curvas correspondientes de pueden observaran en las figuras 2 a la 5.

Tabla 4.- Análisis univariante de las variables pronósticas del melanoma

Variable		N° total	N° eventos	N° Cens.	Mediana (meses)			P (log-rank)
					Estimada	IC95%		
Sexo	Mujer	46	27	19	21,0	13,5	28,5	>0,05
	Varón	91	50	41	17,0	9,1	24,9	
Estadio basal	Cutáneo	68	42	26	36,5	21,9	50,9	>0,05
	Ganglionar	44	25	19	62,7	36,2	89,3	
	Diseminado	25	10	15	45,9	23,7	68,3	
LDH en la progresión	Normal	70	35	35	26,00	15,9	36,1	<0,001
	Elevado	40	21	19	10,00	5,4	14,6	
Mtx regional previa	No	104	58	46	2,4	13,2	22,8	>0,05
	Si	33	19	14	9,6	2,1	39,8	
Localización de la PPV	M1a	39	16	23	38,0	12,2	23,8	<0,001
	M1b	33	16	17	18,0	10,3	25,6	
	M1c	43	30	13	6,0	3,3	8,6	
	M1d	18	12	6	4,0	0,00	11,5	
M1a frente a otras	Otras	95	59	36	9,0	6,2	11,8	<0,001
	M1a	39	16	23	38,0	12,2	23,8	
Ulceración	Ausente	43	23	20	25,0	11,1	38,8	<0,035
	Presente	80	48	32	17,0	4,0	24,9	

Los pacientes que presentaban unos valores séricos normales de LDH en el momento de la progresión, obtuvieron una mediana de supervivencia de 26 meses (IC95%:15,903-36,097). Por otro lado, los pacientes que presentaban una LDH con valores elevados en el momento de la progresión, obtuvieron una mediana de 10 meses (IC95%:5,429-14,571) (test log-rank; p <0,001) (Fig.2).

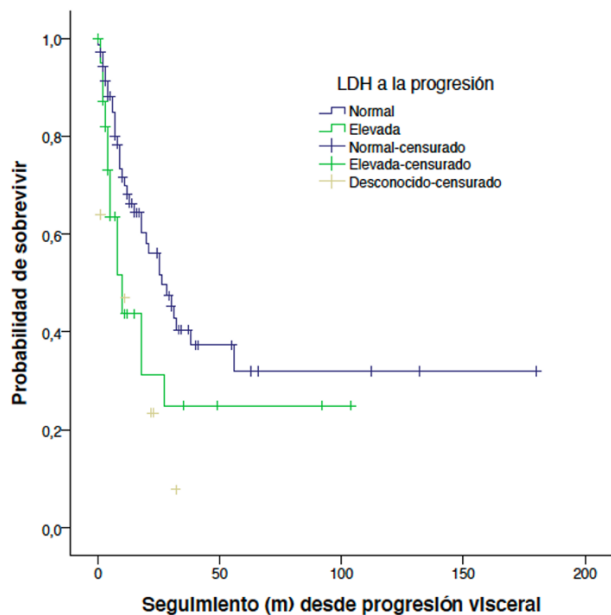


Figura 2.- Supervivencia mediana estimada desde el momento de la PPV en función de los niveles séricos de LDH.

Los pacientes con metástasis M1a mostraron una mediana de SV de 38 meses (IC95%: 12,2 -23,8). (Fig.3)

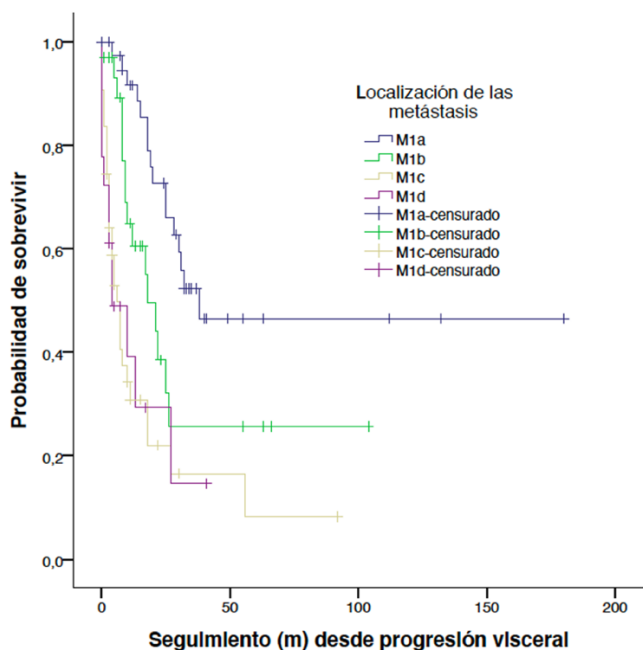


Figura 3.- Supervivencia mediana estimada desde el momento de la PPV en función de la localización de la metástasis.

Aquellos en los que la primera metástasis visceral fue diferente a M1a, dicha mediana fue de 9 meses (IC95%: 6,2 - 11,8) (test log-rank; $p < 0,001$) (Fig.4).

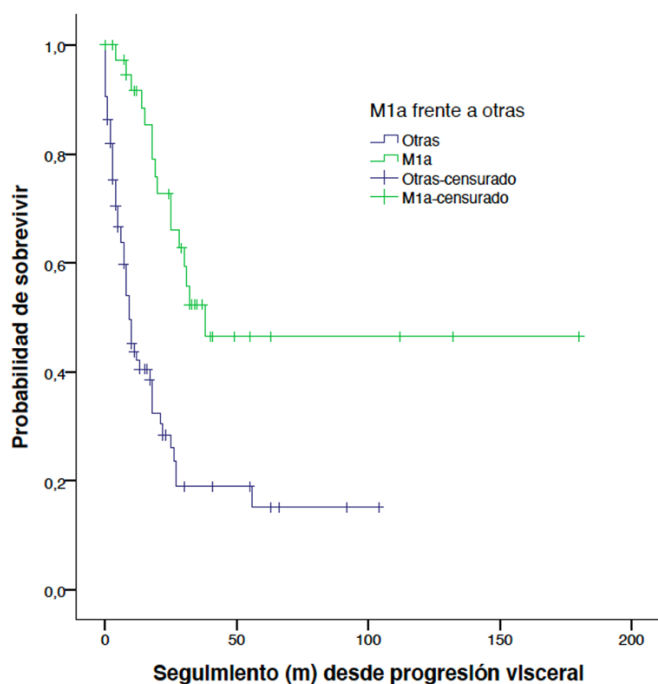


Figura 4.- Supervivencia mediana estimada desde el momento de la PPV: Metástasis cutáneas frente a otras localizaciones.

La Tabla 4 detalla las medianas de SV estimadas y los IC95% correspondientes para cada subtipo de metástasis visceral.

En la presente serie, el análisis multivariante mediante regresión de Cox que se detalla a continuación pone de manifiesto que de los parámetros incluidos (sexo, estadio del melanoma al diagnóstico, nivel sérico de LDH en el momento de la PPV y localización de la primera metástasis visceral), los únicos marcadores pronósticos independientes son la localización de la primera metástasis visceral (M1a) y los niveles séricos elevados de LDH. En el caso de que dicha metástasis tenga una localización diferente a la cutánea, los pacientes muestran un mayor riesgo de fallecer por la enfermedad (HR=2,38) (IC95%: 1,41-4,02) ($p=0,001$) que si dicha metástasis es cutánea. En el caso de que el nivel sérico de LDH se encuentre elevado en el momento de la progresión, los pacientes muestran un mayor riesgo de fallecer por la enfermedad (HR=1,65) (IC95%: 1,02-2,64) ($p=0,04$) que si dicho valor es normal.

Resumen del proceso de casos

		N	Porcentaje
Casos disponibles en el análisis	Evento ^a	75	54,0%
	Censurado	32	23,0%
	Total	107	77,0%
Casos excluidos	Casos con valores perdidos	30	21,6%
	Casos con tiempo negativo	2	1,4%
	Casos censurados antes del evento más temprano en un estrato	0	,0%
	Total	32	23,0%
Total		139	100,0%

a. Variable dependiente: SV desde progresión visceral (m)

Codificaciones de variables categóricas^{c,d,e,f}

		Frecuencia	(1) ^b	(2)
ENF_BASAL ^a	2=Cutánea	57	1	0
	3=Ganglionar	33	0	1
	4=Diseminada	17	0	0
LDH_PROG_COD ^a	0=Normal	67	0	
	1=Elevada	40	1	
Localiz_MTX_COD ^a	0=Otras	73	1	
	1=M1a	34	0	
SEXO ^a	1=Mujer	35	1	
	2=Varón	72	0	

a. Codificación de parámetros de indicador

b. Se ha recodificado la variable (0,1), de manera que sus coeficientes no serán los mismos que para la codificación del indicador (0,1).

c. Variable de categoría: ENF_BASAL (Estadio basal)

d. Variable de categoría: LDH_PROG_COD (LDH a la progresión)

e. Variable de categoría: Localiz_MTX_COD (M1a frente a otras)

f. Variable de categoría: SEXO (Sexo)

Variables en la ecuación

		Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
				Inferior	Superior
Paso 1	Localiz_MTX_COD	,002	2,304	1,347	3,939
	LDH_PROG_COD	,040	1,704	1,025	2,830
	SEXO	,994	,998	,605	1,646
	ENF_BASAL	,837			
	Nombre de variable ENF_BA-SAL(1)	,716	1,132	,582	2,200
	Nombre de variable ENF_BA-SAL(2)	,918	,964	,479	1,940
Paso 3	Localiz_MTX_COD	,001	2,387	1,416	4,023
	LDH_PROG_COD	,040	1,645	1,022	2,646

OBJETIVO 3.- Comparar la supervivencia global de los pacientes tratados con inmunoterapia (anti-CTCL-4, anti-PD-1 o combinación) con la correspondiente a aquellos tratados con quimioterapia convencional.

De los pacientes incluidos en este estudio, 49 recibieron tratamiento con inmunoterapia y 27 con quimioterapia. Solo un paciente recibió tratamiento con ambas modalidades. A efectos de análisis, fue incluido en el grupo tratado con inmunoterapia. La curva de Kaplan-Meier muestra como la mediana estimada de la supervivencia para los pacientes que recibieron inmunoterapia fue de 27 meses (IC95%:11,9-42,1). Por lo tanto, fue significativamente superior respecto a la mediana estimada de supervivencia para los pacientes que recibieron quimioterapia (9 meses) (IC95%:3,9-14, 1) (test log-rank; $p < 0,001$) (Fig. 6).

Resumen del procesamiento de los casos

Tratamiento	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
Inmunoterapia	49	21	28	57,1%
Quimioterapia	27	26	1	3,7%
Global	76	47	29	38,2%

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Tratamiento	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Inmunoterapia	77,986	15,323	47,952	108,020	27,000	7,716	11,877	42,123
Quimioterapia	17,778	4,195	9,556	25,999	9,000	2,596	3,911	14,089
Global	50,155	9,667	31,207	69,103	18,000	5,128	7,950	28,050

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	11,545	1	,001

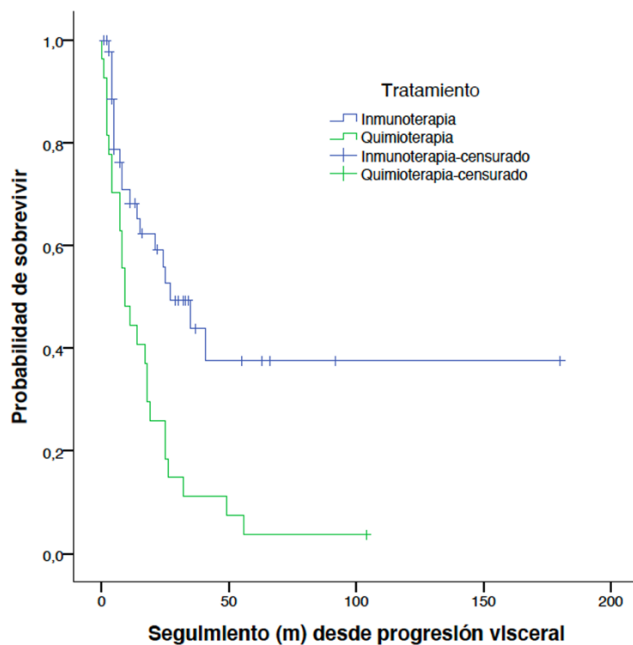


Figura 5.- Supervivencia global desde la PPV: inmunoterapia frente a quimioterapia convencional.

La tasa de supervivencia a los 5 años es significativamente superior en los pacientes tratados con inmunoterapia (38%) frente a la observada en los pacientes tratado con quimioterapia (0,4%) (test de Wilcoxon; $p=0,003$). (Tabla 5)

Tabla 5.- Tasa de supervivencia global en función del tratamiento seguido.

Seguimiento	Supervivencia (%)	
	Quimioterapia (N=27)	Inmunoterapia (N=49)
1 año	44	70
2 años	26	60
3 años	11	44
4 años	11	38
5 años	0,4	38

El análisis multivariante mediante regresión de Cox (detallado a continuación) pone de manifiesto que el tratamiento con inmunoterapia (HR:0,51; IC95% 0,27-0,99; p=0,046) y la localización cutánea en la primera progresión visceral del melanoma (HR: 0,44; IC95% 0,20-0,95; p=0,036) son factores protectores frente al fallecimiento por melanoma, independientes entre sí y de los niveles séricos de LDH en el momento de la primera progresión

Resumen del proceso de casos

	N	Porcentaje
Casos disponibles en el análisis		
Evento ^a	37	48,7%
Censurado	25	32,9%
Total	62	81,6%
Casos excluidos		
Casos con valores perdidos	13	17,1%
Casos con tiempo negativo	0	,0%
Casos censurados antes del evento más temprano en un estrato	1	1,3%
Total	14	18,4%
Total	76	100,0%

a. Variable dependiente: SV desde progresión visceral (m)

Codificaciones de variables categóricas^{c,d,e}

		Frecuencia	(1) ^b
LDH_PROG_COD ^a	0=Normal	37	1
	1=Elevada	26	0
Localiz_MTX_COD ^a	0=Otras	45	0
	1=M1a	18	1
Tipo_tto ^a	2=Inmunoterapia	44	1
	3=Quimioterapia	19	0

a. Codificación de parámetros de indicador

b. Se ha recodificado la variable (0,1), de manera que sus coeficientes no serán los mismos que para la codificación del indicador (0,1).

c. Variable de categoría: LDH_PROG_COD (LDH a la progresión)

d. Variable de categoría: Localiz_MTX_COD (M1a frente a otras)

e. Variable de categoría: Tipo_tto (Tratamiento)

Variables en la ecuación

		B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1	Localiz_MTX_COD	-,798	,393	4,110	1	,043	,450	,208	,974
	Tipo_tto	-,643	,333	3,728	1	,054	,526	,274	1,010
	LDH_PROG_COD	-,374	,335	1,245	1	,264	,688	,357	1,327
Paso 2	Localiz_MTX_COD	-,826	,394	4,387	1	,036	,438	,202	,948
	Tipo_tto	-,666	,333	3,989	1	,046	,514	,267	,988

DISCUSIÓN:

En el Área Sanitaria del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, el melanoma ocupa el décimo lugar entre los tumores malignos (4). Es la enfermedad dermatológica que mayor número de fallecimientos origina (3). En España, la supervivencia a 5 años durante el periodo 1999-2007 fue 84% (25) y ha mejorado a lo largo de los años. La SVE en la UMM-HUNSC es del 91%, confirmando los resultados de estudios previos (26-27) en lo referente a una menor supervivencia en los varones. De forma global, las SVE a 5 años en la enfermedad localizada y regional son 84% y 57%, respectivamente (8). Los datos correspondientes provenientes de la base de datos de la AJCC fueron 80% y 59%, respectivamente (28). Por lo tanto, los resultados en nuestro Área Sanitaria se ajustan en gran manera a los referidos en la literatura, pero carecíamos de datos correspondientes específicamente a los pacientes que desarrollan enfermedad visceral.

En los pacientes con melanoma, la localización más frecuente de la primera progresión extracutánea es la ganglionar regional (55,2%), seguida de la satelitosis y/o metástasis en tránsito (29,9%). Las metástasis viscerales son menos frecuentes y se describen aproximadamente en el 14,9% de los casos (29). Esta enfermedad visceral puede presentarse ya en el momento del diagnóstico en el 2% - 5% de los pacientes (1). Pero también puede desarrollarse a lo largo del seguimiento del paciente. De una o de otra forma, 139 de los 964 (14,4%) seguidos en la UMM-HUNSC han desarrollado metástasis a lo largo de sus 20 años de funcionamiento, cifra muy similar a la descrita en la literatura ((4). Este es el grupo de pacientes que analizamos en el presente trabajo. Probablemente, este sea la causa de las diferencias observadas con las series sistemáticas (Tabla 1). Si comparamos los datos de la serie actual con la del Registro Español del Melanoma (REM) (6) constatamos como entre los pacientes con enfermedad visceral el 70% son varones; en el REM, el 44%. La edad al diagnóstico (mediana 68 años) es claramente superior a la del REM (mediana 57 años). Sin embargo y como vemos en el presente estudio, no existen diferencias por sexo en el momento en el que se desarrollan las metástasis viscerales (MTXV). El mayor tiempo hasta el desarrollo de las mismas que hemos detectado en las mujeres (29,0 meses) frente a los varones (30,5 meses) ($p=0,006$) puede justificar este hallazgo (Tabla 12). En la serie actual, la variante histológica más frecuente es el melanoma nodular (41,4%); en el REM, esta variante incluyó el 16,8% de los casos. El índice de Breslow fue muy superior en nuestros pacientes (mediana 4,1 mm) que en los del REM (mediana 1 mm). Al igual que en el REM y múltiples series publicadas, en este parámetro se mantiene la diferencia entre sexos con un grosor significativamente menos en las mujeres (Tabla 1). La incidencia de UAP se halló muy incrementada en nuestra serie (65%) en comparación con la identificada en el REM (21%). En cuanto a la existencia en enfermedad ganglionar regional en el momento del diagnóstico, se evidenció en el 28% de los pacientes aquí estudiados; por el contrario, se describió en el 10% de los pacientes del REM.

En realidad, las características de la presente serie eran esperadas pues los parámetros comentados son considerados factores pronósticos y algunos de ellos (índice de Breslow, existencia de UAP, enfermedad ganglionar regional) se incluyen como marcadores independientes en el sistema de estadificación de la AJCC (5). Por lo tanto, los pacientes incluidos en este estudio reflejan una mayor prevalencia de estos factores de riesgo en el momento del diagnóstico.

Los estudios de pacientes con melanoma generalmente analizan series globales. En este trabajo hemos optado por centrarnos en el subgrupo de enfermos con progresión visceral de la enfermedad. Pero al contrario que en la mayor parte de los ensayos clínicos, en los que generalmente las características del tumor primario y la evolución de la enfermedad hasta el momento de la progresión visceral no suele contemplarse, nuestro enfoque consiste en conocer las características iniciales de los pacientes con la intención de anticipar de la forma más fina posible la evolución de la enfermedad en un paciente determinado. El mejor conocimiento en nuestra propia Área Sanitaria contribuirá a una optimización de la asistencia a los pacientes con melanoma.

En estudios previos ((5)) se describe la mediana de este tiempo a progresión en torno a los 25 meses. En España (3), se ha descrito un intervalo de 26 meses para aquellos pacientes en los que la primera progresión es visceral. El intervalo es de 14 meses para la progresión ganglionar regional en aquellos pacientes que después progresan visceralmente. Son datos muy similares a los observados en la presente serie. En ella, los pacientes que desarrollaron progresión visceral lo hicieron a los 30,5 meses (mediana) del diagnóstico; y los pacientes que desarrollaron enfermedad regional previa lo hicieron tras una mediana de 11 meses después del diagnóstico. En nuestra serie, este último grupo constituye el 24% de los pacientes, y en ellos la progresión regional precede en 5 meses (mediana) a la PPV.

La localización de la metástasis a distancia es un predictor independiente importante de supervivencia en pacientes con enfermedad metastásica (31). En algunas series, de forma global, la localización M1a de la PPV alcanza hasta el 45% de los casos. No obstante, la distribución de las MTX variaría en función del estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico. En los pacientes que debutan con MTXV la localización prevalente es M1c. Sin embargo, en aquellos que desarrollan MTXV a lo largo del seguimiento, la ubicación más frecuente es M1a. En una serie reciente y muy amplia (6) se constata que la localización más frecuente de la PPV fue la pulmonar. En el presente estudio, la localización más frecuente de la PPV en el presente trabajo fue M1c (33% de los casos). M1a se describió en el 29% de los pacientes. En cuanto a los casos en los que se pudo cuantificar de forma segura el número de lesiones, en la PPV la mayor parte de los pacientes (57%) presentó una única metástasis, coincidiendo con los datos referidos en la literatura en el cual más de la mitad de los pacientes (56%) presentaron una única metástasis. (32)

Desafortunadamente y pese al incremento indudable de las SV de los pacientes con melanoma y progresión visceral, en parte como resultado de la introducción de la inmunoterapia, el 75% de los pacientes de nuestra había fallecido al momento de cerrar la recogida de datos para este estudio.

Los pacientes con metástasis a distancia del melanoma tienen una tasa de supervivencia a 5 años que se estima del 23%, lo que convierte a la metástasis en la principal causa de muerte (7)). En la UMM-HUNSC hemos descrito una tasa de 13%. Se ha sugerido una tasa de mortalidad a los 4 años de 145 (8) lo que coincide de forma muy estrecha con el 16% observado en nuestra serie. En la UMM-HUNSC, la mediana de supervivencia estimada desde la PPV es de 18 meses (IC95%:12,2 – 23,8) (Fig.1). Otros autores han comunicado cifras en torno a 13,1 meses (35). Los resultados de este trabajo confirman que las mujeres disfrutaban de una mayor supervivencia (mediana 21 meses) respecto a los varones (mediana 17 meses).

El incremento del nivel sérico de LDH es un indicador de mal pronóstico fundamental en los enfermos con progresión visceral del melanoma. En la octava edición del sistema de estadificación del melanoma del AJCC, la LDH elevada se reconoce como un indicador pronóstico adverso e indica una menor probabilidad de supervivencia. (36). Recientemente se ha descrito la elevación de los niveles de LDH como el factor pronóstico fundamental en pacientes con enfermedad diseminada tratados en práctica diaria con inmunoterapia (9). En nuestro estudio, los pacientes valores séricos normales de LDH en el momento de la PPV, obtuvieron una mediana de supervivencia de 26 meses (IC95%:15,903-36,097); aquellos con LDH elevada, obtuvieron una mediana de 10 meses. (IC95%:5,429-14,571) (test log-rank; $p < 0,001$). (Fig.2),

La supervivencia y la respuesta a los tratamientos en la enfermedad diseminada depende, al menos en parte, de la ubicación de la metástasis; las metástasis subcutáneas o de ganglios linfáticos tienen mejor pronóstico que las lesiones en otras localizaciones viscerales (38). Por el contrario, las metástasis cerebrales son las que peor pronóstico comportan (37). En el presente estudio lograron mayores supervivencias aquellos enfermos en los cuales la PPV fue cutánea, con una mediana 38 meses (IC95%: 12,2 -23,8). (Fig.3). En los que la PPV no fue cutánea, la fue de mediana 9 meses. (IC95%: 6,2 - 11,8) (test log-rank; $p < 0,001$) (Fig.4).

Hasta el inicio de la segunda década del siglo XXI, la quimioterapia era el tratamiento estándar del melanoma metastásico. El primer fármaco aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de este escenario fue la dacarbazina, en 1975. Y hasta fechas muy recientes ha constituido la piedra angular del tratamiento en pacientes con melanoma metastásico. Pese a ello, sus resultados son poco satisfactorios, describiéndose supervivencias medianas

entre 5 y 11 meses, una tasa de supervivencia al año del 27% (10) y una progresión libre de enfermedad de 6 meses (2). Otras alternativas posteriores son la fotemustina o temozolamida (2), sin que su eficacia se haya demostrado superior ni su toxicidad inferior (39). Los principales efectos adversos de la dacarbazina son las alteraciones gastrointestinales (anorexia, náuseas y vómitos) y trastornos del sistema circulatorio y linfático (anemia, leucopenia y trombocitopenia), los cuales dependen de la dosis y se manifiestan con dilación, presentándose con frecuencia el nivel más bajo solo después de las 3 a 4 semanas. También pueden aparecer tras la administración de dacarbazina síntomas similares a la gripe, con agotamiento, fiebre, escalofríos y dolores musculares. (CIMA)

La introducción de la inmunoterapia (40) y de la terapia antidiaria (41) en el año 2010 y 2011, trajo consigo una revolución en el tratamiento del melanoma. En poco tiempo se añadieron al arsenal inmunoterápico fármacos anti-PD1 como el pembrolizumab y el nivolumab mejorando la respuesta de los pacientes. Muy pronto surgió la posibilidad de la doble inmunoterapia (anti-CTCL4 más anti-PD1) con respuesta muy favorables, si bien a costa de una toxicidad significativa (42). El aumento en la SG observada con la inmunoterapia es independiente del estadio de BRAF V600.

Son múltiples los ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados que abordan este tema y su revisión completa cae fuera del objetivo de este trabajo. A modo de ejemplo detallamos los resultados de algunos estudios

- Nivolumab (3 mg/kg cada 2 semanas) frente a dacarbazina (1.000 mg/m² cada 3 semanas), mediana SG 37,5 vs. 11,2 meses, HR: 0,46 (IC 95%: 0,36-0,59), p < 0,001) (43,44)
- Pembrolizumab (10 mg/kg cada 3 semanas) frente a ipilimumab (3 mg/kg cada 3 semanas, 4 ciclos), mediana de SG no alcanzada vs. 16 meses, HR: 0,68 (IC 95%: 0,53-0,86), p = 0,0008. (45,46)
- Nivolumab (3 mg/kg cada 2 semanas) frente a ipilimumab (3 mg/kg cada 3 semanas, 4 dosis), mediana de SG 36,9 meses vs. 19,9 meses, HR: 0,65 (IC 95%: 0,53-0,79; p < 0,001) (47,48)

En resumen, los importantes incrementos en las tasas de supervivencia a los 5 años obtenidos con la inmunoterapia oscilan entre 35%-42% (21, 22). Estos datos son equiparables a los obtenidos en el presente estudio. Si bien no hemos analizado los resultados por cada fármaco o combinación de ellos, la mediana estimada de supervivencia para los pacientes que recibieron inmunoterapia fue de 27 meses (IC95%:11,9-42,1). Mientras que la mediana estimada de supervivencia para los que recibieron quimioterapia fue 9 meses (IC95%:3,9-14, 1) (Tablas 6 y 7) (test log-rank; p <0,001) (Fig.6). Estos resultados se ajustan de forma llamativa a los publicados recientemente en pacientes con enfermedad diseminada tratados con inmunoterapia en vida real por un grupo holandés. En dicha serie nacional de 2536 pacientes, aquellos que pudieron ser tratados

con inmunoterapia mostraron una mediana de supervivencia global de 23 meses. Sin embargo, en los que no pudieron acceder a ella la mediana de supervivencia global fue 8,8 meses (37). La tasa de supervivencia a los 5 años de los pacientes tratados con quimioterapia fue de 0.4%. Por el contrario, la de aquellos tratados con inmunoterapia llegó al 38%. Los resultados de ambos subgrupos coinciden de forma muy estrecha con las cifras publicadas con anterioridad. El análisis multivariante mostró que el tratamiento con inmunoterapia disminuye el riesgo de fallecimiento por melanoma (HR=0,51; IC95% 0,27-0,99) de forma independiente a la localización cutánea de la PPV. Como discutimos anteriormente, la localización cutánea de la PPV comporta menor riesgo de fallecimiento que la localización extracutánea de la PPV (HR=0,44; IC95%: 0,20-0,95). Hasta la fecha carecemos de marcadores que de forma fidedigna nos permitan predecir qué pacientes van a encontrarse en el grupo de respondedores (34). No obstante, el nivel de LDH, el ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), performance status y existencia de metástasis cerebrales ensombrecen el pronóstico de la inmunoterapia (37).

La inmunoterapia ha logrado mayor tolerancia que la quimioterapia convencional. A pesar de ello, conlleva toxicidad, que cuando aparece se maneja con eficacia. La inmunoterapia se ha asociado con la aparición de un nuevo panel de toxicidades denominadas irAEs. Estas incluyen una gran variedad de reacciones adversas tales como las dermatológicas, gastrointestinales, pulmonares, endocrinas, renales, oftalmológicas, reumáticas, cardiovasculares y hematológicas, destacando entre ellas las dermatológicas por ser las más frecuentes (afectando hasta el 50% de los pacientes tratados). Además, se ha visto que el desarrollo de vitíligo en pacientes con melanoma en estadio III o IV, se asocia con regresión del tumor y una supervivencia prolongada (34).

Aunque la visión de Jenkins (11) es quizás algo optimista no por ello deja de acercarse a la realidad que hemos comprobado en nuestros pacientes. Según este autor, uno de cada dos pacientes con melanoma metastásico está vivo a cinco años después del diagnóstico cuando se trata con inmunoterapia combinada, lo que recalca la eficacia terapéutica de los nuevos tratamientos para el melanoma avanzado o metastásico, convirtiéndolos en el régimen de primera línea de la mayoría de los pacientes.

CONCLUSIONES:

- 1) El 14% de los pacientes con melanoma desarrollan enfermedad diseminada, desde el inicio o a lo largo de su seguimiento. En ellos, el tumor primario presenta características agresivas: patrón histológico predominante nodular (41%), índice de Breslow elevado (mediana: 4,1 mm) y UAP en el 65% de los casos. Sólo el 24% de ellos desarrolla enfermedad regional previa a la diseminación visceral. Esta última acaece 31 meses (mediana) tras del diagnóstico.

- 2) La supervivencia mediana desde la primera progresión visceral es de 18 meses. La localización extracutánea (HR=2,4) y la constatación de niveles séricos de LDH elevados en el momento de la primera progresión visceral (HR=1,7) son factores pronósticos independientes para una peor SG.
- 3) La supervivencia mediana para los pacientes que recibieron inmunoterapia fue de 27 meses; significativamente superior respecto a los pacientes que recibieron quimioterapia (9 meses). El efecto beneficioso de la inmunoterapia (HR=0,51) es independiente de la localización de la PPV y de los niveles de LDH.

- **¿Qué he aprendido durante este TFG?**

Realizar este Trabajo de Fin de Grado no ha sido una tarea fácil. Comencé con una gran motivación debido a que el trabajo trata sobre un tema muy llamativo y de gran importancia en la actualidad, sobre el cual constantemente tenemos que estar actualizándonos para conocer más sobre este tipo de cáncer, su progresión y con ello, algún día poder lograr la menor tasa de mortalidad posible.

Con este trabajo he aprendido a manejar los sistemas informáticos hospitalarios (DRAGO), a recopilar información usando el Excel, a analizar y entender los resultados de las tablas y figuras aportadas por el SPSS, y a repasar conocimientos básicos olvidados de bioestadística.

Desde mi punto de vista, la parte más dura del trabajo fue la discusión. Era la primera vez que me enfrentaba a hacerla por mí sola... y ha sido todo un reto. Sin embargo, tras muchas horas de trabajo, muchos artículos leídos y el apoyo de mi tutor, aprendí cómo se debe contrastar los resultados de mi estudio con los de la literatura.

Por último, me gustaría añadir que estoy muy contenta de haber podido realizar mi primera investigación y espero que este sea el inicio de otros muchos en el futuro.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Fernández-de-Misa Cabrera R, González Delgado B, Gamba Michel LE, Casale C, Lopez Figueroa A, Uña Gorospe J, et al. Clinicopathological characteristics of cutaneous malignant melanoma in patients at a tertiary hospital in Macaronesia. Survival as a function of locoregional prognostic factors per the American Joint Committee on Cancer. International Journal of Dermatology. 2018 Feb 1;57(2):193–201.

2. Berrocal A, Cabañas L, Espinosa E, Fernández-de-Misa R, Martín-Algarra S, Martínez-Cedres JC, et al. Melanoma: Diagnosis, Staging, and Treatment. Consensus group recommendations. Vol. 31, *Advances in Therapy*. Springer Healthcare; 2014. p. 945–60.
3. Tejera-Vaquerizo A, Descalzo-Gallego MA, Otero-Rivas MM, Posada-Garcia C, Rodríguez-Pazos L, Pastushenko I, et al. Skin Cancer Incidence and Mortality in Spain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107(4):318-28.
4. de-Misa RF, Perez-Mendez LI, Hernandez-Jimenez JG, Rodriguez Mdel C, Vilar MC, Suarez J, et al. Main pigmentary features and melanocortin 1 receptor (MC1R) gene polymorphisms in the population of the Canary Islands. *Int J Dermatol*. 2008;47(8):806-11.
5. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR. Melanoma of the skin. In: Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., editors. *AJCC cancer staging manual*. Switzerland: Springer; 2017. p. 563-85.
6. Ríos L, Nagore E, Lopez JL, Redondo P, Martí RM, Fernandez-de-Misa R, et al. Melanoma characteristics at diagnosis from the Spanish National Cutaneous Melanoma Registry: 15 years of experience. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104(9):789- 99.
7. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009;27(36):6199-206.
8. Cabrera RF-d-M, B. Gonzalez Delgado, L.E. Gamba Michel, Cr Casale, Antonio Lopez Figueroa, et al. Clinicopathological characteristics of cutaneous malignant melanoma in patients at a tertiary hospital in Macaronesia. Survival as a function of locoregional prognostic factors per the American Joint Committee on Cancer. *Int J Dermatol*. 2018;57(2):193-201.
9. Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, Hauschild A, Mohr P, Bonerandi JJ, et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol*. 2004;22(6):1118-25.
10. Huncharek M, Caubet JF, McGarry R. Single-agent DTIC versus combination chemotherapy with or without immunotherapy in metastatic melanoma: a meta- analysis of 3273 patients from 20 randomized trials. *Melanoma Res*. 2001;11(1):75- 81.

11. 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.* 2000;18(1):158-66.
12. Petersen RP, Hanish SI, Haney JC, et al. Improved survival with pulmonary metastasectomy: an analysis of 1720 patients with pulmonary metastatic melanoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133(1):104–10.
13. Marchal F, Brunaud L, Bazin C, et al. Radiofrequency ablation in palliative supportive care: early clinical experience. *Oncol Rep.* 2006;15(2):495–9.
14. Testori A, Rutkowski P, Marsden J, et al. Surgery and radiotherapy in the treatment of cutaneous melanoma. *Ann Oncol.* 2009;20 Suppl 6:vi22–9.
15. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, Ribas A, McArthur GA, Sosman JA, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363(9):809-19.
16. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363(8):711-23.
17. Dossett LA, Kudchadkar RR, Zager JS. BRAF and MEK inhibition in melanoma. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(4):559-70.
18. Franklin C, Livingstone E, Roesch A, Schilling B, Schadendorf D. Immunotherapy in melanoma: Recent advances and future directions. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43(3):604-11.
19. Carlos G, Anforth R, Clements A, Menzies AM, Carlino MS, Chou S, et al. Cutaneous Toxic Effects of BRAF Inhibitors Alone and in Combination With MEK Inhibitors for Metastatic Melanoma. *JAMA Dermatol.* 2015;151(10):1103-9.
20. 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.* 2019;381(7):626-36.
21. 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.* 2019;20(9):1239-51.

22. Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol*. 2019;30(4):582-8.
23. 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.
24. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Bastholt L, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2019. *Eur J Cancer*. 2020;126:159-77.
25. Crocetti E, Mallone S, Robsahm TE, et al. Survival of patients with skin melanoma in Europe increases further: results of the EURO CARE-5 study. *Eur J Cancer* 2015; 51: 2179–2190.
26. Geller AC, Swetter SM, Brooks K, et al. Screening, early detection, and trends for melanoma: current status (2000-2006) and future directions. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 555–572. quiz 73-6.
27. Sant M, Aareleid T, Berrino F, et al. EURO CARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94—results and commentary. *Ann Oncol* 2003; 14(Suppl 5): v61–v118.
28. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6199–6206.
29. Meier F, Will S, Ellwanger U, Schlagenhauß B, Schitteck B, Rassner G, et al. Metastatic pathways and time courses in the orderly progression of cutaneous melanoma. *Br J Dermatol*. 2002;147:62-70.
30. Vallet A, Oriano B, Mortier L, Dalle S, Dutriaux C, Guillot B, et al. Association of Time from Primary Diagnosis to First Distant Relapse of Metastatic Melanoma with Progression of Disease and Survival. *JAMA Dermatology*. 2019 Jun 1;155(6):673–8.
31. J. E. Gershenwald, C. M. Balch, S. J. Soong, and J. F. Thompson, “Prognostic factors and natural history of melanoma,” in *Cutaneous Melanoma*, C. M. Balch, A. N. Houghton, A. J. Sober, S. J. Soong, M. B. Atkins, and J. F. Thompson, Eds., pp. 35-64, Quality Medical Publishing, St. Louis, Mo, USA, 5th edition, 2009.

32. Tas F. Metastatic behavior in melanoma: Timing, pattern, survival, and influencing factors. *Journal of Oncology*. 2012;
33. Zhou C, Louwman M, Wakkee M, van der Veldt A, Mooyaart A, Nijsten T, et al. Primary melanoma characteristics of metastatic disease: A nationwide cancer registry study. *Cancers (Basel)*. 2021 Sep 1;13(17).
34. Ralli M, Botticelli A, Visconti IC, Angeletti D, Fiore M, Marchetti P, et al. Immunotherapy in the Treatment of Metastatic Melanoma: Current Knowledge and Future Directions. Vol. 2020, *Journal of Immunology Research*. Hindawi Limited; 2020.
35. Howard JH, Thompson JF, Mozzillo N, Nieweg OE, Hoekstra HJ, Roses DF, et al. Metastasectomy for distant metastatic melanoma: Analysis of data from the first multicenter selective lymphadenectomy trial (MSLT-I). *Annals of Surgical Oncology*. 2012 Aug;19(8):2547–55.
36. Palmer SR, Erickson LA, Ichetovkin I, Knauer DJ, Markovic SN. 2011. Circulating serologic and molecular biomarkers in malignant melanoma. *Mayo Clinic Proc*. 86(10):981–990. doi:10.4065/mcp.2011.0287.
37. van Zeijl MCT, Ismail RK, de Wreede LC, van den Eertwegh AJM, de Boer A, van Dartel M, et al. Real-world outcomes of advanced melanoma patients not represented in phase III trials. *International Journal of Cancer*. 2020 Dec 15;147(12):3461–70.
38. Balch CM, Soong SJ. Predicting outcomes in metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(2): 168–9.
39. Davis LE, Shalin SC, Tackett AJ. Current state of melanoma diagnosis and treatment. Vol. 20, *Cancer Biology and Therapy*. Taylor and Francis Inc.; 2019. p. 1366–79.
40. Hodi FS, O’Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363(8):711–23
41. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2507–16
42. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2013;369(2):122–33
43. Ascierto PA, Long GV, Robert C, Brady B, Dutriaux C, Di Giacomo AM, et al. Survival outcomes in patients with previously untreated BRAF wild-type advanced melanoma

treated with nivolumab therapy: Three-year follow-up of a randomized phase 3 trial. *JAMA Oncol.* 2019;5:187-94.

44. 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.* 2015;372:320-30.

45. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2015;372:2521-32.

46. 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). *Lancet.* 2017;390:1853-62.

47. 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;19:1480-92.

48. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377:1345-56.

49. Jenkins RW, Fisher DE. Treatment of Advanced Melanoma in 2020 and Beyond. Vol. 141, *Journal of Investigative Dermatology.* Elsevier B.V.; 2021. p. 23–31.