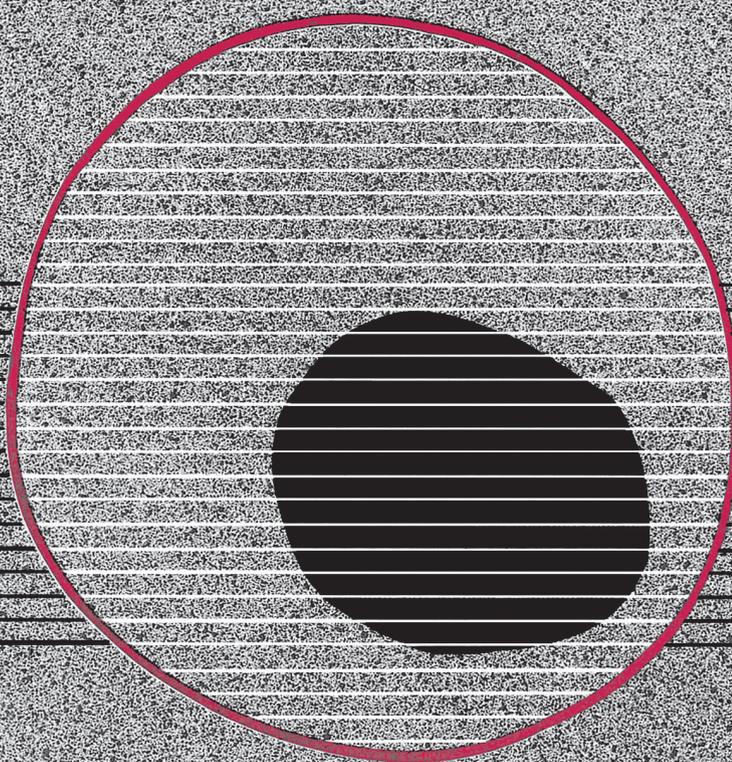


revisiones en

CANCER

MELANOMA

VOL. 21, NUM. 4, 2007



revisiones en

CANCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Subdirector:

Dr. M. Martín Jiménez (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Prof. E. Aranda (Córdoba)
Dr. F. Cabanillas (Houston, EE.UU.)
Dr. P. Correa (New Orleans, EE.UU.)
Dr. H. Cortés-Funes (Madrid)
Prof. J. Cruz Hernández (Salamanca)
Dr. A. Duque Amusco (Sevilla)
Prof. D. Espinós (Madrid)
Prof. J. Estapé (Barcelona)
Dr. J. M. Fernández Rañada (Madrid)
Prof. J. García-Conde Bru (Valencia)
Prof. M. González Barón (Madrid)
Dr. C. Herránz Fernández (Valencia)
Prof. G. N. Hortobagyi (Houston, EE.UU.)
Prof. J. Klastersky (Bruselas, Bélgica)
Dr. E. Lanzós González (Madrid)
Dr. E. Lasalvia (Montevideo, Uruguay)
Dr. M. de Lena (Bari, Italia)

Dr. E. Lizón Giner (Alicante)
Dr. J. J. López López (Barcelona)
Dr. M. Markman (Nueva York, EE.UU.)
Prof. A. Matilla (Málaga)
Dr. J. A. Moreno Nogueira (Sevilla)
Dr. E. Murillo Capitán (Sevilla)
Dr. S. Paulovsky (Buenos Aires, Argentina)
Dr. R. Pérez Carrión (Madrid)
Dr. G. Pérez Manga (Madrid)
Prof. R. Rosell Costa (Barcelona)
Dr. A. Subías (Barcelona)
Prof. T. Taguchi (Osaka, Japón)
Dr. J. Vicente Fernández (Madrid)
Dr. P. Viladiú Quemada (Gerona)
Dr. A. Villar Grimalt (Valencia)
Dr. J. Wils (Roermond, Holanda)

© Copyright 2007. ARÁN EDICIONES, S.L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.
Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.
Depósito Legal: M-19548-1987.

ARÁN EDICIONES, S.L.

28006 MADRID - Castelló, 128, 1.º - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87
Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com
Departamento de Editorial: Telf. 91 782 00 35 - e-mail: edita@grupoaran.com

08021 BARCELONA - Muntaner, 270, 4.º A - Telf.: 93 201 69 00 - Fax: 93 201 70 28
<http://www.grupoaran.com>





DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO. ARIMIDEX® 1 mg comprimidos recubiertos con película. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada comprimido contiene: Principio Activo: Anastrozol (D.O.E.) 1 mg. Para excipientes, ver "Lista de excipientes" **FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película. Comprimido blanco, redondo y biconvexo, con el logotipo en una cara y la concentración en la otra. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** Tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres postmenopáusicas. No se ha demostrado su eficacia en pacientes con receptor estrogénico negativo a menos que hayan presentado una respuesta clínica positiva previa a tamoxifeno. Tratamiento adyuvante de mujeres postmenopáusicas que presenten cáncer de mama invasivo en estadios iniciales con receptor hormonal positivo. Tratamiento adyuvante del cáncer de mama en estadios iniciales en mujeres postmenopáusicas con receptor hormonal positivo, que hayan recibido tratamiento adyuvante con tamoxifeno durante un periodo de 2 a 3 años. **Posología y forma de administración. Adultos (incluyendo pacientes geriátricos):** 1 comprimido de 1 mg, una vez al día, por vía oral. **Pediatría:** No se recomienda su utilización en niños. **Pacientes con alteración renal:** No se recomienda ajuste de dosis en pacientes con alteración renal leve o moderada. **Pacientes con alteración hepática:** No se recomienda ajuste de dosis en pacientes con alteración hepática leve. En estadios iniciales, la duración recomendada del tratamiento es de 5 años. **Contraindicaciones.** El empleo de ARIMIDEX está contraindicado en: - Mujeres pre-menopáusicas - Mujeres embarazadas o durante período de lactancia - Pacientes con alteración renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 20 ml/minuto) - Pacientes con enfermedad hepática moderada o grave - Pacientes con hipersensibilidad conocida a Anastrozol o a cualquiera de los excipientes indicados en el apartado "Lista de excipientes". No se deberá administrar ARIMIDEX junto con terapias que incluyan estrógeno, puesto que afectaría adversamente su acción farmacológica. Tratamiento concomitante con tamoxifeno (ver apartado "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** No se recomienda la administración de ARIMIDEX en niños ya que no se ha establecido su eficacia y seguridad en este grupo de pacientes. Deberá ser definida bioquímicamente la menopausia en pacientes en las que existan dudas sobre su estado hormonal. No se dispone de datos que avalen el uso seguro de ARIMIDEX en pacientes con alteración hepática moderada o grave, o en pacientes con alteración renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 20 ml/minuto). A las mujeres con osteoporosis o con riesgo de padecerla, se les deberá evaluar su densidad mineral ósea de forma protocolizada por densitometría ósea, por ejemplo escáner DEXA, al inicio del tratamiento y posteriormente a intervalos regulares. El tratamiento o la profilaxis para la osteoporosis deberá iniciarse de modo apropiado y monitorizarse cuidadosamente. No se dispone de datos para el uso de Anastrozol con análogos de la LHRH; no debiéndose emplear esta combinación fuera del ámbito de los ensayos clínicos. Debido a que ARIMIDEX disminuye los niveles de estrógenos circulantes, puede provocar una reducción en la densidad mineral ósea. Actualmente no se dispone de datos adecuados, que demuestren el efecto de los bisfosfonatos sobre la reducción de la densidad mineral ósea provocada por Anastrozol, o su utilidad cuando se emplean de forma preventiva. Este medicamento contiene lactosa. Las pacientes con problemas congénitos raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa, no deberán tomar esta especialidad. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Estudios clínicos de interacción con antipirina y cimetidina indican que es improbable que la co-administración de ARIMIDEX con otros fármacos produzca interacciones medicamentosas clínicamente significativas mediadas por el citocromo P450. Una revisión de la base de datos de los ensayos clínicos sobre seguridad no reveló evidencia de interacción clínicamente significativa en pacientes tratadas simultáneamente con ARIMIDEX y con fármacos prescritos de forma habitual. No se deberán administrar terapias estrogénicas junto con ARIMIDEX, ya que éstas anularían su efecto farmacológico. No deberá administrarse concomitantemente tamoxifeno y ARIMIDEX, puesto que puede observarse una disminución de la acción farmacológica de este último. (Ver apartado "Contraindicaciones"). **Embarazo y lactancia.** ARIMIDEX está contraindicado durante el embarazo o la lactancia. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.** Es improbable que ARIMIDEX altere la capacidad de las pacientes para conducir y utilizar maquinaria; no obstante, se han comunicado astenia y somnolencia durante el tratamiento con ARIMIDEX, debiéndose tomar precauciones al realizar estas actividades mientras tales síntomas persistan. **Reacciones adversas.** Muy frecuentes ($\geq 10\%$) Vasculares: Sofocos, principalmente de naturaleza leve o moderada. Frecuentes ($\geq 1\%$ y $< 10\%$) General: Astenia, principalmente de naturaleza leve o moderada. Musculoesqueléticas, tejido conjuntivo y óseo: Dolor/rigidez en las articulaciones, principalmente de naturaleza leve o moderada. Sistema reproductor y mama: Sequedad vaginal, principalmente de naturaleza leve o moderada. Tejido cutáneo y subcutáneo: Debilitamiento del cabello, principalmente de naturaleza leve o moderada. Erupción cutánea, principalmente de naturaleza leve o moderada. Gastrointestinal: Náuseas, principalmente de naturaleza leve o moderada. Diarrea, principalmente de naturaleza leve o moderada. Sistema nervioso: Cefalea, principalmente de naturaleza leve o moderada. Poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$) Sistema reproductor y mama: Hemorragia vaginal, principalmente de naturaleza leve o moderada*. Metabolismo y nutrición: Anorexia, principalmente de naturaleza leve. Hipercolesterolemia, principalmente de naturaleza leve o moderada. Gastrointestinal: Vómitos, principalmente de naturaleza leve o moderada. Sistema nervioso: Somnolencia, principalmente de naturaleza leve o moderada. Muy raras ($< 0,01\%$) Tejido cutáneo y subcutáneo: Eritema multiforme. Síndrome de Stevens-Johnson. Reacciones alérgicas, incluyendo angioedema, urticaria y anafilaxis. *Se ha comunicado raramente hemorragia vaginal, principalmente en pacientes con cáncer de mama avanzado durante las primeras semanas tras el cambio desde la terapia hormonal existente al tratamiento con ARIMIDEX. Si la hemorragia persiste, se deberá considerar una evaluación adicional. Debido a que ARIMIDEX disminuye los niveles de estrógenos circulantes, puede provocar una reducción en la densidad mineral ósea situando a algunas pacientes en un mayor riesgo de fractura (ver apartado "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Se ha comunicado raramente ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$) elevación de gamma-GT y fosfatasa alcalina; no habiéndose establecido una relación causal con estos cambios. En la siguiente tabla se presenta la frecuencia de las reacciones adversas predefinidas en el ensayo ATAC, independientemente de su causa, notificadas en pacientes que estaban recibiendo el tratamiento del ensayo y durante un periodo de hasta 14 días después de haber interrumpido dicho tratamiento. Tras una mediana de seguimiento de 68 meses, se observó una tasa de fractura de 22 por 1.000 pacientes-año y 15 por 1.000 pacientes-año para los grupos de ARIMIDEX y de tamoxifeno, respectivamente, siendo la tasa de fractura observada para ARIMIDEX similar al rango notificado para las poblaciones postmenopáusicas de acuerdo con la edad. No se ha determinado si las tasas de fractura y osteoporosis observadas en las pacientes del ensayo ATAC en tratamiento con Anastrozol ponen de manifiesto un efecto protector de tamoxifeno, o un efecto específico de Anastrozol, o ambos. La incidencia de osteoporosis en pacientes tratadas con ARIMIDEX fue del 10,5%, mientras que en el grupo de tamoxifeno fue del 7,3%. **Sobredosis.** Existe experiencia clínica limitada de sobredosificación accidental. En estudios en animales, Anastrozol demostró baja toxicidad aguda. Se han realizado ensayos clínicos con varias dosis de ARIMIDEX, hasta 60 mg en una dosis única administrada a voluntarios varones sanos y hasta 10 mg diarios a mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado; estas dosis fueron bien toleradas. No se ha establecido una dosis única de ARIMIDEX que produzca síntomas que conlleven riesgo para la vida. No existe antídoto específico en caso de sobredosis y el tratamiento debe ser sintomático. En el tratamiento de una sobredosificación, deberá considerarse la posibilidad de que se hayan administrado agentes múltiples. Se puede inducir vómito si la paciente está consciente. La diálisis puede ser útil, ya que ARIMIDEX no presenta una alta unión a proteínas. Están indicadas medidas generales de soporte, incluyendo la monitorización frecuente de los signos vitales y la observación cuidadosa de la paciente. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Lactosa (monohidrato), Povidona, Almidón glicolato sódico, Estearato de magnesio, Hipromelosa, Macrogol 300 y Dióxido de titanio. **Incompatibilidades.** No procede. **Periodo de validez.** Cinco años. **Precauciones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 30°C. **Naturaleza y contenido del recipiente.** Cartones conteniendo blisters de PVC/Aluminio de 20, 28, 30, 84, 98, 100 y 300 comprimidos. Es posible que solamente se comercialicen algunos tamaños de envase; así, en España el formato es un envase calendario conteniendo blisters de 28 comprimidos recubiertos con película de 1 mg de Anastrozol por comprimido. **Instrucciones de uso y manipulación.** Ninguna especial. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** AstraZeneca Farmacéutica, Spain, S.A. / C/ Serrano Galvache, 56 - Edificio Roble. 28033 Madrid. **NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** PL 17901/0002 (En España: 61.286). **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** 18 Junio 2000/10 Agosto 2005. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 30 de Junio de 2006. **REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. **CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.** Con aportación reducida (cíbero). **PRESENTACIÓN Y PRECIOS.** Envase calendario con 28 comprimidos de 1 mg de Anastrozol por comprimido. PVP 124,20 €; PVPiva 129,16 €. **Para mayor información, consultar la Ficha Técnica completa y/o dirigirse a AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A., Tfno: 900 200 444. 3.Jul.2006 (II-Switching)/28.Abril.2006 (SmPc).**

Reacciones adversas	Arimidex (N=3092)	Tamoxifeno (N=3094)
Sofocos	1104 (35,7%)	1264 (40,9%)
Dolor/rigidez en las articulaciones	1100 (35,6%)	911 (29,4%)
Cambios de humor	597 (19,3%)	554 (17,9%)
Fatiga/astenia	575 (18,6%)	544 (17,6%)
Náuseas y vómitos	393 (12,7%)	384 (12,4%)
Fracturas	315 (10,2%)	209 (6,8%)
Fracturas de columna, cadera, o muñeca/de Colles	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Fracturas de muñeca/de Colles	67 (2,2%)	50 (1,6%)
Fracturas de columna	43 (1,4%)	22 (0,7%)
Fracturas de cadera	28 (0,9%)	26 (0,8%)
Cataratas	182 (5,9%)	213 (6,9%)
Hemorragia vaginal	167 (5,4%)	317 (10,2%)
Alteración cardiovascular isquémica	127 (4,1%)	104 (3,4%)
Angina de pecho	71 (2,3%)	51 (1,6%)
Infarto de miocardio	37 (1,2%)	34 (1,1%)
Alteración arterial coronaria	25 (0,8%)	23 (0,7%)
Isquemia miocárdica	22 (0,7%)	14 (0,5%)
Flujo vaginal	109 (3,5%)	408 (13,2%)
Cualquier acontecimiento tromboembólico venoso	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Acontecimientos tromboembólicos venosos profundos, incluyendo embolia pulmonar	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Acontecimientos cerebrovasculares isquémicos	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Cáncer endometrial	4 (0,2%)	13 (0,6%)



UN BUEN
RESULTADO
CONFIRMA UNA
BUENA ELECCIÓN
A TIEMPO

“Tratamiento
adyuvante de mujeres
postmenopáusicas
que presenten
cáncer de mama
invasivo en estadios
iniciales con receptor
hormonal positivo” ⁽¹⁾



Arimidex[®]
anastrozol



Más eficaz y mejor
tolerado que tamoxifeno ⁽²⁾



ARI-17-1106-A

AstraZeneca
ONCOLOGY
Putting progress into practice

⁽¹⁾Incluido en ficha técnica actualmente autorizada.

⁽²⁾ATAC Trialists' Group. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. Lancet 2005; 365: 60-62

40.000 UI*



EPREX®: CONTROL RÁPIDO Y EFICAZ DE LA ANEMIA¹⁻⁴

INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA

AHORA EN JERINGAS PRECARGADAS



 JANSSEN-CILAG
www.janssen-cilag.es

*Dosis inicial utilizada 40.000 UI con aumento a 60.000 UI en caso de no responder a la 4ª semana.

www.infoanemia.com

revisiones en

CANCER

SUMARIO

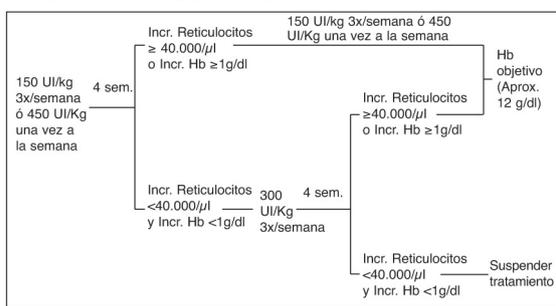
VOL. 21

NÚM. 4

Epidemiología del melanoma cutáneo E. Adrover	157
Factores del melanoma M. C. Garrido Ruiz, J. L. Rodríguez Peralto	162
Melanoma: tratamiento locorregional J. L. López Esteban	170
Tratamiento adyuvante del melanoma J. A. Moreno Nogueira, P. Pastor Gaitan, B. Pérez Valderrama	177
Tratamiento del melanoma metastásico T. Sampedro Gimeno, J. Puente Vázquez, J. L. González Larriba	187
Melanoma: investigación y futuro J. I. Mayordomo Cámara, R. Andrés Conejero	197

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. EPREX 40.000 UI/ml solución inyectable en jeringas precargadas. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** EPOETINA ALFA 40.000 UI o 336 microgramos por ml. Una jeringa precargada de 0,5 ml contiene 20.000 UI o 168 microgramos de EPOETINA ALFA. Una jeringa precargada de 1,0 ml contiene 40.000 UI o 336 microgramos de EPOETINA ALFA. EPOETINA ALFA es producida en células de ovario de Hämster Chino mediante tecnología de ADN recombinante. Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Solución inyectable en jeringas precargadas. Solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas. – Tratamiento de la anemia y reducción de los requerimientos transfusionales en pacientes adultos que reciben quimioterapia para el tratamiento de tumores sólidos, linfoma maligno o mieloma múltiple y en los que la valoración del estado general (ej.: estado cardiovascular, anemia previa al inicio de la quimioterapia) indique riesgo de transfusión. – EPREX se puede utilizar para aumentar la producción de sangre autóloga en pacientes incluidos en un programa de predonación. Su uso en esta indicación debe ser sopesado frente al riesgo conocido de eventos tromboembólicos. El tratamiento sólo se deberá administrar a pacientes con anemia moderada (Hb 10-13 g/dl, [6,2-8,1 mmol/l], sin déficit de hierro) si no se dispone de técnicas para la conservación de la sangre o son insuficientes en caso de cirugía mayor electiva programada que requiera un gran volumen de sangre (4 o más unidades para las mujeres o 5 o más unidades para los varones). – EPREX se puede utilizar para disminuir la exposición a las transfusiones de sangre alogénica en pacientes adultos sin déficit de hierro antes de una cirugía mayor ortopédica electiva, en los que se considere que existe un riesgo elevado de complicaciones transfusionales. Su uso deberá estar limitado a los pacientes con anemia moderada (p.ej.: Hb 10-13 g/dl) para quienes no está disponible un programa de predonación de sangre autóloga y en los que se espera una pérdida de sangre moderada (900 a 1800 ml). Se deberán utilizar siempre unas buenas prácticas de control sanguíneo en el ámbito periquirúrgico. **4.2. Posología y forma de administración.** Forma de Administración. Como con cualquier otro producto inyectable, se comprobará que no existe partículas en la solución o cambios de color. a) Inyección intravenosa: durante un período mínimo de uno a cinco minutos, dependiendo de la dosis total. Es preferible utilizar una inyección más lenta en pacientes que presentan síntomas gripales como reacción al tratamiento. No administrar en perfusión intravenosa, o mezclada con otros medicamentos. b) Inyección subcutánea: por lo general no deberá exceder de un volumen máximo de 1 ml en el lugar de inyección. En caso de volúmenes superiores, se elegirá más de un lugar para administrar la inyección. Las inyecciones se administran en las extremidades o en la pared abdominal anterior. **Pacientes adultos con cáncer con anemia sintomática que reciben quimioterapia:** Se deberá utilizar la vía subcutánea. La terapia con EPOETINA ALFA debería administrarse a pacientes con anemia (p.ej.: Hb \leq 11 g/dl [8,6 mmol/l]). La concentración de hemoglobina objetivo que pretende conseguirse es aproximadamente de 12 g/dl (7,5 mmol/l). El nivel de hemoglobina no debería exceder 13 g/dl (8,1 mmol/l) (Ver Sección 5.1). La terapia con EPOETINA ALFA debería continuar hasta un mes después del final de la quimioterapia. La dosis inicial es de 150 UI/kg administrada por vía subcutánea 3 veces por semana. Alternativamente, EPREX puede ser administrado con una dosis inicial de 450 UI/kg subcutánea una vez a la semana. Si después de 4 semanas de tratamiento, la hemoglobina ha aumentado por lo menos 1 g/dl (0,62 mmol/l) o el recuento de reticulocitos ha aumentado \geq 40.000 células/ μ l por encima de los valores basales, la dosis deberá mantenerse en 150 UI/kg 3 veces a la semana o 450 UI/kg una vez a la semana. Si el aumento de la hemoglobina es $<$ 1 g/dl ($<$ 0,62 mmol/l) y el recuento de reticulocitos ha aumentado $<$ 40.000 células/ μ l por encima de los valores basales, se incrementará la dosis a 300 UI/kg 3 veces por semana. Si después de 4 semanas adicionales de tratamiento con la dosis de 300 UI/kg 3 veces por semana, la hemoglobina ha aumentado \geq 1 g/dl (\geq 0,62 mmol/l) o el recuento de reticulocitos se ha incrementado \geq 40.000 células/ μ l, la dosis deberá mantenerse en 300 UI/kg 3 veces por semana. Sin embargo, si la hemoglobina ha aumentado $<$ 1 g/dl ($<$ 0,62 mmol/l) y el recuento de reticulocitos se ha incrementado $<$ 40.000 células/ μ l por encima de los valores basales, es poco probable que se produzca una respuesta y se debería interrumpir el tratamiento. El régimen de dosificación recomendado se describe en el siguiente diagrama:



respetadas en los pacientes que reciben EPOETINA ALFA. Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. El uso de EPOETINA ALFA en pacientes programados para cirugía ortopédica mayor electiva y que no están participando en un programa de predonación de sangre autóloga está contraindicado en pacientes con coronariopatías, arteriopatías periféricas, enfermedades de las arterias carótidas o cerebrovasculares de carácter grave, incluidos los pacientes que hayan sufrido recientemente infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. Pacientes que por algún motivo no puedan recibir un tratamiento profiláctico antitrombótico adecuado. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** General. En pacientes con insuficiencia renal crónica y cáncer que estén recibiendo EPOETINA ALFA, se deberán determinar los niveles de hemoglobina hasta alcanzar un nivel estable, y posteriormente de forma periódica. En todos los pacientes tratados con EPOETINA ALFA, la tensión arterial deberá ser minuciosamente monitorizada y controlada necesariamente. EPOETINA ALFA deberá utilizarse con precaución en los casos de hipertensión no tratada, inadecuadamente tratada o mal controlada. Puede ser necesario añadir o aumentar el tratamiento antihipertensivo. Si no puede controlarse la tensión arterial, se deberá interrumpir el tratamiento con EPOETINA ALFA. EPOETINA ALFA debe utilizarse también con precaución en los casos de epilepsia y de insuficiencia hepática crónica. Durante el tratamiento con EPOETINA ALFA puede producirse un aumento moderado dosis-dependiente en el recuento plaquetario dentro del rango normal. Este aumento permanecerá durante el curso del tratamiento continuado. Se recomienda controlar regularmente el recuento de plaquetas durante las primeras 8 semanas de tratamiento. Se deben tener en cuenta y tratarse antes de iniciar el tratamiento con EPOETINA ALFA otros casos de anemia (deficiencia de hierro, hemólisis, pérdida de sangre, deficiencias de vitamina B₁₂ o folato). En la mayoría de los casos, los valores de ferritina en suero descienden simultáneamente con el aumento del hematocrito. Con el fin de asegurar la respuesta óptima a EPOETINA ALFA se deben asegurar unos depósitos de hierro adecuados. En pacientes con cáncer cuya saturación de transferrina esté por debajo del 20% se recomienda un suplemento de hierro oral de 200-300 mg/día. También, deberán considerarse todos estos factores adicionales de anemia cuando se decide aumentar la dosis de EPOETINA ALFA en los pacientes oncólogos. **Aplasia Pura de Células Rojas.** Se ha notificado muy raramente aplasia pura de células rojas (APCR) mediada por anticuerpos tras meses a años de tratamiento subcutáneo con EPOETINA ALFA. En pacientes que desarrollen repetidamente una pérdida de eficacia definida como una disminución en hemoglobina (1 a 2 g/dl por mes) con un aumento de la necesidad de transfusiones, debe realizarse un recuento de reticulocitos e investigar las causas habituales de falta de respuesta (por ej.: déficit de hierro, de folato o de vitamina B₁₂, intoxicación por aluminio, infección o inflamación, pérdida de sangre y hemólisis). Si el recuento de reticulocitos corregido para anemia (es decir, el "índice" de reticulocitos) es bajo ($<$ 20.000/mm³ o $<$ 20.000/microlitro o $<$ 0,5%), los recuentos de plaquetas y de glóbulos blancos son normales, y si no se ha encontrado ninguna otra causa de falta de eficacia, se deberán determinar los anticuerpos frente a eritropoyetina y se deberá considerar un examen de médula ósea para el diagnóstico de APCR. Si se sospecha de APCR mediada por anticuerpos anti-eritropoyetina, debería suspenderse el tratamiento con EPREX inmediatamente. No se debería comenzar otra terapia eritropoyética debido al riesgo de una reacción cruzada. Cuando esté indicado pueden administrarse los tratamientos necesarios tal como la realización de transfusiones sanguíneas. **Pacientes adultos con cáncer con anemia sintomática recibiendo quimioterapia.** Cuando se valore en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia, si el tratamiento con EPOETINA ALFA es apropiado (pacientes con riesgo de ser transfundidos), se debe de tener en cuenta una posible demora de 2-3 semanas entre la administración de eritropoyetina y la aparición de los hematíes inducidos por la misma. Para minimizar el riesgo potencial de efectos tromboticos en pacientes oncólogos que reciben quimioterapia y cuyo incremento medio de hemoglobina excede de 2 g/dl (1,25 mmol/l) por mes o el nivel de hemoglobina excede de 13 g/dl (8,1 mmol/l) se deberá seguir minuciosamente el ajuste de la dosis detallada en la sección 4.2 (ver sección 4.2: Pacientes adultos con cáncer con anemia sintomática que reciben quimioterapia - Ajuste de dosis). Como se ha observado un aumento de la incidencia de acontecimientos tromboticos vasculares (ATVs) en pacientes con cáncer recibiendo agentes eritropoyéticos (ver sección 4.8 Efectos adversos), el riesgo deberá ser cuidadosamente sopesado frente al beneficio derivado del tratamiento (con EPOETINA ALFA) particularmente en pacientes con cáncer con un mayor riesgo de acontecimientos tromboticos vasculares, tales como obesidad y pacientes con una historia anterior de ATVs (p. ej. trombosis de las venas profundas o embolismo pulmonar). **Pacientes quirúrgicos incluidos en programas de predonación de sangre autóloga.** Se deberán respetar todas las advertencias y precauciones especiales asociadas con los programas de predonación autóloga, especialmente las relacionadas con la sustitución rutinaria del volumen. **Pacientes programados para cirugía ortopédica mayor electiva.** En pacientes programados para cirugía ortopédica mayor electiva se deberá determinar y tratar, si es posible, la causa de la anemia antes de instaurar tratamiento con EPOETINA ALFA. Los sucesos tromboticos pueden constituir un riesgo en esta población por lo que deberá sopesarse cuidadosamente esta posibilidad frente al beneficio derivado del tratamiento en este grupo de pacientes. Los pacientes que vayan a ser sometidos a cirugía ortopédica mayor electiva deberán recibir un tratamiento profiláctico antitrombótico adecuado, ante la posibilidad de trombos y sucesos vasculares en los pacientes quirúrgicos, especialmente los que padecen enfermedad cardiovascular subyacente. Además, se recomienda una precaución especial en pacientes con predisposición a desarrollar TVPs. Además, en pacientes con una hemoglobina basal $>$ 13 g/dl, no puede excluirse la posibilidad de que el tratamiento con EPOETINA ALFA esté asociado con un mayor riesgo de sucesos tromboticos vasculares en el postoperatorio. Por consiguiente, no deberá utilizarse a pacientes con un nivel de hemoglobina basal $>$ 13 g/dl. **Pacientes con insuficiencia renal crónica.** Los pacientes con insuficiencia renal crónica tratados con EPREX por vía subcutánea deberán ser monitorizados regularmente para detectar falta de eficacia, definida como ausencia o disminución de la respuesta al tratamiento con EPREX en pacientes que previamente respondían a esa terapia. Esta está caracterizada por una disminución mantenida de hemoglobina aunque se aumente la dosis de EPREX. **Potencial de crecimiento tumoral.** Las eritropoyetinas son factores de crecimiento que estimulan principalmente la producción de hematíes. Los receptores de eritropoyetinas pueden expresarse en la superficie de una variedad de células tumorales. Como con todos los factores de crecimiento, hay una preocupación sobre si las eritropoyetinas pudieran estimular el crecimiento de cualquier tipo de tumor maligno. Dos estudios clínicos controlados en los que las eritropoyetinas fueron administradas a pacientes con varios tipos de cáncer incluyendo cáncer de cabeza y cuello y cáncer de mama, han mostrado un inexplícable exceso de mortalidad. (Ver sección 5.1). **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** No existe evidencia que indique que el tratamiento con EPOETINA ALFA altere el metabolismo de otros fármacos. Sin embargo, dado que la ciclospolina se une a los glóbulos rojos existe la posibilidad de interacción con este medicamento. Si EPOETINA ALFA se administra concomitantemente con ciclospolina, se deberán controlar los niveles de ciclospolina en sangre y se ajustará la dosis de la ciclospolina a medida que aumenta el hematocrito. No existe evidencia de interacción entre EPOETINA ALFA y G-CSF o GM-CSF con respecto a la diferenciación hematológica o proliferación celular *in vitro* en las muestras de biopsias. **4.6. Embarazo y lactancia.** No existen estudios adecuados y debidamente controlados en mujeres embarazadas. En estudios en animales se ha observado toxicidad en la reproducción (ver sección 5.3). Por consiguiente, en pacientes quirúrgicas embarazadas o en período de lactancia que participen en un programa de predonación de sangre autóloga, el uso de EPOETINA ALFA no está recomendado. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No procede. **4.8. Reacciones adversas.** Generales. Se han descrito reacciones cutáneas inespecíficas en asociación con EPOETINA ALFA. Pueden ocurrir síntomas gripales, tales como cefaleas, dolores articulares, sensación de debilidad, mareo y cansancio, especialmente al comienzo del tratamiento. Se ha observado trombocitosis aunque su aparición es muy poco frecuente. Consultar la Sección 4.4 Advertencias y Precauciones Especiales de empleo. En pacientes que utilizan agentes eritropoyéticos, incluyendo pacientes que reciben EPREX, se han notificado acontecimientos tromboticos/vasculares, tales como isquemia del miocardio, infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares (hemorragia cerebral e infarto cerebral), ataques isquémicos transitorios, trombosis de las venas profundas, trombosis arterial, embolia pulmonar, aneurisma, trombosis retiniana y coagulación de un riñón artificial. Se han notificado raramente reacciones de hipersensibilidad con EPOETINA ALFA, incluyendo casos aislados de angioedema y reacciones anafilácticas. Se han notificado casos de aplasia pura de células rojas mediada por anticuerpos (eritroblastopenia) tras meses a años de tratamiento con EPREX (ver secciones 4.3 y 4.4 – Aplasia Pura de Células Rojas). **Pacientes adultos con cáncer con anemia sintomática sometidos a quimioterapia.** Puede aparecer hipertensión en los pacientes tratados con EPOETINA ALFA. Por consiguiente, se deberán controlar minuciosamente los niveles de hemoglobina y la presión sanguínea. En pacientes que reciben agentes eritropoyéticos, se ha observado un aumento de la incidencia de acontecimientos tromboticos vasculares (ver secciones 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo y 4.8 – General). **Pacientes quirúrgicos en programas de predonación de sangre autóloga.** Independientemente del tratamiento con EPOETINA ALFA, pueden aparecer sucesos tromboticos y vasculares en pacientes quirúrgicos con enfermedad cardiovascular subyacente tras procedimientos repetidos de flebotomía. Por tanto, estos pacientes deberán ser sometidos de forma rutinaria a una sustitución del volumen sanguíneo. **Pacientes programados para cirugía ortopédica mayor electiva.** En pacientes programados para cirugía ortopédica mayor electiva, con una hemoglobina basal de 10 a 13 g/dl, la incidencia de sucesos tromboticos/vasculares (TVPs en su mayoría), en la población total de pacientes incluidos en ensayos clínicos, fue al parecer similar entre los distintos grupos de dosificación de EPOETINA ALFA y el grupo placebo, aunque la experiencia clínica es limitada. Además, en pacientes con una hemoglobina basal $>$ 13 g/dl, no puede excluirse la posibilidad de que el tratamiento con EPOETINA ALFA esté asociado con un mayor riesgo de sucesos tromboticos/vasculares en el post-operatorio. **4.9. Sobredosis.** El margen terapéutico de EPOETINA ALFA es muy amplio. La sobredosificación con EPOETINA ALFA podría producir efectos que son extensión de los efectos farmacológicos de la hormona. En caso de un aumento excesivo de los niveles de hemoglobina, se podría realizar una flebotomía. Se aplicarán también las medidas de apoyo que sean necesarias. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Clasificación ATC: B03XA01. La eritropoyetina es una glicoproteína que estimula, como factor hormonal de estimulación miélica y diferenciación, la formación de eritrocitos a partir de los precursores del compartimento de células progenitoras. El peso molecular aparente de la eritropoyetina es de 32.000 a 40.000 daltons. La fracción proteica de la molécula es aproximadamente del 58% y consta de 165 aminoácidos. Las cuatro cadenas de carbohidratos están unidas a la proteína mediante tres enlaces N-glicosídicos y un enlace O-glicosídico. La EPOETINA ALFA obtenida por tecnología genética es glicosilada y la composición de aminoácidos y carbohidratos es idéntica a la de la eritropoyetina endógena humana aislada de la orina de pacientes anémicos. EPOETINA ALFA tiene la pureza más alta que es posible obtener según el estado actual de la tecnología. En particular, en las concentraciones del principio activo que se utiliza en humanos no se detectan residuos de la línea celular utilizada en la producción. La eficacia biológica de EPOETINA ALFA se ha demostrado *in vivo* en varios modelos de animales (ratas normales y anémicas, ratones policitemicos). Después de la administración de EPOETINA ALFA, aumenta el número de eritrocitos, los valores de Hb y el recuento de reticulocitos, así como la tasa de incorporación de Fe⁵⁹. Tras la incubación con EPOETINA ALFA se ha encontrado *in vitro* (cultivo de células del bazo de ratón) un incremento de la incorporación del H³-timidina en las células eritroides nucleadas del bazo. Con la ayuda de cultivos de células de médula ósea de humanos se ha podido demostrar que EPOETINA ALFA estimula específicamente la eritropoyesis y no afecta a la leucopoyesis. No se han detectado acciones citotóxicas de EPOETINA ALFA en las células de la médula ósea. En tres estudios controlados con placebo se incluyeron 721 pacientes con cáncer que recibieron quimioterapia sin platino; 389 pacientes presentaron tumores malignos hematológicos (221 de mieloma múltiple, 144 de linfoma no-Hodgkin y 24 de otros tipos de tumores malignos hematológicos) y 332 con tumores sólidos (172 de mama, 64 ginecológicos, 23 de pulmón, 22 de próstata, 21 gastrointestinales y 30 de otros tipos de tumores). En dos amplios estudios abiertos se incluyeron 2897 pacientes con cáncer que recibieron quimioterapia sin platino; 1895 con tumores sólidos (663 de mama, 260 de pulmón, 174 ginecológicos, 300 gastrointestinales y 478 de otros tipos de tumores) y 802 con tumores malignos hematológicos. En un estudio prospectivo, aleatorizado, doble-ciego y controlado con placebo realizado en 375 pacientes anémicos con cánceres no mieloides y en tratamiento con quimioterapia sin platino, se observó una disminución significativa de las secuelas relacionadas con la anemia (ej.: fatiga, disminución de la energía y reducción de la actividad) medidas con los siguientes instrumentos y escalas: Escala general "Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia" (FACT-An), escala de fatiga FACT-An y escala Lineal Analítica del Cáncer (CLAS). Otros dos ensayos más pequeños, aleatorios y controlados con placebo resultaron insuficientes para mostrar mejoras significativas en los parámetros de calidad de vida medidos con las escalas EORTC-QLQ-C30 o CLAS, respectivamente. Eritropoyetina es un factor del crecimiento que estimula principalmente la producción de hematíes. Los receptores de eritropoyetina pueden expresarse en la superficie de una variedad de células tumorales. No hay información suficiente para establecer si la utilización de los productos eritropoyéticos produce un efecto negativo en el tiempo de progresión tumoral o en la supervivencia libre de progresión. Dos estudios investigaron el efecto de las eritropoyetinas en la supervivencia *in vivo* progresión tumoral administrando eritropoyetinas exógenas con niveles más altos de la hemoglobina que se pretendía alcanzar. En un estudio aleatorizado controlado con placebo utilizando EPOETINA ALFA en 939 pacientes con cáncer de mama metastatizada, el fármaco de estudio fue administrado con el fin de intentar mantener los niveles de hemoglobina entre 12 y 14 g/dl. En el cuarto mes, las muertes atribuidas a la progresión de la enfermedad fueron superiores (8% vs. 3%) en las mujeres que recibieron EPOETINA ALFA. La mortalidad global fue significativamente superior en el brazo de EPOETINA ALFA. En otro estudio controlado con placebo utilizando EPOETINA ALFA en 351 pacientes con cáncer de cabeza y cuello, el fármaco de estudio fue administrado con el fin de mantener los niveles de hemoglobina en 14 g/dl en mujeres y 15 g/dl en hombres. La supervivencia libre de progresión lo-corregional fue significativamente más corta en pacientes recibiendo EPOETINA ALFA. Los resultados de estos estudios estaban sesgados por las diferencias entre los grupos de tratamiento (más alta puntuación EOCG, mayor extensión de la enfermedad al comienzo del estudio para el ensayo que utiliza EPOETINA ALFA; localización tumoral, condición de tumador, heterogeneidad de la población de estudio en el ensayo que utiliza EPOETINA ALFA). Además, varios estudios han mostrado una tendencia de mejora en la supervivencia que sugiere que la eritropoyetina no tiene un efecto negativo en la progresión tumoral. **5.2. Propiedades farmacocinéticas.** **Via IV.** La determinación de EPOETINA ALFA tras la administración intravenosa de dosis múltiples muestra una semi-vida de aproximadamente 4 horas en voluntarios normales y una semi-vida algo más prolongada en pacientes con insuficiencia renal, de 5 horas aproximadamente. En niños se ha comunicado una semi-vida de 6 horas aproximadamente. **Via S.C.** Después de la inyección subcutánea, los niveles séricos de EPOETINA ALFA son muy inferiores a los niveles alcanzados tras la inyección i.v., aumentando lentamente y alcanzando un pico entre 12 y 18 horas después de la dosis. El pico es siempre bastante más bajo que el conseguido por vía i.v. (aproximadamente 1/20 del valor). No hay acumulación: los niveles siguen siendo iguales, independientemente de que se determinen 24 horas después de la primera inyección o 24 horas después de la última inyección. La vida media resultó difícil de evaluar para la vía subcutánea y se estima en unas 24 horas. La biodisponibilidad de la inyección subcutánea de EPOETINA ALFA es muy inferior con respecto a la administración del fármaco por vía intravenosa: es el 20% aproximadamente. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.** En algunos estudios toxicológicos preclínicos en perros y ratas, aunque no en monos, la terapia con EPOETINA ALFA se asoció con fibrosis sub-clínica de médula ósea (la fibrosis de médula ósea es una complicación conocida de la insuficiencia renal crónica en humanos, y puede estar relacionada con hiperparatiroidismo secundario o factores desconocidos). La incidencia de fibrosis de médula ósea no se vio aumentada en un estudio de pacientes en hemodilísis que fueron tratados con EPOETINA ALFA durante 3 años en comparación con un grupo control equiparable de pacientes en diálisis que no recibieron tratamiento con EPOETINA ALFA. En estudios realizados con animales se ha observado que EPOETINA ALFA disminuye el peso fetal, retrasa la osteogénesis y aumenta la mortalidad cuando se administra en dosis semanales 20 veces superiores aproximadamente a la dosis semanal recomendada en humanos. Se cree que estos cambios son secundarios con respecto a un menor aumento del peso corporal de la madre. EPOETINA ALFA no mostró ningún cambio en los tests de mutagenicidad en cultivos de células bacterianas y mamarias y en test de micronúcleos *in vivo* en ratones. No se han llevado a cabo estudios de carcinogénesis a largo plazo. En la bibliografía, existen informes conflictivos sobre si las eritropoyetinas podrían actuar como proliferadores de tumores. Estos informes están basados en hallazgos *in vivo* de muestras de tumores humanos, pero su importancia clínica es dudosa. **6. DATOS FARMACOLÓGICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Fosfato de sodio monobásico dihidratado. Fosfato de sodio dibásico dihidratado. Cloruro de sodio. Glicina. Polisorbato 80. Agua para inyección. **6.2. Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos. **6.3. Período de validez.** 18 meses. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Almacén en entre 2° y 8°C. Este intervalo de temperatura debe de mantenerse de forma rigurosa hasta la administración al paciente. Conservar en el envase original para preservarlo de la luz. No congelar ni agitar. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** 0,5 ml (20000 UI) de solución en jeringas precargadas (vidrio tipo 1) con émbolo (tapón de caucho recubierto de teflón) y aguja-envasa de 1, 4 o 6. 1,0 ml (40000 UI) de solución en jeringas precargadas (vidrio tipo 1) con émbolo (tapón de caucho recubierto de teflón) y aguja-envasa de 1, 4 o 6. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** No administrar por perfusión intravenosa o conjuntamente con otras soluciones medicamentosas. El producto no debe ser utilizado, y debe ser desechado si: - el precinto está roto; - el líquido tiene color o se ven partículas flotando en él; - sabe o cree que puede haber sido contaminado accidentalmente; - sabe o sospecha que EPREX ha permanecido a temperatura ambiente más de 60 minutos antes de la inyección; - se ha producido una avería en el frigorífico. La eliminación de los productos no utilizados o de los envases se establecerá de acuerdo con las directivas locales. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** JANSSEN-Cilag, S.A. Paseo de Las Doce Estrellas, 5-7, 28042 Madrid. **8. NÚMERO(S) DEL AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Nº de registro: 67.861. **9. PRESENTACIONES Y PRECIOS:** 1 jeringa 40.000 UI/ml de EPOETINA ALFA; P.V.P. + IVA 394,10€. 1 jeringa 20.000 UI/0,5 ml de EPOETINA ALFA; P.V.P. + IVA 200,67€. **10. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACION:** Con receta médica. Uso hospitalario. **11. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Junio de 2006. **12. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Abril de 2007. **BIBLIOGRAFÍA.** 1. Nowousin, M. Regarding "Randomized Comparison of EPOetin Alfa and Darbepoetin Alfa in Anemia Patients with Cancer Receiving Chemotherapy". The Oncologist 2006; 11: 535-536. 2. Campos et al. Benefits Associated with Early Hemoglobin Response to epoetin alfa therapy in the treatment of Chemotherapy Related Anemia. J Natl. Compr. Canc Netw 2005; 3 (6): 807-116. 3. Gascon, et al. Once weekly 40,000 IU epoetin alfa mixed tumor studies: meta-analysis. Abstract T109 ESMO 2006 Istanbul. 4. Cornes, P. et al. Erythropoietic therapy for the treatment of anemia in patients with cancer: a valuable clinical and economic option. Current Medical Research and Opinion. Vol 23, No 2, 2007, 357-368.

revisiones en

CANCER

SUMMARY

VOL. 21

No. 4

Malignant cutaneous melanoma: Epidemiology E. Adrover	157
Prognostic factors of cutaneous malignant melanoma M. C. Garrido Ruiz, J. L. Rodríguez Peralto	162
Melanoma: Locoregional treatment J. L. López Esteban	170
Adjuvant treatment of melanoma J. A. Moreno Nogueira, P. Pastor Gaitan, B. Pérez Valderrama	177
Treatment of metastatic melanoma T. Sampedro Gimeno, J. Puente Vázquez, J. L. González Larriba	187
Melanoma: Research and future trends J. I. Mayordomo Cámara, R. Andrés Conejero	197

DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO. SUTENT 12,5; 25 mg ó 50 mg cápsulas duras. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada cápsula contiene malato de sunitinib, equivalente a 12,5 mg; 25 mg ó 50 mg de sunitinib, respectivamente. Excipiente(s): 80,0 mg; 39,663 mg ó 79,326 mg de manitol, respectivamente. Para la lista completa de excipientes, ver epígrafe *Lista de Excipientes*. **FORMA FARMACÉUTICA.** Cápsulas duras. SUTENT 12,5 mg: cápsulas de gelatina con tapa naranja y cuerpo naranja, con "Pfizer" impreso en tinta blanca en la tapa y "STN 12,5 mg" en el cuerpo, y que contienen gránulos de color amarillo a naranja. SUTENT 25 mg: Cápsulas de gelatina con tapa color caramelo y cuerpo naranja, con "Pfizer" impreso en tinta blanca en la tapa y "STN 25 mg" en el cuerpo, y que contienen gránulos de color amarillo a naranja. SUTENT 50 mg: Cápsulas de gelatina con tapa color caramelo y cuerpo color caramelo, con "Pfizer" impreso en tinta blanca en la tapa y "STN 50 mg" en el cuerpo, y que contienen gránulos de color amarillo a naranja. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas. Tumor del estroma gastrointestinal (GIST):** SUTENT está indicado para el tratamiento de tumores malignos no resecables y/o metastásicos del estroma gastrointestinal (GIST) después del fracaso al tratamiento con mesilato de imatinib debido a la resistencia o intolerancia. **Carcinoma de células renales metastásico (CCRM):** SUTENT está indicado para el tratamiento del cáncer de células renales avanzado y/o metastásico (CCRM). **Posología y forma de administración.** El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento del cáncer de células renales o de GIST. La dosis recomendada de SUTENT es una dosis de 50 mg por vía oral, una vez al día durante un periodo de 4 semanas consecutivas, seguido por un periodo de 2 semanas de descanso (régimen 4/2) para cumplir un ciclo completo de 6 semanas. Se pueden aplicar modificaciones de la dosis con variaciones de 12,5 mg en base a la seguridad y la tolerabilidad individual. La dosis diaria no debe exceder de 87,5 mg ni estar por debajo de 37,5 mg. La administración concomitante con inductores potentes del CYP3A4 como rifampicina, deben evitarse (ver epígrafes *Advertencias y precauciones especiales de empleo e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*). Si esto no es posible, puede que sea necesario aumentar las dosis de SUTENT con incrementos de 12,5 mg (hasta 87,5 mg al día) basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad. La administración concomitante de SUTENT con inhibidores potentes del CYP3A4, como el ketoconazol, debe evitarse (ver epígrafes *Advertencias y precauciones especiales de empleo e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*). Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir las dosis de SUTENT hasta un mínimo de 37,5 mg al día, basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad. Se debe considerar la elección de un medicamento alternativo para administración concomitante que no tenga o que tenga un potencial mínimo para inducir o inhibir el CYP3A4. **Uso pediátrico:** No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de SUTENT en pacientes pediátricos. No debe administrarse SUTENT en población pediátrica hasta que no haya más datos disponibles. **Uso en pacientes ancianos:** Aproximadamente un 34% de los sujetos en los estudios clínicos con SUTENT tenían 65 o más años de edad. No se observaron diferencias significativas ni en seguridad ni en eficacia entre los pacientes más jóvenes y los más mayores. **Insuficiencia hepática:** No es necesario realizar ajuste de dosis cuando se administra SUTENT a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh Clases A y B). SUTENT no ha sido estudiado en sujetos con insuficiencia hepática Child-Pugh Clase C. **Insuficiencia renal:** No se han realizado estudios clínicos en pacientes con deterioro de la función renal. SUTENT puede tomarse con o sin alimentos. Si el paciente olvida tomar una dosis no se le debe administrar una dosis adicional. El paciente debe tomar la dosis prescrita habitual al día siguiente. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al malato de sunitinib o a alguno de los excipientes. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** La administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4 como rifampicina, puede reducir las concentraciones plasmáticas de sunitinib. Por tanto, debe evitarse la combinación con inductores. Si esto no es posible, puede que tenga que aumentarse la dosis de SUTENT (ver epígrafes *Posología y forma de administración e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*). La administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 como el ketoconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de sunitinib. Se recomienda la elección de medicación concomitante alternativa con potencial de inhibición enzimática nulo o mínimo. Si esto no es posible, puede que sea necesario una reducción de la dosis de SUTENT (ver epígrafes *Posología y forma de administración e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*). **Piel y tejidos.** La decoloración de la piel, posiblemente debido al color del principio activo (amarillo) es un acontecimiento adverso frecuente relacionado con el tratamiento que ocurre en aproximadamente el 30% de los pacientes. Se debe advertir a los pacientes que la despigmentación del pelo o la piel también puede ocurrir durante el tratamiento con SUTENT. Otros efectos dermatológicos posibles pueden incluir sequedad, enrojecimiento o agrietamiento de la piel, ampollas o erupción ocasional en las palmas de las manos y las plantas de los pies. Se notificó dolor/irritación bucal en aproximadamente el 14% de los pacientes. Se notificó disgeusia (alteración del sentido del gusto) en aproximadamente el 28% de los pacientes. Los acontecimientos mencionados anteriormente no fueron acumulativos, fueron normalmente reversibles y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento. **Acontecimientos gastrointestinales.** Los acontecimientos gastrointestinales relacionados con el tratamiento que se describieron más frecuentemente fueron náuseas, diarrea, estomatitis, dispepsia y vómitos. El tratamiento de soporte de los acontecimientos adversos gastrointestinales que requieren tratamiento puede incluir medicación con antieméticos o antiáridos. **Hemorragia.** La hemorragia tumoral relacionada con el tratamiento ocurrió en aproximadamente el 2% de los pacientes con GIST. Estos acontecimientos pueden ocurrir de forma repentina, y en el caso de los tumores pulmonares, pueden presentarse como hemoptisis grave y amenazante para la vida o como hemorragia pulmonar. En dos pacientes que recibían SUTENT en un ensayo clínico en pacientes con cáncer no microcítico de pulmón (NSCLC) metastásico se produjo hemorragia pulmonar fatal. Ambos pacientes tenían histología celular escamosa. SUTENT no está aprobado para el uso en pacientes con NSCLC. La valoración rutinaria de este acontecimiento debe incluir recuentos sanguíneos completos y un reconocimiento físico. En un ensayo de GIST en fase 3 se notificaron acontecimientos hemorrágicos en el 18% de los pacientes tratados con SUTENT, en comparación con el 17% de los pacientes que recibieron placebo. De los pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada y que recibían SUTENT, el 28% tuvo acontecimientos hemorrágicos en comparación con el 7% de los pacientes que recibieron interferón alfa. En un ensayo no controlado, el 26% de los pacientes en tratamiento con SUTENT para el CCRM resistente a citoquinas presentaron acontecimientos hemorrágicos. La epistaxis fue el acontecimiento adverso hemorrágico más frecuente relacionado con el tratamiento, habiendo sido notificado en aproximadamente la mitad de los pacientes con tumores sólidos que experimentaron acontecimientos hemorrágicos. Ninguno de estos acontecimientos fue grave. **Tracto gastrointestinal.** Raramente se han producido complicaciones gastrointestinales graves, algunas veces fatales, incluyendo perforación intestinal, en pacientes con tumores intra-abdominales tratados con SUTENT. **Hipertensión.** Se notificó hipertensión relacionada con el tratamiento en aproximadamente el 16% de los pacientes con tumores sólidos. La dosis de SUTENT fue reducida o retrasada temporalmente en aproximadamente el 2,7% de esta población de pacientes. No se interrumpió el tratamiento con SUTENT en ninguno de estos pacientes. En el 4,7% de esta población de pacientes se produjo hipertensión severa (>200 mmHg sistólico ó 110 mmHg diastólico). Se debe someter a los pacientes a un seguimiento y control adecuado de la tensión arterial. En el estudio de CCRM en pacientes que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada, el 27% de los pacientes que recibieron SUTENT y el 4% de los pacientes que recibieron IFNa experimentaron hipertensión. Esta fue grave en el 5% de los pacientes tratados con SUTENT y en el 1% de los pacientes con IFNa. Se recomienda la suspensión temporal del tratamiento en pacientes que presenten hipertensión grave no controlada mediante intervención médica. Se puede reanudar el tratamiento una vez que la hipertensión esté adecuadamente controlada. **Hematología.** Se notificaron recuentos de neutrófilos absolutos disminuidos, de intensidad de grado 3 y 4, en el 13,1% y en el 0,9% de los pacientes, respectivamente. Se comunicaron recuentos disminuidos de plaquetas de intensidad de grado 3 y 4, en el 4% y en el 0,5% de los pacientes, respectivamente. Los acontecimientos mencionados no fueron acumulativos, fueron normalmente reversibles y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento. Se deben realizar recuentos sanguíneos completos al principio de cada ciclo de tratamiento en los pacientes que reciben tratamiento con SUTENT. **Cardiovascular.** Se produjeron disminuciones en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF) de $\geq 20\%$ y por debajo del límite inferior normal en aproximadamente el 2% de los pacientes con GIST tratados con SUTENT y en el 4% de los pacientes con CCRM resistente a citoquinas y en el 2% de los pacientes tratados con placebo. No parece que estas disminuciones en la LVEF hayan sido progresivas y en muchas ocasiones mejoraron durante la continuación del tratamiento. En el ensayo en pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada, el 21% de los pacientes tratados con SUTENT y el 12% de los tratados con interferón- α (IFNa), tuvieron unos valores de LVEF por debajo del límite inferior del valor normal. A un paciente (<1%) que recibió SUTENT se le diagnosticó insuficiencia cardiaca congestiva (ICC). Los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento de "insuficiencia cardiaca congestiva", "insuficiencia cardiaca congestiva" o "insuficiencia ventricular izquierda" se notificaron en el 0,7% de los pacientes con tumores sólidos y en el 1% de los pacientes tratados con placebo. Todos los pacientes tenían GIST. La relación, si la hay, entre la inhibición del receptor de tirosina kinasa (RTK) y la función cardiaca no está clara. Fueron excluidos de los ensayos clínicos con SUTENT los pacientes que presentaron acontecimientos cardíacos dentro de los 12 meses previos a la administración de SUTENT, tales como infarto de miocardio (incluyendo angina grave/inestable), bypass arterial coronario/periférico, insuficiencia cardiaca congestiva sintomática (ICC), accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, o embolismo pulmonar. Se desconoce si los pacientes con estas patologías concomitantes podrían tener mayor riesgo de desarrollar disfunción ventricular izquierda relacionada con el tratamiento. Se aconseja a los médicos que valoren este riesgo frente a los beneficios potenciales del medicamento. Debe monitorizarse estrechamente en estos pacientes los signos clínicos y síntomas del ICC mientras reciben SUTENT. Estos pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados en relación con los signos clínicos y síntomas de ICC mientras reciben SUTENT. Deben considerarse evaluaciones basales y periódicas de la LVEF mientras el paciente esté recibiendo SUTENT. En pacientes sin factores de riesgo cardíacos, debe considerarse una evaluación basal de la fracción de eyección. En presencia de manifestaciones clínicas de ICC, se recomienda la suspensión de SUTENT. La dosis de SUTENT debe interrumpirse y/o reducirse en pacientes sin evidencia clínica de ICC pero con una fracción de eyección <50% y >20% por debajo del nivel basal. **Prolongación del intervalo QT.** Se estudió la prolongación del intervalo QT en un ensayo en 24 pacientes, de edad comprendida entre 20-87 años, con tumores avanzados. Se ha observado que, a aproximadamente dos veces las concentraciones terapéuticas, SUTENT prolonga el intervalo QTcF (Corrección de Frederica). No hubo ningún paciente con prolongación del intervalo QT/QTc mayor de grado 2 (CTCAE v3.0). La prolongación del intervalo QT puede provocar un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo *Torsade de pointes*. Se ha observado *Torsade de pointes* en <0,1% de los pacientes expuestos a SUTENT. SUTENT debe utilizarse con precaución en pacientes con historial conocido de prolongación del intervalo QT, en pacientes que están en tratamiento con antiarrítmicos, o en pacientes con enfermedad cardiaca relevante preexistente, bradicardia o alteraciones electrolíticas. El tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 podría incrementar las concentraciones plasmáticas de sunitinib, por lo que debe ser utilizado con precaución y reducirse la dosis de SUTENT (ver epígrafe *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*). **Acontecimientos tromboembólicos venosos.** Siete pacientes (3%) en el brazo de SUTENT y ninguno en el brazo placebo en el ensayo en fase 3 de GIST experimentaron acontecimientos tromboembólicos venosos; cinco de los siete sufrieron trombosis venosa profunda (TVP) de grado 3, y dos de grado 1 ó 2. Cuatro de estos siete pacientes de GIST interrumpieron el tratamiento tras la primera observación de TVP. Siete pacientes (2%) en tratamiento con SUTENT para CCRM no tratado previamente y cuatro pacientes (2%) en los dos ensayos de CCRM resistente a citoquinas notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos. Seis de estos pacientes sufrieron embolismo pulmonar, uno de grado 3 y cinco de grado 4, y cinco pacientes tuvieron TVP, uno de grado 1, otro de grado 2 y tres de grado 3. Se interrumpió la dosificación en uno de estos casos. En los pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada y en tratamiento con IFNa, seis (2%) tuvieron acontecimientos tromboembólicos venosos; un paciente (<1%) experimentó un TVP de grado 3 y cinco pacientes (1%) sufrieron embolismo pulmonar, uno de grado 1 y cuatro de grado 4. **Embolismo pulmonar.** Se notificó embolismo pulmonar relacionado con el tratamiento en aproximadamente el 1,1% de los pacientes con tumores sólidos que recibieron SUTENT. Ninguno de estos acontecimientos motivó la suspensión del tratamiento con SUTENT en ningún paciente; no obstante, en algunos casos se produjo una reducción de la dosis o un retraso temporal en el tratamiento. No hubo más casos de embolismo pulmonar en estos pacientes después de reanudar el tratamiento. **Hipotiroidismo.** Se notificó hipotiroidismo como acontecimiento adverso en 7 pacientes (4%) a lo largo de los dos ensayos de CCRM resistente a citoquinas; y en nueve pacientes (2%) en el brazo de SUTENT y en un paciente (<1%) en el brazo de IFNa en el estudio de pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada. Adicionalmente, se notificaron elevaciones de la TSH en 4 pacientes (2%) de CCRM resistente a citoquinas. En total, en el 7% de la población con CCRM hubo evidencia clínica o analítica de aparición de hipotiroidismo a consecuencia del tratamiento. El hipotiroidismo adquirido con el tratamiento se observó en 8 pacientes de GIST (4%) en el brazo de SUTENT versus 1 (1%) en el brazo placebo. En los pacientes con síntomas que sugieran hipotiroidismo se debe monitorizar la analítica de la función tiroidea y se les debe tratar con arreglo a la práctica médica habitual. **Función pancreática.** Se observaron aumentos en la actividad de la lipasa y la amilasa séricas en los pacientes con varios tumores sólidos que recibieron SUTENT. Los aumentos en la actividad de la lipasa fueron transitorios y en general, no se acompañaron de signos ni síntomas de pancreatitis en los sujetos con varios tumores sólidos. Raramente (<1%) se han observado casos de pancreatitis en pacientes que recibían SUTENT para GIST o CCRM. Se observó fallo hepático en <1% de los pacientes con tumores sólidos tratados con SUTENT. Si se presentan síntomas de pancreatitis o fallo hepático, los pacientes deben discontinuar el tratamiento con SUTENT y se les debe proporcionar soporte médico adecuado. **Convulsiones.** En los estudios clínicos con SUTENT se han observado convulsiones en pacientes que presentaban evidencia radiológica de metástasis en el cerebro. Además, ha habido notificaciones raras (<1%) de sujetos que presentaban convulsiones y evidencia radiológica de síndrome de leucoencefalopatía reversible posterior (SLRP). Ninguno de estos sujetos tuvo un desenlace fatal del acontecimiento. Los pacientes con convulsiones y signos/síntomas relacionados con SLRP, tales como hipertensión, dolor de cabeza, disminución de la alerta, función mental alterada, y pérdida visual, incluyendo ceguera cortical, deben ser controlados mediante atención médica, que incluya el control de la hipertensión. Se recomienda la suspensión temporal de SUTENT; tras la resolución, el tratamiento puede ser reiniciado a criterio del facultati-

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en los estudios de GIST

Clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones Adversas	Todos los Grados n(%)	Grado 3 n(%)	Grado 4 n(%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Anemia	33 (12,8%)	13 (5,1%)	1 (0,4%)
	Frecuente	Neutropenia	24 (9,3%)	15 (5,8%)	1 (0,4%)
	Frecuente	Trombocitopenia	23 (8,9%)	6 (2,3%)	1 (0,4%)
Trastornos endocrinos	Frecuente	Hipotiroidismo	15 (5,8%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Anorexia	44 (17,1%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Disgeusia	48 (18,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Cefalea	27 (10,5%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Hipertensión	43 (16,7%)	18 (7,0%)	0 (0,0%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Epistaxis	17 (6,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Cromaturia	13 (5,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea	90 (35,0%)	13 (5,1%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Náuseas	69 (26,8%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Estomatitis	49 (19,1%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Vómitos	46 (17,9%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Dispepsia	32 (12,5%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Glosodinia	17 (6,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Estreñimiento	13 (5,1%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Dolor abdominal*	30 (11,7%)	5 (1,9%)	1 (0,4%)
	Frecuente	Dolor bucal	16 (6,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Flatulencia	15 (5,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Sequedad de boca	15 (5,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Enfermedad de reflujo gastro-esofágico	15 (5,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Decoloración de la piel	65 (25,3%)	0 (0,0%)
Muy frecuente		Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	55 (21,4%)	14 (5,4%)	0 (0,0%)
Muy frecuente		Erupción***	39 (15,2%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
Trastornos musculoesqueléticos del tejido conjuntivo y de los huesos	Frecuente	Cambio de la coloración del pelo	22 (8,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Sequedad de piel	15 (5,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Dolor en las extremidades	21 (8,2%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Artralgia	15 (5,8%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Mialgia	13 (5,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Fatiga/Astenia	135 (52,5%)	25 (9,7%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Inflamación de las mucosas	30 (11,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Edema**	21 (8,2%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
Exploraciones complementarias	Frecuente	Disminución de la hemoglobina	16 (6,2%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Creatina fosfoquinasa sanguínea elevada	14 (5,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Disminución de la fracción de eyección	13 (5,1%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Lipasa elevada	13 (5,1%)	5 (1,9%)	4 (1,6%)
	Frecuente	Disminución del recuento de plaquetas	13 (5,1%)	2 (0,8%)	1 (0,4%)
		Cualquier acontecimiento adverso	222 (86,4%)	88 (34,2%)	24 (9,3%)

Tabla 1: * Se han combinado los siguientes términos: dolor abdominal, dolor abdominal alto y dolor abdominal bajo
 ** Se han combinado los siguientes términos: edema y edema periférico
 *** Se han combinado los siguientes términos: erupción, erupción eritematosa, erupción macular y erupción escamosa

Tabla 2: Reacciones adversas en los estudios de MRCC

Clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones Adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Neutropenia	17 (10.1%)	8 (4.7%)	1 (0.6%)	
	Frecuente	Anemia	16 (9.5%)	6 (3.6%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Trombocitopenia	15 (8.9%)	5 (3.0%)	2 (1.2%)	
	Frecuente	Leucopenia	14 (8.3%)	7 (4.1%)	0 (0.0%)	
Trastornos oculares	Frecuente	Aumento de lacrimosidad	9 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Anorexia	47 (27.8%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Deshidratación	12 (7.1%)	4 (2.4%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Pérdida de apetito	11 (6.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Disgeusia	71 (42%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Muy frecuente	Cefalea	25 (14.8%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Mareos	13 (7.7%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)	
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Parestesia	9 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Hipertensión	28 (16.6%)	7 (4.1%)	0 (0.0%)	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Epistaxis	16 (9.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Disnea	9 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea	83 (49.1%)	5 (3.0%)	0 (0.0%)	
	Muy frecuente	Náuseas	84 (49.7%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)	
	Muy frecuente	Estomatitis	70 (41.4%)	6 (3.6%)	0 (0.0%)	
	Muy frecuente	Dispepsia	69 (40.8%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	
	Muy frecuente	Vómitos	52 (30.8%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)	
	Muy frecuente	Estreñimiento	34 (20.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Muy frecuente	Glosodinia	25 (14.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Muy frecuente	Dolor Abdominal*	17 (10.1%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Flatulencia	16 (9.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Distensión abdominal	9 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Sequedad de boca	9 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Decoloración de la piel	54 (32.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Muy frecuente	Erupción**	46 (27.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Muy frecuente	Cambios en la coloración del pelo	24 (14.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Muy frecuente	Síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar	21 (12.4%)	6 (3.6%)	0 (0.0%)
Frecuente		Alopecia	13 (7.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Frecuente		Dermatitis exfoliativa	10 (5.9%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)	
Frecuente		Edema periorbital	9 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Muy frecuente		Piel seca	22 (13.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Muy frecuente		Eritema	20 (11.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Frecuente		Dolor en las extremidades	21 (12.4%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos	Muy frecuente	Mialgia	15 (8.9%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Fatiga/astenia	108 (63.9%)	19 (11.2%)	0 (0.0%)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Inflamación de las mucosas	30 (17.8%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Ampollas	7 (1.1%)	2 (3.2%)	0 (0.0%)	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos quirúrgicos	Muy frecuente	Lipasa elevada	17 (10.1%)	12 (7.1%)	3 (1.8%)	
	Frecuente	Fracción de eyeción anormal	16 (9.5%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Amilasa sanguínea elevada	9 (5.3%)	6 (3.6%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Pérdida de peso	11 (6.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Disminución de glóbulos blancos	10 (5.9%)	3 (1.8%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Disminución del recuento plaquetario	9 (5.3%)	3 (1.8%)	2 (1.2%)	
Exploraciones complementarias	Cualquier acontecimiento adverso	166 (98.2%)	77 (45.6%)	14 (8.3%)		

Tabla 2:
* Se han combinado los siguientes términos: dolor abdominal, dolor abdominal alto y dolor abdominal bajo
** Se han combinado los siguientes términos: erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción papular y erupción prurítica

Tabla 3: Reacciones adversas en los estudios de CCRM

Clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones Adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Trombocitopenia	57 (15%)	23 (6%)	2 (<1%)	
	Muy frecuente	Neutropenia	51 (14%)	24 (6%)	1 (<1%)	
	Frecuente	Leucopenia	31 (8%)	8 (2%)	0 (0%)	
	Frecuente	Anemia	25 (7%)	5 (1%)	0 (0%)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Anorexia	96 (26%)	4 (1%)	0 (0%)	
	Frecuente	Pérdida de apetito	29 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Deshidratación	19 (5%)	4 (1%)	1 (<1%)	
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Disgeusia	158 (42%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Muy frecuente	Cefalea	41 (11%)	2 (<1%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Parestesia	19 (5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Hipertensión	89 (24%)	31 (8%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Epistaxis	44 (12%)	3 (1%)	0 (0.0%)	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuente	Disnea	21 (6%)	4 (1%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Dolor faringolaríngeo	19 (5%)	1 (<1%)	0 (0.0%)	
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea	199 (53%)	18 (5%)	0 (0.0%)	
	Muy frecuente	Náuseas	166 (44%)	12 (3%)	0 (0.0%)	
	Muy frecuente	Dispepsia	96 (26%)	2 (<1%)	0 (0.0%)	
	Muy frecuente	Estomatitis	94 (25%)	3 (1%)	0 (0.0%)	
	Muy frecuente	Vómitos	90 (24%)	13 (3%)	0 (0.0%)	
	Muy frecuente	Dolor abdominal*	45 (12%)	4 (1%)	0 (0.0%)	
	Muy frecuente	Sequedad de boca	40 (11%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Dolor bucal	35 (9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Glosodinia	34 (9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Flatulencia	29 (8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Estreñimiento	29 (8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Enfermedad de reflujo gastro-esofágico	28 (7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Erupción**	85 (23%)	1 (<1%)	1 (<1%)
		Muy frecuente	Síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar	76 (20%)	19 (5%)	0 (0.0%)
		Muy frecuente	Sequedad de piel	60 (16%)	1 (<1%)	0 (0.0%)
Muy frecuente		Decoloración de la piel	58 (15%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Muy frecuente		Cambio de la coloración del pelo	54 (14%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Frecuente		Alopecia	29 (8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Frecuente		Eritema	26 (7%)	1 (<1%)	0 (0.0%)	
Frecuente		Dermatitis exfoliativa prurítica	21 (6%)	1 (<1%)	0 (0.0%)	
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos	Muy frecuente	Dolor en las extremidades	42 (11%)	2 (<1%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Artralgia	33 (9%)	1 (<1%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Mialgia	20 (5%)	44 (12%)	0 (0.0%)	
	Muy frecuente	Fatiga/Astenia	254 (68%)	44 (12%)	0 (0.0%)	
	Muy frecuente	Inflamación de las mucosas	75 (20%)	6 (2%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Edema***	29 (8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Pirexia	27 (7%)	3 (1%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Escalofríos	24 (6%)	2 (<1%)	0 (0.0%)	
Exploraciones complementarias	Muy frecuente	Disminución de la fracción de eyeción	38 (10%)	8 (2%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Disminución del peso	34 (9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Disminución del recuento de plaquetas	25 (7%)	9 (2%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Cualquier acontecimiento adverso	357 (95%)	176 (47%)	30 (8%)	

vo. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Fármacos que pueden **aumentar** las concentraciones plasmáticas de sunitinib: La administración concomitante de malato de sunitinib con el potente inhibidor de CYP3A4, ketoconazol, ocasionó un aumento del 49% y del 51% en los valores de C_{max} y $AUC_{0-\infty}$ del complejo [sunitinib+metabolito principal], respectivamente, tras la administración de una única dosis de malato de sunitinib en voluntarios sanos. La administración de SUTENT con otros inhibidores de la familia del CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina, zumo de pomelo) puede aumentar las concentraciones de sunitinib. Por tanto, se debe evitar la combinación con otros inhibidores o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial para inhibir el CYP3A4. Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir la dosis de SUTENT hasta un mínimo de 37,5 mg al día, basándose en la cuidadosa monitorización de la tolerabilidad (ver epígrafe *Posología y forma de administración*). Fármacos que pueden **reducir** las concentraciones plasmáticas de sunitinib: El uso concomitante de SUTENT con el inductor del CYP3A4, rifampicina, ocasionó una disminución del 23% y del 46% en los valores de C_{max} y $AUC_{0-\infty}$ del complejo [sunitinib + metabolito principal], respectivamente, tras la administración de una única dosis en voluntarios sanos. La administración de SUTENT con inductores potentes de la familia de CYP3A4 (por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o *Hypericum perforatum* también conocida como Hierba de San Juan) puede reducir las concentraciones de sunitinib. Por tanto, se debe evitar la combinación con inductores o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial inductor del CYP3A4. Si esto no es posible, puede que sea necesario aumentar la dosis de SUTENT con incrementos de 12,5 mg (hasta 87,5 mg al día), basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad (ver epígrafe *Posología y forma de administración*). Para mantener las concentraciones adecuadas de sunitinib, se debe considerar la elección de medicaciones concomitantes con menor potencial de inducción enzimática. Si esto no es posible, puede ser necesario ajustar la dosis de SUTENT (ver epígrafe *Posología y forma de administración*). Raramente se ha observado hemorragia en pacientes tratados con SUTENT (ver epígrafe *Advertencias y precauciones especiales de empleo*). Los pacientes que reciben tratamiento concomitante con anticoagulantes (por ejemplo warfarina; acenocumarol) pueden ser monitorizados periódicamente mediante el recuento sanguíneo completo (plaquetas), los factores de coagulación (PT/INR) y un examen físico. **Embarazo y lactancia.** Embarazo. No hay estudios en mujeres embarazadas tratadas con SUTENT. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluyendo malformaciones fetales. SUTENT no debe utilizarse durante el embarazo ni en mujeres que no estén utilizando métodos anticonceptivos adecuados a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el feto. Si se utiliza el medicamento durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada mientras recibe el medicamento, debe ser informada del daño potencial para el feto. Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que deben evitar quedarse embarazadas mientras estén en tratamiento con SUTENT. Conforme a los hallazgos no clínicos, la fertilidad de varones y mujeres podría estar comprometida por el tratamiento con SUTENT. **Lactancia.** Sunitinib y/o sus metabolitos se excretan en la leche en ratas. Se desconoce si sunitinib o su principal metabolito activo se excreta en la leche materna. Puesto que los fármacos se excretan con frecuencia en la leche materna y debido al potencial para producir reacciones adversas graves en los niños lactantes, las mujeres no deben dar el pecho mientras tomen SUTENT. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe informar a los pacientes de que pueden experimentar mareos durante el tratamiento con SUTENT. **Reacciones adversas.** Los acontecimientos adversos graves más importantes relacionados con el tratamiento asociados al tratamiento con SUTENT en pacientes con tumores sólidos fueron embolismo pulmonar (1%), trombocitopenia (1%), hemorragia tumoral (0,9%), neutropenia febril (0,4%) e hipertensión (0,4%). Los acontecimientos adversos más frecuentes relacionados con el tratamiento (experimentados por al menos el 20% de los pacientes) de cualquier grado incluyeron: fatiga; trastornos gastrointestinales, como diarrea, náuseas, estomatitis, dispepsia y vómitos; decoloración de la piel; disgeusia y anorexia. Fatiga, hipertensión y neutropenia fueron los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento, y de intensidad máxima de Grado 3, más frecuentes, y el aumento de lipasa fue el acontecimiento adverso relacionado con el tratamiento, de intensidad máxima de Grado 4, más frecuente en pacientes con tumores sólidos. Se produjo hepatitis y fallo hepático en <1% de los pacientes y prolongación del intervalo QT en <0,1% (ver epígrafe *Advertencias y precauciones especiales de empleo*). Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento que se notificaron en >5% de los pacientes con tumores sólidos se listan a continuación, según la clasificación por órganos y sistemas, frecuencia y gravedad. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a <1/10), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a <1/100), raras ($\geq 1/10.000$ a <1/1.000), muy raras (<1/10.000). **Sobredosis.** No se han notificado casos de sobredosis aguda con SUTENT. No existe un antídoto específico para la sobredosis con SUTENT y el tratamiento de la misma deberá consistir en las medidas generales de soporte. En caso necesario, la eliminación del fármaco no absorbido se puede conseguir mediante emesis o lavado gástrico. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Contenido de la cápsula: manitol, croscarmelosa de sodio, povidona y estearato de magnesio. Cubierta naranja de la cápsula: gelatina, óxido de hierro rojo (E172) y dióxido de titanio (E171). Cubierta caramelo de la cápsula: gelatina, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172) y óxido de hierro negro (E172). Tinta de impresión: Shellac, propilenglicol, hidróxido de sodio, povidona y dióxido de titanio (E171). **Incompatibilidades.** No procede. **Periodo de validez.** 2 años. **Precauciones especiales de conservación.** Este medicamento no requiere ninguna precaución especial de conservación. **Naturalaleza y contenido del envase.** Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de polipropileno, que contienen 30 cápsulas. **Precauciones especiales de eliminación.** Ninguna especial. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Pfizer Ltd, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ Reino Unido. **NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/06/347/001-003. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN.** 19 de julio de 2006. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Texto revisado en enero de 2007. **PRESENTACIONES Y PVP (IVA):** SUTENT 12,5 mg, 30 cápsulas: 1.372,70 €; SUTENT 25 mg, 30 cápsulas: 2.698,70 €; SUTENT 50 mg, 30 cápsulas: 5.350,70 €. **CONDICIONES DE DISPENSACIÓN:** Con receta médica. **Diagnóstico hospitalario.** Aportación reducida. **Consulte la Ficha Técnica completa antes de prescribir.** Para información adicional, por favor, contacte con el Centro de Información Médico-Farmacéutica de Pfizer en www.pfizer.es o llamando al 900 354 321.

Tabla 3:
* Dolor abdominal alto incluido
** Se han combinado los siguientes términos: erupción, erupción eritematosa, erupción exfoliativa, erupción folicular, erupción papular, erupción prurítica, erupción macular y erupción en forma de psoriasis
*** Se han combinado los siguientes términos: edema y edema periférico

V SIMPOSIO DE REVISIONES EN CÁNCER

“Tratamiento médico del cáncer en el año 2008”

Simposio organizado por:



*Coordinador Científico: Prof. Eduardo Díaz-Rubio
Cátedra y Servicio de Oncología Médica (Hospital Clínico San Carlos. Madrid)*

Auspiciado por:

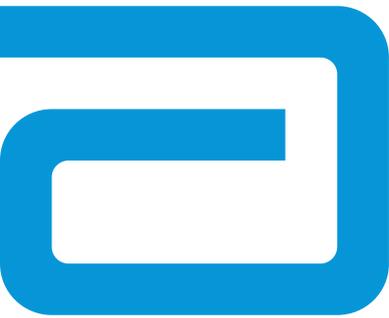


Madrid, 13, 14 y 15 de febrero de 2008

Auspiciado por:



www.revisionesencancer2008.com



Cada paso cuenta.

La calidad de vida es importante para los pacientes con cáncer. Quieren sentirse mejor y más fuertes, para ser capaces de tolerar el tratamiento y luchar contra la enfermedad. Aprecian más que nunca la realización de actividades cotidianas como conversar con un vecino o pasear con un amigo.

Añadir a tiempo un sencillo paso al tratamiento antineoplásico puede marcar la diferencia.



*EPA = ácido eicosapentaenoico, un ácido graso omega-3 derivado de aceite de pescado.

1. Fearon K, Meyenfeld M, Tisdale M et al. Effect of a protein and energy dense N-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised doubleblind trial. Gut 2003;52(10):1479-86.
2. Bauer J, Capra S. Nutrition intervention improves outcomes in patients with cancer cachexia receiving chemotherapy - a pilot study. Support Care Cancer (2005) 13: 270-274.
3. Read J.A, et al. Impact of fish-oil supplement on nutritional parameters, inflammation and chemotherapy induced toxicity in colorectal cancer (CRC) patients receiving FOLFIRI - a pilot study. ASCO 2005, abstract 8423.
4. Weed H.G, et al. Impact of a protein and energy dense nutritional supplement containing eicosapentaenoic acid on weight-losing patients with head and neck cancer. ASCO 2005, abstract 8112.
5. Moses AWG, Slater C, Preston T, Barber MD and Fearon KCH. Reduced total energy expenditure and physical activity in cachectic patients with pancreatic cancer can be modulated by an energy and protein dense oral supplement enriched with n-3 fatty acids. British Journal of Cancer (2004) 90, 996 – 1002.

En pacientes con pérdida de peso inducida por cáncer, y con o sin tratamiento quimioterápico, **ProSure**, rico en proteínas y en EPA*/DHA y antioxidantes, ha demostrado clínicamente que:

- Estimula la ganancia de peso^{1,2,3,4}.
- Mejora el apetito de los pacientes con cáncer^{1,2}.
- Mejora el nivel de actividad física e incrementa la calidad de vida^{1,2,5}.

Recomiende 2 envases por día para ayudar a sus pacientes a recorrer este complicado camino

Usted lucha contra el cáncer. Deje que ProSure le ayude



ProSure®

Terapia nutricional para pacientes con cáncer.



Una vez al mes - para vivir a diario

DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO. Faslodex 250 mg/5 ml solución inyectable. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Una jeringa precargada contiene 250 mg de fulvestrant en 5 ml de solución. Excipientes, ver "Lista de excipientes". **FORMA FARMACÉUTICA.** Solución inyectable. Líquido viscoso, transparente, de incoloro a amarillo. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** Faslodex está indicado para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico y con receptor estrogénico positivo, cuya enfermedad ha recidivado durante o después del tratamiento adyuvante con antiestrógenos o bien cuya enfermedad ha progresado a un tratamiento antiestrogénico. **Posología y forma de administración.** *Mujeres adultas (incluyendo geriátricas):* La dosis recomendada es 250 mg a intervalos de 1 mes. *Niñas y adolescentes:* Faslodex no está recomendado para su uso en niñas ni adolescentes, dado que no se ha establecido la seguridad ni la eficacia en este grupo de edad. *Pacientes con alteración renal:* No se recomiendan ajustes de la dosis para las pacientes con alteración renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina \geq 30 ml/min). No se ha evaluado la seguridad ni la eficacia en pacientes con alteración renal grave (aclaramiento de creatinina $<$ 30 ml/min) (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). *Pacientes con alteración hepática:* Utilizar Faslodex con precaución al tratar pacientes con alteración hepática leve a moderada. No se ha evaluado la seguridad ni la eficacia en pacientes con alteración hepática (ver "Contraindicaciones", "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y consultar "Propiedades farmacocinéticas" en la Ficha Técnica). **Forma de administración:** Administrar lentamente por vía intramuscular en el glúteo. Para las instrucciones de administración detalladas, ver "Instrucciones de uso y manipulación y eliminación". **Contraindicaciones.** Faslodex está contraindicado en: pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes; el embarazo y la lactancia (ver "Embarazo y lactancia"); alteración hepática grave. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Emplear Faslodex con precaución en pacientes con alteración hepática leve a moderada (ver "Posología y forma de administración", "Contraindicaciones" y consultar "Propiedades farmacocinéticas" en la Ficha Técnica). Usar Faslodex con precaución en pacientes con alteración renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min) (ver "Propiedades farmacocinéticas" en la Ficha Técnica). Dada la vía de administración, utilizar Faslodex con precaución cuando se trate a pacientes con diátesis hemorrágica, trombocitopenia, o en tratamiento con anticoagulantes. En mujeres con cáncer de mama avanzado se observan frecuentemente accidentes tromboembólicos, como se ha demostrado en los ensayos clínicos (ver "Reacciones adversas"). Deberá considerarse este hecho cuando se prescriba Faslodex a pacientes en riesgo. No existen datos a largo plazo del efecto de fulvestrant sobre el hueso. Debido al mecanismo de acción de este fármaco, existe un riesgo potencial de osteoporosis. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Un estudio clínico de interacción con midazolam demostró que fulvestrant no inhibe el CYP 3A4. Estudios clínicos de interacción con rifampicina (inductor del CYP 3A4) y ketoconazol (inhibidor del CYP 3A4) no han mostrado un cambio clínicamente importante en la eliminación de fulvestrant. Por consiguiente, no es necesario un ajuste de dosis en pacientes a las que se les ha prescrito de forma concomitante fulvestrant e inhibidores o inductores del CYP 3A4. **Embarazo y lactancia.** Faslodex está contraindicado en el embarazo (ver "Contraindicaciones"). Fulvestrant ha mostrado que atraviesa la placenta tras dosis únicas intramusculares en ratas y conejos hembra. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluyendo una mayor incidencia de anomalías y muertes fetales (ver "Datos preclínicos sobre seguridad" en la Ficha Técnica). Si se presenta un embarazo mientras se toma Faslodex, la paciente deberá ser informada de los posibles riesgos para el feto y del riesgo potencial de aborto espontáneo. Fulvestrant se excreta en la leche de las ratas lactantes. No se conoce si fulvestrant se excreta en la leche humana. Teniendo en cuenta las potenciales reacciones adversas graves debidas a fulvestrant en los lactantes, la lactancia está contraindicada (ver "Contraindicaciones"). **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Faslodex sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, se ha comunicado astenia durante el tratamiento con Faslodex; por consiguiente, las pacientes que experimenten este síntoma cuando conduzcan o utilicen maquinaria deberán proceder con precaución. **Reacciones adversas.** Aproximadamente el 47% de las pacientes experimentó reacciones adversas en el programa de ensayos clínicos; sin embargo, sólo el 0,9% de ellas interrumpió la terapia por una reacción adversa. Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia son sofocos, náuseas y reacciones en el lugar de la inyección. Las reacciones adversas se resumen a continuación en la tabla adjunta. **Sobredosis.** No existe experiencia de sobredosis en humanos. Los estudios en animales sugieren que no se pusieron de manifiesto, con las dosis más altas de fulvestrant, efectos distintos de los relacionados directa o indirectamente con la actividad antiestrogénica. En caso de sobredosis, tratar sintomáticamente. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Etanol 96 %. Alcohol bencílico. Benzoato de bencilo. Aceite de ricino. **Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **Periodo de validez.** 4 años. **Precauciones especiales de conservación.** Conservar entre 2 °C - 8 °C (en nevera). Conservar en el envase original para preservarlo de la luz. **Naturaleza y contenido del recipiente.** Una jeringa precargada de vidrio neutro transparente (Tipo 1) de 5 ml con émbolo de poliestireno. La jeringa tiene un contenido nominal de 5 ml de solución y está equipada con un cierre a prueba de manipulación. Se proporciona además una aguja con sistema de seguridad (SafetyGlide™) para su conexión al cuerpo de la jeringa. **Instrucciones de uso y manipulación y eliminación.** Para una administración correcta seguir las instrucciones incluidas en la Ficha Técnica del envase. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** AstraZeneca UK Limited. Alderley Park. Macclesfield. Cheshire. SK10 4TG. Reino Unido. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/03/269/001. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** 10 Marzo 2004. **REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. **CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.** Con aportación reducida (cíbero). **PRESENTACIÓN Y PRECIOS.** Envase con una jeringa precargada con 250 mg de fulvestrant en 5 ml de solución. PVP 436,90 €; PVPiva 454,38 €. Faslodex es una marca registrada propiedad del Grupo de Compañías AstraZeneca. SafetyGlide es una marca registrada propiedad de Becton Dickinson and Company. **Para mayor información, consultar la Ficha Técnica completa y/o dirigirse a AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A., Tfno: 900 200 444. 18.Marzo.2005 (II-Var. SmPC/C&P) / 17.Feb.2005 (SmPC)**

Sistema corporal /frecuencia	Muy frecuentes (>1/10)	Frecuentes (>1/100, <1/10)	Poco frecuentes (>1/1.000, <1/100)
Cardiovascular	• Sofocos		
Gastrointestinal		• Alteraciones gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos, diarrea y anorexia	
Hepatobiliar		• Enzimas hepáticas elevadas, la gran mayoría <2 x LSRR (límite superior del rango de referencia)	
Reproductor y mama			• Hemorragia vaginal • Moniliasis vaginal • Leucorrea
Piel		• Erupción	• Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema y urticaria
Urogenital		• Infecciones del tracto urinario	
Vascular		• Tromboembolismo venoso	
Sistema corporal total		• Reacciones en el lugar de la inyección, incluyendo dolor e inflamación transitorios en el 7% de las pacientes (1% de las inyecciones) cuando se administra como una inyección única de 5 ml. • Cefalea • Astenia • Dolor de espalda	

Epidemiología del melanoma cutáneo

E. ADROVER

Sección de Oncología Médica. Hospital General Universitario. Alicante

RESUMEN

El incremento en la incidencia del melanoma cutáneo (MC) ha sido espectacular en las últimas décadas, de forma especial en los individuos de raza caucásiana, llegando en algunas zonas del planeta a cifras alarmantes. Este hecho está relacionado principalmente con la exposición a la luz solar y el envejecimiento de la población, aunque indudablemente influenciado por factores individuales. La transformación de los melanocitos en melanomas tiene un origen multifactorial donde ciertos factores de predisposición (marcadores y precursores) han sido bien identificados: la existencia de nevos –especialmente congénitos y atípicos– y la raza caucásiana delimitan un gran porcentaje de la población de riesgo, pero no toda. Los cambios en el estilo de vida, la exposición solar en épocas tempranas de la vida y la globalización mundial tienen mucho que ver con el aumento en la incidencia en una población cada vez más joven. Los programas de prevención actuales deben incidir en la formación de los profesionales y en identificar las diferentes poblaciones en riesgo subsidiarias de un diagnóstico temprano.

PALABRAS CLAVE: Melanoma maligno. Luz ultravioleta. Nevos.

INTRODUCCIÓN

El MC es el tumor maligno derivado del crecimiento incontrolado de los melanocitos de la piel. Su elevada incidencia, especialmente en los últimos años del siglo XX, ha generado una alarma social y médica del mayor alcance, hasta el punto de considerarse una verdadera “epidemia” de melanomas. Se estima que la incidencia del MC ha aumentado aproximadamente entre un 3-7% cada año durante los últimos 50 años entre la población de raza blanca, multiplicándose por 10 su incidencia desde finales de los años 50 y duplicándose el número

ABSTRACT

Over the last several decades the worldwide incidence of melanoma in caucasians has increased markedly, with the highest rates found in some countries considered epidemic. This is directly related with ultraviolet irradiation from natural and artificial light, and long-life expectancy, but predisposing conditions and genetic factors are important. It is now appreciated that transformation of melanocytes into malignant melanoma involves the interplay between different predisposing factors (markers and precursors ones): the numbers of moles –specially atypic and congenital ones– and white race compromise more than half of the population at risk, but not all. Changes in the style of life, intense sun exposure early in life and World globalization are directly related with melanoma incidence affecting an increasingly younger population. Greater emphasis is being placed on professional education, screening and identification of high risk populations.

KEY WORDS: *Malignant melanoma. Ultraviolet light. Nevi.*

de casos cada 10-20 años (1-3). El riesgo acumulado estimado para el año 2000 de desarrollar un MC a lo largo de la vida de un individuo fue de uno de cada 25 australianos y uno de cada 75 americanos (4). Su incidencia aumenta a un ritmo mayor que el de cualquier otro tumor sólido, y aunque las tasas de mortalidad están descendiendo, el MC afecta cada vez más a una población adulta más joven en los años más productivos de sus vidas. De este modo, se ha convertido en uno de los 10 tumores malignos más frecuentes en el mundo, 5º en hombres y 7º en mujeres (5). La estrecha relación del MC con factores individuales y ambientales es el punto

clave por el que las campañas de sensibilización de la sociedad han conseguido una disminución de la incidencia y mortalidad del melanoma desde su implantación a principios de 1990, más visible en las áreas de mayor incidencia (6) (Tabla I)

TABLA I
FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS Y DE RIESGO

Factores epidemiológicos

Edad

Género

Factores de riesgo

Características raciales

Presencia de nevus

Aspectos genéticos

Situación

EDAD Y GÉNERO

La mayoría de los registros de cáncer mundiales refieren una mayor incidencia de MC en mujeres. Sin embargo, en países con alta incidencia como Australia y Estados Unidos, en los últimos años esta proporción es 1:1. Se ha postulado que la tasa varón/mujer está relacionada directamente con la de incidencia, en este momento casi detenida en su ascenso, de tal manera que en aquellos países donde la incidencia del MC es baja y la intensidad de las radiaciones ultravioleta es menor, el número de casos será mayor en mujeres y viceversa, de forma que en Australia, donde la incidencia es tan alta y las radiaciones solares tan intensas, la razón varón/mujer será idéntica para ambos (7).

En lo que respecta a la edad, el MC puede aparecer en cualquier momento de la vida, si bien es raro en niños y adolescentes y su frecuencia se incrementa con la edad hasta los 50 años, con una distribución bimodal con picos de incidencia a los 20 y a los 40 años. Esta distribución es constante en todos los registros de cáncer. En Suecia se ha duplicado el número de melanomas en adolescentes en los últimos 10 años, presumiblemente después de una fuerte exposición solar antes de los 14 años. En los países donde la incidencia del MC es alta, se aprecia una estabilización en el número de casos en las cohortes de edad nacidas en los años sesenta y setenta, quizá como resultado de las campañas de prevención. Aproximadamente el 50% de los MC aparecen en individuos menores de 50 años, a excepción del melanoma de localización facial, cuya incidencia aumenta proporcional a la edad. Cuando se ha comparado el tipo de melanomas entre pacientes ancianos (> 70 años) y jóvenes (30-40 años), se ha visto que en los primeros predominan los melanomas nodulares y lentiginosos acrales (58%), mientras que en los jóvenes los más frecuentes son los melanomas de extensión superficial (74%). El envejecimiento de la población es otro de los

factores de riesgo relacionados con el aumento en la incidencia del MC (8).

EXPOSICIÓN SOLAR Y DIFERENCIAS GEOGRÁFICAS

Ya en el siglo XIX, se puso de manifiesto la importancia de la luz solar como causa potencial del melanoma. Hoy no existe duda de que la radiación ultravioleta solar es un factor de riesgo considerable para el desarrollo de MC. Según Armstrong y Kricger, 2/3 de los casos de MC son debidos al efecto de la exposición solar (9). Existe además un gradiente entre latitud geográfica e incidencia de la enfermedad. Las incidencias más altas se han encontrado en países de latitudes bajas (cercaños al Ecuador) con población caucásica de tez rubia (10,11). Este hecho es cierto en países como Estados Unidos o Australia, sin embargo, en Europa existe un claro gradiente Norte-Sur, con las menores incidencias en los países mediterráneos y las mayores en Escandinavia y Gran Bretaña. Probablemente, esto último sea debido al fototipo más bajo de la población del Norte de Europa y a la exposición solar intensa a la que se someten en periodos vacacionales (12-14). Las cifras mundiales de incidencia del MC muestran una gran variabilidad, en algunos casos de hasta 100 veces, siendo las más altas las de Australia y Nueva Zelanda (más del doble de las más altas de Europa). Las tasas de incidencia más bajas corresponden a los países del este, sur y suroeste de Asia.

La relación entre exposición solar y el MC no es tan marcada como con el carcinoma escamoso de piel. La edad media de aparición del MC es significativamente menor, lo que indica que la dosis acumulativa de radiación ultravioleta puede ser menos importante en los casos de MC que en el resto de cánceres de piel. La exposición solar intermitente, esporádica y aguda tiene mayor influencia que la crónica en el desarrollo del MC, como lo demuestran numerosos estudios de casos y controles publicados. Se ha visto cómo los cambios en los hábitos de vida ocurridos en los últimos años explican los aumentos en incidencia ocurridos en la población europea; así, en el marco mediterráneo, la migración del campo a la ciudad con la industrialización de la sociedad y –por consiguiente la menor exposición continuada al sol, y por tanto, menor bronceado continuado de la piel– explican el aumento en la incidencia del MC ocurrido fundamentalmente en España e Italia (15). Se ha comprobado asimismo que las personas que trabajan al aire libre tienen un menor riesgo de desarrollar un MC, de aquí el efecto paradójico de la exposición solar sobre el riesgo de MC. En la población del Norte de Europa, los hábitos vacacionales a la cuenca mediterránea con exposiciones agudas e intensas a la radiación ultravioleta en etapas tempranas de la vida, han hecho que aumente la incidencia del MC en edades más jóvenes, incluso en adolescentes. Este hecho sin embargo, no se mantiene para edades superiores a 40 años (16,17).

El riesgo de padecer un MC se multiplica por 2-3 veces en aquellas personas que no se broncean y han

tenido 3 o más quemaduras solares antes de los 18 años; este riesgo también está aumentado en aquellos que durante 3 o más años han mantenido reiteradas exposiciones solares veraniegas entre los 10 y los 20 años, aunque no se hayan quemado (18). Aunque el riesgo relativo atribuible a la exposición solar no sea comparable al asociado por ejemplo a los casos de melanoma familiar, el volumen de población en riesgo es considerablemente mucho mayor, de ahí que, dado que la exposición al sol es un factor ambiental modificable, la mejor estrategia preventiva del MC consiste en proteger al máximo a los niños.

RAZA Y FENOTIPO CUTÁNEO

En cuanto a la raza, el MC es más frecuente en población de raza blanca. Cuando aparece en individuos de pieles negras se localizan con mayor frecuencia en palmas, plantas, mucosas y ojos, lo que nos indica la importancia de la pigmentación de la piel en la protección frente al melanoma. El menor riesgo de presentar melanoma de los negros y orientales también está relacionado con que en estas razas prácticamente no existe el léntigo maligno ni el melanoma de extensión superficial. En la tabla II presentamos los distintos fototipos cutáneos. La incidencia del MC es mayor en los individuos de bajo fototipo, es decir, los que no se broncean y además se exponen de manera intermitente a la luz solar. El melanoma más frecuente en estos casos es el melanoma de extensión superficial, seguido del melanoma nodular. En los fototipos altos, la exposición crónica a la luz solar condiciona la aparición de léntigos maligno melanomas (19).

PRESENCIA DE NEVOS

Los nevos pigmentocelulares o nevos comunes son muy frecuentes, hasta el punto que todos los individuos en la cuarta década de la vida poseen entre 27 y 43. Generalmente miden menos de 15 mm, aparecen en la primera infancia y se desarrollan en la juventud. El número de nevos de un individuo parece estar determinado genéticamente, pero es modificable con la exposi-

ción solar. Considerados en otra época como benignos, hoy sabemos que del 20 al 51% de los casos de MC están asociados a nevos. El riesgo de desarrollar un melanoma es de 2 a 7 veces mayor en los individuos con más de 50 nevos comunes (20,21).

NEVOS CONGÉNITOS

Los nevos congénitos, presentes en aprox. 1% de la población, son considerados como lesiones precursoras del melanoma. Esto es especialmente cierto cuando son gigantes y de localización paravertebral (1 de cada 20-50.000 nacidos vivos). Los nevos gigantes miden al menos 20 cms o afectan más de 10 cm² de superficie y se presentan en topografías metaméricas. Su potencial maligno varía del 4,5 al 10 y el 75% de los casos presentan el melanoma antes de los 10 años, por lo que deben extirparse en la primera infancia. Los nevos pequeños (< 1,5 cm) y medianos (1,5-19,9 cm) tienen un menor potencial maligno, dependiendo de su número. En adultos de > 60 años, el riesgo es 1/20. Hoy se recomienda que todos los nevos congénitos deben controlarse con seguimiento y dermoscopia y extirparse en el momento que haya algún signo de sospecha (22).

NEVOS ATÍPICOS

Son los antes llamados “nevos displásicos” o “nevos de Clark” por haber sido W. Clark y su escuela quienes introdujeron el término en 1978. Aunque existe controversia y algunos dermatólogos dudan de su existencia, los nevos atípicos presentan un determinado correlato histopatológico, con anormalidades celulares y arquitecturales. Estos nevos pueden aparecer en diferente número, desde 1 a más de 100 y se estima una frecuencia en la población general entre 5 a 15%. A mayor número de nevos atípicos, mayor riesgo de desarrollar un melanoma; este riesgo puede ser hasta 10 veces mayor que el de la población general (23). Los primeros casos fueron descritos en pacientes con historia de melanoma familiar (síndrome del nevo displásico familiar o síndrome B-K), de ahí que se consideren también como lesiones precursoras y no sólo de riesgo. Hoy en

TABLA II

FOTOTIPOS CUTÁNEOS

<i>Tipo</i>	<i>Sensibilidad</i>	<i>Quemadura</i>	<i>Pigmentación</i>	<i>Ejemplo</i>
<i>I</i>	<i>Muy sensible</i>	<i>Siempre</i>	<i>Nunca</i>	<i>Pelirrojo, pecoso</i>
<i>II</i>	<i>Sensible</i>	<i>Fácilmente</i>	<i>Mínimamente</i>	<i>Rubio, ojos azules</i>
<i>III</i>	<i>Normal</i>	<i>Moderadamente</i>	<i>Gradualmente</i>	<i>Blancos</i>
<i>IV</i>	<i>Normal</i>	<i>Mínimamente</i>	<i>Siempre</i>	<i>Mediterráneos</i>
<i>V</i>	<i>Insensible</i>	<i>Raramente</i>	<i>Intensa</i>	<i>Latinoamericanos</i>
<i>VI</i>	<i>Insensible</i>	<i>Nunca</i>	<i>Extrema</i>	<i>Negros</i>

día las formas hereditarias de nevos atípicos se catalogan en 2 nuevos síndromes: FAMMM (*Familial Atypical Multiple Mole Melanoma*) y AMS (*Atypical Mole Síndrome*), afectando frecuentemente a varones pelirrojos con múltiples nevos, comunes y atípicos, y riesgo de desarrollar melanoma en el 82% de ellos a lo largo de sus vidas (24).

HISTORIA PERSONAL Y FAMILIAR DE MELANOMA

Un 10% de los pacientes que desarrollan un MC, tienen antecedentes familiares de 1º y 2º grado con melanoma, de ahí que se recomiende a los familiares en primer grado del caso índice un examen dermatológico exhaustivo como método de cribado. Muchos de estos casos –pero no todos– se asocian con la existencia de nevos atípicos. En algunas de estas familias se han encontrado mutaciones en un gen supresor de tumores, el CDKN2A.

En lo que respecta a la historia personal, se estima que entre un 5 y un 10% de los pacientes afectados de MC desarrollarán un segundo melanoma a lo largo de la vida, el tiempo medio reportado es de 3 años, pero con un rango que se extiende más allá de los 30. En los casos de historia familiar de melanoma, el riesgo de un segundo melanoma es mucho más alto. En un 80% de los pacientes con múltiples melanomas a lo largo de sus vidas se han encontrado mutaciones germinales de CDKN2A (25,26).

OTROS FACTORES DE RIESGO

Los pacientes afectados de un trasplante (leucemia, linfoma, riñón) y su consiguiente inmunosupresión, tienen un riesgo hasta 3 veces mayor de sufrir un MC. En niños con trasplante renal se ha documentado un aumento en el número de nevos, dependiente del tiempo en tratamiento inmunosupresor; lo mismo ha ocurrido en pacientes con SIDA, aunque en estos casos no se ha documentado un aumento en melanomas (27).

Los tratamientos prolongados con PUVA (psoraleno y luz ultravioleta A, más de 250 sesiones) en pacientes con psoriasis, tienen un riesgo significativamente aumentado de desarrollar MC en los 15 años posteriores (28).

Se ha comunicado una débil relación entre los estrógenos y el MC, y en algunos casos también se ha implicado el uso de anticonceptivos hormonales, sin que se haya encontrado hasta la fecha correlación alguna con la edad de la menarquía o menopausia, edad del primer embarazo, número de embarazos o uso de anticonceptivos hormonales. En cuanto a los melanomas detectados durante el embarazo, el pronóstico es el mismo a igualdad de estadio que en mujeres no embarazadas (29).

Los individuos con *xeroderma pigmentosum* tienen un raro defecto genético que les impide reparar con eficacia el daño al ADN infringido por la luz ultravioleta, de ahí su alto riesgo para desarrollar un MC en etapas tempranas de la vida que en muchos casos, es la causa de su muerte. Estas personas de tan alto riesgo precisan de un seguimiento especial para prevenir cualquier tipo de cáncer de piel y, por supuesto, una protección solar máxima durante toda la vida (30).

Para terminar este capítulo, destacaremos el fenotipo de la persona que tiene más posibilidades de presentar un melanoma: edad media de la vida, viva cerca del Ecuador, tenga un fototipo bajo, haga exposiciones agudas o intermitentes a la luz solar desde la infancia con quemaduras que han dejado el marcador de léntigos actínicos en la espalda, presenta un elevado número de nevos, especialmente si son congénitos o atípicos, y tenga antecedentes de melanoma.

CORRESPONDENCIA:

Encarna Adrover
Hospital General Universitario de Alicante
C/ Pintor Baeza, s/n
03010 Alicante
e-mail: adrover_enc@gra.es

BIBLIOGRAFÍA

- Weinstock MA. Issues in the epidemiology of melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12: 681-98.
- Garbe C, McLeod GR, Buetter PG. Time trends of cutaneous melanoma in Queensland, Australia and Central Europe. *Cancer* 2000; 89: 1269-78.
- Chang AE, Kamell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: A summary of 84,836 cases from the past decade. The American Cancer Society. *Cancer* 1998; 83: 1664-78.
- Sturm RA. Skin colour and skin cancer. MC1R, the genetic link. *Melanoma Res* 2002; 12: 405-16.
- Cancer facts and figures. Atlanta: American Cancer Society; 2004.
- Rigel DS. Worldwide epidemiology of melanoma. Proceedings of the 9th World Congress on Cancer of the Skin. Seville Spain. May 7-10. 2003. *Med Cutan Iber Lat Am* 2003; 31 (Supl. 1): S57-S58.
- Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol* 2002; 146 (Supl. 61): 1-6.
- Marks R. Epidemiology of melanoma. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 459-63.
- Armstrong BK, Kricger A. How much melanoma is caused by sun exposure? *Melanoma Res* 1993; 3: 395.
- Elwood JM. Melanoma and sun exposure. *Semin Oncol* 1996; 23: 650-66.
- Crombie IK. Variation of melanoma incidence with latitude in North America and Europe. *Br J Cancer* 1979; 40: 774-81.
- Ródenas JM, Delgado M, Herranz MT. Sun exposure, pigmentary traits and risk of cutaneous malignant melanoma: A case-

- control study in a mediterranean population. *Cancer Causes Control* 1996; 7: 275-83.
13. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. Ferley J, Autier P, Boniol M, et al. *Ann Oncol* 2007; 18: 581-92.
 14. de Vries E, Bray FI, Coebergh JW, Parkin DM. Changing epidemiology of malignant cutaneous melanoma in Europe 1953-1997. *Int J Cancer* 2003; 20: 119-22.
 15. Survival of cancer patients in Europe: The EURO-CARE-3 Study. Berrino F, Capocaccia R, Coleman MP, et al. *Ann Oncol* 2003; 14 (Supl. 5): v61-v118.
 16. Hollman CDJ. The causes of malignant melanoma: Results from the west Australian melanoma research Project. En: Gallagher RR. *Epidemiology of malignant melanoma*. New York: Springer-Verlag; 1986. p. 8-17.
 17. Beitner H, Norell SE, Ringborg U, et al. Malignant melanoma: Aetiological importance of individual pigmentation and sun exposure. *Br J Dermatol* 1990; 122: 43-51.
 18. Basatuji-Garin S, Diepgen TL. Cutaneous malignant melanoma, sun exposure and sunscreen use: Epidemiological evidence. *Br J Dermatol* 2002; 146 (Supl. 61): 24-30.
 19. Lens MB, Dawes M. Global perspectives of contemporary epidemiological trends of cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol* 2004; 150: 179-85.
 20. Tsao H, Bevona C, Goggings W, Quinn T. The transformation rates of moles (melanocytic nevi) into cutaneous melanoma. *Arch Dermatol* 2003; 139: 282-8.
 21. Bataille V. Risk of cutaneous melanoma in relation to the numbers, types and sites of naevi: A case-control study. *Br J Cancer* 1996; 73: 1605-10.
 22. Marghoob AA. Congenital melanocytic nevi. Evaluation and management. *Dermatol Clin* 2002; 20: 607-16.
 23. Tucker MA, Halpern A, Holly EA, et al. Clinically recognized dysplastic nevi. A central risk factor for cutaneous melanoma. *JAMA* 1997; 277: 1439-44.
 24. Kopt AW, Tripa JM, Marghoob AA, Bart RS. Management of dysplastic nevi. Proceedings of the 9th World Congress on Cancers of the Skin. *Med Cutan Iber Lat Am* 2003; 34 (Supl. 1): 58.
 25. Blackwood M, Holmes R, Synnestevedt M, et al. Multiple primary melanomas revisited. *Cancer* 2002; 94: 2248-52.
 26. Masback A, Olsson H, Westerdahl J, et al. Clinical and histological features of malignant melanoma in germline CDKN2A mutation familias. *Melanoma res* 2002; 12: 549-53.
 27. Jensen P. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol*; 1999; 40: 177-81.
 28. Stern RS, Nichols KT, Vakeva LH. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxalen and ultraviolet A radiation (PUVA). The PUVA follow-up Study. *New Engl J Med* 1997; 36: 1041-4.
 29. Mackie R. Pregnancy and hormones in cutaneous melanoma. En: Balch CM, Sober AJ, Soong SJ, editors. *Cutaneous melanoma*, 4th ed. St. Louis. Quality Medical Publishing; 2003. p. 319.
 30. Kraemer KH, Lee MM, Scotto J. Xeroderma pigmentosum. Cutaneous, ocular and neurologic anomalies in 830 published cases. *Arch Dermatol* 1987; 123: 241-53.

Factores pronósticos del melanoma

M. C. GARRIDO RUIZ, J. L. RODRÍGUEZ PERALTO

Dpto. Anatomía Patológica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

RESUMEN

El melanoma cutáneo supone el 2,5% de todos los cánceres, y es responsable del 1-2% de las muertes por cáncer. Aunque el número de casos sigue aumentando, su mortalidad no se ha incrementado en la misma proporción, probablemente porque en la actualidad se diagnostican más precozmente.

En relación con el pronóstico, los criterios morfológicos son los más importantes y en especial el espesor tumoral medido en milímetros (espesor de Breslow), otros factores pronósticos son: el nivel de invasión tumoral (nivel de Clark); fase de crecimiento radial vs. vertical; ulceración; subtipo histológico; actividad proliferativa del tumor; presencia de células "satélites"; respuesta linfocitaria acompañante; y la presencia de nevus asociado. La existencia de metástasis subcutáneas, en ganglios linfáticos o viscerales empeora el pronóstico de manera significativa.

Recientemente, muchos estudios establecen la importancia de los factores genético-moleculares en el pronóstico de pacientes con melanoma. El desarrollo de metástasis se ha relacionado con la alteración en la expresión de muchas proteínas implicadas en la transición epitelio-mesénquima (N-cadherina, osteonectina, integrinas, osteopontina). Además, se han identificado una serie de moléculas que permiten establecer grupos de riesgo de supervivencia en pacientes con melanomas en fase de crecimiento vertical (p16INK4a, Ki-67, p21CIP1 y BCL-6). La complejidad en las aberraciones moleculares del melanoma se correlaciona con una mayor agresividad del tumor y una menor supervivencia.

Varios estudios han demostrado que existen también factores clínicos con cierta influencia en el pronóstico del melanoma: el sexo (las mujeres parecen tener mayor supervivencia que los hombres); la edad; localización anatómica del tumor (los melanomas localizados en las extremidades muestran mejor pronóstico que en cabeza, cuello, y tronco). Actualmente, el estadio clínico se establece siguiendo las recomendaciones de la AJCC (*American Joint Committee on Cancer*).

La enfermedad metastásica a distancia se considera generalmente incurable. Así, la supervivencia estimada a los

ABSTRACT

Cutaneous malignant melanoma represents 2,5% among all cancer, and causes 1-2% of cancer related death. Although mortality incidence rate are still increasing, survival has improved substantially; probably related to early detection of melanomas as a result of an increasing awareness of the disease. A better understanding of prognostic factors in cutaneous melanoma has involved over the last decade allowing oncologists to provide appropriate treatments.

Morphologic features are the most important prognostic factors, especially, tumor thickness measured in millimetres (Breslow's depth), followed by level of cutaneous invasion (Clark level), radial vs. vertical growth phase; ulceration; histological type of melanoma; proliferative activity; "microscopic satellites"; presence of tumour infiltrating lymphocytes and the co-existing of nevus. Distant metastasis, either subcutaneous, distant lymph nodes or visceral organ involvement represent an important predictor of survival.

Recently, molecular genetic factors seem to provide more insight into the prognosis of patients with melanoma. Expression of a set of proteins including the epithelial-mesenchymal transition group (N-cadherin, osteonectin, integrins, and osteopontin) has been significantly associated with metastasis development. Indeed, a combination of biological markers has been associated with shorter overall survival in patients with vertical growth phase melanoma and provides a predictor model with four antibodies (Ki-67, p16INK4a, p21CIP1, and BCL-6). Increased complexity in melanoma molecular aberrations has proved to be related to high lethality.

*Many studies also report clinical factors which may alter prognosis survival and treatment, especially: sex (women have better prognosis compared to men), age, and tumour anatomic location (lesions of the extremities have a better prognosis than head, neck and truncal melanomas). Clinical staging system is established following recommendations from the AJCC (*American Joint Committee on Cancer*).*

In patients with distant metastasis, the cancer is generally considered incurable. The five-year survival rate is less than 10%.

5 años es menor del 10% y la supervivencia media oscila entre 5 y 11 meses. La localización de la enfermedad metastásica y el número de puntos de metástasis pueden variar la supervivencia. Además, existen parámetros analíticos predictores de mal pronóstico: niveles elevados de LDH sérica, y disminución de la albúmina sérica.

PALABRAS CLAVE: Melanoma cutáneo. Factores pronósticos del melanoma. Patología molecular del melanoma.

The median survival is 5 to 11 months. Site of metastasis and number of metastasis can provide a relatively better survival. Moreover, although it is uncommon in staging classifications to include serum factors, an exception has been made for elevated levels of serum LDH and low levels of albumin.

KEY WORDS: Cutaneous melanoma, Prognostic factors of melanoma. Molecular Pathology of melanoma.

INTRODUCCIÓN

El melanoma cutáneo supone el 2,5% de todos los cánceres, es responsable del 1-2% de las muertes por cáncer y la causa más frecuente de muerte entre las enfermedades desarrolladas en la piel, reflejo del alto potencial de agresividad y capacidad metastásica de este tumor (1). Los casos se han multiplicado hasta 15 veces en los últimos 20 años para convertirse en el cáncer que más aumenta en todos los países del mundo. Sin embargo, aunque el número de casos es mayor, la mortalidad no ha aumentado en la misma proporción, lo que significa que en la actualidad el melanoma se diagnostica más precozmente (1,2).

Como ocurre en cualquier tumor agresivo, el potencial biológico de malignidad del melanoma primario está encriptado en el genoma del clon de células tumorales que dan lugar al desarrollo del tumor. Por el momento, esta información genética es indescifrable y uno debe indagar en los marcadores fenotípicos característicos del tumor, a la espera de que de alguna manera reflejen su genotipo. Esta información es fundamental desde el punto de vista del estadiaje clínico-patológico de la enfermedad, así como del posterior tratamiento y seguimiento del paciente tras el diagnóstico.

En los últimos años se está despertando un interés continuo en la búsqueda de nuevos marcadores pronósticos, redefiniendo los previos, en un intento de elegir aquellos pacientes que probablemente se beneficiarían de tratamientos adyuvantes en la terapia de la enfermedad. Han sido muchos los factores pronóstico que se han tomado en consideración a lo largo de los años. Muchos de ellos han perdido relevancia y otros se consideran trascendentales de cara al pronóstico.

Existen múltiples factores pronóstico que predicen su evolución; el empleo de análisis multivariante ha permitido identificar las variables pronósticas de mayor valor predictivo en cuanto a supervivencia, metástasis y otras circunstancias.

FACTORES PRONÓSTICOS

FACTORES MORFOLÓGICOS

Los criterios histopatológicos siguen siendo por el momento los más importantes de cara al pronóstico (3,4).

Espesor tumoral (espesor de Breslow)

Actualmente se acepta que es el factor pronóstico más importante en el melanoma en la enfermedad localizada clínicamente (4-6). Es una variable independiente de otros factores y determinante por sí misma del pronóstico y la supervivencia de los enfermos con melanoma (4). Mide la dimensión vertical máxima de infiltración desde la capa granulosa de la epidermis hasta la célula neoplásica más profunda que se observe. En algunas series, la supervivencia a los 5 años para melanomas con poco espesor tumoral es del 100% (7); en lesiones con un espesor de 3,5 mm, en otras series, representan una mortalidad a los 10 años del 65% (8). En cualquier caso, se asume que el espesor de Breslow como factor pronóstico aislado sólo se puede usar de forma general, no es un predictor infalible de pronóstico de la enfermedad. Son muchas las cifras de Breslow que se han asignado para intentar separar grupos con distinto pronóstico. La *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), establece 4 categorías en tumores diagnosticados en estadio clínico I, basados únicamente en el espesor de Breslow al diagnóstico: $\leq 1,0$ mm, 1,01-2,0 mm, 2,01-4,0 mm, y $> 4,0$ mm (9).

En base a estas categorías, se establecen tres grandes grupos pronósticos: hasta 1 mm: buen pronóstico; entre 1 y 2 mm: pronóstico intermedio; mayor de 2 mm: mal pronóstico. Para los melanomas finos (< 1 mm), la supervivencia a los 5 años es mayor del 90%; en contraste, para los melanomas gruesos (> 4 mm con ulceración) la supervivencia a los 5 años es de aproximadamente 45% (4,9).

El pronóstico de los melanomas debe hacerse conjugando diferentes factores siendo, sin duda, el más importante el espesor tumoral o espesor de Breslow.

Nivel de Clark

El nivel de invasión tumoral está muy relacionado con el espesor tumoral máximo de una lesión y de ahí deriva su importancia pronóstica.

La mayoría de las veces, el melanoma comienza como una proliferación intraepidérmica de melanocitos malignos, que permanece confinada a la epidermis (nivel I de Clark) o dermis papilar superficial (nivel II de Clark), incluso décadas. Este estadio de desarrollo se

denomina fase de crecimiento radial u horizontal, y en este punto la escisión quirúrgica es curativa. Según va progresando la enfermedad, las células neoplásicas infiltran y expanden la dermis papilar (nivel III de Clark) y reticular (nivel IV de Clark) e incluso tejido celular subcutáneo (nivel V de Clark), adquiriendo capacidad metastásica. Este estadio de desarrollo se denomina fase de crecimiento vertical y aquí el pronóstico depende, no sólo de la cirugía, sino también de distintos factores histológicos (10). Como factor pronóstico aislado, el nivel de Clark presenta algunas limitaciones. Así, puede existir variabilidad dentro de un mismo nivel de Clark, por ejemplo un melanoma polipoide de mayor espesor tumoral, nivel III de Clark tiene peor pronóstico que un melanoma no polipoide de menor espesor tumoral que también sea nivel III de Clark; este peor pronóstico se explica por la mayor cantidad y espesor de masa tumoral presente en la lesión polipoide (11). Otra limitación en la valoración del nivel de Clark es la subjetividad interobservador (12), especialmente la distinción entre los niveles II y III y, III y IV precoz. Un factor que favorece esta subjetividad en la valoración, es el hecho de que la interfase dermis papilar-dermis reticular superficial, muchas veces es indistinguible anatomopatológicamente; este hecho es especialmente significativo en las zonas acrales y mucosas (12). Existe un estudio en la literatura en el que se presenta una tasa de correlación interobservadores para el nivel I de Clark del 71,6%, del 66,7% para el nivel II; del 69,1% para el nivel III y IV; y un 80% para el nivel V (13).

Su importancia ha quedado relegada por la medida objetiva del espesor de Breslow.

Fase de crecimiento

El melanoma presenta un peculiar patrón de crecimiento, que fue descrito por Clark y cols. en los años 60 (14,15), junto a los niveles de infiltración de Clark. Esta peculiar forma de progresión tumoral dicotomiza la historia natural del melanoma en dos fases: fase de crecimiento radial, en la que el potencial metastático es prácticamente nulo, y fase de crecimiento vertical en la que el tumor adquiere la capacidad de metastatizar. Se define de acuerdo a unos criterios establecidos en la literatura (14,15):

— Fase de crecimiento radial: el melanoma es intraepidérmico o microinvasivo y está compuesto por células tumorales aisladas dentro de la epidermis o en pequeños nidos de menos de 15 células en dermis papilar. No presenta figuras de mitosis en el compartimento infiltrante. Con frecuencia se asocia un denso infiltrado linfoplasmocitario (14,15).

— Fase de crecimiento vertical: se considera que un melanoma está en fase de crecimiento vertical, si invade la dermis reticular o si ocupa la dermis papilar en forma de nidos expansivos de más de 15 células o de mayor tamaño que aquellos presentes en la epidermis. Las células tumorales son pleomórficas y con abundantes figuras de apoptosis. Las mitosis son frecuentes (14,15).

Estas dos fases no siempre están presentes en todas las muestras de melanoma, pero el identificarlas proporciona una información esencial en su clasificación y futura evolución clínica (14). Existe un subtipo histológico de melanoma, el melanoma nodular en el que no se identifican las fases de crecimiento radial y vertical, asumiendo que tiene capacidad metastásica desde el principio.

Actualmente, la mayoría de los trabajos de investigación en melanomas están orientados a buscar diferencias biológicas sustanciales entre estas dos fases de crecimiento y en particular, posibles cambios moleculares puntuales en las células neoplásicas en fase radial y en fase vertical que nos permitan predecir la evolución de las lesiones (10,16).

Ulceración

Describe la ausencia de epidermis por encima de la tumoración. Es un factor de mal pronóstico, especialmente importante cuando es mayor de 6 mm (4,17-19). Como factor pronóstico aislado, la ulceración es fácilmente reproducible en su valoración interobservador, pero se ha demostrado que su significado está íntimamente ligado al espesor tumoral. La incidencia de ulceración en el melanoma se eleva a medida que se incrementa el espesor tumoral, varía de 6-12,5% para melanomas finos (< 1 mm), a 63-72,5% para melanomas de más de 4 mm de espesor (4). La presencia de ulceración disminuye la supervivencia en todas las categorías del espesor tumoral. En tumores finos de < 1 mm de espesor con ulceración, se disminuye el índice de supervivencia a los 5 años en un 4% respecto a los tumores no ulcerados. Esta disminución en la supervivencia alcanza el 22% en melanomas de > 4 mm (4).

La parte ulcerada correspondería a parte del tumor previo poco viable que ha sufrido necrosis, y no debe, por tanto, ser considerada en la medida del espesor de Breslow. Biológicamente, la ulceración no sólo se correlaciona con el volumen tumoral, sino también con el ritmo de proliferación, con la compresión del aporte sanguíneo, con agresividad intrínseca del tumor y con su configuración estructural, entre otros factores (17). Algunos estudios demuestran su relación con el sexo del paciente y su localización anatómica (20). Por lo tanto, la ulceración no es un factor de riesgo independiente, aunque publicaciones recientes sí demuestran que tiene una gran relevancia, junto al espesor tumoral (3,4,9).

Subtipo histológico

Parece establecido que cualquier tipo de melanoma en función de su espesor de Breslow tiene el mismo pronóstico (21). Sin embargo, merece la pena conservar la clasificación por tipos, puesto que la progresión en sí queda reflejada por el tipo histológico. Se ha descrito una mejor evolución del lentigo maligno y un peor pronóstico de los melanomas lentiginosos acrales, independientemente de su espesor de Breslow (22).

Índice mitótico

Refleja la capacidad proliferativa del tumor, es por lo tanto lógico que su relación sea inversamente proporcional al pronóstico y a la supervivencia (10). Sin embargo, el primer problema que surge a la hora de cuantificar las mitosis es que no hay consenso claro en la literatura de cuál es la manera más objetiva. La tendencia actual es valorar la densidad mitótica por mm², en el corte histológico. Esta técnica tiene sus limitaciones, entre otras la variabilidad dentro de las distintas áreas de un mismo tumor (23). Existen estudios que postulan que el índice mitótico es un factor pronóstico ligado al espesor tumoral (23,24), otros en cambio lo proponen como factor pronóstico independiente (25). La tendencia actual es valorar el índice mitótico tumoral en relación con el espesor de Breslow manejando esta información como un "índice pronóstico" (26,27).

Células "satélites"

La presencia de células neoplásicas localizadas a distancia de la masa tumoral primaria parece tener peor pronóstico como concepto histológico aislado (10). El problema está en establecer cuántas células son necesarias para diagnosticar una satelitosis y a qué distancia mínima deben localizarse. Sin estos datos objetivos, la definición histológica se convierte en arbitraria (10). Clásicamente se considera que los agregados de células neoplásicas deben ser de al menos 0,05 mm de diámetro y estar situados en la dermis, tejido celular subcutáneo o intravasculares, separados de la neoplasia primaria por tejido normal menos de 5 cm (28,29). Conceptualmente, este término está íntimamente relacionado con la invasión vascular y las metástasis (30).

Respuesta linfocitaria acompañante

El concepto de que la respuesta inmunitaria que desarrolla el huésped frente al tumor es importante y sugiere mejor pronóstico es un hecho conocido (10), sin embargo, no existe ningún consenso objetivo en la literatura. Al hablar de respuesta inmunitaria, distintos autores se refieren al infiltrado linfocitario presente en la base del tumor en la fase de crecimiento vertical. Aunque existen numerosas controversias, la respuesta linfocitaria en la base tumoral sugiere mejor pronóstico (31-33).

Nevus asociado

El significado pronóstico de la presencia de nevos asociados a melanomas es controvertido (34,35). Se observan nevos asociados a melanomas en aproximadamente un tercio de los casos. Estos tumores parecen tener un mejor pronóstico que los de espesor similar sin nevos melanocítico asociado (33).

Metástasis

La presencia de metástasis tanto cutáneas como viscerales empeora de manera notable el pronóstico del paciente, al igual que ocurre con las metástasis en ganglios regionales (4,31,36,37). Aunque aún debatido, el estudio del ganglio centinela ha mejorado la calidad de vida de los pacientes con Breslow > 1 mm (38,39). Aquellos pacientes con ganglio centinela positivo deberían someterse a disección radical de la cadena ganglionar mientras que a los negativos se les debería mantener en actitud expectante (40-42).

Otros marcadores potencialmente significativos, que no han llegado a ser estudiados en grandes cohortes, son la invasión vascular y la angiogénesis tumoral, que han demostrado en pequeñas cohortes ser un factor de mal pronóstico para la supervivencia, y probablemente para las metástasis (43,44).

FACTORES GENÉTICO-MOLECULARES

Se sabe que el tratamiento quirúrgico del melanoma en estadios iniciales es en general curativo. Por el contrario, el pronóstico en lesiones avanzadas es ominoso y hasta el momento no hay terapia eficaz. Uno de los grandes retos en el estudio del melanoma es determinar cuáles son los genes implicados en la capacidad de metástasis de este tumor y así poder desarrollar nuevos tratamientos para combatirla. Con este fin se está usando la tecnología de los "arrays" de cDNA que permite identificar genes diferencialmente expresados entre melanomas con alta capacidad de metastatizar y melanomas con poco potencial metastásico. Además existen otra serie de herramientas ("tissue arrays", RT-PCR) que pueden ser de gran utilidad a la hora de descubrir nuevas moléculas que nos ayuden a predecir qué melanomas se van a comportar de manera más agresiva.

En relación con los "arrays" de cDNA, se ha observado que los genes implicados en la transición epitelio-estroma están hiperexpresados en los casos de melanoma primarios en fase de crecimiento vertical con potencial metastático (45), y que al realizar estudios de validación inmunohistoquímica (estudios de "tissue arrays"), muchas de las moléculas de adhesión alteran su expresión conforme el melanoma progresa (45).

Cadherinas

Las cadherinas son un grupo de moléculas de adhesión calcio-dependientes que juegan un importante papel en la adherencia celular. Las cadherinas se conectan con la actina del citoesqueleto e influyen la señalización intracelular (46).

Se ha observado que la progresión del melanoma de la fase de crecimiento radial a la fase de crecimiento vertical se caracteriza por la pérdida de cadherina E, y la expresión de cadherina N (45-49). La cadherina N es característica de los carcinomas invasivos y facilita la diseminación metastásica, permitiendo a las células

melánicas interactuar con otras células que la expresan como los fibroblastos de la dermis y las células endoteliales. Además de estos cambios, la disminución de la expresión de cadherina E (50) y el aumento en la expresión de cadherina N aumenta la supervivencia de la células melanocítica a través de la estimulación de la vía de la catenina- β (51,52).

Osteonectina

La osteonectina (SPARC o BM40) es una glicoproteína segregada en la matriz extracelular, involucrada en la migración de las células tumorales, invasión y en la angiogénesis (53). La sobreexpresión de SPARC se ha asociado con una mayor agresividad del melanoma, en varios estudios (45,54).

Integrinas

La transición de la fase de crecimiento radial a la fase de crecimiento vertical se asocia con una hiperexpresión de la integrina $\alpha V\beta 3$ (45,55). Esta integrina induce la expresión de metaloproteína 2, una enzima que degrada el colágeno en la membrana basal (56-58). Además, dicha integrina incrementa la expresión del gen BCL2 (59) y estimula la motilidad de las células melánicas (mediante la reorganización del citoesqueleto) (60).

Osteopontina

La osteopontina es una fosfoproteína segregada con un papel crucial en la progresión y el desarrollo de metástasis de varios tipos de tumores, entre los que se incluyen el melanoma (45,61). Dicha proteína favorece señales antiapoptóticas, la angiogénesis, e induce la expresión de metaloproteína. La expresión de osteopontina se adquiere en estadios precoces de la invasión del melanoma, con niveles moderados-altos en melanomas invasivos primarios y metastáticos, y niveles nulos o muy bajos en nevus benignos, nevus displásicos y melanoma *in situ* (61).

La utilización de "tissue microarrays" (TMAs) nos ha permitido identificar una serie de marcadores moleculares proteicos que permiten establecer una serie de grupos de riesgo de supervivencia (62). Estos marcadores incluyen las proteínas p16^{INK4a}, Ki67, p21 y BCL-6 (62). Los datos obtenidos a partir de este modelo, identifican un grupo de pacientes de peor pronóstico, con menor supervivencia (menos de 6 años), que se asocia con la ausencia de p16^{INK4a}, o la presencia de BCL-6 asociado a un alto índice de proliferación (Ki67 > 20) o a positividad para p21.

—La proteína p16^{INK4a} ejerce una función inhibidora del ciclo celular (actuando a nivel de la vía ciclina D/CDK4-RB); la inactivación de esta proteína (delección homocigota, mutación puntual o hipermetilación) se asocia con un peor pronóstico (62,63).

—La expresión positiva de la proteína BCL-6, cuyo

significado no ha quedado todavía muy claro, se asocia con peor pronóstico en estudios univariantes y multivariantes (62).

—Ki-67 es un índice de proliferación celular. En general se trata de una herramienta útil para evaluar el pronóstico de muchos tumores, entre otros los carcinomas de mama o gastrointestinales (64,65). Un alto índice de Ki-67 es indicativo de una mala evolución clínica, sin embargo, no está claro que se trate de un factor pronóstico independiente, en análisis multivariantes (66). Por otra parte, existen estudios (67,68) que demuestran una falta de correlación entre la expresión de MIB-1 (Ki-67) y el índice mitótico. Esto podría explicarse por dos razones: a) MIB-1 puede teñir células que están bloqueadas en el ciclo celular, justo antes de entrar en mitosis, pero que no están proliferando activamente (69); y b) un elevado número de mitosis, en casos con pronósticos pobres pueden ser la consecuencia de una alta proporción de células aneuploides. La aneuploidía refleja la inestabilidad cromosómica y es signo de mal pronóstico (70).

El estudio del melanoma con "arrays" de CGH (71) ha permitido observar que los melanomas desarrollados en lugares que no están expuestos al sol, presentan muchas más alteraciones genéticas que aquellos de zonas con frecuente exposición solar (71). La complejidad en las aberraciones moleculares del melanoma se correlaciona con una mayor agresividad del tumor y menor supervivencia (72-74). El estudio de Curtin y cols. (71) determina que existen distintas vías en la génesis y progresión del melanoma, y afirma que basados en sus alteraciones genéticas se podrían clasificar correctamente los melanomas en 4 grupos con un 70% de precisión: a) melanomas cutáneos sin daño crónico solar inducido (zonas intermitentemente expuestas al sol: tronco, brazos, piernas); b) melanoma cutáneo con daño solar crónico inducido (cara); c) melanomas de mucosas; y d) melanomas acrales. Esto debe tenerse en cuenta a la hora de planificar futuras terapéuticas para los pacientes (71).

En el grupo de melanomas cutáneos sin daño crónico solar inducido, que representa el tipo más frecuente de melanomas, hasta en el 81% de los casos presentan mutaciones en los genes BRAF o N-RAS (mutaciones en BRAF combinada con pérdida de PTEN, o mutaciones únicamente en N-RAS). Por lo tanto estos tumores son susceptibles de responder a tratamientos que actúan sobre las vías RAS-RAF-ERK y PI3K como el sorafenilo. Sin embargo, la mayoría de los melanomas de los 3 grupos restantes, no tienen mutaciones de BRAF, ni de N-RAS, sino que presentan frecuentemente un incremento del número de copias en los genes 11q13 y 12q14 (genes que codifican para la ciclina D1 CCND1, y para la quinasa dependiente de ciclina 4 CDK4) (75).

FACTORES CLÍNICOS

Existen factores clínicos que han demostrado tener cierta influencia en el pronóstico del melanoma: sexo, edad, localización de la lesión primaria, nevus preexistente (ya comentado) y estadio clínico.

Las mujeres parecen tener mayor supervivencia que los hombres (25,76-79). Varios trabajos han demostrado que las mujeres con melanoma tienen un 34% más de supervivencia que los hombres, y un 22% más de supervivencia después de ajustar los factores pronósticos más importantes, como el espesor tumoral (76,77). Es posible que esto se deba a la localización preferente en extremidades en la mujer, ya que se trata de una zona de pronóstico más favorable.

Pacientes menores de 50 años tienen mejor pronóstico (supervivencia a 5 años del 90%) que los mayores de esa edad (del 84%) (4,17,79-81). Esta diferencia se atribuye a varios factores, como espesor tumoral y perfiles hormonales: los pacientes mayores tienen lesiones de mayor espesor que los más jóvenes, y mayor porcentaje de MLA (melanoma lentiginoso acral), en general de peor pronóstico (4). Por otra parte, en mujeres, el medio hormonal cambiante en la menopausia puede ser responsable del efecto adverso de la edad sobre el pronóstico.

Algunos autores confirman que son localizaciones anatómicas de alto riesgo las designadas con el acrónimo en lengua inglesa BANS (*back, arm, neck, scalp*): espalda, brazos, cuello, y cuero cabelludo; así como en pies y genitales (82-84). El resto de las extremidades parecen ser una localización favorable. Las lesiones en la línea media, así como las situadas en partes acras de extremidades tanto superiores como inferiores, conllevan peor pronóstico, independientemente del espesor de la lesión (17).

El estadio clínico se establece siguiendo las recomendaciones de la *American Joint Committee on Cancer* (4).

FACTORES PRONÓSTICOS EN LA ENFERMEDAD METASTÁSICA

Según numerosos estudios, la supervivencia media de pacientes en estadio IV oscila entre 4,7 y 11 meses, con una media de 8,5 meses (79,85); sin embargo, hay gran variabilidad individual, y se conocen supervivencias a largo plazo. La supervivencia estimada para estos pacientes a los 5 años es del 6-10%. Es importante su determinación, con objeto de orientar el tratamiento individual (78,79,85-87).

Factores clínicos y anatomopatológicos

Los que predicen la supervivencia de forma independiente en estos pacientes son (85):

—Número de puntos de metástasis (79). En pacientes con metástasis única, la supervivencia a 1 año es del 36%, frente al 13% en pacientes con dos metástasis y al 0% en los de 3 o más.

—Duración de la remisión (inferior o mayor a 12 meses) (86).

—Localización de la enfermedad metastásica (visceral, no visceral, o ambas). La supervivencia a 1 año es del 40% en los pacientes con metástasis no viscerales, del 11% en pacientes con metástasis viscerales, y del 8% en los que presentan ambas (78,79,88).

Asimismo, se considera que el sexo, la localización inicial de las metástasis a distancia, y el estadio previo de la

misma, se asocian de forma significativa con la supervivencia (79).

Parámetros analíticos

En pacientes en estadios III y IV, los siguientes factores son predictores significativos independientes de la supervivencia (78, 89):

—LDH sérica (su elevación es de muy mal pronóstico) (78,90), como ya ha sido demostrado en otros tumores.

—Albúmina sérica: su disminución es de mal pronóstico (78), también se ha demostrado que tiene valor pronóstico en otros tumores (91).

—Recuento plaquetario y otros reactantes de fase aguda frecuentemente se hallan elevados en las neoplasias (78).

Parámetros subjetivos

Calidad de vida. Se han realizado estudios sobre la influencia de la calidad de vida en la supervivencia, comprobándose que ciertos aspectos de la misma tienen poder predictivo independiente significativo. Utilizando la escala de Karnofsky, se ha demostrado que un índice por debajo de 80 se asocia con un peor pronóstico (79).

Factores genéticos

Se han estudiado como factores pronósticos la ploidía del ADN (70) y la fracción de fase S en tejido tumoral (70). Se ha analizado también el nivel de expresión del gen nm (23), que se cree que es un regulador principal del proceso metastático (91,92). Se cree, aunque no está claro, que estos factores se relacionan con la supervivencia en estos pacientes.

Existen muchos estudios sobre los factores pronósticos del melanoma que permitiría clasificar a los pacientes en grupos pronósticos y por tanto establecer el tratamiento más adecuado. La clasificación del espesor del tumor o espesor de Breslow es la que tiene mejor correlación con el pronóstico con la enfermedad localizada por el momento, aunque son intensas las investigaciones acerca de posibles factores moleculares. En los casos avanzados con diseminación a ganglios linfáticos o a órganos a distancia, las posibilidades de curación definitiva son inferiores al 10%, y los continuos esfuerzos por encontrar un tratamiento sistémico que mejore el pronóstico de dichos pacientes han sido infructuosos por el momento (79).

CORRESPONDENCIA:

José Luis Rodríguez Peralto
Departamento de Anatomía Patológica
Hospital Universitario 12 de Octubre
Avda. de Córdoba, s/n
28041 Madrid
e-mail: jrodriguez.hdoc@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

1. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2002. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2002. (www.cancer.org).
2. Lamberg L. "Epidemic" of malignant melanoma. Trae increase or better detection? *JAMA* 2002; 287 (17): 2201.
3. Balch CM, Buzaid AC, Atkins MB, et al. A new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *Cancer* 2000; 88: 1484-91.
4. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Prognostic factors analysis of 17600 melanoma patients: Validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3622-34.
5. Schuchter L, Schultz DJ, Synnestvedt M, et al. A prognostic model for predicting 10-year survival in patients with primary melanoma. The Pigmented Lesion Group. *Ann Intern Med* 1996; 125: 369-75.
6. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasión in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970; 172: 902-8.
7. Lemish WM, Heenan PJ, Holman CDJ, Armstrong BK. Survival for preinvasive and invasive malignant melanoma in Western Australia. *Cancer* 1983; 52: 580-5.
8. Creagan ET. Malignant melanoma: an emerging and presentable medical catastrophe. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 570-4.
9. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3635-48.
10. Barnhill RL, Piepkorn M, Busam K. Pathology of melanocytic nevi and malignant melanoma. 2nd Edition. Springer-Verlag New York 2004.
11. Balch CM, Murad TM, Soong SJ, et al. A multifactorial analysis of melanoma: Prognostic histopathological features comparing Clark's and Breslow staging methods. *Ann Surg* 1978; 172: 732-42.
12. Ronan SG, Han MC, Das Gupta TK. Histologic prognostic indicators in cutaneous malignant melanoma. *Semin Oncol* 1988; 15: 558-65.
13. Lock-Andersen J, Hou-Jensen K, Hansen JP, et al. Observer variation in histological classification of cutaneous malignant melanoma. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1995; 29: 141-8.
14. Clark WH Jr. A classification of malignant melanoma in man correlated with histogenesis and biologic behavior. In: Montagna W, Hu F, eds. *Advances in the biology of the skin*. New York: Pergamon, 1967; 8: 621-47.
15. Clark WH Jr, From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanoma of the skin. *Cancer Res* 1969; 29: 705-27.
16. Guerry D 4th, Synnestvedt M, Elder DE, Shultz D. Lessons from tumor progression: The invasive radial growth phase of melanoma is common, incapable of metastasis, and indolent. *J Invest Dermatol* 1993; 100 (3): 342S-45S.
17. Prada López MP, Cuesta Romero C, Zamora Parra B. Melanoma. En: *Manual de Cirugía Plástica on-line*. Sociedad Española de Cirugía Plástica (www.secpre.org).
18. Day CL Jr, Lew RA, Harnett TJ. Malignant melanoma prognostic factors 4: Ulceration width. *J Dermatol Surg Oncol* 1984; 10 (1): 23-4.
19. Grande Sarpa H, Reinke K, Shaikh L, Leong SP, Miller JR 3rd, Sagebiel RW, et al. Prognostic significance of extent of ulceration in primary cutaneous melanoma. *Am J Surg Pathol* 2006; 30 (11): 1396-400.
20. Vossaert KA, Siilverman MK, Kopf AW, et al. Influence of gender on survival in patients with stage I malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 429-40.
21. Maize JC. Primary cutaneous malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1983; 8 (6): 857-63.
22. Wells KE, Reintgen DS, Cruse CW. The current management and prognosis of acral lentiginous melanoma. *Ann Plast Surg* 1992; 28 (1): 100-3.
23. Vollmer RT. Malignant melanoma. A multivariate analysis of prognostic factors. *Pathol Annu* 1989; 24: 383-407.
24. Attis MN, Vollmer RT. Mitotic rate in melanoma: A re-examination. *Am J Clin Pathol* 2007; 123 (3): 1-5.
25. Clark WJ Jr, Elder DE, Guerry DT, Braitman LE, Trock BJ, Schultz D, et al. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 1893-904.
26. Schmid-Wendtner MH, Baumert J, Schmidt M, Plewig G, Volkenandt M, Hlzel D. Prognostic index for cutaneous melanoma: An analysis after follow-up of 2715 patients. *Melanoma Res* 2001; 11 (6): 619-26.
27. Schmoeckel C, Braun-Falco O. Prognostic index in malignant melanoma. *Arch Dermatol* 1978; 114 (6): 871-3.
28. Day CL Jr, Harnett TJ, Gorstein F, et al. Malignant melanoma. Prognostic significance of "microscopic satellites" in the reticular dermis and subcutaneous fat. *Ann Surg* 1981; 194: 108-12.
29. Harnett TJ, Rigel DS, Day CL Jr. "Microscopic satellites" are more highly associated with regional lymph node metastases than is primary melanoma thickness. *Cancer* 1984; 53: 2183-7.
30. Kopf AW, Welkovich B, Frankel RE, et al. Thickness of malignant melanoma: Global analysis of related factors. *J Dermatol Surg Oncol* 1987; 13: 345-90, 401-20.
31. Elder DE, Guerry D IV, VanHorn M, et al. The role of lymph node dissection for clinical stage I malignant melanoma of intermediate thickness (1,51- 3,99mm). *Cancer* 1985; 56: 413-8.
32. Clemente CG, Mihm MC Jr, Burfalino R, Zurrada S, Collini P, Cascinelli N. Prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes in the vertical growth phase of primary cutaneous melanoma. *Cancer* 1996; 77 (7): 1303-10.
33. Elder DE. Tumor progression, early diagnosis and prognosis of melanoma. *Acta Oncol* 1999; 38 (5): 535-47.
34. Kaddu S, Smolle J, Zenahlik P, Hofmann-Wellenhof R, Kerl H. Melanoma with benign melanocytic naevus components: A reappraisal of clinicopathological features and prognosis. *Melanoma Res* 2002; 12 (3): 271-8.
35. Mackie RM, Watt D, Doherty V, Aitchison T. Malignant melanoma occurring in those aged under 30 in the west of Scotland 1979-86: A study of incidence, clinical features, pathological features and survival. *Br J Dermatol* 1991; 124 (6): 560-4.
36. American Joint Committee on Cancer. *Manual for Staging of Cancer*. 3rd ed. Philadelphia. JB Lippincott; 1988. p. 139.
37. Karakousis GC, Gimotty PA, Czerniecki BJ, Elder DE, Elenitsas R, Ming ME, et al. Regional nodal metastatic Disease is the strongest predictor survival in patients with thinn vertical growth phase melanomas: A case for SLN staging biopsy in these patients. *Ann Surg Oncol* 2007 (in press).
38. Morton DL, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127: 392.
39. Reintgen DS, et al. An orderly progression of melanoma nodal metastasis. *Ann Surg* 1995; 130: 654.
40. Brady MS, Coit DG. Sentinel lymph node evaluation in melanoma. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1014-20.
41. Piepkorn M, Weinstock MA, Barnhill RL. Theoretical and empirical arguments in relation to elective lymph node dissection for melanoma. *Arch Dermatol* 1997; 133: 995-1002.
42. Keintgen D, Shivers S. Sentinel lymph node micrometastasis from melanoma. Proven methodology and involving significance. *Cancer* 1999; 86: 551-2.
43. Kashani-Sabet M, Sagebiel RW, Ferreira CM, Norsrati M, Miller JR III. Tumor vascularity in the prognostic of primary cutaneous melanoma. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1169-73.
44. Kashani-Sabet M, Sagebiel RW, Ferreira CM, Norsrati M, Miller JR III. Tumor vascularity in the prognostic assessment of primary cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1826-31.
45. Alonso AR, Tracey L, Ortiz P, Pérez Gómez B, Palacios J, Pollan M, et al. A high-throughput study in melanoma identifies epithelial-mesenchymal transition as a major determinant of metastasis. *Cancer Res* 2007; 67 (7): 3450-60.
46. Herlyn M, Berking C, Li G, Satyamoorthy K. Lesson from melanocyte development for understanding the biological events in naevus and melanoma formation. *Melanoma Res* 2000; 10: 303-12.
47. Danen EH, de Vries TJ, Morandini R, Ghanem GG, Ruiter DJ, van Muijen GN. E-cadherin expression in human melanoma. *Melanoma Res* 1996; 6: 127-31.

48. Hsu MY, Wheelock MJ, Johnson KR, Herlyn M. Shifts in cadherin profiles between human normal melanocytes and melanomas. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1996; 1: 188-94.
49. Scott RA, Lauweryns B, Snead DM, Haynes RJ, Mahida Y, Dua HS. E-cadherin distribution and epithelial basement membrane characteristics of the normal human conjunctiva and cornea. *Eye* 1997; 11: 607-12.
50. Gottardi CJ, Wong E, Gumbiner BM. E-cadherin suppresses cellular transformation by inhibiting beta-catenin signaling in an adhesion-independent manner. *J Cell Biol* 2001; 153: 1049-60.
51. Qi J, Chen N, Wang J, Siu CH. Transendothelial migration of melanoma cells involves N-cadherin-mediated adhesion and activation of the beta-catenin signaling pathway. *Mol Biol Cell* 2005; 16: 4386-97.
52. Li G, Satyamoorthy K, Herlyn M. N-cadherin-mediated intercellular interactions promote survival and migration of melanoma cells. *Cancer Res* 2001; 61: 3819-25.
53. Jendraschak E, Sage EH. Regulation of angiogenesis by Sparc and angiostatin; implications for tumor cell biology. *Semin Cancer Biol* 1996; 7: 39-46.
54. Ledda F, Bravo AI, Adris S, et al. The expresión of the secreted proeyin acidic and rich in cysteine (SPARC) is associated with the neoplastic progression of human melanoma. *J Invest Dermatol* 1997; 108: 210-4.
55. Danen EH, Ten Berge PJ, Van Muijen GN, Van 't Hof-Grootenboer AE, Brocker EB, Ruiter DJ. Emergence of alpha 5 beta 1 fibronectin- and alpha v beta 3 vitronectin-receptor expression in melanocytic tumour progression. *Histopathology* 1994; 24: 249-56.
56. Brooks PC, Stromblad S, Sanders LC, et al. Localization of matrix metalloproteinase MMP-2 to the surface of invasive cells by interaction with integrin alpha v beta 3. *Cell* 1996; 85: 683-93.
57. Felding-Habermann B, Fransvea E, O'Toole TE, Manzuk L, Faha B, Hensler M. Involvement of tumor cell integrin alpha v beta 3 in hematogenous metastasis of human melanoma cells. *Clin Exp Metastasis* 2002; 19: 427-36.
58. Hofmann UB, Westphal JR, Waas ET, Becker JC, Ruiter DJ, van Muijen GN. Coexpression of integrin alpha v beta3 and matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) coincides with MMP-2 activation: Correlation with melanoma progression. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 625-32.
59. Peticlerc E, Stromblad S, von Schalscha TL, et al. Integrin alpha(v)beta3 promotes M21 melanoma growth in human skin by regulating tumor cell survival. *Cancer Res* 1999; 59: 2724-30.
60. Li X, Regezi J, Ross FP, et al. Integrin alpha v beta3 mediates K1735 murine melanoma cell motility in vivo and in vitro. *J Cell Sci* 2001; 114: 2665-72.
61. Zhou Y, Dai DL, Martinka M, et al. Osteopontin expression correlates with melanoma invasion. *J Invest Dermatol* 2005; 124: 1044-52.
62. Alonso SR, Ortiz P, Pollán M, Pérez-Gomez B, Sánchez L, et al. Progression in cutaneous malignant melanoma is associated with distinct expression profiles. A tissue microarray-based study. *Am J Pathol* 2004; 164: 193-203.
63. Straume O, Sviland L, Akslen LA. Loss of nuclear p16 protein expression correlates with increased tumor cell proliferation (ki-67) and poor prognosis in patients with vertical growth phase melanoma. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 1845-53.
64. Van Diest PJ, Van der Wall E, Baak JP. Prognostic value of proliferation in invasive breast cancer: A review. *J Clin Pathol* 2004; 57: 675.
65. Miettinen M, El-Rifai WHL, Sobin L, Lasota J. Evaluation of malignancy and prognosis of gastro-intestinal stromal tumours: A review. *Hum Pathol* 2002; 33: 478.
66. Vereecken P, Laporte M, Heenen M. Significance of cell kinetic parameters in the prognosis of malignant melanoma: A review. *J Cutan Pathol* 2007; 34: 139-45.
67. Hazan C, Melzer K, Panageas KS, et al. Evaluation of the proliferation marker MIB-1 in the prognostic of cutaneous malignant melanoma. *Cancer* 2002; 95: 634.
68. Henrique R, Azevedo R, Bento MJ, Domingues JC, Silva C, Jeronimo C. Prognostic value of Ki-67 expression in localized cutaneous malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 991.
69. Van Oijen MG, Medema RH, Slootweg PJ, Rijkse G. Positivity of the proliferation marker Ki-67 in non-cycling cells. *Am J Clin Pathol* 1998; 110: 24.
70. Rajagopalan H, Lengauer C. Aneuploidy and cancer. *Nature* 2004; 432: 338.
71. Curtin JA, Fridland J, Kageshita T, Patel HN, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 2005; 353 (20): 2135-47.
72. Carlson JA, Ross JS, Slominski A, Linette G, Mysliborski J, Hill J, et al. Molecular diagnostics in melanoma. *J Am Acad Dermatol*; 52 (5): 743-75.
73. Daniotti M, Oggionni M, Ranzani T, Vallacchi V, Campi V, Di Stasi D, et al. BRAF alterations are associated with complex mutational profiles in malignant melanoma. *Oncogene* 2004; 23: 5968-77.
74. Pavey S, Johansson P, Packer L, Taylor J, Stark M, Pollock PM, et al. Microarray expression profiling in melanoma reveals a BRAF mutation signature. *Oncogene* 2004; 23: 4060-7.
75. Lyons JF, Wilhelm S, Hibner B, Bollag G. Discovery of a novel Raf kinase inhibitor. *Endocr Relat Cancer* 2001; 8: 219-25.
76. Thorn M, Ponten F, Bergstron R, et al. Clinical and histopathologic predictors of survival in patients with malignant melanoma: A population- based study in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 761-9.
77. Stidham KR, Johnson JL, Seigler HF. Survival superiority of females with melanoma. A multivariate analysis of 6,383 patients exploring the significance of gender in prognostic outcome. *Arch Surg* 1994; 129 (3): 316-24.
78. Sirott MN, Bajorin DF, Wong GYC, Tao Y, Chapman PB, Templeton MA, et al. Prognostic factors with metastatic malignant melanoma. A multivariate analysis. *Cancer* 1993; 72 (10): 3091-8.
79. Brand CU, Ellwanger U, Stroebel W, Meier F, Schlagenhauff B, rassner G, et al. Prolonged survival of 2 years or longer for patients with disseminated melanoma. An analysis of related prognostic factors. *Cancer* 1997; 79 (12): 2345-53.
80. Cohen HJ, Cox E, Manton K, Woodbury M. Malignant melanoma in the elderly. *J Clin Oncol* 1987; 5: 100-6.
81. Austin PF, Cruse CW, Lyman G, Schroer K, Glass F, Reintgen DS. Age as prognostic factor in the malignant melanoma population. *Ann Surg Oncol* 1994; 1 (6): 487-94.
82. Rogers GS, Kopf AW, Rigel DS, et al. Effect of anatomical location on prognosis in patients with clinical stage I melanoma. *Arch Dermatol* 1983; 119: 644-9.
83. Ringborg U, Afzelius LE, Lagerlof B, et al. Cutaneous malignant melanoma of the head and neck. Analysis of treatment results and prognostic factors in 581 patients: A report from the Swedish melanoma Study Group. *Cancer* 1993; 71: 751-8.
84. Garbe C, Buttner P, Bertz J, et al. Primary cutaneous melanoma: Prognostic classification of anatomic location. *Cancer* 1995; 75: 2492-8.
85. Balch CM, Soong Sj, Murad TM, Smith JW, Maddox WA, Durant JR. A multifactorial analysis of melanoma III. Prognostic factors in melanoma patients with lymph nodes metastases (stage II). *Ann Surg* 1981; 193: 377-88.
86. Barth A, Wanek LA, Morton DL. Prognostic factors in 1521 melanoma patients with distant metastases. *J Am Coll Surg* 1995; 181: 119-28.
87. Roses DF, Karp NS, Oratz R, Dubin N, Harris NM, Speyer J, et al. Survival with regional and distant metastases from cutaneous malignant melanoma. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 172: 262-8.
88. Balch CM, Soong SJ, Murad TM, Smith JW, Maddox WA, Durant JR. A multifactorial analysis of melanoma: IV. Prognostic factors in 200 melanoma patients with distant metastases (stage III). *J Clin Oncol* 1983; 1: 126-34.
89. Eton O, Legha SS, Moon TE, Buzaid AC, Papadopoulos NE, et al. Prognostic factors for survival of patients treated systemically for disseminated melanoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1103- 11.
90. Heimdal K, Hannidsal E, Gunderson D. Metastatic malignant melanoma. *Eur J Cancer* 1989; 25: 1219-23.
91. Tee YT, Chen GD, Lin LY, Ko JL, Wang PH. Nm23-H1: A metastasis- associated gene. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2006; 45 (2): 107-13.
92. Kaetzel DM, Zhang Q, Yang M, McCorkle JR, Ma D, Craven RJ. Potential roles of 3'-5' exonuclease activity of NM23-H1 repair and malignant progression. *J Bioenerg Biomembr* 2006; 38 (3-4): 163-7.

Melanoma: tratamiento locorregional

J. L. LÓPEZ ESTEBARANZ

Servicio de Dermatología. Fundación Hospital Alcorcón. Madrid

RESUMEN

El manejo del melanoma primario se basa fundamentalmente en el diagnóstico precoz y la exéresis quirúrgica. En los últimos 30 años ha habido importantes avances en cuanto al establecimiento de los márgenes quirúrgicos escisionales y la valoración de las cadenas ganglionares. Distintos estudios clínicos randomizados han demostrado la seguridad en la utilización de márgenes quirúrgicos estrechos entre 0,5 y 3 cm dependiendo del grosor del tumor primario. Además la realización de linfadenectomías electivas profilácticas en pacientes con melanomas de más de 1 mm de grosor no ha demostrado ninguna ventaja en cuanto a supervivencia y recurrencias locales. Quizás uno de los mayores avances recientes ha sido la introducción de la biopsia del ganglio centinela. Esta técnica permite una valoración de la cadena ganglionar de drenaje con mínima morbilidad. Hoy día es el factor pronóstico independiente más importante en melanomas en estadio I y II en cuanto a supervivencia. Su indicación se realiza en melanomas de grosor superior a 1 mm y llevándose a cabo una linfadenectomía completa cuando el resultado es positivo. Se están investigando otras técnicas no invasivas de valoración del ganglio centinela como la ecografía de alta resolución con linfoescintigrafía y la espectroscopia con resonancia magnética con prometedores resultados.

PALABRAS CLAVE: Melanoma. Biopsia ganglio centinela. Linfadenectomía. Linfoescintigrafía.

INTRODUCCIÓN

El mejor manejo del paciente con melanoma sigue siendo el diagnóstico precoz y la extirpación quirúrgica del tumor primario. Hoy día el enfoque terapéutico de esta neoplasia ha de realizarse de forma multidisciplinar involucrando a dermatólogos, cirujanos, oncólogos, patólogos y radiólogos.

ABSTRACT

Therapeutical management of Primary melanoma is based on early diagnosis and surgical excision. Over the past 30 years, significant advances have been developed as to the excisional surgical margins and the assessment of lymph node basin. Several randomized clinical trials have produced strong evidence that narrow excisional margins of 0.5 to 3 cm dependant on the thickness of primary tumor are safe. Besides, elective lymph node dissection in patients with > 1 mm thick melanomas did not confer an overall survival or recurrences benefits. The development of the sentinel lymph node biopsy has been one of the main recent advances. This technique allows an assessment of the lymph node basin with minimal morbidity. Nowadays it is the main independent prognostic factor for long term survival in melanoma patients in clinical stage I /II. It must be done in any patient with a > 1 mm thick melanoma and if the result is positive a lymphadenectomy has to be performed. Other non-invasive techniques to evaluate sentinel lymph node, like lymphoscintigraphy and high resolution ultrasound and magnetic resonance spectroscopy, are under investigation.

KEY WORDS: Melanoma. Sentinel lymph node biopsy. Lymph node dissection. Lymphoscintigraphy.

Durante los últimos 20 años se han producido importantes avances en cuanto al tratamiento quirúrgico del melanoma y en el abordaje e indicaciones de las extirpaciones de las cadenas ganglionares de drenaje de forma profiláctica o terapéutica. La introducción de la técnica quirúrgica de la biopsia del ganglio centinela ha supuesto un destacado avance en cuanto al estadiaje y valoración pronóstica de los pacientes con melanoma, y

la linfoscintigrafía ha ayudado en la identificación de las vías de drenaje linfático y del ganglio o ganglios centinela.

En el presente capítulo revisaremos las indicaciones de márgenes quirúrgicos del melanoma primario (Fig. 1), la biopsia del ganglio centinela y la linfadenectomía locorregional así como las indicaciones quirúrgicas de las recurrencias y metástasis del melanoma.



Fig. 1. Melanoma primario. Márgenes excisionales de 1 cm en melanoma de 1 mm Breslow (ampliación márgenes).

TRATAMIENTO DEL MELANOMA PRIMARIO. MÁRGENES QUIRÚRGICOS

El tratamiento del melanoma primario consiste en la exéresis quirúrgica de forma completa del mismo. Para establecer el diagnóstico se deben realizar biopsias escisionales completas de la lesión siempre que sea posible.

El establecimiento de los márgenes quirúrgicos ha sido un aspecto de debate durante años. Tradicionalmente, márgenes amplios de más de 5 cm se consideraron el procedimiento más adecuado para evitar recurrencias locales y metástasis. Márgenes de 5 cm se atribuyeron a W. Sampson Handley (1) en 1907 y apoyados posteriormente en los años 60' por Greta Olsens's (2) y otros autores.

Todos los expertos están de acuerdo en que es necesario una extirpación completa del tumor primario. Sin embargo, hay autores que consideran suficiente simplemente la exéresis sin márgenes (3) mientras que otros siguen proponiendo márgenes de hasta 3 cm sobre todo en melanomas primarios gruesos (4). Varios estudios retrospectivos publicados en los años 80' indicaban que las recurrencias eran muy infrecuentes en pacientes con exéresis con márgenes de 2 o más cm. En estos estudios se mostraba que el riesgo de recurrencias dependía fundamentalmente del grosor del tumor primario (índice de Breslow). Un estudio retrospectivo publicado por Milton en 1985 determinaba las tasas de recurrencia en 1.839 pacientes. En melanomas de más de 3 mm de grosor la tasa de recurrencias locales fue del 21% cuando los márgenes escisionales eran menores de 2 cm y del 9%

cuando eran de más de 2 cm. En tumores delgado (de 0,1-0,7 mm) las recurrencias locales fueron del 2% cuando se usaron márgenes de menos de 2 cm y del 1% cuando se usaron márgenes iguales o superiores a 2 cm (5).

Ha sido la aparición de 2 estudios prospectivos randomizados a gran escala lo que ha aportado una evidencia sólida sobre la seguridad de aplicar márgenes quirúrgicos reducidos en el tratamiento del melanoma primario. El primero de estos estudios es el llevado a cabo por la OMS en 612 pacientes con melanomas de grosor menor a 2 mm a los que se extirpó con márgenes de 1 ó 3 cm. Tras un seguimiento medio de 55 meses no se observaron diferencias significativas en cuanto a supervivencia global ni supervivencia libre de enfermedad entre ambos grupos. Esos mismos resultados se mantuvieron tras un plazo de seguimiento medio de 90 meses (6). El estudio de la OMS concluye que márgenes de 1 cm son seguros en melanomas de 1 mm o menos de grosor. En melanomas entre 1,1 y 2 mm no se establecen en este estudio unas recomendaciones en cuanto a márgenes por falta de evidencia estadísticamente significativa.

El segundo gran estudio prospectivo es el llevado a cabo por Balch y cols. en 486 pacientes con melanomas de grosor intermedio (entre 1 y 4 mm) a los que se randomizó para extirpaciones con 2 ó 4 cm de margen quirúrgico. Tras un seguimiento medio de 72 meses no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a recurrencias locales ni supervivencia (7). Por otra parte, se constató una mayor morbilidad y estancias más prolongadas hospitalarias en el grupo al que se realizó la escisión con 4 cm de margen. Posteriormente se han publicado datos de dicho estudio tras una media de 91 meses de seguimiento confirmando los mismos resultados (8).

Existen otros dos estudios prospectivos realizados en Europa (uno en Suecia y otro en Francia) que comparan los resultados de utilizar márgenes de 2 cm frente a 5 cm en melanomas primarios (9,10). Ninguno de los dos trabajos obtiene evidencias de que un margen de 5 cm reduzca las recurrencias locales o aumente la supervivencia. El estudio Sueco incluyó un total de 989 melanomas de 0,8 a 2 mm de grosor mientras que el estudio francés incluyó a 326 pacientes con melanomas de 2 o más mm de grosor.

Teniendo en cuenta todos los datos actuales, y aunque existen aún ciertas incertidumbres que requerirían futuros ensayos clínicos que aporten nuevas evidencias, lo cierto es que la situación actual en cuanto a márgenes quirúrgicos es hoy mucho más clarificadora que hace 30 años. Así, en melanomas de menos de 1 mm de grosor existe suficiente evidencia científica de que unos márgenes de 1 cm son seguros y eficaces. En melanomas de más de 1 mm de grosor existen ciertas controversias. Basándose en la tendencia a recurrencias locales de los melanomas entre 1,1 y 2 mm de grosor objetivado en el estudio de la OMS y en la falta de beneficio de escisiones amplias del estudio de Balch, la mayoría de expertos recomiendan márgenes de 2 cm para melanomas de mediano grosor (1-4 mm), siempre que sea posible. La academia Americana de Dermatología recomienda en sus guías márgenes de 1 cm

para melanomas de menos de 2 mm de grosor y 2 cm para los mayores de 2 mm (11). Algunos autores basándose en la falta de diferencias en cuanto a supervivencia y recurrencias locales usando amplios márgenes quirúrgicos recomiendan en todo melanoma invasivo un margen de 1 cm. No obstante, no existen estudios controlados prospectivos randomizados que avalen esta indicación. Tampoco existen estudios prospectivos randomizados que hayan evaluado los márgenes en los melanomas *in situ* ni en los melanomas de más de 4 mm de grosor. En general la mayoría de expertos recomiendan márgenes de 0-3-0,5 cm en melanomas *in situ* y de 3 cm en melanomas de más de 4 mm (12,13).

A pesar de existir recomendaciones de márgenes quirúrgicos para el melanoma, cada caso debe evaluarse de forma individual. Así melanomas adyacentes a estructura vitales o localizados en la cara (próximos a los ojos, boca) pueden requerir una reducción en los márgenes recomendados para disminuir la morbilidad quirúrgica. Por el contrario, melanomas con factores pronósticos histológicos negativos (alto índice mitótico, invasión vascular y neural,...) que sugieren un comportamiento biológico más agresivo apoyarían unos márgenes mayores de los recomendados de forma estándar. Por otra parte, hay que tener en cuenta que la evidencia actual sugiere que es más la biología del tumor que la agresividad en el tratamiento quirúrgico local lo que determina la evolución del paciente.

Los melanomas localizados en sitios especiales como en dedos, palmas y plantas o pabellones auriculares requieren un tratamiento especial en cuanto a márgenes quirúrgico teniendo en cuenta consideraciones funcionales y técnicas.

En la tabla I recogemos las recomendaciones de márgenes quirúrgicos según la evidencia científica disponible.

EVALUACIÓN DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS

En el melanoma, la afectación o no de los ganglios linfáticos es un factor pronóstico muy importante en cuanto a recurrencias y supervivencia. El riesgo de afectación ganglionar se correlaciona con el grosor del melanoma primario y con la ulceración del mismo. Tradicionalmente en el

melanoma se ha aceptado un patrón de progresión metastásica vía linfática con afectación de las cadenas ganglionares regionales. De esta forma se pensaba que la exéresis de la cadena ganglionar regional potencialmente curaba a pacientes con ganglios linfáticos clínicamente ocultos. Esta hipótesis fue la que condujo a la práctica de la linfadenectomía electiva profiláctica (LEP) en pacientes con alto riesgo de diseminación regional, es decir melanomas de grosor > 1 mm. Distintos estudios retrospectivos realizados en los años 80' sugerían una mayor supervivencia en pacientes con melanomas de grosor intermedio a los que se realizaba una LEP (14-16). No obstante, esta técnica conllevaba una alta morbilidad para los pacientes que resultaba en frecuentes linfedemas transitorios y crónicos, seromas, hematomas, infecciones locales y neuropatías.

Posteriormente varios estudios randomizados prospectivos se han llevado a cabo comparando la LEP frente a observación en pacientes con melanomas de grosor intermedio y todos han demostrado una falta de beneficio de la realización rutinaria de la LEP. Algunos de estos estudios no tenían la suficiente fuerza estadística o metodológica debido a que sólo el 20% de los pacientes con melanomas de grosor intermedio tenían metástasis ganglionares en el momento de realizar la LEP y el 80% no se beneficiaba por tanto de dicha intervención (17,18). No obstante, han sido fundamentalmente dos estudios clínicos randomizados prospectivos los que han confirmado con una fuerte evidencia científica la ineficacia de la LEP. Uno de estos estudios es el ensayo randomizado prospectivo realizado por Balch y cols. (*Inter-group Melanoma Study*) en melanomas de 1-4 mm de grosor en el que no se evidenció mayor supervivencia en pacientes a los que se sometía a LEP frente a la observación (77 vs. 73%; $p = 0,12$) (19,20). No obstante, en el análisis por subgrupos los pacientes con lesiones no ulceradas (84 vs. 77%; $p = 0,3$), melanomas de 1-2 mm de grosor (86 vs. 80%; $p = 0,03$) y melanomas de piernas (84 vs. 78%; $p = 0,05$) tenían una supervivencia global mayor. Posteriormente el programa de melanoma de la OMS publicó los resultados de otro estudio randomizado que evaluaba la LEP en pacientes con melanoma en el tronco de 1,5 a 4 mm de grosor sin demostrar de nuevo ninguna ventaja en cuanto a supervivencia en los pacientes a los que se realizaba la LEP (21). La supervivencia global a los 5 años en las linfadenectomías inmediatas era del 61,7% frente a las demoradas que era del 51,3% ($p = 0,9$) y no era estadísticamente significativa.

En conclusión, los distintos ensayos clínicos prospectivos randomizados no han demostrado ningún beneficio en cuanto a supervivencia en la realización de una LEP en pacientes con ganglios linfáticos clínicamente negativos o no palpables en melanomas de más de 1 mm de grosor.

BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA Y LINFOESCINTIGRAFÍA

Aunque la LEP no ha demostrado ventajas en cuanto a supervivencia de los pacientes, lo que sí se ha demostrado es que el estado de los ganglios linfáticos es un factor pronóstico importante y un factor para valorar la

TABLA I

MANEJO QUIRÚRGICO DE PACIENTES CON MELANOMA PRIMARIO

Grosor del melanoma (mm)	Márgenes de resección (cm)	Biopsia del ganglio centinela
<i>In situ</i>	0,3-0,5	No
≤ 1,0	1	No*
1,0-2,0	1-2	Sí
2,0-4,0	2	Sí
> 4,0	2-3	Sí

* Sí se haría la biopsia del ganglio centinela si el tumor primario está ulcerado o el Clark es IV/V.

inclusión del paciente en terapia adyuvante o ensayos clínicos terapéuticos. En este sentido en la última década se ha desarrollado la técnica de la biopsia del ganglio centinela (BGC). Esta técnica identifica y biopsia el primer ganglio(s) al que drenan directamente los linfáticos desde el tumor primario (Fig. 2). Este ganglio refleja el estado de toda la estación ganglionar donde radica, de esta forma se está al paciente en cuanto a los ganglios linfáticos con una mínima morbilidad y se seleccionan aquellos que requerirán o no una linfadenectomía posterior. Los principios técnicos de la BGC fueron descritos por Morton y cols. en 1992 (22). Inicialmente se utilizó azul vital, isosulfán blue al 1%, que se inyectaba alrededor del tumor primario de forma intradérmica poco antes (1 hora) de realizar la incisión quirúrgica sobre la base ganglionar donde se localizaba el ganglio que se teñía de azul y se extirpaba para su estudio histopatológico. En el estudio inicial de Morton en 223 pacientes en estadio clínico I, se identificó un ganglio centinela en el 82% de las zonas ganglionares (89 en la ingle, 81 en el cuello y 79% en la axila) y se detectaron metástasis en el 21% de los ganglios extirpados. La precisión de la técnica se confirmaba mediante una linfadenectomía completa que se realizaba en todos los pacientes. Sólo en 2 de 3.079 ganglios no centinelas se detectaron metástasis (tasa de falsos negativos de 1%). Se encontró un sólo ganglio centinela en el 72%, 2 ganglios centinelas en el 20% y tres o más ganglios centinelas en el 8%.

La técnica de la BGC ha sido posteriormente implementada mediante el uso de linfoescintigrafía preoperatoria. El uso de radiocoloides marcados con Tc 99 facilita la localización del ganglio centinela. Se inyecta el radiocoloide al menos 2 horas antes de forma intradérmica alrededor del tumor primario y se realiza una linfoescintigrafía. Inmediatamente antes de la intervención se inyecta 1 ml de isosulfán blue (o azul vital). En el acto quirúrgico ayudado por una gammacámara de mano se identifica el ganglio centinela (la radiación del radiocoloide se puede detectar con la gammacámara de mano hasta 30 horas tras su administración) que además se tiñe de azul por el isosulfán (Fig. 3). Con este procedimiento se incrementa la sensibilidad de la BGC, detectándose ganglio centinela en el 96% de los casos (23). La realización de una linfoescintigrafía preoperatoria es útil para detectar la estación ganglionar de drenaje ya que se han observado patrones de drenaje linfático distintos a los clásicos en hasta el 60% de los melanomas no localizados en extremidades. Además se detecta más de una zona de drenaje entre el 6 y 58% (24,25) de los casos. De igual forma, con la linfoescintigrafía se pueden detectar estaciones de drenaje en tránsito o ectópicas.

En general se encuentra un ganglio centinela positivo en el 20% de los melanomas de grosor superior a 1 mm. En estos pacientes cuando se realiza la linfadenectomía completa la probabilidad de encontrar otros ganglios afectados es del 20%, dependiendo del grosor del tumor primario, del número de ganglios centinelas encontrados y del tamaño del ganglio centinela (26).

Se ha demostrado que las escisiones amplias locales del melanoma primario previas a la BGC no alteran sus

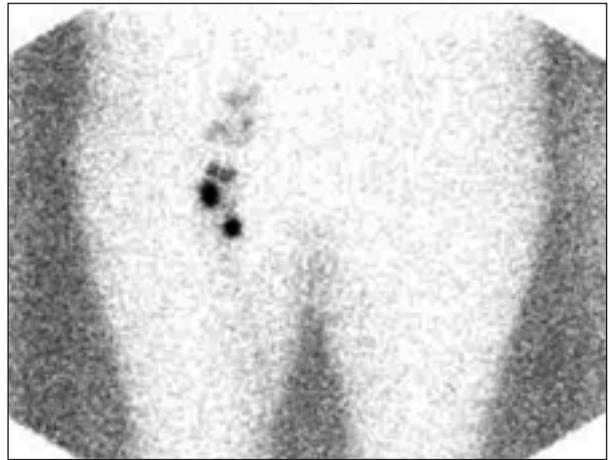


Fig. 2. Linfoescintigrafía isotópica con Tc 99 previa a la biopsia ganglio centinela. Se observa drenaje a zona inguinal derecha 2 ganglios centinelas (zonas captadoras). Melanoma primario localizado en pierna derecha.

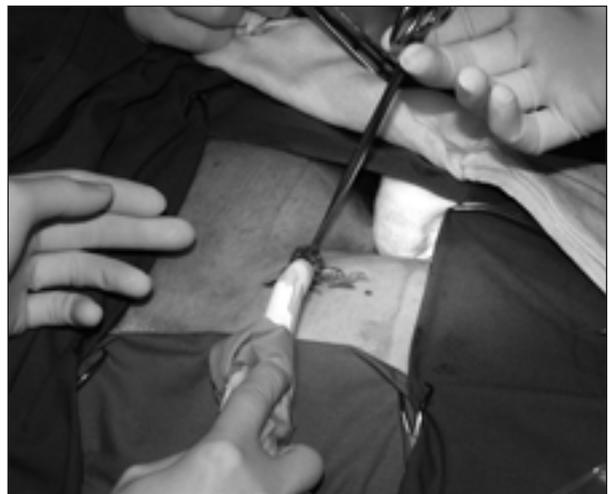


Fig. 3. Realización de la biopsia del ganglio centinela ayudado por gammacámara de mano (recubierta por guante estéril).

resultados, como previamente se creía, mientras no se hayan realizado colgajos de rotación para cubrir los defectos quirúrgicos (27).

El estudio del ganglio centinela una vez extirpado se realiza usando las tinciones convencionales de hematoxilina-eosina y posteriormente utilizando análisis inmunohistoquímicos. La mayoría de los centros utilizan inmunomarcaje para S-100, HMB-45 y MART-1 o MELAN-A cuando la hematoxilina-eosina es negativa. Además es necesario realizar cortes seriados. De esta forma se evitan falsos negativos. En los últimos años también se han utilizado técnicas de biología molecular, mediante la reacción en cadena de la polimerasa y su transcriptasa inversa (RT-PCR). Así se ha observado un porcentaje de positividad con esta técnica en pacientes negativos en estudios histológicos e inmunohistoquímicos y se ha observado un mayor riesgo de recurrencias en estos pacientes aunque no se ha demostrado menor supervivencia (28,29). No obstante, la RT-PCR tiene un alto índice de falsos positivos además de ser

costosa y técnicamente laboriosa. Por todos estos factores el uso de la RT-PCR se considera hoy día únicamente de uso experimental.

Actualmente la indicación de realizar una biopsia del ganglio centinela se centra en melanomas de más de 1 mm de grosor o menores pero ulcerados o con un Clark IV o V. Los melanomas delgados (menores de 1 mm de grosor), que suponen cerca del 70% de los nuevos melanomas diagnosticados, tienen un pronóstico excelente a largo plazo y sólo una mínima parte de ellos desarrolla metástasis. En estos melanomas la biopsia del ganglio centinela es positiva en alrededor del 5% de los casos. Se han identificado ciertos factores en estos melanomas delgados de mayor riesgo de ser positiva la biopsia del ganglio centinela, entre ellos está una alta tasa mitótica, la ulceración, ser varón, y la presencia de fase vertical de crecimiento. No obstante, ninguno de estos factores son consistentes en los distintos estudios y publicaciones (30).

El estado del ganglio centinela constituye el factor pronóstico independiente más importante en pacientes con melanoma primario (31). En un estudio sobre 846 pacientes con melanoma, los que tuvieron un ganglio centinela positivo tuvieron una supervivencia media a los 5 años del 56% mientras en los ganglio centinela negativo la supervivencia fue del 90% (32).

A pesar de sus claras ventajas, la biopsia del ganglio centinela aún no ha sido ampliamente aceptada. En un estudio publicado en 1999 de seguimiento en pacientes con melanoma se objetivó que sólo en cerca del 50% de los pacientes candidatos a realizar una biopsia del ganglio centinela se realizaba la misma (33). Quizás el punto más importante en esta controversia venga del hecho de que no existían datos que demostraran una ventaja en términos de supervivencia en pacientes a los que se realiza biopsia del ganglio centinela y linfadenectomía posterior si es positiva. Recientemente se han publicado los resultados a 5 años de seguimiento del estudio Multicéntrico de Linfadenectomía Selectiva (MSLT-I) en el cual 1.269 pacientes con melanomas de grosor intermedio (1,2-3,5 mm) se randomizaron para excisión amplia seguida de observación de los ganglios linfáticos regionales o excisión amplia y biopsia del ganglio centinela con linfadenectomía si era positiva (34). La supervivencia fue similar en ambos grupos (87% en el grupo biopsia ganglio centinela vs. 86% en grupo observacional), sin embargo la supervivencia libre de enfermedad fue del 78,3% en el grupo biopsia ganglio centinela vs. 73,1% en el grupo observacional ($p = 0,009$). Por otra parte, en el grupo que se sometió a la biopsia del ganglio centinela en los positivos la supervivencia a los 5 años fue del 72,3% frente al 90,2% en los negativos, mostrándose por tanto como un importante factor pronóstico. Además en el estudio se constató que no existe una mayor tasa de metástasis locales o en tránsito en el grupo al que se realizaba biopsia del ganglio centinela frente al observacional al igual que se había demostrado en otros estudios previos (35-37). La posibilidad de mayor riesgo de metástasis en tránsito era uno de los argumentos de los detractores de la técnica del ganglio centinela. El estudio concluye que el estadiaje de los melanomas de mediano grosor según el estado del gan-

glio centinela proporciona importante información pronóstica e identifica aquellos pacientes con metástasis ganglionares cuya supervivencia se prolonga mediante la realización de una linfadenectomía inmediata.

En base a estos datos y a la escasa morbilidad de la técnica hoy día la mayoría de los centros que se dedican al diagnóstico y tratamiento del melanoma indican la biopsia del ganglio centinela al menos para estadiar a sus pacientes y establecer una correcta valoración pronóstica.

FUTURO DE LA EVALUACIÓN DEL GANGLIO CENTINELA

A los pacientes que tienen un ganglio centinela positivo a nivel histológico posteriormente se les realiza una linfadenectomía completa reglada. En estos casos tan sólo en el 20% se encuentran metástasis en algún otro ganglio linfático. Por tanto, el 80% sólo con la biopsia del ganglio centinela estarían libres de metástasis ganglionares y en principio no se beneficiarían de la linfadenectomía completa. Para evaluar el beneficio de la linfadenectomía completa *versus* la observación en los pacientes con biopsia de ganglio centinela positivo se ha puesto recientemente (diciembre 2004) en marcha un ensayo clínico multicéntrico fase III (MSLT-II) que pretende reclutar un total de 1.925 pacientes y que aportará luces sobre los beneficios de realizar una linfadenectomía completa a estos pacientes. Mientras se dispone de datos de este estudio, se han intentado buscar factores pronósticos del análisis del ganglio centinela que identifiquen qué pacientes tendrán enfermedad metastásica en otros ganglios no centinelas y se beneficiarían de la realización de una linfadenectomía completa. En este sentido, existen varios trabajos que sugieren un peor pronóstico según la carga tumoral y localización de las células tumorales dentro del ganglio centinela (mejor pronóstico cuanto menor carga tumoral y en metástasis subcapsulares) (38-40). En el estudio MSLT-II se va a medir carga tumoral y se podrá establecer que pacientes se beneficiarán de una linfadenectomía completa.

También se están investigando otros métodos no invasivos de evaluación del ganglio centinela y las estaciones ganglionares. En este sentido se están llevando a cabo estudios mediante ultrasonografía de alta resolución que permite detectar focos metastásicos de hasta 2 mm de diámetro en ganglios linfáticos identificados previamente mediante linfoescintigrafía (41). La realización posteriormente de una microbiopsia mediante aspiración con aguja fina permitiría el análisis del material mediante espectroscopia de resonancia magnética. Esta técnica muestra un perfil característico con picos de colina, taurina y otros metabolitos en las muestras con metástasis de melanoma y no en las de tejido sano (42,43).

CIRUGÍA DE LAS RECURRENCIAS Y DE LAS METÁSTASIS

La extirpación quirúrgica de las recurrencias locales y de las metástasis en tránsito es el tratamiento más eficaz cuando es posible. Cuando existen metástasis o recurrencias ganglionares el tratamiento de elección es la disección ganglionar completa y reglada.

La resección quirúrgica es también útil en pacientes con enfermedad metastásica accesible. El *John Wayne Cancer Institute* publicó los resultados de supervivencia de 1.574 pacientes en estadio IV tras resección quirúrgica. El número y localización de las metástasis es el factor predictivo de supervivencia más importante. La supervivencia mayor es para las metástasis cutáneas o ganglionares resecaadas (35,1 meses), pulmón (28,1 meses) y tracto gastrointestinal (36,7 meses). El peor pronóstico es cuando las metástasis son en hígado o cerebro (44,45).

CORRESPONDENCIA:

José Luis López Estebarez
Servicio de Dermatología
Fundación Hospital Alcorcón
C/ Budapest, 1
28923 Alcorcón, Madrid
e-mail: jllopez@fhacorcon.es

BIBLIOGRAFÍA

- Handley WS. The pathology of melanotic growths in relation to their operative treatment. *Lancet* 1907; 1: 927-33.
- Olsen G. The malignant melanoma of the skin. New theories based on a study of 500 cases. *Acta Chir Scand Suppl* 1966; 365: 1-222.
- Heenan PJ. Local recurrence of melanoma. *Pathology* 2004; 36: 491-5.
- Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R, et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med* 2004; 350: 757-66.
- Milton GW, Shaw HM, McCarthy WH. Resection margins for melanoma. *Aust N Z J Surg* 1985; 55: 225-6.
- Veronesi U, Cascinelli N. Narrow excisión (1-cm margin). A safe procedure for thin cutaneous melanoma. *Arch Surg* 1991; 126: 438-41.
- Balch CM, Urist MM, Karakousis CP, et al. Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1 to 4 mm). Results of a multi-institutional randomized surgical trial. *Ann Surg* 1993; 218: 262-7.
- Karakousis CP, Balch CM, Urist MM, et al. Local recurrence in malignant melanoma: Long-term results of the multi-institutional randomized surgical trial. *Ann Surg Oncol* 1996; 3: 446-52.
- Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Andersson R, et al. Long term results of a randomized study by the Swedish melanoma Study Group on 2-cm versus 5-cm resection margins for patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8-2 mm. *Cancer* 2000; 89: 1495-501.
- Khayat D, Rixie O, Martin G, et al. Surgical margins in cutaneous melanoma (2 cm versus 5 cm for lesions measuring less than 2.1-mm thick). *Cancer* 2003; 97: 1941-6.
- Sober AJ, Chuang TY, Duvic M, et al. Guidelines of care for primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 579-86.
- NIH Consensus conference. Diagnosis and treatment of early melanoma. *JAMA* 1992; 268: 1314-9.
- Haigh PI, DiFronzo LA, McCready DR. Optimal escisión margins for primary cutaneous melanoma: A systematic review and meta-analysis. *Can J Surg* 2003; 46: 419-26.
- Reintgen DS, Cox EB, McCarty KS Jr, Vollmer RT, Seigler HF. Efficacy of elective lymph node dissection in patients with intermediate thickness primary melanoma. *Ann Surg* 1983; 198: 379-85.
- McCarthy WH, Shaw HM, Milton GW. Efficacy of elective lymph node dissection in 2347 patients with clinical stage I malignant melanoma. *Surg Gynecol Obstet* 1985; 161: 575-80.
- Balch CM, Soong SJ, Milton GW, et al. A comparison of prognostic factors and surgical results in 1786 patients with localized (stage I) melanoma treated in Alabama, USA, and New South Wales, Australia. *Ann Surg* 1982; 196: 677-84.
- Sim FH, Taylor WF, Pritchard DJ, Soule EH. Lymphadenectomy in the management of stage I malignant melanoma: A prospective randomized study. *Mayo Clin Proc* 1986; 61: 697-705.
- Veronesi U, Adamus J, Basniera DC, et al. Inefficacy of immediate node dissection in stage I melanoma of the limbs. *N Engl J Med* 1977; 297: 627-30.
- Balch CM, Soong SJ, Bartolucci AA, et al. Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1 to 4 mm thick melanomas for patients 60 years of age and younger. *Ann Surg* 1996; 224: 255-63.
- Balch CM, Soong S, Ross MI, et al. Intergroup Melanoma Surgical Trial. Long-term results of a multi-institutional randomized trial comparing prognostic factors and surgical results for intermediate thickness melanomas (1.0 to 4.0 mm). *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 87-97.
- Cascinelli N, Morabito A, Santinami M, MacKie RM, Belli F. WHO Melanoma Programme. Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: A randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 793-6.
- Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127: 392-9.
- Markovic SV, Erickson LA, Rao RD, et al. Malignant melanoma in the 21st century, part 2: Staging, prognosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2007; 82 (4): 490-513.
- Thompson JF, McCarthy WH, Bosch CM, et al. Sentinel lymph node status as an indicator of the presence of metastatic melanoma in regional lymph nodes. *Melanoma Res* 1995; 5: 255-60.
- Norman J, Cruse CW, Espinosa C, et al. Redefinition of cutaneous lymphatic drainage with the use of lymphoscintigraphy for malignant melanoma. *Am J Surg* 1991; 162: 432-37.
- Lee JH, Essner R, Torisu-Itakura H, Wanek L, Wang H, Morton DL. Factors predictive of tumor-positive nonsentinel lymph nodes after tumor-positive sentinel lymph node dissection for melanoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3677-84.
- Karakousis CP, Grigoropoulos P. Sentinel node biopsy before and after wide excisión of the primary melanoma. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 785-9.
- Shivers SC, Wang X, Li W, et al. Molecular staging of malignant melanoma: Correlation with clinical outcome. *JAMA* 1998; 280: 1410-5.
- Kammula US, Ghossein R, Bhattacharya S, Coit DG. Serial follow-up and the prognostic significance of reverse transcriptase-polymerase chain reaction-staged sentinel lymph nodes from melanoma patients. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3989-96.
- Karakousis GC, Gimotty PA, Botbyl JD, et al. Predictors of regional nodal disease in patients with thin melanomas. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 533-41.
- Stenius Muller MG, van Leeuwen PA, de Lange-De Klerk ES, et al. The sentinel lymph node status is an important factor for predicting clinical outcome in patients with Stage I or II cutaneous melanoma. *Cancer* 2001; 91: 2401-8.
- Yee VS, Thompson JF, McKinnon JG, et al. Outcome in 846 cutaneous melanoma patients from a single center after a negative sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 429-39.
- Morton DL, Chan AD. Current status of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for melanoma: Is it standard of care? *J Am Coll Surg* 1999; 189: 214-23.
- Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Sentinel-node-

- biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006; 355: 1307-17.
35. Van Poll D, Thompson JF, Colman MH, et al. A sentinel node biopsy does not increase the incidence of in-transit metastasis in patients with primary cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 597-608.
 36. Pawlik TM, Ross MI, Thompson JF, Eggermont AM, Gershenwald JE. The risk of in-transit melanoma metastasis depends on tumor biology and not the surgical approach to regional lymph nodes. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4588-90.
 37. Kang JC, Wanek LA, Essner R, Faries MB, Foshag LJ, Morton DL. Sentinel Lymphadenectomy does not increase the incidence of in-transit metastasis in primary melanoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 476-70.
 38. Scolyer RA, Li L-XL, McCarthy SW, et al. Micromorphometric features of positive sentinel lymph nodes predict involvement of nonsentinel nodes in patients with melanoma. *Am J Clin Pathol* 2004; 122: 532-9.
 39. Dewar DJ, Newel B, Green MA, et al. The microanatomic location of metastatic melanoma in sentinel lymph nodes predicts nonsentinel lymph node involvement. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3345-9.
 40. Vuylsteke RJ, Borgstein PJ, van Leeuwen PA, et al. Sentinel lymph node tumor load: An independent predictor of additional lymph node involvement and survival in melanoma. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 440-8.
 41. Starritt EC, Uren RF, Scolyer RA, et al. Ultrasound examination of sentinel nodes in the initial assessment of patients with primary cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 18-23.
 42. Lean CL, Bourne R, Thompson JF, et al. Rapid detection of metastatic melanoma in lymph node using proton magnetic resonance spectroscopy of fine needle aspiration biopsy specimens. *Melanoma Res* 2003; 13: 259-61.
 43. Bourne RM, Stanwell P, Stretch JR, et al. In vivo and ex vivo proton MR spectroscopy of primary and secondary melanoma. *Eur J Radiol* 2005; 53: 506-13.
 44. Essner R, Lee JH, Wanek LA, Itakura H, Morton DL. Contemporary surgical treatment of advanced-stage melanoma. *Arch Surg* 2004; 139: 961-6.
 45. Meyer T, Merkel S, Goehl J, Hohenberger W. Surgical therapy for distant metastases of malignant melanoma. *Cancer* 2000; 89: 1983-91.

Tratamiento adyuvante del melanoma

J. A. MORENO NOGUEIRA, P. PASTOR GAITÁN, B. PÉREZ VALDERRAMA

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

RESUMEN

Los pacientes de alto riesgo corresponden a los subestadios IIB (Breslow 2,1-4 mm ulcerado o > 4 mm. no ulcerado), el IIC (Breslow > 4 mm ulcerado) y el estadio III, lo que siempre supone afectación ganglionar y donde el número de ganglios afectados es un discriminante de supervivencia. El tratamiento de elección del melanoma primario cutáneo localizado (estadios I, II y III) es la cirugía y si existe afectación ganglionar regional o ganglio centinela positivo, se deberá completar con la linfadenectomía. El tratamiento adyuvante a la cirugía se basa en el mal pronóstico de los melanomas de alto riesgo, con un índice de recaídas del 50-80% y supervivencias a cinco años bajas, de un 25-70%. En estos pacientes de alto riesgo siempre debe valorarse el tratamiento adyuvante con altas dosis de interferón- α 2b, al ser el único tratamiento que ha demostrado mejorar la supervivencia libre de enfermedad de forma significativa y posiblemente la supervivencia global. El análisis conjunto de dos estudios ECOG, con 713 pacientes y con una mediana de seguimiento de 7,2 años, interferón- α 2b en altas dosis fue superior al grupo observación, en relación a SLR (HR= 1,30, $p < 0,002$). Sin embargo este análisis no demostró un beneficio en SG (HR = 1,08, $p = 0,42$). Recientemente se han publicado los datos del tratamiento adyuvante con interferón α 2b pegilado (PEG-IFN) del estudio EORTC 18991, tras un seguimiento de 3,8 años muestra unos beneficios más pronunciados en pacientes N1, con una SLR significativa ($p = 0,02$) y en supervivencia libre de metástasis a distancia (SLMD) ($p = 0,03$). Globalmente sólo eran significativos los beneficios en SLR, pero no en SLMD ni en SG. La toxicidad más destacable era la astenia (15%), hepatotoxicidad (10%) y la depresión (6%). El ECOG se mantenía en 0-1 en el 83% de los pacientes durante todo el tratamiento de mantenimiento. Los fenómenos de autoinmunidad constituyen un factor predictivo significativo para la supervivencia global y libre de enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Melanoma. Interferón- α 2b. Tratamiento adyuvante. Melanomas de alto riesgo. PEG-IFN. Fenómenos de autoinmunidad.

ABSTRACT

High-risk patients are those in stages IIB (Breslow 2.1-4 mm ulcerated, or > 4 mm non-ulcerated), IIC (Breslow > 4 mm ulcerated), and III, which always entails node involvement, and where the number of affected lymph nodes is discriminating for survival. The treatment of choice for primary localized skin melanoma (stages I, II, and III) is surgery, which should be complemented with lymphadenectomy in the presence of regional node involvement or positive sentinel node. Adjuvant treatment results from the poor prognosis of high-risk melanomas, with a recurrence rate of 50-80% and low 5-year survival rates at 25-70%. Adjuvant treatment with high-dose interferon α 2b must be always considered for such high-risk patients, as only this therapy has shown significant improvements in disease-free survival, and possibly overall survival. A joint analysis of two ECOG studies with 713 patients and a mean follow-up of 7.2 years showed that high-dose interferon α 2b was superior to observation regarding RFS (HR = 1.30, $p < 0.002$). However, this analysis showed no benefits in OS (HR = 1.08, $p = 0.42$). Data on adjuvant treatment using pegylated interferon α 2b (PEG-IFN) in study EORTC 18991 have been recently reported after 3.8 years of follow-up, and show more pronounced benefits in N1 patients, significant for RFS ($p = 0.02$) and distant metastasis-free survival (DMFS) ($p = 0.03$). Only benefits in RFS, and not in DMFS or OS, were significant overall. Most relevant toxicity included asthenia (15%), liver toxicity (10%), and depression (6%). ECOG remained in 0-1 for 83% of patients during maintenance. Autoimmunity phenomena are a significant predictive factor for overall and disease-free survival.

KEY WORDS: Melanoma. Interferon- α 2b. Adjuvant treatment. High-risk melanoma. PEG-IFN. Autoimmunity phenomena.

INTRODUCCIÓN

Los melanomas constituyen el 2-3% de todas las neoplasias, el 95% se presentan como neoplasias dermatológicas y un 5% en localizaciones extracutáneas, especialmente los oculares. Dentro de las neoplasias cutáneas representan sólo el 1,5-7%, con un incremento claro desde la década de los años cincuenta. Afortunadamente, aunque la incidencia se duplica cada 10-20 años, la mortalidad no crece de forma paralela, haciéndolo a un ritmo más lento, lo que refleja que el aumento de incidencia se hace fundamentalmente a expensas de lesiones precoces. Este incremento sólo es superado por el cáncer de hígado, vías biliares y de tiroides, ocurriendo tanto en jóvenes como en viejos. La incidencia en España ajustada por 100.000 habitantes, es de 5,8 para varones y de 7,5 para mujeres, según datos de diversos registros.

Las causas del aumento de incidencia no son claras pero podrían deberse a un incremento de las radiaciones ultravioletas β que alcanzan la tierra, al aumento de la exposición recreativa y a un diagnóstico precoz (1,2).

La historia natural del melanoma suele estar en general bien caracterizada, la mayoría de los melanomas se originan en un nevus preexistente, sólo un 30% son lesiones *de novo*. Inicialmente aparece un crecimiento radial (melanoma létingo maligno, melanoma de extensión superficial y acral lentiginoso) y posteriormente un crecimiento vertical que implicaría la colonización linfática. En el melanoma nodular sólo se presentaría el crecimiento vertical, sin fase previa de crecimiento radial y de ahí su peor pronóstico. Basados en este crecimiento en profundidad, se definen los niveles de invasión de Clark (I, II, III, IV y V) y las medidas de grosor tumoral de Breslow (0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5 mm), principales parámetros histológicos que permiten valorar el pronóstico y estimar el riesgo, después de la cirugía del tumor primario. Señalan el riesgo de metástasis y son las bases y fundamentos de los estudios de extensión tumoral y de la estadificación.

Por definición, la invasión hasta niveles III, IV y V es la fase de crecimiento vertical, lo cual puede ocurrir en semanas o pocos meses, una vez que este se inicia. Probablemente en esta fase están implicados y participando diversos mecanismos celulares y moleculares del propio melanoma y del huésped: angiogénesis, capacidad de adhesión de las células, factores de crecimiento, citocinas, linfocitos reguladores y efectores, etc., que expliquen el peor pronóstico de esta fase evolutiva.

La afectación ganglionar se hace de manera ordenada, cadena por cadena, sin existir en general saltos. La presencia de metástasis en tránsito en los alrededores del tumor primario, representan colonizaciones de los linfáticos superficiales de la piel. La diseminación hematogénea explica las metástasis a nivel de pulmón, hígado, intestino, cerebro, hueso, etc. A veces el tumor primario ha podido regresar y sólo se manifiesta por las metástasis, comportándose como un tumor metastásico de primario desconocido.

El estudio inicial básico para el diagnóstico de una lesión pigmentaria es, indudablemente, el estudio histo-

patológico, el cual permite la valoración del nivel de displasia, la separación de lesiones premalignas de las malignas e incluso predicción de la conducta del melanoma, como los grados de invasión de Breslow, que indican el posible pronóstico y orientan en la planificación terapéutica.

Recientes avances en genética, biología molecular e inmunología de los melanomas, han conducido al desarrollo de nuevos marcadores predictivos de la conducta de estas neoplasias e incluso de su potencial metastático, lo que en un futuro próximo constituirán las bases de las nuevas estrategias terapéuticas. En definitiva el objetivo de estos avances es agregar información al estándar clínico e histológico para incrementar de forma significativa la precisión del diagnóstico y pronóstico y contribuir como se ha señalado, a ese futuro terapéutico.

La anatomopatológica de la lesión primaria y las exploraciones complementarias nos llevarán la estadificación por estadios como paso previo a una planificación terapéutica posterior. La valoración del grado de invasión de Clark y del espesor de Breslow nos mide como ya se ha señalado, el crecimiento vertical del melanoma ("T"), mientras que las exploraciones complementarias nos valoran la afectación ganglionar regional ("N") y las metástasis a distancia ("M"). La clasificación del año 2001 de la AJCC/UICC publicada en 2002, tiene evidentes diferencias en relación a la de 1997. Simplifica el Breslow a 1, 2 y 4 mm y tiene en cuenta la presencia o no de ulceración. Tipifica adecuadamente la afectación ganglionar y sobre todo en la fase metastásica, distingue tipos de metástasis y el valor pronóstico de la elevación de la LDH. Finalmente la nueva clasificación patológica incluye la valoración por el ganglio centinela. Todo ello permite la identificación de los diferentes estadios con pronósticos diferentes (Tabla I) (Fig. 1).

Los pacientes con estadios I y II no tienen metástasis ganglionares a distancia, pero el subestadio IIA se considera de riesgo intermedio cuando está ulcerado (Breslow de 1,1-2 mm) o tiene un espesor de 2,1-4 mm sin ulceración. Son incluidos en alto riesgo y por tanto con peor pronóstico, el subestadio IIB (Breslow 2,1-4 mm ulcerado o > 4 mm no ulcerado) y el IIC (Breslow > 4 mm ulcerado). El estadio III son un grupo de pacientes muy heterogéneo, de alto riesgo con peor pronóstico y siempre supone afectación ganglionar y donde el número de ganglios afectados es indiscriminante pronóstico e influyendo también la edad de los pacientes (3-7).

El tratamiento de elección del melanoma primario cutáneo localizado (estadios I, II y III) es la cirugía y si existe afectación ganglionar regional o ganglio centinela positivo, se deberá completar con la linfadenectomía. La escisión debe ser amplia según grosor de la lesión primaria. Se acepta que la amplitud de márgenes debe ser de un cm, para lesiones de un mm de grosor. En melanomas de 1-4 mm, se recomiendan unos dos cm y para lesiones de un grosor superior a 4 mm, unos tres cm. La linfadenectomía regional electiva no se recomienda salvo si se tiene establecido el estudio del ganglio centinela y este resulta positivo, ya que hasta en un 37% de estos casos se encuentran ganglios afectados.

TABLA I

CLASIFICACIÓN POR ESTADIOS DE LA AJCC (2002)

O	Tis	No	Mo		Tis	No	Mo
IA	T1a	No	Mo		T1a	No	Mo
IB	T1b	No	Mo		pT1b	pNo	Mo
	T2a	No	Mo		pT2a	pNo	Mo
IIA	T2b	No	Mo		pT2b	pNo	Mo
	T3a	No	Mo		pT3a	pNo	Mo
IIB	T3b	No	Mo		pT3b	pNo	Mo
	T4a	No	Mo		pT4a	pNo	Mo
IIC	T4b	No	Mo		pT4b	pNo	Mo
III	Cualquier T	N1	Mo	IIIA	pT1-T4a	pN1a	Mo
		N2					
		N3					
					pT1-T4a	pN2a	Mo
				IIIB	pT1-T4b	pN1a	Mo
					pT1-T4b	pN2a	Mo
					pT1-T4a	pN1b	Mo
					pT1-T4a	pN2b	Mo
					pT1-T4a	pN2c	Mo
				IIIC	pT1-T4b	pN1b	Mo
					pT1-T4b	pN2b	Mo
					pT1-T4b	pN2c	Mo
				Cualquier:			
					pT	pN3	Mo
IV	Cualquier T	Cualquier N	Cualquier M1	Cualquier			
					pT	pN	M

solitarias en órganos, ya que pudieran ser candidatas a tratamiento adyuvante.

TRATAMIENTO ADYUVANTE

Las razones para justificar un tratamiento adyuvante se fundamentan en el mal pronóstico de los melanomas de alto riesgo, con un índice de recaídas del 50-80% y supervivencias a cinco años bajas, de un 25-70%. Otra razón sería el incremento de incidencia (en los EE.UU. en los años 30 el riesgo a desarrollar un melanoma era de 1 entre 1.500 y en la actualidad 1 de cada 74) y finalmente que la enfermedad metastásica no tiene un tratamiento eficaz capaz de prolongar la supervivencia de los pacientes.

Los pacientes definidos como de alto riesgo deben ser valorados para tratamiento adyuvante con altas dosis de IFN- α 2b tras la cirugía adecuada ya que es el único tratamiento que ha demostrado mejorar la supervivencia libre de enfermedad de forma significativa y posiblemente la supervivencia global.

Diferentes modalidades del tratamiento adyuvante han sido analizadas y otras están en estudio pendientes de resultados.

TRATAMIENTO ADYUVANTE CON QUIMIOTERAPIA

En el tratamiento adyuvante, la quimioterapia en estudios aleatorizados no demostró beneficios significativos, incluidos las altas dosis (Tabla II) (8).

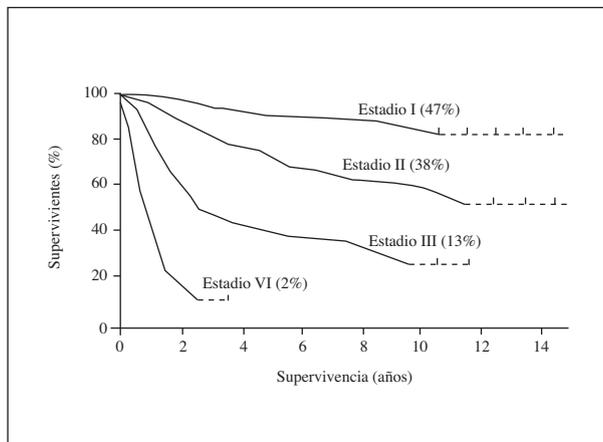


Fig. 1. Tasa de supervivencia (15 años) de más de 4.000 pacientes con melanoma agrupados según el sistema de cuatro estadios del AJCC.

La linfadenectomía terapéutica deberá realizarse cuando se diagnostican clínicamente metástasis ganglionares. La cirugía debe nuevamente ser valorada en la enfermedad metastásica, especialmente en metástasis cutáneas o

TABLA II

MELANOMAS: QT ADYUVANTE. ESTUDIOS ALEATORIZADOS

Autores	Nº casos	Estadio	Trat.	Años seguimiento	Comentarios
Veronesi 1982	931	II-III	DTIC BCG DTIC-BCG Observación	5	NS
Lejeune 1988	325	I-IIA-IIB	DTIC Levamisol Placebo	4	NS
Fisher 1981	181	II-III	CCNU Observación	3	NS
Koops 1998	832	II-III	Infusión aislada de miembro + hipertermia Observación	6,4	BS
Meisenberg 1993	39	III	Trasplante	NA	NS

A. M. O.

Moschos SJ, Kirwood JM. Adjuvant therapy for cutaneous melanoma. Cancer of the skin; 2005.

TRATAMIENTO ADYUVANTE CON INMUNOESTIMULANTES

En siete estudios con inmunoestimulantes no específicos no se han demostrado beneficios significativos (Tabla III) (8).

TABLA III

MELANOMAS: VACUNAS ADYUVANTES. ESTUDIOS ALEATORIZADOS

Autores	Nº casos	Estadio	Trat.	Años seguimiento	Comentarios
Sondak 2002	689	IIA	Melacine con DETOX observación	5,6	NS
Hershey 2002	700	IIB	Vacuna células lisadas Placebo	8	Tendencia en RFS/OS
Wallack 1998	250	III	Vacuna malano oncolisada Placebo	3	NS
Wallack 1995	250	II	Virus allogenic polyvalent melanoma cell lysate	2,5	NS
Livingston 1994	123	III	GM2-BCG-Cytoxan BCG sola + Cytosaxan	5	NS
Bystryn 2001	38	III	Polyvalent shed antigen Placebo	2,5	S

Moschos SJ, Kirkwood JM. Adjuvanttherapy for cutaneous melanoma. *Cance of the skin*; 2005.

TRATAMIENTO ADYUVANTE CON VACUNAS

En la actualidad se disponen de diversas vacunas en desarrollo contra el melanoma no sólo en fase pre-clínica, sino también en ensayos clínicos en fase I, II y III, pero en general no han ofrecido ventajas salvo en un estudio donde sólo se incluyeron 38 pacientes (Tabla IV) (8).

Melacine, una vacuna de lisado celular, fue comparada con observación por SWOG (*Southwest Oncology Group*) en pacientes con melanoma de 1,5-4 mm de espesor sin afectación ganglionar, no observándose beneficio alguno, pero en un análisis retrospectivo se demostró que los pacientes vacunados que tenían HLA-A2 o C3 positivos presentaban una supervivencia libre de enfermedad del 77% frente a un 64% de los pacientes sometidos a observación (9). En el estudio ECOG 1694 que se comentará posteriormente, la vacuna de gangliosido GM2 resultó peor que las dosis altas del IFN- α 2b tras una mediana de seguimiento relativamente corta. Este ensayo era grande y con una buena potencia, sin embargo al no disponer de un grupo de observación, no se pudo determinar si la vacuna con gangliosido era equivalente a la observación o incluso perjudicial.

TABLA IV

MELANOMAS: INMUNOESTIMULANTES NO ESPECÍFICOS ADYUVANTES. ESTUDIOS ALEATORIZADOS

Autores	Nº casos	Estadio	Trat.	Años seguimiento	Comentarios
Czarntzki 1993	353	II	BCG (RIV) BCG (Pasteur) Observación	6	NS
Paterson 1984	199	I-II	BCG Observación	4	NS
Balch 1982	260	III	<i>C. parvum</i> BCG	2	NS
Lipton 1991	262		<i>C. parvum</i> BCG	4-9	BS
Quirt 1991	577	I, IIA, IIB III	Levamisol BCG BCG + Levamisol Observación	8	NS
Spitler 1991	216	I, IIA, IIB III, IV	Levamisol Placebo	10	NS
Miller 1988	168	II-III	Transfer factor Observación	2	NS

Moschos SJ, Kirkwood JM. Adjuvanttherapy for cutaneous melanoma. *Cance of the skin*. 2005.

TRATAMIENTO ADYUVANTE CON INTERFERÓN

El tratamiento adyuvante admitido en la actualidad en los melanomas de alto riesgo (> 4 mm o afectación ganglionar regional) es el IFN- α 2b a altas dosis según esquema de Kirkwood que también debe valorarse tras la cirugía de las metástasis, sin evidencia de tumor (Tabla V).

El interferón es una glicoproteína descrita en 1957 por Isaacs y Lindeemann como un producto de las células infectadas por virus y que interfería la replicación de virus vivos en un cultivo de células. En la década de los años ochenta, con la clonación por ingeniería genética de un gen humano del interferón en *Escherichia coli*, permitió la producción de grandes cantidades de interferón, facilitando la investigación clínica en el tratamiento del cáncer. Existen más de 20 variedades, pero los tres más importantes son el IFN α , β , y γ , estando en uso clínico especialmente el α (Tabla VI) (10).

TABLA V

ESQUEMA DE ALTAS DOSIS DE KIRKWOOD

Inducción

Interferón alfa 2b: 20 millones/m², i.v., 5 veces/día/sem. por 4 sem.

Mantenimiento

Interferón alfa 2b: 10 millones/m², s.c., 3 veces/sem. por 48 sem.

TABLA VI

TIPOS DE INTERFERÓN

Tipos	Nº especies	A.A.	Producido	Cromosomas		Homología
				IFN	Receptor	
Alfa α	> 12	66	Leucocitos	9p21	21q21	75-85%
Beta β	1	166	Fibroblastos	9p21	21q21	29%
Gamma γ	1	146	Células T	12p24	6p	1%

* Homología de A.A. comparado con IFNα.

Los genes que codifican el IFNα y β se encuentran en el cromosoma 9, mientras que el gen que codifica al γ está en el 12. El α y el β son estructuralmente similares, con igual número de aminoácidos, siendo la homología de la secuencia de nucleótidos del 45% y de aminoácidos del 29%.

El IFN actúa uniéndose a una proteína receptora específica de membrana, lo que desencadena una cascada de señales, cuyo resultado final es la expresión de un número determinado de genes. El IFN α y β comparten el mismo receptor, pero el β tiene una mayor afinidad, encontrándose dicho receptor en el cromosoma 21 y el del IFN α en el 6 (11,12).

Las proteínas que se producen como consecuencia de la activación y expresión genética, participan en diferentes actividades biológicas como la actividad antiviral, inmunomoduladora, disminución de la proliferación celular, supresión de la expresión de genes, inhibición de la angiogénesis, inducción de la diferenciación celular, antitumoral directa, etc.

En la práctica clínica oncológica se utiliza esencialmente el IFNα (IFNα-2a y IFNα-2b) como agentes únicos o en combinación con quimioterapia u otras citoquinas y anticuerpos monoclonales. El IFNα-2a fue el primero en ser producido mediante la técnica del ADN recombinante y aprobado por la FDA. En los últimos 15 años numerosos estudios se han realizado en muy diferentes neoplasias, destacando sin embargo los tumores hematológicos, el melanoma y cáncer renal.

La actividad antineoplásica del IFN tiene un doble mecanismo, inhibitoria directa sobre la proliferación y crecimiento de las células tumorales y de forma indirecta al inducir un aumento de la expresión de antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad, clase I y II en la superficie de las células tumorales a la vez que ejerce un efecto sobre la modulación de la respuesta inmune sobre dichas células.

El IFN α y β pueden afectar de forma directa todas las fases del ciclo celular (M, G1 y G2) prolongando el ciclo celular y disminuyendo la tasa de células que entran en fase S y G2. El efecto acumulativo de la prolongación del ciclo celular, tiene acción citostática e incremento de la apoptosis.

Los antígenos de superficie de la célula neoplásica juegan un importante papel en el reconocimiento de dichas células por las células T citotóxicas, por lo que un aumento de expresión de estos antígenos puede asociarse a un incremento de sensibilidad de las células neoplásicas a la acción citotóxica de las células T. Esto

se une a un incremento de la efectividad de todas las células efectoras inmunes con capacidad citotóxica (células T, NK, macrófagos, etc.) sobre las células neoplásicas. El incremento de expresión de receptores de TNF-α en la superficie de dichas células inducido por el IFN, aumenta la acción citostática y citotóxica del TNF-α, cuya producción está también aumentada. Algo similar ocurre con otras citoquinas (CSF, IL1, etc.) que están implicadas en los mecanismos de citotoxicidad inmune antitumoral (13,14).

Otro de los efectos antitumorales del IFN es por inhibición de la angiogénesis tumoral. El tratamiento sistémico con IFN α y β reduce el crecimiento de las células endoteliales esenciales en la formación de nuevos vasos, por inhibición de los factores angiogénicos, lo que tiene un efecto antiproliferativo indirecto. El IFN α disminuye la expresión de FGF-2 y la transcripción de VEGF. Otro posible mecanismo es por inhibición de IL-8 que tiene capacidad neoangiogénica en numerosas neoplasias (15).

El IFN ha sido investigado ampliamente en el melanoma, tanto de forma complementaria al tratamiento locorregional como ya se ha destacado, como en la fase metastásica, en monoterapia o en combinación, por ser un tumor con evidente actividad inmunógena (los antígenos tumorales son reconocidos por los linfocitos T en asociación a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad) y donde se han observado más regresiones espontáneas.

El tratamiento adyuvante admitido en la actualidad en los melanomas de alto riesgo (> 4 mm o afectación ganglionar regional) es el interferón a altas dosis según esquema de Kirkwood. Se ha realizado cuatro estudios aleatorizados por el *Eastern Cooperative Oncology Group e Intergroup*, con altas dosis de IFN-α2b en melanomas de alto riesgo donde han sido incluidos unos 1.916 pacientes, cuyos datos fueron actualizados en el 2004 (16) (Fig. 2). El primer estudio fue el E1684, donde se demostró que pacientes que recibieron tratamiento adyuvante presentaban una supervivencia libre de recu-

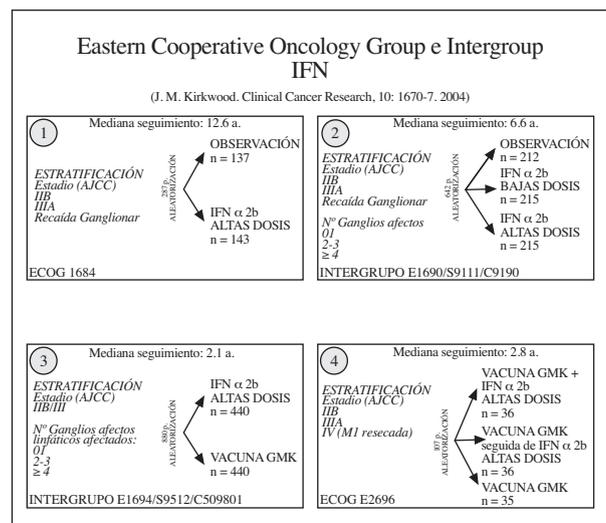


Fig. 2.

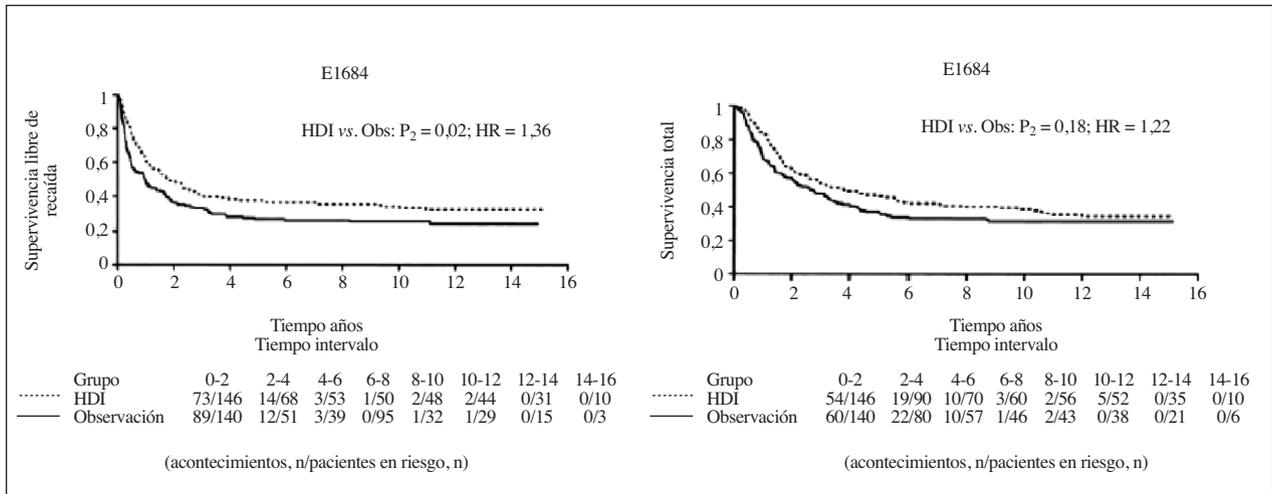


Fig. 3. Supervivencia libre de recaída/supervivencia global. Beneficios en SLR (HR =1,38; P₂ = 0,02), habiendo disminuido el beneficio en SG frente al grupo observación (HR =1,22; P₂ = 0,18), lo que puede ser debido a muertes por otras causas al estar la población del estudio con una edad media superior a 60 años.

rencia (SLR) a los cinco años del 37% frente a un 26% (p = 0,0023) del grupo no tratado. La supervivencia global a cinco años también fue significativamente mejor (46 vs. 37%, p = 0,0237), datos que permitieron aprobar el IFN-α 2b como tratamiento adyuvante en melanomas de alto riesgo por la FDA de EE. UU., e igualmente por el Ministerio de Sanidad de España.

La actualización del estudio 1684 con una mediana de seguimiento de 12,6 años, mantiene los beneficios en SLR (HR = 1,38, p = 0,02). Los beneficios en cuanto a SG han descendido ligeramente (HR = 1,22, p = 0,18), lo que puede deberse a muertes por otras causas en la población anciana del estudio (edad media actual de > 60 años) (Fig. 3). El estudio E1690 también mostró los beneficios en SLR tras un seguimiento de 6,6 años (HR = 1,24; p = 0,09), no así en SG (Fig. 4).

El análisis conjunto de los estudios E1684 y E1690 del ECOG que comprendía 713 pacientes tras una mediana de seguimiento de 7,2 años, altas dosis fue superior al grupo observación en relación a SLR (HR = 1,30; p < 0,002). Sin embargo este análisis no demostró un beneficio en SG (HR = 1,08, p = 0,42) (Fig. 5) (Tabla VII) (16).

El estudio E1694 mostró beneficios en SLR y SG frente a vacuna GMK tras una mediana de seguimiento de 2,1 años (Fig. 6). Igualmente el estudio E2696 mostró que la combinación de la vacuna GMK e IFN-α2b a altas dosis reduce el riesgo de recaída comparado con sólo GMK (16).

Por todo ello, podría señalarse que a los pacientes con melanoma resecaado de alto riesgo, el IFN-α2b a altas dosis es el tratamiento adyuvante con una evidencia clara para mejorar la SLR y mejoría moderada, no significativa de la SG, con una toxicidad que debe ser bien valorada y explicada a cada paciente para que participe en la toma de decisiones. La adecuada experiencia en el uso de interferón a altas dosis, con el control de sus toxicidades y recomendando una buena hidratación, hace que la mayoría de los pacientes cumplan el plan terapéutico con un número de abandonos relativamente bajo (Fig. 7).

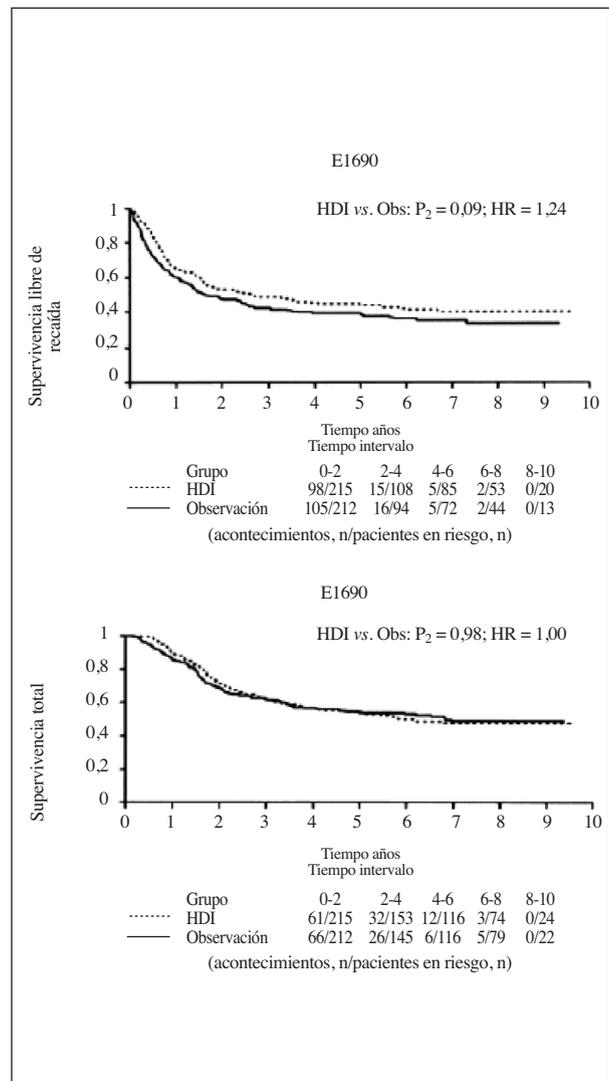


Fig. 4. E1690. Supervivencia libre de recaída/supervivencia global.

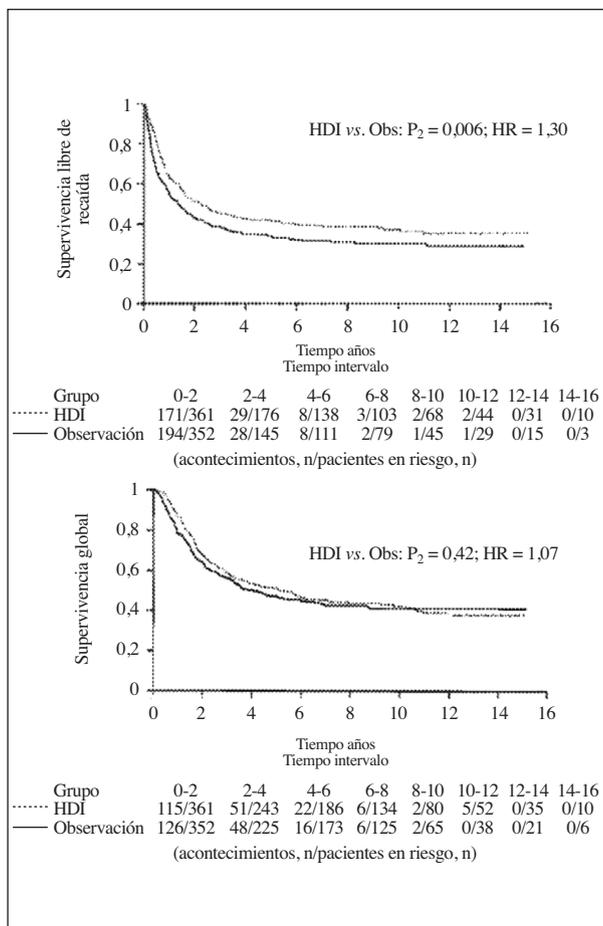


Fig. 5. Análisis conjunto de los estudios E1683 y E1690. Supervivencia libre de recurrencia/supervivencia global. Demostración de beneficios en SLR (HR = 1,30; $P_2 = 0,006$), pero no en SG (HR = 1,07; $P_2 = 0,42$).

TABLA VII

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS (GRADO III/IV) MÁS COMUNES EN LOS PACIENTES TRATADOS CON ALTAS DOSIS EN IFN- α 2b

Efectos adversos	Pacientes (%)	
	Todos los grados	Grados 3/4
Astenia	96	21-24
Fiebre	81	18
Mialgia	75	4-17
Náuseas	66	5-9
Vómitos	66	5
Mielosupresión	92	26-60
Elevación AST	63	14-29
Síntomas neuropsiquiátricos	40	2-10

*Datos extraídos del estudio E1684 con 143 p; **Datos extraídos de los estudios E1684, E1690 y E1694.

En resumen se podría destacar que los argumentos a favor de la utilización de IFN- α 2b a dosis altas es la demostración de una mejoría de la supervivencia libre de enfermedad en todos los estudios realizados y de la

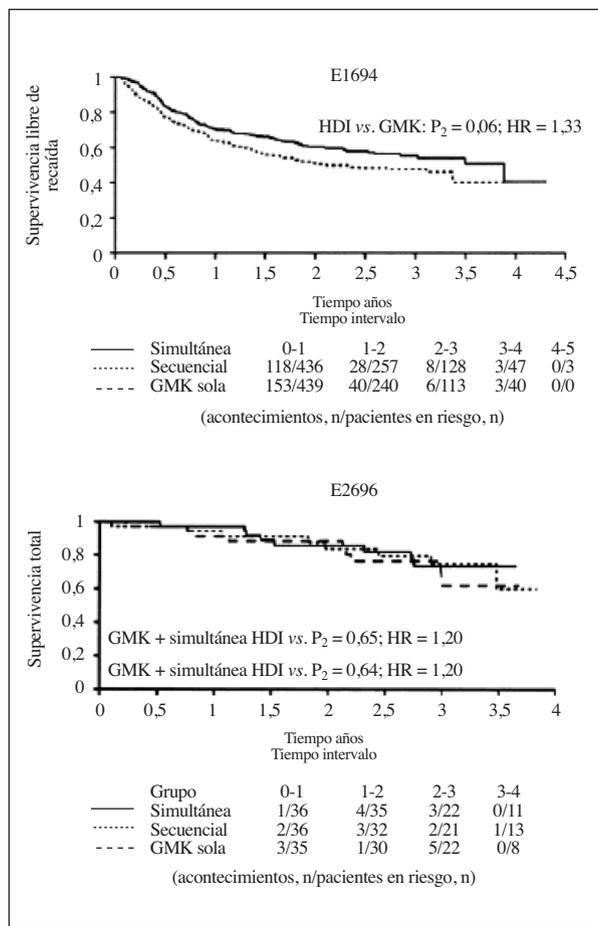


Fig. 6. E1694. Supervivencia libre de recaída/supervivencia global. El estudio E1694, tras una mediana de seguimiento de 2,1 años, altas dosis de IFN- α 2b muestra superioridad en relación a la vacuna GMK en SLR (HR = 1,33; $P_2 = 0,006$) y en SG (HR = 1,32; $P_2 = 0,04$)

supervivencia global sin alcanzar la significación estadística. Es cierto que la toxicidad es elevada, pero mejorable indudablemente con la experiencia del grupo y finalmente que no existe otro régimen terapéutico que haya demostrado beneficios en la adyuvancia del melanoma (Tabla VIII) (17).

Sin embargo, también existen argumentos en contra del IFN- α 2b a dosis altas, en primer lugar no está claro

TABLA VIII

ARGUMENTOS A FAVOR DEL INTERFERÓN ALFA-2b A DOSIS ALTAS

Se ha demostrado una mejoría en la supervivencia libre de enfermedad, consistente en todos los estudios realizados

Se ha demostrado una mejoría en la supervivencia global, sin alcanzar la significación estadística

La toxicidad es elevada pero mejorable. La experiencia mejora el manejo de los pacientes

Ningún otro régimen terapéutico ha demostrado beneficios en la adyuvancia del melanoma

que población de pacientes se benefician realmente del tratamiento adyuvante. El beneficio sólo es claro para supervivencia libre de enfermedad y no hay datos consistentes en cuanto a supervivencia global. En segundo lugar la toxicidad es importante y requiere un equipo habituado en su administración y a pesar de ello cierto número de pacientes abandonan o se suspende el tratamiento por esta causa. Finalmente se desconoce la duración y posología óptima del tratamiento (Tabla IX). A pesar de todo, un estudio donde se analiza la supervivencia ajustada por calidad de vida (QAS), utilizando los datos clínicos de los estudios E1684 y E1690, concluye que la mayoría de los pacientes experimentaron mejoría de QAS, pero el beneficio era sólo significativo en el 16% de los pacientes del estudio E1684 (18). En un análisis coste-efectividad de IFN- α 2b a altas dosis en la adyuvancia en melanomas de alto riesgo en España, se demuestra que está dentro de los límites establecidos en economía de la salud en relación al uso de un nuevo tratamiento (19).

TABLA IX

ARGUMENTOS EN CONTRA DEL INTERFERÓN ALFA-2b A DOSIS ALTAS

- No está claro que población se beneficia del tratamiento adyuvante
- El beneficio sólo es claro para supervivencia libre de enfermedad, sin existir datos consistentes para supervivencia global
- La toxicidad es importante
- Se desconoce la duración y posología óptimas del tratamiento

La dosis bajas e intermedias no han demostrado beneficios en el tratamiento adyuvante de los melanomas de alto riesgo (Tabla X) (20).

La conclusión final podría ser que en los pacientes con melanoma resecaado de alto riesgo, interferón a altas dosis es el tratamiento adyuvante que debería proponerse a estos pacientes, con una explicación de los efectos colaterales, ya que existe una evidencia clara y significativa de mejoría de la SLR y mejoría moderada no significativa de la SG.

Nuevos datos han sido publicados recientemente con dosis alta de IFN- α 2b según el esquema de Kirkwood de forma neoadyuvante, antes de la linfadenectomía, en pacientes con adenopatías palpables, estadios IIIB y IIIC. Tras la cuatro semanas de la fase intravenosa, en 20 pacientes incluidos, 11 (55%) presentaron respuesta, tres de ellos (15%) respuesta patológica. A los 18,5 meses de mediana de seguimiento, 10 pacientes seguían libres de enfermedad. En los pacientes respondedores se incrementaron las células CD11+ y CD3+ a nivel del tumor y descendieron CD83+, lo que indica una correlación entre la reactividad del sistema inmune y el beneficio del tratamiento. Ello permite abrir una nueva vía en

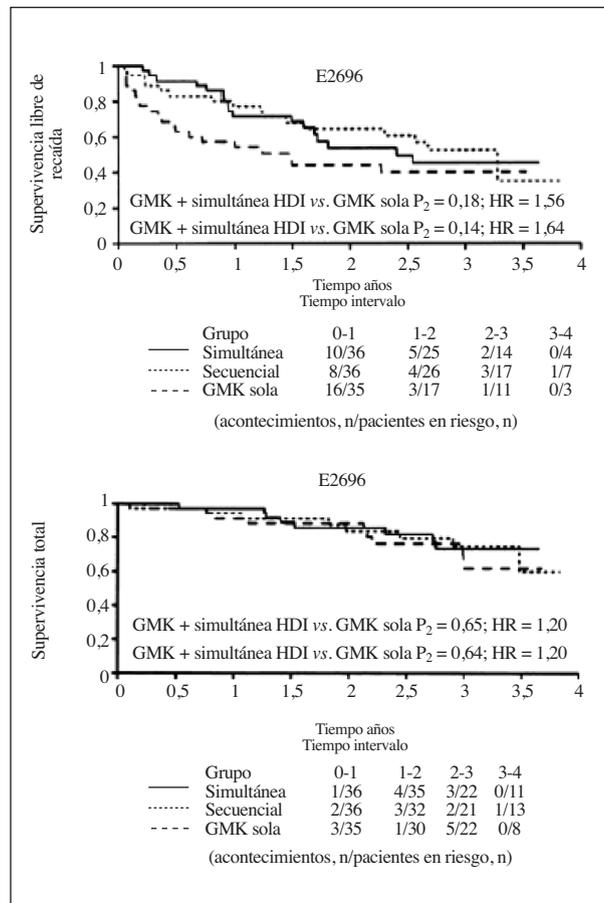


Fig. 7. E2696. Supervivencia libre de recaída/supervivencia global. Beneficios en la combinación de IFN- α 2b con altas dosis asociado a vacuna GMK en cuanto SLR.

TABLA X

MELANOMAS DE ALTO RIESGO: INTERFERÓN A DOSIS BAJAS E INTERMEDIAS

Ensayo	Nº casos	SLE	SG
<i>IFN dosis bajas (3 mU x 3/s x 3 a.)</i>			
OMS-16 (N. Cascinelli et al. 2001)	426	NS	NS
UK (B. W. Hancock et al. 2004)	674	NS	NS
Estudio escocés (2001)	59	NS	NS
<i>IFN dosis ultra bajas (1 mU)</i>			
EORTC/DKG-80 (Eggermont. 2001)	830	NS	NS
<i>INF dosis bajas + Isotretinoín (IFN: 3 mU x 3/s x 2 a.)</i>			
ECAMTSG (E. Richtig et al. 2005)	407	NS	NS
<i>IFN dosis intermedias</i>			
EORTC 18952 (*) (10 mill. 13 m vs. 5 mill. 25 m. vs. observación)	1.388	NS	NS
E. Escandinavo MG (10 mill. 13 m vs. 25 mill. vs. observación)	800	No hay datos	

Eggermont AMM, et al. Semin Oncol Ed. Española 2003; 3: 221-7; Hancock BW, et al. J Clin Oncol 2004; 22: 53-61; Richtig E, et al. JCO; 2005. p. 23-34.

el tratamiento adyuvante en pacientes de alto riesgo. En este estudio también se realizaron análisis moleculares, observándose activación del STAT3 que se relaciona con la proliferación celular, el IFN- α 2b a altas dosis disminuiría esta proteína e incrementaría STAT1 (21).

Los estudios a bajas dosis en melanomas de alto riesgo no muestran beneficios en supervivencia libre de enfermedad ni supervivencia global, sin embargo el meta-análisis publicado por Wheatley y cols. (22) con interferón a bajas dosis y estadios precoces, se obtuvo un beneficio del 17% en supervivencia libre de enfermedad, por lo que en ciertos países de Europa está aprobada esta indicación con bajas dosis y tiempo prolongado. Países como Alemania tienen reconocido el uso de IFN- α 2b a bajas dosis en melanomas con Breslow > 1,5 mm y N0 y las altas dosis en estadios III.

El grupo europeo DeCOG (*Dermatologic Cooperative Oncology Group*), tiene en curso varios estudios que pueden aclarar el papel real del interferón. Un primer estudio con dosis bajas, en melanomas con Breslow > 1,5 mm N0, cerrado en el 2005, ha incluido 850 pacientes y está pendiente de análisis. Otro estudio donde se han reclutado 600 pacientes, compara el esquema de Kirkwood frente a un tratamiento con IFN- α 2b intravenoso a altas dosis, en tres administraciones de cuatro semanas, cada cuatro meses, pero aún no han sido publicados los datos. Se han presentados recientemente los datos del Interferón β 2b pegilado (PEG-IFN) del estudio EORTC 18991 (inducción de 6 μ g/kg/semana, s.c. por 8 semanas, seguido de mantenimiento a la dosis de 3 μ g/kg/semana, s.c., duración total tratamiento de 5 años), donde han sido incluidos 1256 pacientes en estadio III (cualquier T, N1-2, Mo, sin metástasis en tránsito). Los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos, uno de tratamiento y el otro de control sin tratamiento. Los resultados tras un seguimiento de 3,8 años muestran unos beneficios más pronunciados en pacientes N1, con una SLR significativa ($p = 0,02$) y en supervivencia libre de metástasis a distancia (SLMD) ($p = 0,03$). Globalmente solo eran significativos los beneficios en SLR, pero no en SLMD ni en SG. La toxicidad más destacable era la astenia (15%), hepatotoxicidad (10%) y la depresión (6%). El ECOG se mantenía en 0-1 en el 83% de los pacientes durante todo el tratamiento de mantenimiento (23).

Lo importante es encontrar factores predictivos de eficacia y parámetros de estratificación de pacientes para una mejor elección terapéutica. La autoinmunidad parece ser un factor predictivo de eficacia en el tratamiento adyuvante con interferón. Un estudio prospectivo con interferón a altas dosis, analizó la respuesta autoinmune mediante la aparición de autoanticuerpos frente a tiroideos, anticardiolipinas, antinucleares, anti-DNA o presencia de despigmentación. Una cuarta parte de los pacientes tratados desarrollaron fenómenos de autoinmunidad, tras un seguimiento de 45,6 meses, sólo un 13% de los que presentaron autoinmunidad recurrieron y un 4% habían fallecido. El grupo que no presentó autoinmunidad, el 73% recurrieron y un 54% fallecieron. La mediana de supervivencia no ha sido alcanzada entre los pacientes con fenómenos de autoinmunidad y fue de 37,6 meses en el grupo sin dichos fenómenos. Por lo tanto y tras un análisis multivariable, la autoin-

munidad constituye un factor predictivo significativo para la supervivencia global y libre de enfermedad (24).

La determinación de HLA es también un factor predictivo de recurrencia en pacientes tratados con interferón adyuvante. El porcentaje de recidivas es significativamente menor en pacientes con genotipo HLA A33, HLA B57, HLA-Cw03 y HLA-Cw06 (25).

TRATAMIENTO ADYUVANTE CON GM-CSF

En el año 2000 se publicaron los primeros resultados con GM-CSF en pacientes en estadio III de mal pronóstico o estadio IV con enfermedad reseca, con beneficios en supervivencia en relación a controles históricos. Datos recientes con 98 pacientes y tratamiento durante tres años, muestran una mediana de supervivencia de 58,7 meses, superior al resultado de 37,5 meses del primer estudio, donde el tratamiento sólo se prolongó un año. Los beneficios fueron observados especialmente en el estadio IIIc. Como conclusión fue la superioridad del tratamiento prolongado durante tres años y los que mantenían un mayor tiempo una eosinofilia (26,27).

TRATAMIENTO ADYUVANTE CON BIOQUIMIOTERAPIA

Se ha realizado diversos estudios de tratamiento combinado de quimioterapia y citoquinas, con resultados contradictorios pero interesantes para ser investigados. Un primer estudio con 138 pacientes, 71 tratados con bioquimioterapia (cisplatino + vinblastina + DTIC + IFN + IL2) frente a IFN- α 2b en dos modalidades, altas dosis (33 p.) vs. dosis intermedias (33 p.), no ha mostrado diferencias significativas en los diferentes grupos en cuanto a SG y SLR. (26). Un segundo estudio compara DTIC 850 mg/m², dos ciclos seguido de IFN- α 2b 3 mill/3 s) durante seis meses, frente a observación en pacientes con estadio IIa, IIb, IIIa y IIIb, no existiendo diferencias significativas en cuanto a SLR y SG en pacientes de bajo riesgo (IIa), pero sí en alto riesgo con una SLR a 5 años del 42 vs. 17% ($p = 0,0018$) y la SG a 7 años del 51 vs. 30% ($p = 0,0077$). Sobre todo los beneficios eran más evidentes en supervivencia libre de metástasis, con una tolerancia fue buena. Esta posibilidad de tratamiento adyuvante debería explorarse más ampliamente (28).

También existe algún estudio en neoadyuvancia con bioquimioterapia. Un fase III con 48 pacientes con la asociación de cisplatino + vinblastina + DTIC + IFL + IL2, a cinco años la SG era del 66% y la SLR del 56%, superior a controles históricos (29).

COMENTARIOS FINALES

La realidad es que salvo los datos de IFN- α 2b con altas dosis en adyuvancia, no han aparecido nuevas estrategias que mejoren los resultados, lo que es aplicable también a la enfermedad metastásica, a pesar del indudable incremento de conocimientos sobre la biología celular de los melanomas. Se hace absolutamente necesario identificar

nuevas dianas terapéuticas, desarrollar nuevos fármacos y una óptima selección de pacientes. Una de las dianas más interesantes es el análisis del gen BRAF, mutado en un 50-70% de los melanomas y se asocia a la exposición a la luz ultravioleta, mutación que da origen a una proteína con una actividad quinasa unas 500 veces mayor que la proteína no mutada, lo que permite una mayor supervivencia y proliferación de las células neoplásicas. El sorafenib un antiangiogénico de doble diana, por un lado inhibe BRAF y por otro a VEGFR y PDGFR, en asociación con CDDP en melanomas metastásicos obtiene un 13% de RP y un 53% de EE. El PD0325901 es otro inhibidor importante de la cascada de señales de BRAF (MEK1 y MEK2) habiéndose probado su eficacia en modelos preclínicos. En un futuro habrá que analizar todas estas posi-

bilidades terapéuticas sobre dianas específicas, asociados probablemente a quimioterapia y/o a interferón, en el tratamiento adyuvante si se quiere cambiar la historia natural de los melanomas (30).

CORRESPONDENCIA:

J. A. Moreno Nogueira
Servicio de Oncología
Hospital Universitario Virgen del Rocío
Avda. Manuel Siurot, s/n
41013 Sevilla
e-mail: jamncasa@yahoo.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez Mon Soto M, Camacho Martínez F, Díaz Pérez JL, et al. Melanomas. (Cap. I). M. Álvarez Mon Soto F, Camacho Martínez JL, Díaz Pérez E, Díaz-Rubio JL, González Larriba V, Guillen Porta J, et al., editores. (Libro). Just in Time S. L.; 2005. p. 21-8.
2. Meyskens FL, Young AR, Berwich M. Cutaneous Malignant Melanoma: What is the role of ultraviolet radiation? Educational Bppk. ASCO. 505-9.
3. Roos M. Modifying the criteria of the American Joint Commission on Cancer staging system in melanoma. Current Opinion in Oncology 1998; 10: 153-61.
4. Thompson JA. The revised American Joint Comité on Cancer Staging System for melanoma. Semin Oncol 2002; 29: 361-9.
5. Álvarez Mon Soto M, Camacho Martínez F, Díaz Pérez JL, Díaz Rubio E, González Larriba JL, Guillén Porta V, et al. Diagnóstico de extensión. Estadía. Enfermedad metastásica. Melanomas (Libro) Ed. Just in Time S.L.; 2005. p. 101-10.
6. Carr KM, Bittner ML, Trent JM. Gene expression profiling in human cutaneous melanoma. 2002 Educational Book. ASCO; 2002. p. 428-35.
7. Coit DG, Zhou Q, Patel A, et al. Estimating survival probability in stage III melanoma: A multivariable individualized patient risk assessment nomogram. ASCO; 2006. p. 8020.
8. Moschos SJ, Kirkwood JM. Adjuvant therapy for cutaneous melanoma. Chapter 52. Cancer of the skin. Ed. D. S. Rigel RJ, Friedman LM, Dzubow DS, Reinterg JC, Bystry, R. Marks, editors. Elsevier Saunders; 2005. p. 641-54.
9. Sosman JA, Unger JM, Liu PY, et al. Adjuvant immunotherapy of resected, intermediate-thickness, node-negative melanoma with an allogeneic tumor vaccine: Impact of HLA class I antigen expression on outcome. J Clin Oncol 2002; 20: 2067-75.
10. Arroyo Yusto M, De Portugal T, Albarrán F, Álvarez Mon Soto M. Estado actual del empleo de citoquinas Medicine 1999; 7 (126): 5925-35.
11. Faltynek CR, Princler GL, Rossio JL, et al. Relationship of the clinical response and binding of recombinant interferon-alpha in patients with lymphoproliferative diseases. Blood 1986; 67: 1077-82.
12. Pestka S. The interferon receptors. Semin Oncol 1997; 24, 3, 9: 18-40.
13. González Martín A, Moyano Jato AJ. La inmunoterapia. El Siglo de la Oncología Médica. E. Díaz Rubio, director. Ed. You & Us S.A., 2000. p. 55-70.
14. Foss FM. Immunologic mechanisms of antitumor activitic. Semin Oncol 2002; 29, 3, 7: 5-11.
15. Rodríguez Quesada A, Medina Torres M, Muñoz Chápuli R. Modulación farmacológica de la angiogénesis. Terapia antiangiogénica y terapia antivascolar Cap. III. Angiogénesis. Ed. Consejo Social de la Universidad de Málaga; 2004. p. 85-119.
16. Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J, et al. Análisis conjunto de los estudios del Eastern Cooperative Oncology Group e Intergroup sobre altas dosis de IFN como adyuvante para el melanoma. Clinical Cancer Research 2004; 10: 1670-7.
17. Jonasch E, Haluska FG. El interferón en la práctica clínica oncológica: revisión de la biología, las aplicaciones prácticas y los efectos tóxicos del interferón. The Oncologist (Ed. Esp.) 2001; 6, 1: 37-59.
18. Kilbridge KL, Cole BF, Kirkwood JW, et al. Quality-of-Life-Adjusted Survival Analysis of High-dose Adjuvant Interferon Alfa-2b for High-Risk Melanoma Patients Using Intergroup Clinical Trial Data. J Clin Oncol 2002; 20: 1311-8.
19. González Larriba JL, Serrano S, Álvarez Mon M, et al. Análisis coste-efectividad de interferón como tratamiento adyuvante en pacientes con melanoma de alto riesgo en España. Eur J Cáncer (Ed. Esp.) 2001; 1: 191-9.
20. Eggermont AM, Suciu S, Mackie R, et al. Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of Interferon alfa-2b versus Observation in patients with IIB/III melanoma (EORTC18952): randomised controlled trial. The Lancet 2005; 366, 9492: 1189-96.
21. Moschos SJ, Edington HD, Land SR, et al. Neoadjuvant treatment of regional stage IIIB melanoma with High-Dose Interferon-alfa2b induce objective tumor regression in association with modulation of tumor infiltrating host cellular immune responses. J Clin Oncol 2006; 24: 3164-71.
22. Wheatly K, Ives N, Hancock B, et al. Does adjuvant interferon-alfa for high-risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta-analysis of the randomised trials. Cancer Treat Rev 2003; 29: 241-52.
23. Eggermont AM, Suciu S, Santimani M, et al. EORTC 18991: Long-term adjuvant pegylated Interferon-alpha2b (PEG-IFN) compared to observation in resected stage III melanoma, final results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol 2007; 25: 185.
24. Gogas H, Ioannovich J, Dafni U, et al. Prognostic significance of autoimmunity during treatment of melanoma with interferon. N Engl J Med 2006; 354: 709-18.
25. Gogas, H, Spyropoulou Vlachou U, Dafni D, et al. Correlation of molecular HLA typing and outcome in high-risk melanoma patients receiving adjuvant interferon ASCO. Abst. 8029. 2006.
26. Spitzer LE, Grossbard ML, Ernstoff MS, et al. Adjuvant therapy of stage III and IV malignant melanoma using granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. J Clin Oncol 2000; 18: 1614-21.
27. Kin KB, Legha SS, González R, et al. A phase III randomized trial of adjuvant biochemotherapy versus interferon- α 2b in patients with high risk for melanoma recurrence. ASCO; 2006. p. 8003.
28. Stadler R, Luger T. Long term survival benefit adjuvant treatment of high risk cutaneous with dacarbazine and low dose natural interferon alpha: A controlled, randomised, multicentre trial. ASCO; 2005. p. 7516.
29. Lewis KD, Robinson WA, McCarter M, et al. Phase II study neoadjuvant biochemotherapy for stage III malignant melanoma: Results of long-term follow-up. ASCO; 2006. p. 8035.
30. Flaherty KT. Signal transduction inhibitors in advanced melanoma. ASCO; 2006. p. 511-3.

Tratamiento del melanoma metastásico

T. SAMPEDRO GIMENO, J. PUENTE VÁZQUEZ, J. L. GONZÁLEZ LARRIBA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense. Madrid

RESUMEN

La incidencia del melanoma maligno está aumentando de manera significativa y su pronóstico varía fundamentalmente según el estadio al diagnóstico. A pesar de los esfuerzos terapéuticos realizados en los últimos años, cuando se diagnostica en etapas avanzadas su pronóstico es muy pobre y la supervivencia a los 5 años mínima. La dacarbacina (DTIC) es el fármaco que ha demostrado hasta el momento una mayor actividad en el melanoma avanzado. Se han llevado a cabo múltiples estudios con otros fármacos como la temozolomida, fotemustina, nitrosoureas, cisplatino y derivados, alcaloides de la vinca o taxanos pero ninguno de ellos en monoterapia o en combinación ha logrado demostrar superioridad frente al DTIC. Asimismo se ha estudiado de manera exhaustiva el papel de la inmunoterapia en el melanoma avanzado, obteniéndose resultados interesantes con citoquinas como IFN o IL-2, ya sean solas o en combinación con otros quimioterápicos. Finalmente, se están abriendo nuevas líneas de investigación que pueden ofrecer una alternativa a los tratamientos estándar como son los anticuerpos monoclonales, las vacunas y las nuevas moléculas dirigidas contra dianas moleculares, pendientes aún de los resultados definitivos de múltiples ensayos clínicos en marcha actualmente.

PALABRAS CLAVE: Melanoma. Dacarbacina. Inmunoterapia. Bioquimioterapia.

INTRODUCCIÓN

La incidencia del melanoma maligno aumenta más rápidamente que la de otros tumores, lo que ha incrementado el interés por su estudio en la comunidad científica (1). Esto ha llevado a un mejor manejo con un diagnóstico más precoz y tratamientos más activos. El pronóstico de la enfermedad depende fundamentalmente del estadio al diagnóstico, y mientras en las fases precoces la supervivencia a los 5 años es excelente, en los

ABSTRACT

The incidence of malignant melanoma is increasing and prognosis depends on the stage at the moment of diagnosis. Besides different treatment modalities developed in the past years, when melanoma is advanced the results are poor and most patients die before 5 years. Dacarbazine (DTIC) is the most active drug at the moment for advanced malignant melanoma. Other chemotherapies have been analysed like Temozolomide, Fotemustine, Nitrosoureas, Cisplatin and derivatives, Vinca alkaloids, or Taxanes but they have not demonstrated better results than DTIC either alone or in combination. Immunotherapy based on IFN or IL-2 has also shown activity in the treatment of these tumours, and more clinical trials are still going on. Finally, new approaches for the treatment of this malignancy like monoclonal antibodies, vaccines or targeted therapies could replace in a future the classic modalities of chemotherapies.

KEY WORDS: Melanoma Dacarbazine. Immunotherapy. Biochemotherapy.

casos de afectación linfática desciende al 54% (2). El tratamiento de elección para la enfermedad precoz es la cirugía, y los pacientes de alto riesgo se pueden beneficiar de un tratamiento adyuvante basado en inmunoterapia con interferón- α (IFN) (3).

El pronóstico de la enfermedad avanzada es muy pobre, con una supervivencia global a los 5 años menor del 6% y una mediana de supervivencia de 5-7 meses (2). En todo paciente diagnosticado de melanoma debe realizarse un estudio de extensión basado en una correc-

ta inspección de las áreas ganglionares de drenaje, así como estudios analíticos que incluyan LDH, fosfatasa alcalina y gamma-GT, radiografía de tórax, TAC de tórax-abdomen y/o ecografías abdominales con el fin de descartar una posible afectación metastásica. Si la historia clínica o la exploración física sugieren afectación cerebral deberá realizarse TAC cerebral y/o RNM. La PET no resulta más eficaz que las pruebas convencionales para un diagnóstico inicial o para la búsqueda de afectación de los ganglios regionales. Sin embargo, sí puede detectar metástasis incluso en ausencia de manifestaciones clínicas a nivel visceral, ganglionar, cutáneo y subcutáneo, teniendo especial importancia a la hora de valorar la indicación quirúrgica de las metástasis. Hay localizaciones, sin embargo, como las cerebrales en las que la TAC y/o RNM tienen una mayor resolución (4). La escisión de metástasis a distancia puede ser beneficiosa según su localización y producir respuestas duraderas. En el caso de las metástasis cerebrales, ha demostrado ser útil un tratamiento multidisciplinar basado en cirugía, radioterapia holocraneal o radiocirugía. Sin embargo, la mayor parte de los pacientes con melanoma estadio IV precisan tratamiento sistémico basado en quimioterapia y/o inmunoterapia. Varios agentes citotóxicos han demostrado actividad en el melanoma aunque la tasa de respuestas es relativamente baja, de corta duración, y pocas veces se consiguen respuestas completas. Por otro lado, el melanoma es uno de los tumores más sometidos a la influencia inmune, lo que ha apoyado y justificado el uso de la inmunoterapia en el tratamiento del melanoma avanzado. La asociación de inmunomoduladores y agentes citotóxicos se ha venido utilizando en los últimos años, y el objetivo de la siguiente revisión es conocer la situación actual del tratamiento del melanoma avanzado en sus diferentes modalidades.

QUIMIOTERAPIA

AGENTES EN MONOTERAPIA

La *dacarbacina* (DTIC) es el fármaco más activo en el tratamiento del melanoma metastático, con una tasa de respuestas alcanzadas del 8-20%. Sin embargo la gran mayoría de las respuestas son parciales, sólo un 4-6% llegan a ser completas, con una mediana de duración que puede llegar a alcanzar los 6-12 meses (4,5). A pesar del uso extendido de la *dacarbacina* en esta indicación no existen ensayos fase III que la comparen con un tratamiento de soporte para valorar si existe realmente un beneficio en la supervivencia (6). Incluso algunos estudios llevados a cabo en cultivos celulares han demostrado la selección de líneas celulares con un fenotipo más agresivo tras el tratamiento con DTIC. Por lo general la *dacarbacina* es un fármaco bien tolerado que presenta como principal toxicidad náuseas y vómitos. La toxicidad hematológica, alopecia y astenia secundarias son leves, y los esquemas más empleados son 200 mg/m²/día durante 5 días o bien 850-1000 mg/m²/día i.v. en una hora cada 2-4 semanas.

La *temozolomida* es un análogo del DTIC que se administra por vía oral y generalmente a dosis de 200 mg/m²/día v.o. durante 5 días cada 4 semanas. A pH fisiológico se transforma en MTIC, el metabolito activo de la *dacarbacina*, sin que sea precisa una activación metabólica, con la ventaja adicional de penetrar con facilidad en el sistema nervioso central. Un ensayo fase II publicado por el *Cancer Research Campaign* demostró que la *temozolomida* era un fármaco bien tolerado por pacientes con melanoma metastático con una tasa de respuestas del 21%, una mediana de duración de respuesta de 5,5 meses y una supervivencia global de 14,5 meses (7).

Un ensayo fase III con 305 pacientes ha comparado ambos fármacos, empleándose la *dacarbacina* a dosis 250 mg/m²/día durante 5 días cada 3 semanas y la *temozolomida* a dosis estándar (Tabla I). En los resultados obtenidos la *temozolomida* ha demostrado una tendencia a prolongar la *supervivencia libre de enfermedad* (1,9 vs. 1,5 meses; p = 0,012) sin cambios en la supervivencia global (7,7 vs. 6,4 meses; HR 0,92-1,52) (8). Un análisis prospectivo llevado a cabo con posterioridad en un subgrupo de estos pacientes demostró una menor tasa de metástasis cerebrales en los tratados con *temozolomida* (9). Existen esquemas de utilización interesantes aunque más tóxicos, como los de administración prolongada, que pudieran aumentar la eficacia de la droga y que se encuentran actualmente en fase de investigación. También se ha empleado este fármaco en combinación, como por ejemplo con *talidomida*, con una tasa de respuestas del 32% y una mediana de supervivencia de 9,5 meses (10). Así, la *temozolomida* puede llegar a ser un sustituto del DTIC en aquellos pacientes con dificultades para recibir tratamiento endovenoso, o aquellos que presentan metástasis en el sistema nervioso central en los que se administra conjuntamente con radioterapia. Sin embargo, aún no está aprobado su uso en nuestro país para tratar pacientes afectados de melanoma metastático.

El *cisplatino* ha sido estudiado en este contexto mostrando una eficacia modesta, con una tasa de respuestas del 15-20% (2). Existen datos sobre una posible relación dosis-respuesta, motivo por el cual se han realizado estudios con dosis altas (por encima de los 150 mg/m²), administrando como protector la *amifostina*, obteniéndose un porcentaje de respuestas del 53% con una duración de 4 meses (11). Su elevada toxicidad renal, neurológica y gastrointestinal ha limitado su utilización en la práctica clínica fuera de ensayos de investigación. El *carboplatino* ha sido menos estudiado en estos pacientes, a pesar de presentar unos datos de eficacia similares (12).

Las *nitrosoureas* (*carmustina* -*BCNU*-, *lomustina* -*CCNU*-, *semistuna* -*metil CCNU*- y *clorozotocina*) son fármacos también relativamente activos en el melanoma metastático, con una tasa de respuestas que oscila entre el 9 y el 18%. La duración de respuestas varía de 2 a 6 meses y, al igual que con el DTIC, los mejores resultados se obtienen en metástasis subcutáneas, ganglionares y pulmonares (2). Como ventaja frente a otros fármacos cabe destacar su capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica, lo que las hace en principio más eficaces para prevenir o actuar sobre metástasis en

TABLA I
ENSAYOS FASE III DE QUIMIOTERAPIA EN MELANOMA MALIGNO AVANZADO

Autor	N	Esquema	SG
Middleton (8)	305	DTIC 250 mg/m ² /día durante 5 días cada 3 sem	7,7 m
		vs. TZM 200 mg/m ² /día v.o. durante 5 días cada 4 sem	6,4 m
Avril (15)	229	DTIC 250 mg/m ² /día durante 5 días cada 4 sem	5,6 m
		vs. Fotemustina 100 mg/m ² /semanal durante 3 sem	7,3 m
Chapman (16)	240	DTIC 1000 mg/m ² /3 sem	6,3 m
		vs. Esquema de Dartmouth	7,7 m
Falkson (17)	271	DTIC	9,9 m
		vs. DTIC + IFN	9,33 m
		vs. DTIC + tamoxifeno	7,97 m
		vs. DTIC + IFN + tamoxifeno	9,54 m

N: número de pacientes; SG: supervivencia global; DTIC: dacarbacina; TZM: temozolomida; IFN: interferón; NS: no significativo.

el sistema nervioso central. Sin embargo producen importante alopecia y trombocitopenia que puede ser prolongada, lo que impide en ocasiones continuar con los tratamientos.

La fotemustina es la más moderna de las nitrosoureas, y presenta una mayor capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica, a pesar de lo cual estudios europeos no han podido demostrar su superioridad frente a otras *nitrosoureas* (13). Dado su aceptable perfil tóxico y su eficacia en metástasis cerebrales (14), se llevó a cabo un ensayo fase III comparándolo con DTIC. Un total de 229 pacientes fueron randomizados a recibir fotemustina 100 mg/m² /semanal durante 3 semanas vs. DTIC 250 mg/m²/día durante 5 días consecutivos, repitiéndose los ciclos cada 4 semanas (Tabla I). Si los pacientes presentaban buena respuesta inicial, se continuaba con una pauta de mantenimiento en cada brazo. La tasa de respuestas objetivas fue superior para el grupo de la *fotemustina* (15,2 vs. 6,8%), manteniéndose una duración de respuestas, tiempo a la progresión y supervivencia global similares para ambas ramas. En los pacientes sin metástasis cerebrales de inicio y tratados con DTIC hubo además una tendencia en el límite de la significación estadística a desarrollar más lesiones en el SNC frente a los que habían recibido *fotemustina*. A partir de estos resultados podría considerarse a la fotemustina como una opción que sustituya a la dacarbacina para tratar a los pacientes en primera línea de melanoma metastático.

Los agentes antimicrotúbulo como los *alcaloides de la Vinca* (*vinblastina*, *vindesina* o *vinorelbina*) presentan una modesta actividad en estos pacientes (18) por lo que generalmente se emplean en segundas líneas de tratamiento tras fracaso a otros quimioterápicos o en combinación con otros fármacos, como el *tamoxifeno* (19).

Los *taxanos* (*paclitaxel*, *docetaxel*) ofrecen una tasa de respuestas del 12-17% (20-22), y un estudio interesante es el publicado por Nathan y cols., donde 21 pacientes diagnosticados de melanoma cutáneo o mucoso que habían sido previamente tratados con el esquema de Dartmouth (*DTIC*, *BCNU*, *cisplatino* y *tamoxifeno*) recibieron paclitaxel 225 mg/m² cada 3 semanas y tamoxifeno 40 mg/día, lográndose una tasa de respuestas del 24%, con una aceptable tolerancia.

ESQUEMAS DE COMBINACIÓN

La escasa eficacia de los fármacos empleados en monoterapia en el melanoma metastático ha llevado al estudio de diferentes combinaciones de quimioterápicos, que generalmente incluyen el DTIC o la temozolomida, este último empleado sobre todo en pacientes con metástasis en el sistema nervioso central.

Las combinaciones de cisplatino, *vinblastina* y *dacarbacina* (CVD) y la de *cisplatino*, *dacarbacina* y *BCNU* con o sin tamoxifeno (CDB y CDBT o régimen de Dartmouth respectivamente) han sido las más estudiadas, lográndose una tasa de respuestas de 15-50% y una supervivencia global de 9-10,8 meses (23-25). A pesar de que el *tamoxifeno* parece aumentar la tasa de respuestas objetivas, ningún ensayo randomizado ha logrado demostrar beneficio en supervivencia global a favor de la combinación con el tratamiento hormonal (26,27). Para demostrar si la terapia de combinación con DTIC es superior a la monoterapia se han llevado a cabo al menos 2 ensayos clínicos. Uno de ellos es el publicado por Chapman y cols. en el que 240 pacientes fueron randomizados a recibir DTIC en monoterapia o el esquema de Dartmouth, sin que se encontrara un benefi-

cio en cuanto a tasa de respuestas o supervivencia global a favor de la combinación (16). La rama de poliquimioterapia se acompañó de mayor toxicidad, fundamentalmente hematológica, digestiva y astenia. Otro es el ensayo fase III llevado a cabo por el grupo ECOG (17). Con un diseño 2 x 2 un total de 271 pacientes se dividían en 4 ramas que contenían DTIC en monoterapia o DTIC con *interferón* o *tamoxifeno* y una cuarta rama con la combinación de los 3 fármacos. Ninguna de las combinaciones logró demostrar superioridad en supervivencia global o en tasa de respuestas frente al DTIC, siendo las ramas que contenían interferón las que se acompañaron de mayor toxicidad (Tabla I).

Teniendo en cuenta la capacidad de la *temozolomida* para atravesar la barrera hematoencefálica, se ha tratado de combinar este fármaco con otros quimioterápicos con la finalidad de controlar la enfermedad en el SNC y a nivel sistémico en pacientes con melanoma maligno metastático. Al asociarse, por ejemplo, *temozolomida* 150 mg/m² días 1 a 5 con *docetaxel* 80 mg/m² cada 4 semanas la tasa de respuestas obtenidas puede llegar al 27% y la supervivencia global a 16 meses (28). Un ensayo fase II randomizado publicado también por el *Hellenic Cooperative Oncology Group* ha estudiado la combinación con *cisplatino*. Ciento treinta y dos pacientes recibieron *temozolomida* 200 mg/m² durante 5 días o bien la misma pauta asociada a *cisplatino* 75 mg/m², repitiéndose los ciclos cada 28 días. Nuevamente la combinación no parece superior a la monoterapia, mientras que se acompaña de una mayor toxicidad (29).

INMUNOTERAPIA

Desde hace años viene investigándose la relación entre el melanoma maligno y el sistema inmune, observándose que las respuestas inmunológicas del huésped modificaban el curso del tumor. Esto ha llevado al desarrollo de múltiples moléculas como citoquinas recombinantes y anticuerpos monoclonales así como vacunas y terapia génica que pueden contribuir a aumentar la supervivencia de los pacientes con melanoma metastático y a un mejor control de los síntomas.

CITOQUERATINAS RECOMBINANTES

El *interferón alfa* (IFN- α) fue la primera citoquina investigada, logrando en los estudios iniciales una tasa de respuestas del 16% (30), algunas de ellas tras 2-6 meses de tratamiento pero con una mediana de duración de unos 2 meses. Los pacientes con menor carga tumoral parecían beneficiarse más del tratamiento con IFN, empleándose normalmente en un rango de dosis entre 10 millones de unidades (MU)/m² 3 días a la semana y 50 MU/m² cada 3 semanas. La adición de *polietilenglicol* al IFN (IFN pegilado) prolonga la vida media del interferón, permitiendo así administraciones semanales. La tolerancia parece mejor, sin que se modifique su efi-

ca (31).

La *interleukina-2* (IL-2) es otra citoquina recombinante con potente actividad inmunomoduladora y antitumoral cuya eficacia parece ser, a raíz de estudios en modelos animales, dosis-dependiente (32). Esto ha llevado al empleo de altas dosis en investigación clínica, entre 600.000 y 720.000 UI/kg cada 8 horas durante 5 días por un número variable de ciclos, sola o asociada a células LAK (*lymphokine-activated killer*) obteniéndose un porcentaje de respuestas del 15-20% (33-35). El análisis retrospectivo publicado por Atkins y cols. recogió un total de 8 estudios y 270 pacientes con melanoma metastático tratados con IL-2 a altas dosis (36). La tasa de respuestas objetivas fue del 16%, siendo esta menor en los pacientes con baja situación funcional o tratados previamente con terapias sistémicas. La toxicidad de la IL-2 en estos pacientes fue considerable y fundamentalmente de tipo cardiovascular. La publicación de estos datos llevó a la FDA (*Food and Drug Administration*) a aprobar el empleo de IL-2 a altas dosis en el melanoma metastático pero su perfil de toxicidad ha limitado su empleo extendido. Con la finalidad de seleccionar aquellos pacientes que podrían obtener mejor respuesta con la IL-2 se llevó a cabo un estudio retrospectivo con 374 pacientes en los que se comparaba la eficacia del tratamiento según diferentes variables clínicas y de laboratorio (37). Aquellos pacientes con lesiones cutáneas o subcutáneas presentaron mejores resultados que los que tenían enfermedad a otros niveles (53,6 vs. 12,4%; p < 0,05). No se encontraron diferencias sin embargo según variables demográficas, de laboratorio o terapia previa recibida. También se ha estudiado la relación entre tasa de respuestas y otros fenómenos relacionados con la inmunidad como el desarrollo de vitíligo, fenómenos autoinmunes en tiroides o bajos niveles de PCT o IL-6 en suero pre-tratamiento, sin que se haya podido llegar a resultados concluyentes hasta la fecha (36,38).

No existen ensayos clínicos randomizados que comparen ambas citoquinas, pero sí se ha estudiado su efecto al emplearlos en combinación sin que ofrezca ninguna ventaja frente a la monoterapia (39). Incluso se han probado esquemas con pauta descendente de IL-2 asociada a INF con el fin de evitar la toxicidad inducida por las citoquinas liberadas, con resultados que no han demostrado finalmente su superioridad frente a otras pautas (40,41).

Otras citoquinas estudiadas en el tratamiento del melanoma metastático son la IL-12, IL-4 y 6, IFN- γ y TNF- α .

INMUNOTERAPIA ADOPTIVA

En modelos animales se observó que la actividad de la IL-2 a dosis altas era superior cuando se asociaba a linfocitos de sangre periférica activados por IL-2. Estudios clínicos posteriores no lograron sin embargo demostrar la superioridad frente a la IL-2 aislada (42). También se ha valorado la combinación de IL-2 con linfocitos autólogos localizados en el propio tumor (TIL), con tasas de respuestas de hasta el 34% (43). Tampoco existen estudios randomizados que demuestren la supe-

rioridad frente a la IL-2.

Se han empleado esquemas de quimioterapia previos al tratamiento inmunológico con la intención de provocar inicialmente cierto grado de depleción linfocitaria y de manera secundaria una reacción de los linfocitos T frente a las células tumorales. El esquema empleado en la serie más larga publicada está basado en *ciclofosfamida* y *fludarabina*, seguido de IL-2 a dosis altas en combinación con células TIL (44). En un grupo de 35 pacientes se obtuvieron 51% de respuestas objetivas con una mediana de duración de 11,5 meses. La toxicidad presentada fue fundamentalmente pancitopenia secundaria al tratamiento quimioterápico y la secundaria a la IL-2 a dosis altas.

ANTICUERPOS MONOCLONALES

En el tratamiento del melanoma se han estudiado siguiendo dos estrategias:

— Tratamiento con anticuerpos solos o activados por el sistema inmune del huésped.

— Tratamiento con *anticuerpos conjugados* con citostáticos (radioisótopos o toxinas de plantas).

El anticuerpo más estudiado es el anti-GD3, que destruye las células del melanoma en presencia de las células sanguíneas mononucleadas. La toxicidad observada es leve o moderada con dosis más bajas, mientras que con dosis altas puede aparecer hipotensión e incremento de las catecolaminas. Otros anticuerpos empleados, como los anti-GD2, pueden producir síntomas neurológicos y toxicidad grave, en posible relación con la reactividad cruzada que tienen con las fibras nerviosas (4). Debido a la dificultad de obtención y manejo de anticuerpos exclusivamente humanos se están llevando a cabo estudios con anticuerpos quiméricos murino/humanos, como el 14,18 dirigido frente a GD2 o el KM871 frente a GD3 que han evidenciado cierta actividad en ensayos fase I (45,46).

El antígeno 4 de los linfocitos T citotóxicos interviene en la regulación de la respuesta inmunológica inhibiendo la misma y permitiendo así tolerancia periférica y control de la respuesta mediada por células T. Se han desarrollado anticuerpos frente a dicho antígeno (anti-CTLA4), como el *tacilimumab* (CP-675,206), estableciéndose una dosis óptima de 10 mg/kg mensual o 15 mg/kg en pauta trimestral, con diarrea, dermatitis, vitíligo, hipertiroidismo y panhipopituitarismo como principales efectos secundarios (47-49). Ensayos randomizados en curso permitirán conocer mejor su eficacia y utilidad en estos pacientes.

Se han realizado ensayos clínicos con anticuerpos monoclonales en combinación con tratamiento hormonal (IL-2, GM-CSF, TNF o IFN) sin que hasta el momento se haya podido demostrar superioridad frente a los anticuerpos monoclonales solos.

En relación con los anticuerpos monoclonales conjugados, se han estudiado fundamentalmente dos, el anti-p97 conjugado con radioyodo-131 y el anti-p97 conjugado con la cadena A de la ricina (inhibidor de la síntesis proteica) (50). La mielotoxicidad presentada con estos tratamientos ha impedido incrementar las

dosis empleadas de anticuerpos.

VACUNAS

Se han desarrollado en los últimos años vacunas basadas en células tumorales autólogas, células lisadas o antígenos modificados con la finalidad de inducir una respuesta inmunológica de tipo humoral o celular en el paciente con melanoma maligno. La baja inmunogenicidad, la tolerancia, las mutaciones y la heterogeneidad de los tumores son algunas de las barreras con las que se encuentran los estudios llevados a cabo hasta el momento.

Dentro de las vacunas inductoras de una inmunidad humoral las más estudiadas en el momento actual son las que tienen como principal diana los gangliósidos. Su desarrollo surgió al descubrir la eficacia de los anticuerpos monoclonales antigangliósidos y el hecho de que los pacientes con inmunidad natural frente a GM2 se acompañaban de mejor pronóstico (51,52). Se han desarrollado sobre todo en el campo de la adyuvancia pero ningún ensayo clínico ha demostrado superioridad frente al IFN (53).

El desarrollo de vacunas inductoras de inmunidad celular se basa en el hecho conocido de que los linfocitos T son capaces de reconocer fragmentos peptídicos de proteínas intracelulares que están expresados en la superficie de las células presentadoras de antígeno. Existen así diferentes mecanismos de inducir una reacción inmunológica de estos linfocitos T, ya sea con proteínas completas, péptidos de menor tamaño o bien antígenos peptídicos obtenidos de las propias células tumorales. Las vacunas más empleadas son las que incluyen MAGE-1, MAGE-3, MART-1, gp100, gp75, p15 y tirosinasa. En ASCO de 2006 se publicaron los resultados de un ensayo fase III que comparaba la eficacia de la vacuna con el antígeno HSPPC-96 derivado de células tumorales con cualquier protocolo asistencial basado en IL-2 y/o dacarbazina/temozolomida y/o resección tumoral en pacientes con melanoma maligno estadio IV (54). Los resultados preliminares no demuestran superioridad para el tratamiento con la vacuna, aunque aún están pendientes de ser publicados los resultados definitivos.

Estudios preclínicos están también valorando el papel que puede tener la terapia génica en el tratamiento del melanoma maligno. La inyección de genes puede también inducir inmunidad del mismo modo que lo hacen las vacunas. Así en pacientes HLA-B27 negativos se han introducido plásmidos de DNA para HLA-B27, y los resultados obtenidos hasta ahora evidencian que algunos pacientes experimentan respuestas parciales de sus lesiones. Otro estudio que empleó plásmido para HLA-B27 y beta-2-microglobulina obtuvo una tasa de respuestas objetivas del 4% (55).

BIOQUIMIOTERAPIA

La combinación de quimioterapia e inmunoterapia (*bioquimioterapia*) se ha convertido en una de las armas terapéuticas más atrayentes en el tratamiento del melanoma metastático en los últimos años. Su desarrollo se

ha visto favorecido por el potencial sinergismo terapéutico y los resultados publicados en ensayos preclínicos, que han llevado a la realización de múltiples ensayos fase II y meta-análisis obteniéndose un posible beneficio. La gran diversidad de esquemas empleados, ya sea con dosis altas o bajas, en pautas secuenciales o concomitantes, y en administración endovenosa o subcutáneas, hace difícil extraer una conclusión clara sobre la eficacia en conjunto de estos esquemas.

En general se ha asociado la quimioterapia a IFN, IL-2 o ambos. La respuesta a la bioquimioterapia suele ser rápida e incluso puede ser objetivada ya tras el primer ciclo. La localización de las metástasis no parece modificar la eficacia del tratamiento, y en alguno de los estudios realizados se han visto respuestas parciales en lesiones metastásicas en el SNC, aunque la existencia de las mismas suele ser un criterio de exclusión en la mayoría de los ensayos clínicos.

Existen dos meta-análisis en los que se ha analizado el valor de añadir IL-2 con o sin IFN a la quimioterapia. Uno de ellos reclutó a 631 pacientes (56) y el otro, con un total de 168 ensayos analizados, estudió 7.711 pacientes (57). La tasa de respuestas estaba en torno al 45% en el brazo de combinación y la supervivencia global 10,5 meses. En concreto una de las combinaciones más empleadas incluye *cisplatino*, *vinblastina* y *dacarbacina* junto a IL-2 e IFN, con una tasa de respuestas del 64% y una mediana de tiempo a la progresión de 5 meses (58). Este esquema también ha sido evaluado en segunda línea de tratamiento de melanoma metastático,

aunque con escasos resultados.

La toxicidad desarrollada con la bioquimioterapia es importante, fundamentalmente mielosupresión, hipotensión, náuseas y vómitos. McDermott y cols. publicaron los resultados obtenidos en una serie de 44 pacientes en los que se empleó el esquema de Legha y cols. (54) modificado, por un máximo de 4 ciclos y reforzándose las medidas de soporte con factor estimulador de las colonias de granulocitos (G-CSF) y antieméticos activos. La tasa de respuestas fue del 48%, la mediana de tiempo de respuesta 7 meses y la mediana de supervivencia de 11 meses. La tolerancia en este caso fue mejor al reducirse de forma significativa la toxicidad (59).

Se han publicado varios ensayos fase II con algunas otras combinaciones como *dacarbacina*, *cisplatino/carboplatino*, *BCNU* y/o *tamoxifeno*, IL-2 e IFN- α con unas tasas de respuesta de 19-50% y toxicidad variable, pendientes de estudios randomizados que demuestren su superioridad frente a otros esquemas (60-63).

Existen al menos cinco ensayos clínicos fase III que han asociado IFN a la quimioterapia (Tabla II). Tres de ellos han estudiado la combinación con DTIC (27,64,65), con una supervivencia libre de enfermedad de 2,6 meses y una supervivencia global de 8-9 meses, sin que se haya encontrado superioridad en la rama de la combinación. Otro estudio comparó la combinación CDBT con el esquema DTIC más IFN (66), donde las diferencias en la tasa de respuestas (26,4 vs. 17,3% respectivamente) y en la supervivencia global (202 vs. 199 días) no fueron estadísticamente significativas. Final-

TABLA II
ENSAYOS FASE III DE BIOQUIMIOTERAPIA CON IFN

<i>Autor</i>	<i>N</i>	<i>Esquema</i>	<i>SG</i>
Falkson (27)	271	DTIC	9,9 m
		vs.	
		DTIC + IFN	9,33 m
		vs.	NS
Thomson (61)	170	DTIC + tamoxifeno	7,97 m
		vs.	
		DTIC + IFN + tamoxifeno	9,54 m
		vs.	NS
Bajetta (62)	242	DTIC en pauta ascendente	8,96 m
		vs.	
		DTIC + IFN	7,63 m
Middleton (63)	100	DTIC	11 m
		vs.	
		DTIC + rIFN dosis intermedias	13 m
Kauffman (64)	282	vs.	
		DTIC + rIFN dosis bajas	11 m
		vs.	NS
Middleton (63)	100	DTIC + IFN	6,63 m
		vs.	
		DBCT	6,73 m
Kauffman (64)	282	TMZ	8,4 m
		vs.	
		TMZ + IFN	9,7

N: número de pacientes; SG: supervivencia global; DTIC: dacarbacina; IFN: interferón; rIFN: interferón recombinante; NS: no significativo; DBCT: dacarbacina + carmustina + cisplatino + tamoxifeno; TMZ: temozolomida.

TABLA III
ENSAYOS FASE III DE BIOQUIMIOTERAPIA CON IL-2 + IFN

<i>Autor</i>	<i>N</i>	<i>Esquema</i>	<i>SG</i>	
Eton (65)	183	CVD	15,4 m	Ns
		vs. CVD + IFN + IL2	18,7 m	
Bajetta (66)	144	CVD	15,5 m	NS
		vs. CVD + IFN + IL2	19 m	
Atkins (67)	405	CVD	8,7 m	NS
		vs. CVD + IFN + IL2	8,4 m	
Rosenberg (68)	102	tamoxifeno + CDDP + DTIC	15,8 m	NS
		vs. tamoxifeno + CDDP + DTIC + IL2 + IFN	10,7 m	
Ridolfi (69)	176	CDDP + DTIC +/- BCNU	11 m	NS
		vs. CDDP + DTIC +/- BCNU + IL2 + IFN	9,5 m	
Heilholz (70)	133	IFN + IL2	9 m	NS
		vs. IFN + IL2 + CDDP	9 m	
Heilholz (71)	363	CDDP + DTIC + IFN	9 m	NS
		vs. CDDP + DTIC + IFN + IL2	9 m	

N: número de pacientes; SG: supervivencia global; CVD: cisplatino + vinblastina + dacarbacina; IFN: interferón; IL2: interleuquina 2; NS: no Ssignificativo; CDDP: cisplatino; DTIC: dacarbacina; BCNU: carmustina.

mente un último trabajo exploró la combinación de *temozolomida* con IFN no significativo (67), encontrándose un beneficio en cuanto a la tasa de respuestas (13,4 vs. 24,1%; $p = 0,36$) pero sin evidencia de superioridad en supervivencia global para la rama de la combinación (8,4 vs. 9,7 meses; $p = 0,16$).

Por otro lado, existen datos de al menos siete estudios fase III que comparan la asociación de IL-2 más IFN más quimioterapia (Tabla III). En tres de ellos la pauta de quimioterapia empleada es el esquema CVD (68-70), y sólo en el realizado en el MD Anderson por Eton y cols. se obtuvo una mejoría en el porcentaje de respuestas (25 vs. 48%; $p = 0,001$) y en el tiempo a la progresión (2,4 vs. 4,9 meses; $p = 0,008$) para el brazo de la bioquimioterapia. Dos estudios han comparado la asociación de *cisplatino* y DTIC con o sin IL-2 e IFN. En el primero se añadió *tamoxifeno* tras la quimioterapia (71) y en el segundo BCNU dentro del esquema de quimioterapia (72). Finalmente, dos ensayos han sido llevados a cabo por la EORTC, en uno de ellos comparando IL-2 más IFN con o sin *cisplatino* (73,74) y en otro *cisplatino* más DTIC más IFN con o sin IL-2. La toxicidad en todos ellos, como era esperable, fue mayor en los tratamientos de combinación mientras que ninguno de ellos ha logrado demostrar beneficio en cuanto a

supervivencia global a favor de la bioquimioterapia.

Analizando todos los resultados expuestos no se puede considerar que la bioquimioterapia, a día de hoy, sea un estándar de tratamiento en pacientes con melanoma metastático.

NUEVAS TERAPIAS

NRAF y BRAF son dos de las dianas moleculares más estudiadas en el melanoma maligno dentro de las vías de señalización celular. Se han diseñado varias moléculas dirigidas contra dichas dianas, como el tibi-farnib, con cierto valor terapéutico, sobre todo si se asociaban a otros fármacos como el *cisplatino* (75). Otras moléculas como el sorafenib actúan simultáneamente sobre BRAF, CRAF, VEGF y PDGF y, mientras que en monoterapia los resultados son discretos, al asociarse a quimioterápicos como *carboplatino* y *paclitaxel* su eficacia parece mejorar de manera considerable (76) (Tabla IV).

Están en investigación fármacos dirigidos contra MEK, otra diana dentro de la vía ras/raf/MEK/ERK, como el PD0325901 o el AZD6244, que han demostrado en estudios *in vitro* inhibir la proliferación de células

TABLA IV
ENSAYOS FASE III DE BIOQUIMIOTERAPIA CON IL-2 + IFN

Fármaco	Función	Diana	Fase estudio
R115777 (<i>Tibifarnib</i>)	Inhibidor de farnesil transferasa	Ras	Preclínico
BAY 43-9006 (<i>Sorafenib</i>)	Inhibidor de kinasa	VEGFR, PDGFR, Raf Kinasas	II
PD0325901	Inhibidor de kinasa	MEK	I/II
AZD6244	Inhibidor de kinasa	MEK	II
CCI-779 (<i>Temsirolimus</i>)	Inhibidor mTOR	mTOR, PTEN/ PI (3) K/AKT	II
RAD001 (<i>Everolimus</i>)	Inhibidor mTOR	mTOR, PTEN/ PI (3) K/AKT	I
SU5416 (<i>Semaxanib</i>)	Inhibidor de kinasa	VEGFR	II
AG013736	Inhibidor de kinasa	VEGFR, PDGFR, Kit	II
17AAG	Inhibidor de Hsp90	Hsp90	II
PS-341 (<i>Bortezomib</i>)	Inhibidor de proteosoma	NF-κB	II
<i>Oblimersen</i>	Oligonucleótido antisentido	Bcl-2	III

de melanoma maligno y en base a los cuales están ya en marcha ensayos clínicos. En cuanto a la vía de señalización PI3K los fármacos más desarrollados son los inhibidores de mTOR como el *temsirolimus* (CCI-779) y el *everolimus* (RAD001). También se han analizado algunos fármacos antiangiogénicos como el SU5416 o el AG013736. Están en investigación moléculas dirigidas contra múltiples líneas de señalización como la 17AAG frente a la proteína Hsp90 o el *bortezomib*. Finalmente, teniendo en cuenta la alta expresión de Bcl-2 en los melanomas están siendo estudiados algunos inductores de la apoptosis como los inhibidores de Bcl-2. Un estudio randomizado ha estudiado la actividad del DTIC asociado o no a uno de ellos, el *oblimersen*, consiguiéndose un aumento en la tasa de respuestas y en la supervivencia libre de progresión (77).

CONCLUSIONES

A pesar de la gran cantidad de estudios realizados con diferentes esquemas quimioterápicos no se ha conseguido mejorar de manera significativa la esperanza de vida de los pacientes con melanoma metastático. En el momento actual la *dacarbacina* sigue siendo el tratamiento estándar en estos pacientes, y ni la *fotemustina*

ni la *temozolomida* han logrado ser superiores en cuanto a supervivencia global, encontrando su principal indicación en la prevención y tratamiento de las metástasis en el SNC. Tampoco la poliquimioterapia o la inmunoterapia o bioquimioterapia han demostrado ventaja alguna frente a la monoquimioterapia, además de ir acompañados de mayor toxicidad, y son esquemas útiles exclusivamente en pacientes seleccionados en los que se prima obtener una respuesta rápida. El descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas y los fármacos diseñados contra ellas como el *tibifarnib*, *sorafenib*, *inhibidores de mTOR* o *bortezomib* prometen buenos resultados en pacientes con melanoma metastático, quedando pendiente de ensayos clínicos concluyentes. La terapia génica y las vacunas pueden modificar por su parte el curso natural de la enfermedad, abriéndose una importante línea de investigación.

CORRESPONDENCIA:

José Luis González Larriba
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico San Carlos
C/ Doctor Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: jgonzalezl.hcsc@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

- Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics 2006. CA Cancer J Clin 2006; 56: 106-30.
- Loboff De León B, González Larriba JL, Díaz-Rubio E. Melanoma: Tratamiento de la enfermedad avanzada. Rev Cancer 2004; 18: 268-75.
- Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: The Eastern Cooperative Oncology Group trial EST 1684. J Clin Oncol 1996; 14: 7-17.
- Álvarez-Mon Soto M, Camacho Martínez F, Díaz Pérez JL, et al. Melanoma. Madrid: Ed. Just in Time SL.; 2005.
- Atkins MB. The role of cytotoxic chemotherapeutic agents either alone or in combination with biological response modifiers. In: Molecular Diagnosis, Prevention & Therapy of Melanoma. Kirkwood, JK, editor. New York: Marcel Dekker; 1997. p. 219.
- Crosby T, Fish R, Coles B, Mason MD. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. Cochrane Database Syst Rev 2000; CD001215.
- Bleehen NM, Newlands ES, Lee SM, et al. Cancer Research Campaign phase II trial of temozolomide in metastatic melano-

- ma. *J Clin Oncol* 1995; 13: 910-3.
8. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, 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: 158-66.
 9. Sommers Y, Middleton M, Calvert H, et al. Effect of temozolomide (TMZ) on central nervous system relapse in patients with advanced melanoma (abstract). *Proc ASCO* 1999; Abstr N° 2048.
 10. Hwu WJ, Krown SE, Menell JH, et al. Phase II study of temozolomide plus thalidomide for the treatment of metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3351-6.
 11. Glover D, Glick JH, Weiler C, et al. WR-2721 and high-dose cisplatin: an active combination in the treatment of metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1987; 5: 574-8.
 12. Evans LM, Casper ES, Rosenbluth R. Phase II trial of carboplatin in advanced malignant melanoma. *Cancer Treat Rep* 1987; 71: 171-2.
 13. Jacquillat C, Khayat D, Banzet P, et al. Final report of the French multicenter phase II study of the nitrosourea fotemustine in 153 evaluable patients with disseminated malignant melanoma including patients with cerebral metastases. *Cancer* 1990; 66: 1873.
 14. Khayat D, Giroux B, Berille J, Cour V. Fotemustine in the treatment of brain primary tumors and metastases. *Cancer Invest* 1994; 12.
 15. Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: A phase III study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1118-25.
 16. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2745-51.
 17. Falkson CI, Ibrahim J, Kirkwood J, et al. Phase III Trial of dacarbazine versus dacarbazine with interferon alpha-2b versus dacarbazine with tamoxifen (TMX) versus dacarbazine with interferon alpha-2b and tamoxifen in patients with metastatic malignant melanoma: An Eastern Cooperative Oncology Group Study (E3690). *J Clin Oncol* 1998; 16: 1743-51.
 18. Quagliana JM, Stephens RL, Baker LH, Costanzi JJ. Vindesine in patients with metastatic malignant melanoma: A Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1984; 2: 316-9.
 19. Feun LG, Savaraj N, Hurley J, et al. A clinical trial of intravenous vinorelbine tartrate plus tamoxifen in the treatment of patients with advanced malignant melanoma. *Cancer* 2000; 88: 584-8.
 20. Einzing AI, Hochster K, Wiernik PH, et al. A phase II study of taxol in patients with malignant melanoma. *Invest New Drugs* 1991; 9: 59-64.
 21. Bedikian AY, Weiss GR, Legha SS, et al. Phase II of docetaxel in patients with advanced cutaneous malignant melanoma previously untreated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2895-9.
 22. Aamdal S, Wolf I, Kaplan S, et al. Docetaxel in advanced malignant melanoma: A phase II study of the EORTC Early Clinical Trials Group. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 1061-4.
 23. Legha SS, Ring S, Papadopoulos N, et al. A prospective evaluation of a triple-drug regimen containing cisplatin, vinblastine, and dacarbazine (CVD) for metastatic melanoma. *Cancer* 1989; 64: 2024-9.
 24. McClay EF, Mastrangelo MJ, Berd D, Bellet RE. Effective combination chemo/hormonal therapy for malignant melanoma: Experience with three consecutive trials. *Int J Cancer* 1992; 50: 553-6.
 25. Margolin KA, Liu PY, Flaherty LE, et al. Phase II study of carmustine, dacarbazine, cisplatin, and tamoxifen in advanced melanoma: A Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 664-9.
 26. Rusthoven JJ, Quirt IC, Iscoe NA, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial comparing the response rates of carmustine, dacarbazine, and cisplatin with and without tamoxifen in patients with metastatic melanoma. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2083-90.
 27. Creagan ET, Suman VJ, Dalton RJ, et al. Phase III clinical trial of the combination of cisplatin, dacarbazine, and carmustine with or without tamoxifen in patients with advanced malignant melanoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1884-90.
 28. Bafaloukos D, Gogas H, Georgoulis V, et al. Temozolomide in Combination With Docetaxel in Patients With Advanced Melanoma: A Phase II Study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2002; 20: 420-5.
 29. Bafaloukos D, Tsousos D, Kalafonos H, et al. Temozolomide and cisplatin versus temozolomide in patients with advanced melanoma: A randomized phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Ann Oncol* 2005; 16: 950-7.
 30. Agarwala SS, Kirkwood JM. Interferon in melanoma. *Curr Opin Oncol* 1996; 8: 167-74.
 31. Dummer R, Garbe C, Thompson JA, et al. Randomized dose-escalation study evaluating peginterferon alfa-2a in patients with metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1188-94.
 32. Rosenberg SA, Mule JJ, Spiess PJ, et al. Regression of established pulmonary metastases and subcutaneous tumor mediated by the systemic administration of high-dose recombinant interleukin 2. *J Exp Med* 1985; 161: 1169-88.
 33. Dutcher JP, Creekmore S, Weiss GR, et al. A phase II study of interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells in patients with metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 1989; 7: 477-85.
 34. Parkinson DR, Abrams JS, Wiernik PH, et al. Interleukin-2 therapy in patients with metastatic malignant melanoma. A phase II study. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1650-6.
 35. Rosenberg SA, Yang JC, Topalian SL, et al. Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin-2. *JAMA* 1994; 271: 907-13.
 36. Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: Analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2105-16.
 37. Phan GQ, Attia P, Steinberg SM, et al. Factors associated with response to high-dose interleukin-2 in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3477-82.
 38. Atkins MB. Immunotherapy and experimental approaches for metastatic melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12: 877-902.
 39. Sparano JA, Fisher RI, Sunderland M, et al. Randomized phase III trial of treatment with high-dose interleukin-2 either alone or in combination with interferon alfa-2a in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1969.
 40. Keilholz U, Scheibenbogen C, Brossart P, et al. Interleukin-2-based immunotherapy and chemoimmunotherapy in metastatic melanoma. *Recent Results Cancer Res* 1995; 139: 383-90.
 41. Eton O, Buzaid AC, Bedikian AY, et al. A phase II study of "decrecendo" interleukin-2 plus interferon-alpha-2a in patients with progressive metastatic melanoma after chemotherapy. *Cancer* 2000; 88: 1703-9.
 42. Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, et al. A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine-activated killer cells and interleukin-2 or high-dose interleukin-2 alone. *N Engl J Med* 1987; 316: 889-97.
 43. Rosenberg SA, Yannelli JR, Yang JC, et al. Treatment of patients with metastatic melanoma with autologous tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin 2 (see comments). *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1159-66.
 44. Dudley ME, Wunderlich JR, Yang JC, et al. Adoptive cell transfer therapy following non-myceloablative but lymphodepleting chemotherapy for the treatment of patients with refractory metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2346.
 45. Saleh MN, Khazaeli MB, Wheeler RH, et al. Phase I trial of the chimeric anti-GD2 monoclonal antibody ch14.18 in patients with malignant melanoma. *Hum Antibodies Hybridomas* 1992; 3: 19-24.
 46. Scott AM, Lee FT, Hopkins W, et al. Specific targeting, biodistribution, and lack of immunogenicity of chimeric anti-gd3 monoclonal antibody km871 in patients with metastatic melanoma: Results of a phase I trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3976-87.
 47. Ribas A, Camacho LH, López Berestein G, et al. Antitumor acti-

- vity in melanoma and anti-self responses in a phase I trial with the anti-cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 monoclonal antibody CP-675,206. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8968-77.
48. Ribas A, Comin-Anduix B, Bozon V, et al. Antigen-specific T cell responses in patients with melanoma treated with the CTLA4 blocking mAb ticilimumab. *Proc ASCO* 2006. Abstr n° 8033.
 49. Gomez-Navarro J, Sharma A, Bozon V, et al. Dose and schedule selection for the anti-CTLA4 monoclonal antibody ticilimumab in patients (pts) with metastatic melanoma. *Proc ASCO* 2006. Abstr n° 8032.
 50. Gillies SD, Reilly EB, Lo KM, Reisfeld, RA. Antibody-targeted interleukin 2 stimulates T-cell killing of autologous tumor cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 1428.
 51. Morton DL, Foshag LJ, Hoon DS, et al. Prolongation of survival in metastatic melanoma after active specific immunotherapy with a new polyvalent melanoma vaccine. *Ann Surg* 1992; 216: 463-82.
 52. Jones PC, Sze LL, Liu PY, et al. Prolonged survival for melanoma patients with elevated IgM antibody to oncofetal antigen. *J Natl Cancer Inst* 1981; 66: 249-54.
 53. Kirkwood, JM, Ibrahim, JG, Sosman, JA, et al. High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: Results of intergroup trial E1694/S9512/C509801. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2370-80.
 54. Richards J, Testori A, Whitman E, et al. Autologous tumor-derived HSPPC-96 versus physician's choice in a randomized phase III trial in stage IV melanoma. *Proc ASCO* 2006. Abstr n° 8002.
 55. Stopeck AT, Jones A, Hersh EM, Thompson JA. Phase II study of direct intralesional gene transfer of allovectin-7, an HLA-B7/beta2-microglobulin DNA-liposome complex, in patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 2285-91.
 56. Keilhoz U, Conradt C, Legha SS, et al. Results of interleukin-2 based treatment in advanced melanoma; A case record-based analysis of 631 patients. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2921-9.
 57. Allen IE, Kupelnick B, Kumashiro M, et al. Efficacy of interleukin-2 in the treatment of metastatic melanoma: Systematic review and meta-analysis. *Sel Cancer Yher* 1998; 1: 168.
 58. Legha SS, Ring S, Eton O, et al. Development of a biochemotherapy regimen with concurrent administration of cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interferon alfa, and interleukin-2 for patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1752-9.
 59. McDermott DF, Mier JW, Lawrence DP, van den Brink MR. A phase II pilot trial of concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin 2, and interferon alpha-2B in patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 2201-8.
 60. Flaherty LE, Atkins M, Sosman J, et al. Outpatient biochemotherapy with interleukin-2 and interferon alfa-2b in patients with metastatic malignant melanoma: Results of two phase II cytokine working group trials. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3194.
 61. Atzpodien J, Lopez Hanninen E, Kirchner H, et al. Chemoimmunotherapy of advanced malignant melanoma: Sequential administration of subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha after intravenous dacarbazine and carboplatin or intravenous dacarbazine, cisplatin, carmustine and tamoxifen. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 876.
 62. Atkins MB, Gollob JA, Sosman JA, McDermott, DF. A Phase II Pilot Trial of Concurrent Biochemotherapy with Cisplatin, Vinblastine, Temozolomide, Interleukin 2, and IFN-alpha2B in Patients with Metastatic Melanoma. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 3075.
 63. Johnston SR, Constenla DO, Moore J, et al. Randomized phase II trial of BCDT [carmustine (BCNU), cisplatin, dacarbazine (DTIC) and tamoxifen] with or without interferon alpha (IFN-alpha) and interleukin (IL-2) in patients with metastatic melanoma. *Br J Cancer* 1998; 77: 1280-6.
 64. Thomson DB, Adena M, McLeod GR, et al. Interferon-alpha 2a does not improve responses or survival when combined with dacarbazine in metastatic malignant melanoma: Results of a multiinstitutional Australian randomized trial. *Melan Res* 1993; 3: 133-8.
 65. Bajetta E, Di Leo A, Zampino MG, et al. Multicenter randomized trial of dacarbazine alone or in combination with two different doses and schedules of interferon alpha-2a in the treatment of advanced melanoma. *J Clin Oncol* 1994; 12: 806-11.
 66. Middleton MR, Lorigan P, Owen J, et al. A randomized phase III study comparing dacarbazine, BCNU, cisplatin and tamoxifen with dacarbazine and interferon in advanced melanoma. *Br J Cancer* 2000; 82: 1158-62.
 67. Kaufmann R, Spieth K, Leiter U, et al. Temozolomide in combination with interferon-alpha versus temozolomide alone in patients with advanced metastatic melanoma. A randomized phase III, multicenter study from the Dermatologic Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9001-7.
 68. Eton O, Legha SS, Bedikian AY, et al. Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: Results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2045-52.
 69. Bajetta E, Del Vecchio M, Nova P, et al. Multicenter phase III randomized trial of polychemotherapy (CVD regimen) versus the same chemotherapy (CT) plus subcutaneous Interleukin-2 and Interferon-alpha2b in metastatic melanoma. *Ann Oncol* 2006; 17: 571-7.
 70. Atkins MB, Lee S, Flaherty LE, et al. A prospective randomized phase III trial of concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine (CVD), IL-2 and interferon alpha 2b (IFN) versus CVD alone in patients with metastatic melanoma (E3695): An ECOG-coordinates intergroup trial. *Proc ASCO* 2003; 22: 708a.
 71. Rosenberg SA, Yang JC, Schwartzentruber DJ, et al. Prospective randomized trial of the treatment of patients with metastatic melanoma using chemotherapy with cisplatin, dacarbazine, and tamoxifen alone or in combination with interleukin-2 and interferon alfa-2b. *J Clin Oncol* 1999; 17: 968-75.
 72. Ridolfi R, Chiarion-Sileni V, Guida M, et al. Cisplatin, dacarbazine with or without subcutaneous interleukin-2, and interferon alfa-2b in advanced melanoma outpatients: Results from an Italian multicenter phase III randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1600-7.
 73. Keilholz U, Goey Sh, Punt CJ, et al. Interferon alpha-2b and interleukin-2 with or without cisplatin in metastatic melanoma: A randomized trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Melanoma Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2579-88.
 74. Keilholz U, Punt CJ, Gore M, et al. Dacarbazine, cisplatin, and interferon alpha-2b with or without interleukin-2 in metastatic melanoma: A randomized phase III trial (18951) of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6747-55.
 75. Smalley KS, Eisen TG. Farnesyl transferase inhibitor SCH66336 is cytostatic, pro-apoptotic and enhances chemosensitivity to cisplatin in melanoma cells. *Int J Cancer* 2003; 105: 165-75.
 76. Flaherty KT, et al. Chemotherapy and Targeted Therapy Combinations in Advanced Melanoma. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 2366-70.
 77. Bedikian AY, Millward M, Pehamberger H, et al. Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: The Oblimersen Melanoma Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4673-4.

Melanoma: investigación y futuro

J. I. MAYORDOMO CÁMARA, R. ANDRÉS CONEJERO

Servicio Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

RESUMEN

El desarrollo de nuevos tratamientos sistémicos activos en pacientes con melanoma es uno de los mayores retos de la oncología. Es necesario estudiar la biología tumoral y su relación con el huésped. En el último año hemos asistido a avances cruciales en el tratamiento adyuvante. Ha entrado en crisis el paradigma de que un año de interferón a dosis altas sea la pauta de elección. Mientras un estudio con 5 años de interferón de liberación retardada semanal ha sido positivo, otro ha demostrado que el primer mes de interferón intravenoso puede ser suficiente, pues no se ha observado beneficio adicional alguno al añadirle 11 meses de interferón subcutáneo. A la vez, estudios de marcadores en suero permiten identificar qué pacientes se van a beneficiar del tratamiento adyuvante con interferón y cuáles no. En el tratamiento del melanoma metastático, además de la constatación de que la cirugía de metástasis tiene un importante papel, los resultados de la combinación de quimioterapia y sorafenib son contradictorios. Hará falta esperar a 2008 para saber si esta combinación proporciona beneficios significativos a los pacientes con melanoma estadio IV en primera línea de tratamiento. Están en curso ensayos fase III con anticuerpos anti-CTLA-4 que nos permitirán en breve conocer la utilidad de estos agentes en pacientes con melanoma diseminado.

PALABRAS CLAVE: Melanoma. Interferón. Sorafenib. CTLA4. Nevos.

INTRODUCCIÓN

El melanoma es el tumor maligno cuya incidencia más ha aumentado en los últimos años. Afecta a gente joven, con una edad media de 45 años y el único tratamiento potencialmente curativo es la cirugía, por lo que es uno de los tumores con más años potenciales de vida perdidos (1). Afortunadamente, el diagnóstico cada vez más precoz está haciendo que, a pesar del incremento de incidencia, la mortalidad por melanoma en España no se

ABSTRACT

The development of active systemic treatments for patients with melanoma is a challenge for Oncologists. Both the biology of the tumor cell and its relationship with the host need to be studied. In the last year, crucial advances in adjuvant treatment have taken place. The paradigm that one year of high-dose interferon is the optimal schedule is now in crisis. While a trial with 5 years of weekly pegylated interferon has been positive, another one has shown that the first month of intravenous interferon can be sufficient, since no additional benefit was found when 11 subsequent months of subcutaneous interferon were added. Simultaneously, recent studies on serum markers allow to discriminate which patients are going to benefit from adjuvant interferon. As for metastatic melanoma, the role of surgical resection of metastases as a treatment that can lead to long survivals in a very significant fraction of patients has been confirmed. Results of combinations including chemotherapy plus sorafenib are contradictory. It will be necessary to wait until 2008 to learn whether this combination is beneficial in patients with Estadio IV melanoma in first-line treatment. Ongoing Fase III trials will also study the role of anti-CTLA-4 antibodies in patients with disseminated melanoma.

KEY WORDS: Melanoma. Interferon. Sorafenib. CTLA4. News.

ha incrementado significativamente.

La baja sensibilidad del melanoma diseminado a los tratamientos sistémicos es uno de los retos más importantes de la oncología. El desarrollo de nuevos y más eficaces tratamientos requiere un mejor conocimiento de la biología de la célula tumoral y de sus relaciones con el huésped.

El melanoma es en 2007 uno de los tipos de cáncer humano en los que se están dedicando mayores esfuerzos al desarrollo de nuevos tratamientos. Analizaremos

en este artículo algunos avances en su epidemiología, diagnóstico y tratamiento.

FACTORES DE RIESGO

A pesar de los estudios que se están realizando en la actualidad, especialmente en el campo de la biología molecular, se desconoce cuál es exactamente el mecanismo causal del melanoma.

Sin embargo sí que se sabe que existen una serie de factores de riesgo que aumentan la posibilidad de desarrollar un melanoma.

De todos ellos la radiación ultravioleta es el más importante en el mecanismo etiopatogénico, especialmente cuando las exposiciones son intensas e intermitentes y se producen en personas con un fototipo de piel clara. Se considera de máximo riesgo la exposición solar en la infancia. Otros factores de riesgo son la presencia de lesiones premalignas, la existencia de nevus cutáneos o la historia familiar o personal de melanoma.

Existen estudios en marcha. Así, Curiel y cols. (2) han analizado el efecto de la toma de fármacos sobre el riesgo de melanoma, con el objetivo de generar datos epidemiológicos que permitan diseñar estrategias de quimioprevención. Para ello han realizado un estudio de casos y controles para examinar la asociación entre toma de estatinas y antiinflamatorios no esteroideos y melanoma en personas mayores de 40 años. Se han incluido, en los primeros 3 meses tras el diagnóstico, 400 casos de melanoma histológicamente confirmado, diagnosticados entre 2006 y 2006. Los controles fueron 600 individuos sin historia de melanoma emparejados por edad, género y lugar de residencia en una proporción de 1:1,5. Tratándose de un estudio retrospectivo, se ha estimado la odds ratio, concepto equiparable al de riesgo relativo de los estudios prospectivos. Se ha verificado la importancia de factores de riesgo clásicos tales como el fenotipo pelirrojo (*odds ratio* = 2,29), la historia de cáncer de piel no melanoma (*odds ratio* = 2,28), la historia familiar de melanoma (*odds ratio* = 1,76), la complexión enjuta (*odds ratio* = 2,7) y la historia de > 4 episodios de quemaduras solares durante la infancia (*odds ratio* = 4,06). A la vez, se verificaron diferencias estadísticamente significativas en la toma de antiinflamatorios y estatinas. En cuanto a los antiinflamatorios (incluido el ácido acetilsalicílico), la odds ratio fue de 0,44, y además la duración de la toma de relacionaba con la disminución de riesgo. Así, la odds ratio para toma prolongada (> 5 años) de antiinflamatorios fue todavía más baja (0,35). En cuanto a la toma de estatinas, la odds ratio fue de 0,58, si bien no se encontró una relación significativa con la duración del tratamiento. Este estudio sugiere que la toma prolongada de antiinflamatorios reduce el riesgo de desarrollar melanoma. Es necesario verificar estos datos y los que sugieren un efecto protector de las estatinas mediante un ensayo clínico de quimioprevención.

Otro área de interés es el efecto de vacunas sobre el riesgo de melanoma. Varios estudios retrospectivos han encontrado que las personas inmunizadas con la vacuna

de la viruela y la vacuna BCG tienen un riesgo de desarrollar de melanoma que es la mitad que el de las no vacunadas de la misma edad y sexo, y que las personas que sólo han recibido una de las dos vacunas tienen un riesgo intermedio. Se está valorando la puesta en marcha de ensayos prospectivos que pongan a prueba esta interesante hipótesis.

Estos estudios pueden llevar a identificar estrategias para reducir el riesgo de desarrollar melanoma cutáneo, complementarias a la reducción de la exposición solar, que es la medida más importante.

BIOLOGÍA DE LA CÉLULA TUMORAL Y FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS

La biología de las células de melanoma es compleja y apasionante. Debemos recordar que se trata del tipo de tumor de mayor malignidad clínica que existe en humanos: se considera localmente avanzado (T4) un tumor cuyo espesor en el estudio histopatológico sea superior a ¡4 milímetros!

Hay gran interés en conocer mejor la biología de la célula tumoral, y la descripción en 2002 en *Nature* (3) de que más de un 70% de los melanomas humanos presenta sobreexpresión de raf kinasas se ha seguido ya de ensayos clínicos con inhibidores de esta diana, entre los que destaca el sorafenib.

Pero es necesario estudiar también la reacción del huésped al melanoma, tanto la respuesta angiogénica como la respuesta inmune.

A este respecto, la práctica sistemática de la biopsia del ganglio centinela está proporcionando datos muy importantes sobre la relación entre las células de melanoma y las del sistema inmune en esa localización tan clave.

Kim y cols. han publicado recientemente una revisión sobre la inmunobiología del ganglio centinela (4). Los datos disponibles muestran que la liberación de factores inmunosupresores del melanoma primario puede inducir una parálisis localizada y específica de la respuesta inmune en el ganglio centinela, si bien también es allí donde tiene lugar la activación de linfocitos T por células dendríticas. Las citoquinas inmunosupresoras cuya concentración en el ganglio centinela es elevada incluyen interleuquina-10, interferón gamma e indolamina 2,3 dioxigenasa. En esta misma línea, un reciente estudio de Gajewski y cols. ha identificado un patrón de 6 quimoquinas cuya presencia se asocia a la infiltración de metástasis de melanoma por linfocitos T. Las metástasis en las que no se expresan esas quimoquinas no son sensibles a la acción de los linfocitos T antimelanoma (5). Asimismo, el grupo de melanoma de la EORTC ha estudiado la presencia de células dendríticas maduras en el ganglio centinela de pacientes con melanoma (6) mediante tinción inmunohistoquímica con el anticuerpo LAMP en 458 pacientes con melanoma y micrometástasis en el ganglio centinela. Se comprobó que a mayor densidad de células dendríticas maduras, mayor fue el tiempo de supervivencia (*hazard ratio* = 0,70; *p* = 0,047). Este estudio proporciona evidencia de que la falta de maduración de las células dendríticas del gan-

glio centinela que se produce en muchos pacientes es un factor importante en la progresión del melanoma.

TRATAMIENTO ADYUVANTE

John M. Kirkwood, oncólogo médico de la Universidad de Pittsburgh en Estados Unidos, ha sido el pionero en el tratamiento adyuvante del melanoma con interferón a altas dosis (7). Desde 1984, en EE.UU. ha encabezado 4 ensayos aleatorizados realizados con interferón a altas dosis en el seno del grupo ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), en varios de ellos en colaboración con otros grupos cooperativos estadounidenses (ensayos intergrupo). Basándose en el efecto dosis-respuesta que había observado para el interferón en el tratamiento del melanoma metastásico, Kirkwood diseñó un esquema de tratamiento consistente en una fase inicial de inducción (20 millones de unidades /m²/día por vía intravenosa, 5 días/semana durante 4 semanas) seguido de una fase de mantenimiento (10 millones de unidades /m²/día, 3 veces/semana durante 48 semanas por vía subcutánea). La base racional para realizar una fase inicial de tratamiento intravenoso fue el administrar la máxima intensidad de dosis y minimizar la inducción de anticuerpos anti-interferón.

Esta pauta ha demostrado mejorar significativamente la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con melanoma operado de alto riesgo (metástasis ganglionares extirpadas).

Acaban de comunicarse los resultados de 2 importantes ensayos de tratamiento adyuvante con interferón. El ensayo EORTC 18991 aleatorizó 1.256 pacientes con melanoma estadio III a 5 años de tratamiento semanal con una forma de interferón de liberación retardada (interferón alfa 2b pegilado) vs. control. Con un seguimiento mediano de 3,8 años, la supervivencia libre de enfermedad (objetivo principal del estudio) fue significativamente superior para los pacientes que recibieron tratamiento adyuvante (46 vs. 39% a 4 años). No hubo diferencias significativas en la supervivencia global (8).

Otro ensayo, el de Gogas y cols. (9), ha comparado la pauta estándar de interferón a altas dosis con una pauta corta (1 mes de inducción con interferón intravenoso, sin fase subcutánea de mantenimiento). El motivo de diseñar este ensayo fue que en el ensayo pivotal de Kirkwood y cols. con interferón alfa a altas dosis vs. control, las curvas de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global se separaron pronto y de manera duradera de las del grupo control, lo cual sugiere que la fase de inducción representa un componente crítico del tratamiento con interferón a altas dosis. Se han incluido 364 pacientes. Con un seguimiento mediano de 51 meses, no hubo diferencias significativas ni en la supervivencia libre de enfermedad (32 meses con el tratamiento corto vs. 31 meses con el largo, $p = 0,836$) ni en la supervivencia global (61 meses con el tratamiento corto vs. 63 con el largo, $p = 0,444$). La toxicidad hematológica y neurológica fue más frecuente con el tratamiento largo.

El resultado de este ensayo supone un avance importantísimo. Podemos acortar el tratamiento adyuvante con

interferón, reduciendo las toxicidades, sin perder eficacia.

Otra vía de avance sería buscar factores predictivos de beneficio del interferón adyuvante, de modo que únicamente lo indicásemos a los pacientes que van a beneficiarse. El artículo de Gogas y cols. (10) en el que se identificó la presencia de autoanticuerpos en suero (presentes en un 25% de los pacientes tras 3 meses de interferón) o bien de signos clínicos de autoinmunidad como factores predictivos de beneficio con interferón adyuvante fue un avance importante, si bien hay que señalar que no son parámetros que puedan guiar la decisión de iniciar o no interferón adyuvante, pues sólo pueden valorarse ya avanzado el periodo de tratamiento.

El grupo de Kirkwood y cols. (11) ha corroborado el valor predictivo del desarrollo de autoanticuerpos a los 3 meses de tratamiento con interferón, si bien el valor basal en suero de proteína S-100 es un indicador cuyo valor pronóstico es más significativo (hazard ratio = 1,96, $p = 0,0273$) y es medible antes de iniciar el tratamiento adyuvante.

El mismo grupo (12) ha dado un paso importantísimo, identificando un patrón de múltiples mediadores en suero que, medido antes de iniciar tratamiento adyuvante, predice qué pacientes van a beneficiarse.

La hipótesis era que el desarrollo de análisis de suero fiables puede ayudar a desarrollar métodos que permitan detectar más precozmente células de melanoma circulantes y seleccionar qué pacientes pueden ser más susceptibles al tratamiento con interferón.

Se utilizó un potente sistema de detección de esferas unidas a anticuerpos multiplex xMAP de alta capacidad (Luminex Corp., Austin, Tejas) para medir simultáneamente 29 citoquinas, quimioquinas, factores angiogénicos, factores de crecimiento y receptores solubles en el suero de 179 pacientes con melanoma de alto riesgo y 378 individuos sanos.

En pacientes con melanoma de alto riesgo extirpado, fueron mayores que en controles sanos las concentraciones séricas de interleuquina (IL)-1^a, IL-1B, IL-6, IL-8, IL-12p40, IL-13, factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF), proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1), proteína inflamatoria de macrófagos (MIP)-1^a, MIP-1b, IFN α , factor de necrosis tumoral (TNF)- α , factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y receptor II de TNF. Una clasificación de los datos mediante una red de algoritmos bayesianos ofreció una sensibilidad del 90% y una especificidad del 98%, con lo que se pudo distinguir al 96,5% de los pacientes con melanoma de los individuos sanos. El tratamiento con IFN- α 2b indujo un descenso de los niveles séricos de factores inmunosupresores y factores angiogénicos tumorales/factores de crecimiento (VEGF, EGF y factor de crecimiento de hepatocitos) y un incremento de los niveles de sustancias antiangiogénicas como la proteína inducible por interferón-g 10 (IP-10) y el interferón- α , tal como muestra la figura 1.

Los pacientes con supervivencias libres de enfermedad largas (1-5 años y > 5 años) tuvieron valores séricos pretratamiento de citoquinas proinflamatorias (IL-1b, IL-1a, IL-6, TNF- α) y quimioquinas (MIP-1a y MIP-1b)

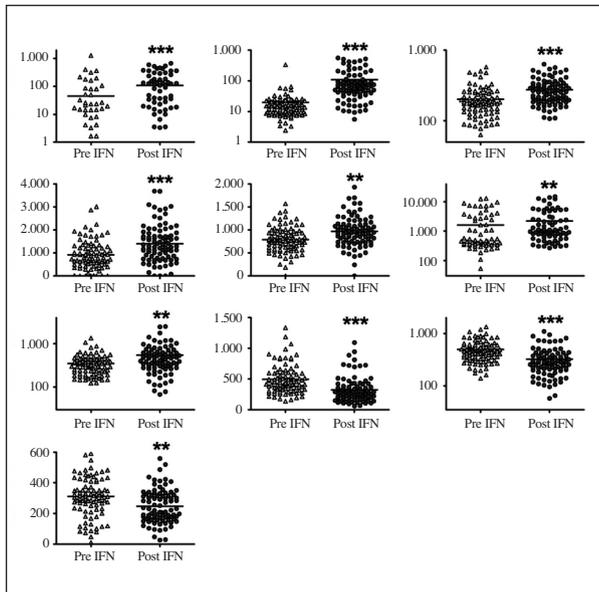


Fig. 1. Concentraciones de marcadores en suero de pacientes con melanoma antes y después del tratamiento adyuvante con interferón adyuvante a altas dosis.

significativamente más elevados que los pacientes con supervivencia libre de enfermedad corta (< 1 año).

Estos datos muestran que el análisis multiplex de múltiples biomarcadores séricos es útil para evaluar marcadores pronósticos y potenciales marcadores predictivos de respuesta al interferón- α 2b en pacientes con melanoma operable de alto riesgo (Fig. 1).

La importancia de estos datos radica en que el interferón alfa a altas dosis es un tratamiento adyuvante que mejora la supervivencia libre de enfermedad en los pacientes con melanoma operado de alto riesgo (estadio IIB-III), pero dada la importante toxicidad de este tratamiento, sería muy útil poder predecir al inicio qué pacientes se van a beneficiar.

El melanoma es un tumor asociado a una importante reacción inflamatoria sistémica, aun en ausencia de tratamiento ni metástasis.

Mediante un análisis de niveles séricos de 29 mediadores en suero, se han podido caracterizar:

1. Un patrón de citoquinas séricas que diferencia claramente pacientes con melanoma de individuos sanos.

2. Un patrón de citoquinas séricas basales (previas al tratamiento sistémico) predictivo de supervivencia libre de enfermedad prolongada en pacientes que van a ser tratados con interferón.

Una pregunta pendiente es si estos perfiles de mediadores dependen de la genética de cada paciente o bien del tumor.

Dos observaciones a tener en cuenta son:

1. El pequeño tamaño muestral (86 pacientes tratados con interferón) requiere sin duda un estudio confirmatorio amplio.

2. ¿Podría ser también predictivo un estudio de actividad inflamatoria más limitado con parámetros tales

como velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, beta-2 microglobulina u otros factibles en la práctica clínica habitual o será necesario un análisis multiplex caro y realizable en muy pocos laboratorios?

En caso de confirmarse estos resultados, la decisión de un paciente con melanoma de recibir o no tratamiento adyuvante podría basarse no sólo en el riesgo de recidiva (evaluado por el TNM) sino también en las posibilidades de beneficiarse del interferón (medidas por el perfil de mediadores séricos)

TRATAMIENTO DEL MELANOMA DISEMINADO

El melanoma diseminado es una enfermedad terrible. La mediana de supervivencia es inferior a 1 año (Fig. 2) (13). A pesar de que los pacientes con bajo número de metástasis sometidos a extirpación quirúrgica de las metástasis tienen supervivencias libres de enfermedad a 5 años de aproximadamente un 30% (14) y de que una minoría de pacientes con melanoma diseminado, aquellos con respuesta completa a inmunoterapia con dosis altas de interleuquina-2, siguen libres de enfermedad más allá de 7 años, la gran mayoría de pacientes fallecen algunos meses después del diagnóstico de melanoma diseminado. La radioterapia sólo está indicada en el tratamiento de metástasis cerebrales, y hay algunos estudios en marcha con radioterapia postoperatoria tras extirpación de metástasis ganglionares masivas. La quimioterapia tiene una actividad modesta. Es absolutamente necesario identificar nuevos tratamientos sistémicos activos.

¿Hay avances en el tratamiento sistémico del melanoma? Podemos llegar a dudarlo si tenemos en cuenta que la dacarbacina, agente alquilante disponible desde hace medio siglo, sigue siendo la base del tratamiento del melanoma diseminado. Pero sí hay avances, fármacos nuevos en este inicio del siglo XXI.

Se trata de fármacos diseñados para inhibir dianas moleculares presentes en células de melanoma. Concretamente, el oligonucleótido antisentido oblimersén inhibe el gen antiapoptótico bcl2 y con ello la resistencia a

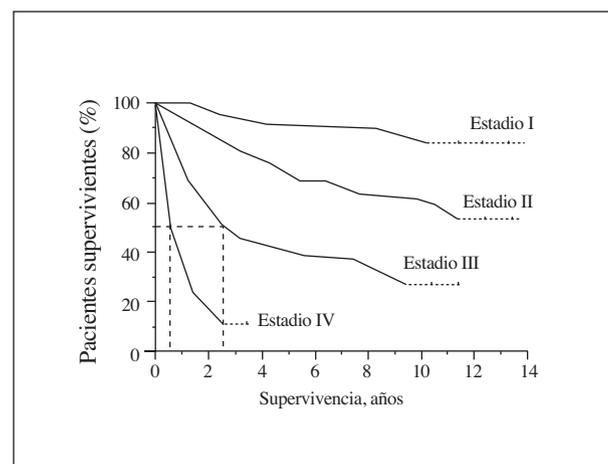


Fig. 2. Supervivencia en melanoma por estadios (Balch CM, Milton GW, editors. *Cutaneous Melanoma*. Philadelphia, PA: JB Lippincott; 1985).

apoptosis de las células de melanoma. En un estudio clínico, la tasa de respuestas en pacientes con melanoma diseminado con oblimersén y dacarbacina fue significativamente superior a la dacarbacina sola.

También en este grupo, y teniendo en cuenta la alta frecuencia de alteraciones en raf kinasas descritas en células de melanoma (15), se han iniciado ensayos con un inhibidor de quinasas, el sorafenib, que ha mostrado actividad antitumoral significativa en pacientes con melanoma diseminado. La mayoría de estudios lo han combinado con quimioterapia.

Y más recientemente, el anticuerpo CTLA4 (16,17) y su posible sinergismo con otras modalidades de inmunoterapia despiertan esperanza cara al futuro del tratamiento del melanoma diseminado.

PAPEL DE LA CIRUGÍA EN EL MELANOMA METASTÁTICO

En pacientes con una metástasis única de melanoma, sea esta cutánea o visceral, la extirpación quirúrgica proporciona supervivencias prolongadas a un 10-30% de los pacientes (14).

Dos recientes ensayos han venido a corroborar la importancia del abordaje quirúrgico agresivo en esta situación.

El primero de ellos es el ensayo ECOG 4697 (Fig. 3) que compara (a doble ciego) GM-CSF adyuvante vs. vacunas con péptidos vs. la combinación de ambos vs. control en pacientes con melanoma de muy alto riesgo (gran masa adenopática y/o metástasis extirpadas) libres de enfermedad tras cirugía. El ensayo ha completado su reclutamiento en otoño de 2006, pero sus resultados van a tardar en conocerse por el bajo número de recidivas que van apareciendo.

Algo similar ha ocurrido con el ensayo de Morton y cols. (18), que ha incluido 496 pacientes libres de enfermedad tras cirugía. No hubo diferencias significativas en supervivencia libre de enfermedad ni en superviven-

cia global entre las 2 ramas de tratamiento adyuvante estudiadas. Pero destaca que, tratándose de pacientes en estadio IV a los que se han extirpado hasta 5 metástasis, la supervivencia a 5 años es de 42,3%, muy superior a la esperada.

En este momento, debe ofrecerse cirugía de todas las metástasis a todos los pacientes con melanoma metastático y buen estado general en los que la extirpación de todas las metástasis sea factible.

INHIBIDORES DE APOPTOSIS: EL OBLIMERSEN

El oligonucleótido antisentido oblimersen tiene como diana terapéutica el RNA mensajero del gen bcl-2. La proteína codificada por este gen está sobreexpresada en muchos tipos de cáncer entre ellos melanoma. La proteína bcl-2 es el principal mediador de resistencia a apoptosis (muerte celular programada) en varios tipos de cáncer humano, uno de los cuales es el melanoma. La expresión de bcl-2 se asocia a resistencia a quimioterapia y radioterapia.

El oblimersén es un oligonucleótido antisentido para bcl-2. Es decir, es un trozo de ácido ribonucleico (ARN), modificado para ser resistente a RNAsas, complementario al ARN mensajero de bcl-2. Tras su inyección intravenosa, cada molécula de oblimersén se pega a una de ARN mensajero de bcl-2. Ello pone en marcha potentes RNAsas del organismo, encargadas de destruir el RNA de doble cadena, que degradan el ARN mensajero, liberando la molécula de oblimersén, que vuelve a empezar el ciclo de nuevo uniéndose a otro ARN mensajero de bcl-2. Los estudios *in vitro* con oblimersen en varias líneas celulares tumorales demostraron que esta terapia aumentaba los efectos citotóxicos de la quimioterapia.

En ensayos fase I, la máxima inhibición de bcl-2 se consiguió administrando oblimersén en infusión intravenosa continua de 5 días (mediante una bomba de infusión ambulatoria) previa a la inyección de quimioterapia.

Basados en estudios preclínicos y en los resultados de un ensayo Fase I/II en melanoma avanzado, de oblimersen en combinación con DTIC, se ha realizado un estudio multiinstitucional randomizado fase III. Los resultados de este estudio fueron presentados en la reunión del grupo de melanoma de la EORTC que se celebró en septiembre de 2004 y actualizados en el Congreso de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) de 2005 (19). 771 pacientes con melanoma metastático que no habían recibido quimioterapia previa fueron aleatorizados a recibir DTIC en monoterapia, 1000 mg/m² día 1 u oblimersen 7 mg/kg en infusión continua de 5 días seguido de DTIC 1.000 mg/m² el sexto día. Los ciclos se administraron cada 3 semanas y se evaluó la respuesta cada dos ciclos. Para el principal objetivo del estudio, la supervivencia global, no se encontraron diferencias significativas entre el brazo de oblimersen + DTIC vs. DTIC sola (mediana de supervivencia de 9,1 meses y 7,9 meses respectivamente, p = 0,184). Pero el análisis de los primeros 520 pacientes incluidos en el estudio con un seguimiento mínimo

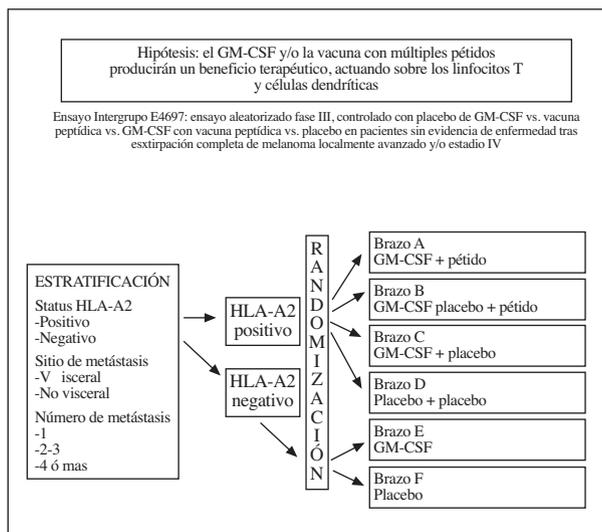


Fig. 3. Ensayo E4697: tratamiento adyuvante en melanoma estadio III-IV extirpado de alto riesgo.

de 18 meses mostró diferencias significativas a favor del brazo de oblimersen + DTIC (mediana de supervivencia de 10 vs. 8 meses, $p = 0,04$). La mediana del tiempo a la progresión fue de 78 días para el brazo experimental frente a 49 días para el brazo de DTIC en monoterapia ($p = 0,0003$). La tasa global de respuestas fue de 13% (50 pacientes) en el brazo de oblimersen + DTIC vs. 7% (27 pacientes) en el de DTIC sola ($p = 0,006$). De ellas, hubo 2,8% (11 pacientes) de respuestas completas en la rama experimental y 0,5% (2 pacientes) en la rama de DTIC en monoterapia.

La frecuencia de efectos secundarios fue baja siendo algo más frecuentes en el brazo de combinación y consistieron en neutropenia, trombopenia, cefalea y toxicidad digestiva.

Por el momento, la FDA no ha aprobado el oblimersén en el tratamiento del melanoma diseminado, pero el fármaco sigue siendo interesante para el futuro. En primer lugar, se está desarrollando la administración por vía subcutánea, que haría mucho más fácil el tratamiento para los pacientes. En segundo lugar, el porcentaje de respuestas objetivas de la combinación de oblimersén y dacarbacina es muy bajo, pero no a causa del oblimersén. El oblimersén, que carece de actividad antitumoral directa, sí duplica el porcentaje de respuestas de la dacarbacina. Ello indica que la actividad antitumoral de la dacarbacina está sobrestimada. Con criterios modernos, su porcentaje de respuestas es de un 7%, muy lejos del 25% que se estimó en la década de los 70. Ello acentúa el interés por identificar agentes citotóxicos activos en melanoma. Algunos de ellos incluyen cisplatino, temozolomida (20) y fotemustina (21), así como agentes en desarrollo como el khalalide A (22) y la aplidina (23). Será muy interesante ensayar la combinación de oblimersén con alguno(s) de ellos o bien en combinación con radioterapia.

INHIBIDORES DE QUINASAS: EL SORAFENIB

Hace sólo 6 años se publicó en *Nature* (3) que más de un 70% de los melanomas humanos presenta sobreexpresión de raf kinasas, un importante grupo de serin-treonin kinasas de la vía RAS/MAPK, y que esas kinasas se relacionan con la proliferación celular en respuesta a factores de crecimiento. Concretamente, una vez los factores de crecimiento se unen a sus receptores en la membrana celular, se activa la tirosin kinasa situada en la porción intracelular del receptor, la cual induce la activación de un grupo de proteínas G del citosol, las proteínas ras. Estas a su vez inducen la activación (mediante fosforilación) de las raf kinasas. Las raf kinasas activadas, a su vez, activan sucesivamente a las MAP kinasas MEK y ERK. Estas últimas se translocan al núcleo celular, donde fosforilan a diversos factores de transcripción, activándolos. Estos factores de transcripción regulan la puesta en marcha de diversas respuestas celulares, especialmente la división celular.

La mayoría de mutaciones en raf kinasas en melanoma consisten en la sustitución de una valina por un ácido glutámico en la posición 600 (V600E) del dominio kinasa de la BRAF kinasa.

Ya en 2005 se comunicaron los primeros resultados clínicos del sorafenib, un inhibidor de múltiples quinasas, incluidas raf kinasas VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-a y PDGF-b, en el tratamiento del melanoma diseminado. El ensayo realizado en el hospital Royal Marsden, pone de manifiesto dos hechos: a) el sorafenib es un fármaco activo en monoterapia, con un 10% de respuestas en pacientes con melanoma diseminado; b) la combinación de sorafenib y dacarbacina proporciona respuestas objetivas en un 30% de pacientes, porcentaje superior a cualquiera de los dos fármacos por separado; y c) la toxicidad del sorafenib es mínima.

Acaban de presentarse los resultados de dos ensayos clínicos aleatorizados que comparan quimioterapia vs. quimioterapia + sorafenib en pacientes con melanoma diseminado.

En el ensayo fase II randomizado doble ciego de McDermott y cols. (24), se aleatorizó a 101 pacientes con melanoma estadio IV sin quimioterapia previa a recibir DTIC y placebo vs. DTIC en combinación con sorafenib. El tiempo hasta la progresión (objetivo primario del ensayo) fue significativamente más prolongado con la combinación (mediana = 11,7 vs. 21,1 semanas, $p = 0,07$) y lo mismo sucedió con el porcentaje de respuestas (12 vs. 24%). Si bien ambos tratamientos se toleraron bien, la mielotoxicidad y los eventos trombóticos y hemorrágicos fueron significativamente más frecuentes con la combinación.

El estudio fase III doble ciego de Agarwala y cols. (25) aleatorizó 270 pacientes con melanoma estadio IV y progresión a una primera línea de quimioterapia a recibir tratamiento con carboplatino, paclitaxel y placebo vs. carboplatino, paclitaxel y sorafenib. La mediana de tiempo hasta la progresión (17,9 semanas con placebo vs. 17,9 con sorafenib) y el porcentaje de respuestas (11 vs. 12%) no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos.

¿Se deben estos resultados, aparentemente contradictorios, a que la combinación de quimioterapia y sorafenib sólo aporta beneficio sobre la quimioterapia sola en primera línea de tratamiento? Está en marcha un ensayo fase III doble ciego en pacientes con melanoma estadio IV sin quimioterapia previa comparando quimioterapia + placebo vs. quimioterapia + sorafenib: sus resultados se esperan en 2008.

Existe gran interés en identificar nuevas dianas moleculares en células de melanoma humano. Algunas de ellas son:

—Mutaciones en miembros de la familia ras. Las más frecuentes son las mutaciones puntuales activadoras de NRAS, presentes en un tercio de los melanomas humanos. Dado que las proteínas ras y kinasas raf pertenecen a la misma vía de regulación de la proliferación celular, es interesante señalar que las mutaciones activadoras en NRAS y BRAF son mutuamente excluyentes, no suelen coexistir en una misma célula.

—Sobreexpresión de c-MET, el receptor tirosinakinasa del factor de crecimiento HGF/SF (factor de crecimiento de hepatocitos/scatter factor). Es frecuente en melanomas avanzados. El HGF/SF estimula la proliferación y motilidad de los melanocitos, e inhibe su adhe-

sión a los queratinocitos al inhibir la expresión de las proteínas de adhesión celular *E-cadherina* y *desmogleina-1*. Así se promueve la proliferación celular desordenada y la invasión.

—Inactivación del gen supresor de tumores PTEN. Este gen codifica una fosfatasa de lípidos y proteínas implicada en la regulación negativa de la ruta de señalización celular (PI3K)-AKT. Existen discrepancias sobre la auténtica frecuencia de alteraciones en este gen, que afectan al 15-50% de los melanomas.

—Mutaciones en 2 genes relacionados: el locus CDKN2A (p16INK4a/p14ARF) y el gen CDK4. Importantes en melanoma familiar, no parecen estar presentes en un alto porcentaje de melanomas esporádicos.

A partir de estudios de hibridación genómica comparativa, se ha encontrado que la evolución del melanoma incluye la aparición de extensos reordenamientos cromosómicos, que son diferentes en melanomas que aparecen en distintas regiones del cuerpo con distinta exposición a radiaciones ultravioleta.

Hay grandes esperanzas de que los fármacos dirigidos a dianas moleculares puedan contribuir de modo importante al avance del tratamiento del melanoma.

Muchos de estos fármacos antidiana se están ensayando en combinación con quimioterapia. Es deseable confirmar la expresión de la diana tumoral en cada uno de los pacientes incluidos en el ensayo.

VACUNAS ANTITUMORALES

Desde los trabajos de Zinkernagel, galardonados con el Premio Nobel, sabemos que los linfocitos T reconocen antígenos sólo cuando les son presentados por células con HLA apropiado, y que estos antígenos son péptidos cortos (9 aminoácidos para los reconocidos por linfocitos T citotóxicos) derivados del procesamiento de proteínas.

Boon identificó el primer antígeno de un tumor humano (melanoma) reconocido por linfocitos T (26). El grupo de Rosenberg, que obtuvo respuestas objetivas en pacientes con melanoma diseminado infundiéndoles linfocitos infiltrantes de tumor (que son predominantemente linfocitos T citotóxicos) logró identificar los antígenos tumorales a los que reconocían los linfocitos inyectados a pacientes que presentaron respuestas completas. Gracias a estos y otros grupos sabemos hoy que más del 90% de los clones de linfocitos T citotóxicos restringidos por HLA-A2 (el alelo más frecuente en la población europea y norteamericana) que reconocen específicamente células autólogas de melanoma reconocen péptidos derivados de las proteínas Mart-1/Melan-A, gp100 o tirosinasa (27-30). Las tres son proteínas localizadas en los melanosomas/premelanosomas, expresadas casi exclusivamente por melanocitos normales y células de melanoma.

El grupo europeo de Boon y Parmiani inmunizó a pacientes con melanoma recidivado con otro péptido de melanoma, el *Mage-3* administrado por vía subcutánea sin adyuvantes, y obtuvo respuestas objetivas en un tercio de los pacientes tratados. Las respuestas aparecieron

sólo en pacientes con enfermedad confinada a piel y ganglios. No hubo respuestas en enfermedad visceral. Otros autores han verificado que la inmunización con péptidos es más eficaz en pacientes en remisión que con enfermedad activa. Rosenberg y colaboradores han inmunizado a pacientes con melanoma diseminado con un péptido modificado derivado de la gp100. El péptido por sí solo, aun induciendo reacción inmune celular específica en todos los pacientes, sólo indujo un 5% de respuestas objetivas. Pero al combinarlo con interleuquina-2, se obtuvieron un 42% de respuestas (el doble de las obtenidas con interleuquina-2 sola por el mismo grupo) (31). Estos y otros estudios clínicos piloto han descrito como únicas toxicidades relevantes las reacciones locales a la inyección y el vitíligo, el cual se asocia a respuesta objetiva. No se han descrito problemas visuales por lesión de las células melánicas del epitelio pigmentario ocular, que expresan moderadamente los antígenos descritos, quizá por ser el ojo una localización santuario para la inmunidad celular.

Las células dendríticas son potentes células presentadoras de antígenos al sistema inmune. Habiendo quedado establecido que las células dendríticas de pacientes con cáncer están cuantitativa y cualitativamente disminuidas por efectos inmunosupresores del tumor, que la intensidad de dicha disminución tiene valor pronóstico y que la inmunización con células dendríticas cultivadas *ex vivo* e incubadas con antígenos tumorales induce la regresión de tumores establecidos en modelos animales, a través de una reacción inmune mediada por linfocitos T, están en marcha diversos ensayos clínicos en pacientes oncológicos. Debe señalarse que no hay consenso sobre el tipo celular, dosis, ruta, vía de administración y método de incubación con antígenos, pudiendo tomar como base los datos de un estudio en voluntarios sanos.

Un ensayo multicéntrico europeo de Nestle y cols. obtuvo 2 respuestas completas y 3 parciales en 16 pacientes con melanoma metastásico tratados por vía intralinfática con células dendríticas preincubadas con péptidos o lisados de células tumorales (32). Debe señalarse que otros estudios, aun corroborando la generación de potentes respuestas inmunes, no han podido reproducir el porcentaje de respuestas objetivas. Así ha sucedido en el ensayo llevado a cabo en Zaragoza con inyecciones intravenosas de células dendríticas incubadas con antígenos tumorales (1 respuesta parcial en 10 pacientes con melanoma diseminado) (33), y también en tres ensayos con células dendríticas incubadas con péptidos: uno australiano (Hersey P, comunicación personal), otro austriaco (0 respuestas objetivas en 11 pacientes, aun con varias respuestas mixtas), y el de la Universidad de Pittsburgh (1 respuesta completa y 2 parciales en 22 pacientes tratados) (Lotze MT, comunicación personal).

¿Qué ha fallado? ¿Por qué obtenemos tantas respuestas inmunológicas pero tan pocas respuestas objetivas? Una de las hipótesis es que las células dendríticas inyectadas no migran correctamente, y no llegan a estimular a los linfocitos T en los ganglios linfáticos. Así, se ha comprobado que tras la inyección intradérmica de células dendríticas más de un 90% de ellas se quedan en el punto de inyec-

ción. Por ello, Mule y cols. en el *Moffitt Cancer Center de Tampa* han puesto en marcha un ensayo clínico en el que se transfecta a las células dendríticas a inyectar con el gen de una quimioquina, que atrae a los linfocitos al lugar de inyección, en lugar de que sean las células dendríticas las que tengan que migrar al ganglio (34). Una estrategia alternativa, la administración de un oligonucleótido activador del Toll-Like Receptor 9, que es un potente inductor de la activación de células dendríticas *in vivo*, ha producido respuesta parcial en 2 de los 20 pacientes tratados en un reciente ensayo fase II (35).

Un segundo problema es en qué pacientes se han realizado los ensayos. Hay múltiples ensayos de pequeño tamaño en pacientes con melanoma diseminado, pero, transcurridos ya 14 años de la identificación del primer antígeno de melanoma reconocido por linfocitos T, no disponemos de resultados de ningún estudio aleatorizado amplio en pacientes de alto riesgo pero sin evidencia de enfermedad. Afortunadamente, el ensayo E4697 del grupo ECOG (Fig. 3) que compara vacunas peptídicas vs. GM-CSF vs. la combinación vs. control en pacientes con melanoma sin evidencia de enfermedad tras extirpación de metástasis ha completado ya el reclutamiento. Los primeros resultados pueden conocerse en un año.

Una revisión de Rosenberg y cols. (36), muy crítica con el escaso porcentaje de respuestas objetivas obtenidas con vacunas en melanoma y otros tumores humanos, ha llevado a la convicción de que es necesario desarrollar abordajes diferentes a los actuales que puedan mejorar esos pobres resultados. Pocos ensayos han tenido en cuenta que las vacunas antitumorales son más eficaces en el paciente linfopénico, es decir, que puede ser interesante pretratar a los pacientes con fármacos linfopenizantes (p. ej. ciclofosfamida o más recientemente fludarabina) antes de la inmunoterapia. Utilizando este abordaje seguido de infusión de linfocitos T autólogos específicos anti-Mart1 cultivados *ex vivo*, el grupo de Rosenberg ha obtenido un 51% de respuestas objetivas (37). Actualmente han puesto en marcha un ensayo clínico en el que se administran ciclos repetidos de tratamiento linfopenizante seguido de infusión de linfocitos y vacuna con antígenos de melanoma. Otra estrategia que actualmente está desarrollando este mismo grupo es la terapia génica con linfocitos T modificados en el laboratorio mediante la transferencia de genes de receptores de linfocitos T de alta afinidad específicos para antígenos de melanoma (38).

ANTICUERPOS MONOCLONALES: LOS ANTICUERPOS ANTI-CTLA4

El reto es transformar las frecuentes respuestas inmunes que estas vacunas generan en respuestas objetivas, que tan escasas son. De ahí el extraordinario interés que despiertan los primeros ensayos clínicos con el anticuerpo monoclonal CTLA4. El anticuerpo CTLA4 activa las células efectoras de la inmunidad celular antitumoral, y, en combinación con vacunas antitumorales, puede transformar respuestas inmunes en regresiones tumorales objetivas (16,17).

Existen dos anticuerpos anti-CTLA4 en desarrollo clínico en pacientes con melanoma diseminado (ipilimumab

y CP-675,206). Al inyectarlos, se induce una depleción de linfocitos T reguladores (Treg), que son los encargados de limitar la potencia de las reacciones inmunológicas del organismo, y que en pacientes con melanoma pueden estar debilitando la respuesta inmune contra el tumor. En pacientes con melanoma diseminado, una sola inyección de anticuerpo deplecciona casi por completo de linfocitos T reguladores a una cuarta parte de pacientes. El porcentaje de respuestas objetivas en distintos ensayos oscila entre el 4 y el 10%, destacando su duración (mediana > 1 año, no alcanzada en casi ningún estudio) (39,40). Están en marcha ensayos fase III con estos anticuerpos en los que el objetivo primario es el tiempo hasta la progresión.

La depleción de Treg se asocia a toxicidades importantes, sobre todo de tipo autoinmune, que incluyen vitíligo pero también uveítis (presumiblemente por autoinmunidad contra los melanocitos de la coroides) y colitis aguda. Afortunadamente uveítis y colitis responden rápidamente al tratamiento con corticoides.

La asociación de depleción de Treg, toxicidades autoinmunes y regresión de las metástasis ha llevado a poner en marcha ensayos en los que se administra repetidamente el anticuerpo hasta que aparezca toxicidad autoinmune o progresión del melanoma. Junto con ellos, otros estudios exploran la combinación del anticuerpo con citoquinas o vacunas antitumorales. Todos ellos nos permitirán determinar su papel en el tratamiento del melanoma diseminado.

FUTURO DE LA INVESTIGACIÓN EN MELANOMA

Los continuos avances en biología molecular permiten hoy día estudiar cada vez mejor las células de melanoma y sus interacciones con el huésped.

Utilicemos técnicas de genómica o de proteómica, obtendremos una ingente cantidad de datos, que requieren ser valorados con herramientas estadísticas apropiadas en un número elevado de muestras.

Pero lo esencial sigue siendo plantear las preguntas apropiadas: ¿estamos buscando factores pronósticos, que nos indiquen qué pacientes tienen mayor riesgo de recidiva o muerte? ¿o bien se trata de un estudio de factores predictivos que, en una población de pacientes sometidos a un tratamiento, nos señalen cuáles de ellos van a responder?

En cualquier caso, dado el elevado número de nuevos fármacos en ensayo en pacientes con melanoma (Tabla I) y los avances en las técnicas de análisis molecular del melanoma, es de esperar que pronto podamos disponer de nuevos fármacos activos en el tratamiento de los pacientes con melanoma diseminado.

CORRESPONDENCIA:

José Ignacio Mayordomo Cámara
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa
Avda. San Juan Bosco, 15
50009 Zaragoza
e-mail: josemayordomo@hotmail.com

TABLA I
NUEVOS FÁRMACOS EN DESARROLLO EN MELANOMA (FASE III). NOVIEMBRE 2006

Proceso		
PEG-INTRON® (interferon alpha-2b pegilado)	IV/SC: Inmunomodulador	Fase III: estadio IIa-IIIb; peg intron vs. IntronA (GER) Fase III: estadio II, riesgo intermedio; Peg Intron vs. IntronA (FR) Fase II: + sorafenib (Nexavar) (GER)
Nexavar® (sorafenib, BAY-43-9006) Bayer & Onyx	Oral TKI: PDGFR, VEGFR, KIT, FLT-3, CSF-1R, RET	Fase III: estadio III/IV irresecable; carbo + taxol + sorafenib (E2603) Fase III: estadio III/IV Irresecable, refractario; carbo + taxol + sorafenib (US) Fase II: + temozolomida
MDX-010 (ipilimumab) Medarex/BMS	IV: Anti-CTLA4Ig HuMab	Fase III: estadio III/IV refractario (2ª línea); MDX-010 vs. MDX-1379 (gp100) vs. combinación (US, AUS, EU, BZL, CLE, CAN, SAF) Fase (?): 1ª y 2ª línea y adyuvante en EORTC
Vitespen® (Oncophage, HSPPC-96) Antigenics	IV: gp96 HSP inmunoterapia: vacuna autóloga	Fase III: estudio de registro Fase III: estadio IV m1a; <i>oncophage</i> + IL-2, + dacarbazina, + temozolomida; positivo en supervivencia
Vacuna GMK Progenics/GSK	SC: GM2 gangliosido +adyuvante	Fase III: pacientes de alto riesgo; GMK vs. α -IFN a altas dosis
Vacuna peptídica: Tirosinasa:368-376 gp100:209-217 (210M), y MART-1:27-35	SC: Inmunomodulador	Fase III: localmente-avanzado o estadio IV: GM-CSF vs. vacuna peptídica+ GM-CSF vs. vacuna peptídica (E4697)
Allovectin 7® Vical	SC: HLA-B& & _2-microglobulin oligo plasmido/complejo lipídico	Fase III: melanoma recidivado metastásico; Allovectin vs. dacarbazina o temozolomida
CP-675206 (ticilimumab) Pfizer	IV: CTLA4Ig HuMab	Fase III: 1ª línea, 2ª línea (estadio III N3 + IV; vs. DTIC vs. TMZ), y adyuvante (2007) en ECOG
Tracleer™ (bosetan) Actelion	IV: Antagonista de receptor acoplado a proteína G (endoteína- α)	Fase III: DTIC + Bosetan (doble ciego)

BIBLIOGRAFÍA

- Balch CM, et al. Cutaneous Melanoma. En: Cancer: Principles And Practice Of Oncology, 7th ed.. De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven; 2004.
- Curiel M, et al. Association between use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and statins and the risk of cutaneous melanoma: A case-control study. J Clin Oncol 2007; 25: 472s.
- Davies H, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. Nature 2002; 417: 949-54.
- Kim R, et al. Immunobiology of the sentinel lymph node and its potential role for antitumor immunity. Lancet Oncology 2006; 7: 1006-16.
- Gajewski T, et al. Chemokines expressed in melanoma metastases associated with T cell infiltration. J Clin Oncol 2007; 25: 472s.
- Scolyer RA, et al. Long-term protective effect of mature DC-LAMP+ dendritic cell accumulation in sentinel lymph nodes containing micrometastatic melanoma. An EORTC Melanoma group study. J Clin Oncol 2007; 25: 474s.
- Kirkwood JM, et al. Interferon α -2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: The Eastern Cooperative Oncology Group trial EST 1684. J Clin Oncol 1996; 14: 7-17.
- Eggermont AM, et al. EORTC 18991: Long-term adjuvant pegylated interferon α -2b compared to observation in resected Estadio III melanoma. Final results of a randomized Fase III trial. J Clin Oncol 2007; 25: 473s.
- Gogas H, et al. A randomized Fase III trial of 1 month vs. 1 year adjuvant high-dose interferon α -2b in patients with resected high-risk melanoma. J Clin Oncol 2007; 25: 473s.
- Gogas H, et al. Prognostic significance of autoimmunity during treatment of melanoma with interferon. N Engl J Med 2006; 354: 709-18.
- Stuckert JJ, et al. Interferon α -induced autoimmunity and serum S100 levels as predictive and prognostic biomarkers in high-risk melanoma in the ECOG-Intergroup Fase II trial E2696. J Clin Oncol 2007; 25: 473s.
- Yurkovetsky ZR, Kirkwood JM, Edington H, et al. Multiplex análisis of serum cytokines in melanoma patients treated with interferon- α 2b. Clinical Cancer Research 2007; 13: 2422-8.
- Balch CM, et al. An analysis of prognosis factors in 8500 patients with cutaneous melanoma. In: Balch CM, Houghton AN, Milton GW, Sober A, Soong SJ, editors. Cutaneous Melanoma. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1992. p. 165-87.
- Ollila DW, et al. Metastectomy for recurrent estadio IV melanoma. J Surg Oncol 1999; 71: 209-13.
- Eisen T, et al. Fase I trial of BAY 43-9006 (sorafenib) combined with dacarbazina (DTIC) in metastatic melanoma patients. Proc Am Soc Clin Oncol 2005; 24: A-7508.
- Dranoff G. CTLA-4 blockade: Unveiling immune regulation. J Clin Oncol 2005; 23: 662-4.

17. Sanderson K, et al. Autoimmunity in a Fase I trial of a fully human anti-CTLA-4 monoclonal antibody with multiple peptides and Montanide ISA 51 for patients with resected Estadios III/IV melanoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 741-50.
18. Morton DL, et al. An international, randomized, Fase III trial of bacillus Calmette-Guerin (BCG) plus allogeneic melanoma vaccine or placebo after complete resection of melanoma metastatic to regional or distant sites. *J Clin Oncol* 2007; 25: 474s.
19. Bedikian AY, et al. Bcl-2 Antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: The oblimersen melanoma study group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4738-45.
20. Avril MF, et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: A Fase III study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1118-25.
21. Gajewski TF. Temozolomide for melanoma: New toxicities and new opportunities. *J Clin Oncol* 2004; 22: 580-1
22. Anónimo. Fase II trials study kahalalide F in lung cancer and melanoma. *Cancer News*; 2004.
23. Depenbrock H. In vitro activity of aplidine, a new marine-derived anti-cancer compound, on freshly explanted clonogenic human tumour cells and haematopoietic precursor cells. *Br J Cancer* 1998; 78: 739-44
24. McDermott DF, et al. Randomized Fase II stud of dacarbazine with or without sorafenib in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 474s.
25. Agarwala SS, et al. Randomized Fase III study of paclitaxel plus carboplatin with or without sorafenib as second-line treatment in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 474s.
26. Spitler LE, et al. Adjuvant therapy of Estadio III and IV malignant melanoma using granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1614-21.
27. Van del Bruggen P, et al. A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science* 1991; 254: 1643-7
28. Kawakami Y, et al. Identification of a human melanoma antigen recognized by tumor infiltrating lymphocytes associated with in vivo tumor rejection. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 6458-62.
29. Castelli C, et al. Mass spectrometric identification of a naturally processed melanoma peptide recognized by CD8+ cytotoxic T lymphocytes. *J Exp Med* 1995; 181: 363-8.
30. Frassanito MA, et al. Identification of Meth A sarcoma-derived class I major histocompatibility associated peptides recognized by a specific CD8+ cytotoxic T lymphocyte. *Cancer Res* 1995; 55: 124-9
31. Rosenberg SA, et al. Immunologic and therapeutic evaluation of a synthetic peptide vaccine for the treatment of patients with metastatic melanoma. *Nature Medicine* 1998; 4: 321-7.
32. Nestle FO, et al. Vaccination of melanoma patients with peptide- or tumor lysate-pulsed dendritic cells. *Nature Medicine* 1998; 4: 328-32.
33. Mayordomo JI, et al. Results of a pilot trial of immunotherapy with dendritic cells pulsed with autologous tumor lysates in patients with advanced cancer. *Tumori* 2007; 93: 26-30.
34. Sharma S, et al. SLC/CCL21-mediated anti-tumor responses require IFN α , MIG/CXCL9 and IP-10/CXCL10. *Molecular Cancer* 2003; 2: 22.
35. Pashenkov M, et al. Fase II trial of a toll-like receptor 9-activating oligonucleotide in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5716-24.
36. Rosenberg S, Yang JC, Restifo NP. Cancer immunotherapy: Moving beyond current vaccines. *Nature Medicine* 2004; 10: 909-15.
37. Rosenberg SA, et al. Cell Transfer therapy for cancer: lessons from sequential treatments of a patient with metastatic Melanoma. *J Immunotherapy* 2003; 26 (5): 385-93.
38. Hughes M, et al. Transfer of a TCR gene derived from a patient with a marked antitumor response conveys highly active T-cell effector functions. *Human Gene Therapy* 2005; 16: 457-2.
39. Weber JS, et al. The efficacy and safety of ipilimumab (MDX-010) in patients with Irresecable Estadio III or Estadio IV malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 477s.
40. Gómez Navarro J, et al. Survival of patients with metastatic melanoma treated with the anti-CTLA4 monoclonal antibody CP-675206 in a Fase I/II study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 478s.

PRÓXIMO NÚMERO

ONCOLOGÍA GERIÁTRICA

VOL. 21, NÚM. 5, 2007

Epidemiología y prevención del cáncer en el anciano

G. Pérez Manga

Cirugía oncológica en el paciente mayor

A. Gómez Portilla

Radioterapia en el paciente anciano

M. de las Heras

Manejo quimioterápico en el paciente geriátrico

A. Colmenarejo Rubio

Manejo del linfoma agresivo del paciente anciano

J. Gómez Codina

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Nexavar 200 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de sorafenib (como tosilato). Excipientes: Para la lista completa de excipientes, ver sección 5.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimido recubierto con película. Comprimidos rojos, redondos, biconvexos, recubiertos con película y marcados con la cruz de Bayer en una cara y "200" en la otra. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas:** Nexavar está indicado en el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado en los que ha fracasado la terapia previa con inter ferón-alfa o interleukina-2 o que se consideran inapropiados para dicha terapia. **4.2 Posología y forma de administración:** El tratamiento con Nexavar debe ser supervisado por un médico experimentado en el uso de terapias anticáncer. La dosis recomendada de Nexavar en adultos es de 400 mg (dos comprimidos de 200 mg), tomados dos veces al día (equivalente a una dosis diaria total de 800 mg). Se recomienda administrar sorafenib sin comida o con una comida moderada o baja en grasas. Si el paciente tiene intención de tomar una comida rica en grasas, deben administrarse los comprimidos de sorafenib al menos 1 hora antes o 2 horas después de la comida. Los comprimidos deben tomarse con un vaso de agua. El tratamiento debe continuarse mientras se observe un beneficio clínico o hasta que se produzca toxicidad inaceptable. **Ajustes de la posología:** El seguimiento de la sospecha de reacciones adversas puede hacer necesaria la interrupción transitoria o reducción de la dosis del tratamiento con Nexavar. Cuando sea necesario disminuir la dosis, ésta debe reducirse a dos comprimidos de 200 mg una vez al día (ver sección 4.4). **Pacientes pediátricos:** No se han estudiado la seguridad y eficacia en niños ni adolescentes (<18 años). No se recomienda el uso de Nexavar en niños y adolescentes debido a la falta de datos de seguridad y eficacia (ver sección 5.3). **Pacientes ancianos:** No es necesario efectuar un ajuste de dosis en personas de edad avanzada (pacientes mayores de 65 años de edad). **Alteraciones renales:** No es necesario efectuar un ajuste de dosis en pacientes con una alteración renal leve a moderada (aclaramiento de la creatinina > 30 ml/min). No se dispone de datos en pacientes con una alteración renal grave (aclaramiento de la creatinina < 30 ml/min) o en pacientes que requieran diálisis (ver sección 5.2). **Alteraciones hepáticas:** No es necesario efectuar un ajuste de dosis en pacientes con alteraciones hepáticas Child Pugh A y B (leve a moderado). No se dispone de datos en pacientes con una alteración hepática Child Pugh C (grave) (ver sección 4.4 y 5.2). **4.3 Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo. Toxicidades dermatológicas:** Las reacciones farmacológicas adversas más comunes de Nexavar son la reacción cutánea mano-pie (eritrodismetesis palmo-plantar) y el exantema. Dichos síntomas suelen ser de Grado 1 y 2 según CCT (Common Toxicity Criteria - Criterios Comunes de Toxicidad) y, en general, aparecen durante las primeras seis semanas del tratamiento con Nexavar. El control de la toxicidad dermatológica puede incluir tratamiento tópico para el alivio sintomático, interrupción temporal del tratamiento y/o modificación de la dosis de Nexavar o, en casos graves o persistentes, la interrupción permanente de Nexavar (ver sección 4.8). **Hipertensión:** En los pacientes tratados con Nexavar, se ha observado un incremento de la incidencia de hipertensión arterial. Habitualmente la hipertensión fue leve a moderada, se produjo al principio del tratamiento y fue controlable con un tratamiento antihipertensivo estándar. La presión arterial debe controlarse regularmente y tratarse, en caso necesario, según las prácticas médicas habituales. En caso de hipertensión grave o persistente, o crisis hipertensivas a pesar de un tratamiento antihipertensivo adecuado, debe considerarse la interrupción permanente de Nexavar (ver sección 4.8). **Hemorragia:** Puede producirse un incremento del riesgo de hemorragias después de la administración de Nexavar. Si un acontecimiento hemorrágico precisa de intervención médica, es recomendable considerar la interrupción permanente de Nexavar (ver sección 4.8). **Isquemia cardíaca y/o infarto:** En un estudio aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego, la incidencia de acontecimientos de isquemia cardíaca / infarto durante el tratamiento en el grupo con Nexavar (2,9%) fue superior a la registrada en el grupo con placebo (0,4%). Los pacientes con arteriopatía coronaria inestable o infarto de miocardio reciente fueron excluidos de este estudio. Debe considerarse una interrupción temporal o permanente de Nexavar en pacientes que desarrollan isquemia cardíaca y/o infarto (ver sección 4.8). **Alteraciones hepáticas:** No se dispone de datos de pacientes con alteraciones hepáticas Child Pugh C (grave). Como sorafenib se elimina principalmente a través de la vía hepática, la exposición puede incrementar en pacientes con alteraciones hepáticas graves (ver sección 4.2 y 5.2). **Coadministración de warfarina:** En algunos pacientes que recibieron warfarina durante el tratamiento con Nexavar, se han descrito acontecimientos hemorrágicos poco frecuentes o aumentos del Índice Internacional Normalizado (INR - International Normalised Ratio). En los pacientes que toman warfarina o fenprocumona concomitantemente deben controlarse regularmente los cambios del tiempo de protrombina, la INR o los episodios hemorrágicos (ver secciones 4.5 y 4.8). **Complicaciones de la cicatrización de heridas:** No se han realizado estudios formales sobre el efecto de sorafenib en la curación de heridas. Como medida de precaución, en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas mayores, se recomienda una interrupción transitoria del tratamiento con Nexavar. Se dispone de una escasa experiencia clínica en cuanto al intervalo de tiempo que ha de transcurrir antes de reiniciar el tratamiento después de una intervención quirúrgica mayor. Por ello, la decisión de reiniciar el tratamiento con Nexavar después de una intervención quirúrgica mayor debe basarse en la evaluación clínica de la cicatrización adecuada de la herida. **Ancianos:** La experiencia con el uso de Nexavar en pacientes ancianos es limitada. Han sido reportados casos de fallo renal. Debe considerarse la monitorización de la función renal. **Pacientes de alto riesgo,** según el grupo de pronóstico del MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center), no fueron incluidos en el estudio clínico fase III y el beneficio-riesgo en estos pacientes no ha sido evaluado. **Interacciones fármaco-fármaco:** Se recomienda precaución al administrar Nexavar conjuntamente con compuestos que se metabolizan / eliminan predominantemente a través de la vía UGT1A1 (p.ej. irinotecán) o UGT1A9 (ver sección 4.5). No se pueden excluir descensos en las concentraciones plasmáticas de sorafenib cuando se administra concomitantemente con antiácidos (ver sección 4.5). Las sustancias inductoras de la actividad enzimática serán administradas concomitantemente con sorafenib solamente tras una evaluación minuciosa del beneficio-riesgo, ya que las concentraciones plasmáticas de sorafenib pueden disminuir (ver sección 4.5). Se recomienda precaución al administrar sorafenib conjuntamente con docetaxel (ver sección 4.5). **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. Fármacos antiácidos:** La solubilidad del sorafenib disminuye a pH elevado. El efecto sobre la biodisponibilidad de sorafenib de los fármacos antiácidos tales como los antiácidos, antagonistas H2 o los inhibidores de la bomba de protones, no ha sido estudiado. No se pueden excluir descensos en las concentraciones plasmáticas de sorafenib y, si es posible, el tratamiento crónico con antiácidos debe evitarse durante el tratamiento con sorafenib. **Inductores de enzimas metabólicas:** La administración de rifampicina durante 5 días, antes de administrar una dosis única de sorafenib, dio lugar a una reducción promedio del 37% en el AUC de sorafenib. Otros inductores de la actividad CYP3A4 y/o glucuronización (por ejemplo, Hypericum perforatum también conocido como Hierba de San Juan, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y dexametasona) pueden también incrementar el metabolismo de sorafenib y, por tanto, reducir las concentraciones de sorafenib. **Inhibidores de CYP3A4:** Ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, administrado una vez al día durante 7 días a voluntarios varones sanos no alteró el AUC media de una única dosis de 30 mg de sorafenib. Estos datos sugieren que es improbable que se produzcan interacciones farmacocinéticas clínicas de sorafenib con inhibidores de CYP3A4. **Sustratos de CYP2C9:** Sorafenib inhibió CYP2C9 *in vitro*. No es posible descartar que sorafenib pueda aumentar las concentraciones de sustratos de CYP2C9, administrados de forma concomitante. El tratamiento concomitante de Nexavar y warfarina, un sustrato de CYP2C9, no dio lugar a cambios en el TP-INR medio, en comparación con el placebo. Sin embargo, es necesario controlar regularmente el INR de pacientes que toman warfarina o fenprocumona (ver sección 4.4). **Sustratos de CYP2B6 y CYP2C8:** Sorafenib inhibió CYP2B6 y CYP2C8 *in vitro*, pero no se ha evaluado la relevancia clínica de esta inhibición. No puede descartarse que sorafenib incremente las concentraciones de sustratos de CYP2B6 (p.ej. bupropiona, ciclofosfamida, efavirenz, ifosfamida, metadona) y CYP2C8 (p.ej. paclitaxel, amodiaquina, repaglinida) administrados de forma concomitante. **Sustratos de UGT1A1 y UGT1A9:** *In vitro*, sorafenib inhibió la glucuronización vía UGT1A1 y UGT1A9. La relevancia clínica de este hallazgo es desconocido (ver abajo y sección 4.4). **Sustratos de isoenzimas selectivas CYP:** La administración concomitante de sorafenib y midazolam, dextrometorfano u omeprazol, que son sustratos de los citocromos CYP3A4, CYP2D6 y CYP2C19, respectivamente, no alteró la exposición a estos agentes. Esto indica que sorafenib no es un inhibidor ni un inductor de estos isoenzimas del citocromo P450. Por ello, es improbable que se den interacciones farmacocinéticas clínicas entre sorafenib y los sustratos de estos enzimas. **Estudios *in vitro* de la inducción del enzima CYP:** Las actividades de CYP1A2 y CYP3A4 no se vieron alteradas después del tratamiento de hepatocitos humanos cultivados con sorafenib, indicando que es improbable que sorafenib sea un inductor de CYP1A2 y CYP3A4. **Sustratos P-gp:** *In vitro*, sorafenib ha demostrado inhibir el transporte de la p-glicoproteína (P-gp). Un incremento de las concentraciones plasmáticas de los sustratos P-gp como la digoxina no puede descartarse en un tratamiento concomitante con sorafenib. **Combinación con otros agentes anti-neoplásicos:** En estudios clínicos, se ha administrado Nexavar conjuntamente con una serie de agentes anti-neoplásicos con sus pautas de dosis habituales, incluyendo gemcitabina, oxaliplatino, doxorubicina e irinotecán. Sorafenib careció de efectos en la farmacocinética de gemcitabina u oxaliplatino. El tratamiento concomitante con Nexavar dio lugar a un incremento del 21% en el AUC de doxorubicina. Cuando se administró con irinotecán, cuyo metabolismo activo SN-38 se sigue metabolizando por la vía UGT1A1, se produjo un incremento del 67-120% del AUC de SN-38 y un incremento del 26-42% del AUC de irinotecán. No se conoce la importancia clínica de estos hallazgos (ver sección 4.4). Al administrar docetaxel (75 ó 100 mg/m² administrado una vez cada 21 días), conjuntamente con sorafenib (200 mg dos veces al día o 400 mg dos veces al día, administrado desde el día 2 al 19 en un ciclo de 21 días con una interrupción de 3 días próximos a la administración de docetaxel) hubo un aumento del 36-80% del AUC de docetaxel y un aumento del 16-32% del C_{max} de docetaxel. Se recomienda precaución al administrar sorafenib conjuntamente con docetaxel (ver sección 4.4.). **4.6 Embarazo y lactancia:** No se dispone de datos sobre el uso de sorafenib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva, inclusive malformaciones (ver sección 5.3). En ratas, se demostró que sorafenib y sus metabolitos atraviesan la placenta y es previsible que sorafenib provoque efectos nocivos en el feto. Nexavar no debe utilizarse durante el embarazo, a no ser que se demuestre claramente que es necesario después de una cuidadosa evaluación de las necesidades de la madre y los riesgos para el feto. Mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento. Los resultados de estudios animales indican que sorafenib puede alterar la fertilidad masculina y femenina (ver sección 5.3). No se sabe si sorafenib se excreta en la leche humana. En animales se elimina sorafenib y/o sus metabolitos a través de la leche. Como sorafenib puede tener efectos nocivos en el crecimiento y desarrollo del niño (ver sección 5.3), las mujeres no deben amamantar durante el tratamiento con sorafenib. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir o de utilizar maquinaria. No hay indicios de que Nexavar tenga influencia en la capacidad de conducir o manipular maquinaria. **4.8 Reacciones adversas:** La evaluación de seguridad de Nexavar se basa en 1286 pacientes con cáncer que recibieron Nexavar en estudios clínicos en monoterapia. Las reacciones adversas más habituales fueron diarreas, exantema, alopecia y reacción cutánea mano-pie.

Tabla 1: Reacciones adversas reportadas en al menos el 5% de los pacientes de cualquier grupo de tratamiento - estudio 1213 (ver estudio 1 en sección 5.1).

Clasificación de órganos del sistema	Término preferido	Nexavar N=451			Placebo N=451		
		Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	anorexia	9%	<1%	0%	5%	<1%	0%
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	6%	0%	0%	3%	0%	0%
Trastornos vasculares	hipertensión rubor	12% 6%	2% 0%	<1% 0%	1% 2%	<1% 0%	0% 0%
Trastornos gastrointestinales	diarrea náuseas vómitos estreñimiento	38% 16% 10% 6%	2% <1% <1% 0%	0% 0% 0% 3%	9% 12% 6% 3%	<1% <1% <1% 0%	0% 0% 0% 0%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	exantema alopecia Síndrome mano-pie prurito eritema piel seca exfoliación cutánea	28% 25% 19% 17% 15% 11%	<1% <1% 4% <1% 0% 0%	0% 0% 0% 0% 0% 0%	9% 3% 3% 4% 4% 2%	<1% 0% 0% 0% 0% 0%	0% 0% 0% 0% 0% 0%
Trastornos musculoesqueléticos y del dolor	artralgia dolor en extremidades	6% 6%	<1% <1%	0% 0%	3% 2%	0% 0%	0% 0%
Trastornos generales y en el lugar de la administración	fatiga astenia	15% 9%	2% <1%	0% 0%	11% 4%	<1% <1%	0% 0%

En la tabla 2, se enumeran las reacciones adversas referidas en múltiples ensayos clínicos y según la clasificación de órganos del sistema (en MedDRA) y la frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuente (>1/10), frecuente (>1/100, < 1/10), poco frecuente (> 1/1.000, < 1/100). En cada grupo de frecuencia, se presentan los efectos adversos en orden decreciente de la gravedad.

Tabla 2: Todas las reacciones adversas farmacológicas referidas en pacientes en múltiples ensayos clínicos

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes > 1/10	Frecuentes > 1/100, < 1/10	Poco frecuentes > 1/1.000, < 1/100
Infecciones e infestaciones			foliulitis, infección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	linfopenia	leucopenia, neutropenia anemia, trombocitopenia	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo reacciones cutáneas y urticaria)
Trastornos endocrinos			hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	hipofosfatemia	anorexia	hiponatremia, deshidratación
Trastornos psiquiátricos		depresión	
Trastornos del sistema nervioso		neuropatía sensorial, periférica	Leucoencefalopatía posterior reversible*
Trastornos de oído y del laberinto		acúfenos	
Trastornos cardíacos			isquemia e infarto de miocardio*, insuficiencia cardíaca congestiva*
Trastornos vasculares	hemorragia (incl. hemorragia gastrointestinal*, vías respiratorias* y cerebral*), hipertensión		crisis hipertensivas*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		ronquera	rinorrea
Trastornos gastrointestinales	diarrea, náuseas, vómitos	estreñimiento, estomatitis (incluyendo boca seca y glosodinia), dispepsia, disfagia	enfermedad de reflujo, gastroesofágico, pancreatitis, gastritis, perforaciones gastrointestinales*
Trastornos hepatobiliares			Aumento de la bilirrubina e ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	exantema, alopecia, síndrome palmo-plantar*, eritema, prurito	piel seca, dermatitis exfoliativa, acné, descamación de la piel	eczema, eritema multiforme menor
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		artralgia, mialgia	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			disfunción eréctil ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	fatiga, dolor (incluyendo dolores bucales, abdominales, óseos, dolor tumoral y cefalea)	astenia, fiebre, enfermedad tipo gripe	
Exploraciones complementarias	Aumento amilasa, aumento lipasa	Pérdida de peso, aumento transitorio de transaminasas	Aumento transitorio de la fosfatasa alcalina en sangre, anomalías en INR, anomalías en el nivel de protrombina

*Las reacciones adversas pueden hacer peligrar la vida o tener un resultado fatal. **síndrome de eritrodismetesis palmo-plantar en MedDRA. **Alteraciones en las pruebas de laboratorio:** Con mucha frecuencia, se han descrito aumentos de los niveles de lipasa y amilasa. En el estudio 1, se produjeron aumentos de lipasa, CTCAE de grado 3 ó 4 en el 11% de los pacientes del grupo con Nexavar, en comparación con el 7% de los pacientes del grupo placebo. Se refirieron aumentos de la amilasa CTCAE de grado 3 ó 4 en el 1% de los pacientes del grupo con Nexavar, en comparación con el 3% de los pacientes en el grupo placebo. En 2 de los 451 pacientes tratados con Nexavar, se describió una pancreatitis clínica (CTCAE de grado 4), así como en 1 de los 451 pacientes (CTCAE de grado 2) en el grupo placebo del estudio 1. La hipofosfatemia fue un hallazgo de laboratorio muy frecuente, que se pudo observar en el 45% de los pacientes tratados con Nexavar, en comparación con el 12% de los pacientes con placebo. En el 13% de los pacientes tratados con Nexavar y en el 3% de los pacientes del grupo placebo se produjo una hipofosfatemia CTCAE de grado 3 (N = 2mg/dl). No se dieron casos de hipofosfatemia CTCAE de grado 4 (< 1mg/dl) en ninguno de los pacientes ni con Nexavar ni con placebo. Se desconoce la etiología de la hipofosfatemia asociada al Nexavar. Se refirieron los siguientes hallazgos con CTCAE de grado 3 ó 4: a) linfopenia en el 13% de los pacientes tratados con Nexavar y en el 7% de los pacientes con placebo, b) neutropenia en el 5% de los pacientes tratados con Nexavar y en el 2% de los pacientes con placebo, c) anemia en el 2% de los pacientes tratados con Nexavar y en el 4% de los pacientes con placebo, d) trombocitopenia en el 1% de los pacientes tratados con Nexavar y en el 0% de los pacientes con placebo. **4.9 Sobredosis:** No existe ningún tratamiento específico para la sobredosis con Nexavar. La dosis máxima de sorafenib estudiada clínicamente es de 800 mg, dos veces al día. Las reacciones adversas observadas a esta dosis fueron principalmente diarrea y acontecimientos dermatológicos. En el caso de sospecha de sobredosis, debe interrumpirse la administración de Nexavar e instaurarse un tratamiento de soporte, si es necesario. **5. DATOS FARMACÉUTICOS. 5.1 Lista de excipientes. Núcleo del comprimido:** croscarmelosa de sodio, celulosa microcristalina, hipromelosa, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio. **Recubrimiento:** hipromelosa, Macrogol (3350), dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172). **5.2 Incompatibilidades:** No procede. **5.3 Período de validez:** 30 meses. **5.4 Precauciones especiales de conservación:** No conservar por encima de 25° C. **5.5 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Ninguna precaución especial. **6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Bayer HealthCare AG, D-51368 Leverkusen, Alemania. **7. PRESENTACIÓN Y PRECIOS:** Envase con 112 comprimidos de 200 mg de sorafenib tosilato por comprimido (EU/1/06/342/001), PVP: 3.594,90 €; PVP IVA: 3.738,70 €. Para mayor información de prescripción, consulte la Ficha Técnica completa. **RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN POR EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD:** Con receta médica. Diagnóstico hospitalario. Aportación reducida. Con visita de inspección. **11. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Enero 2007. ¹Apartado que figura en la Ficha Técnica completa.

