

Los melanomas

Iván Márquez Rodas

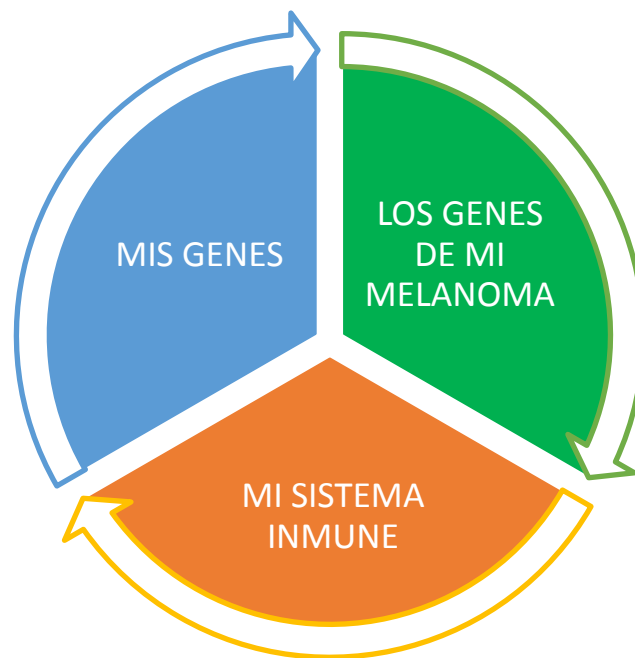
Servicio de Oncología Médica

Hospital General Universitario Gregorio Marañón

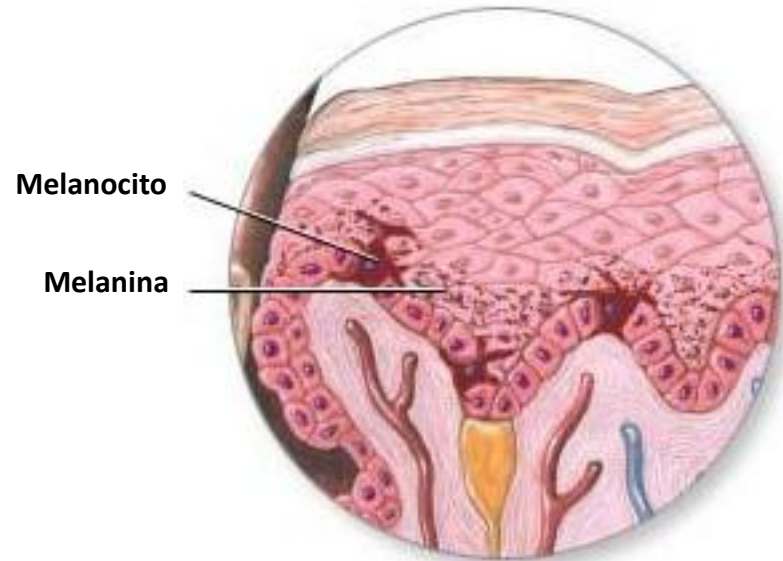
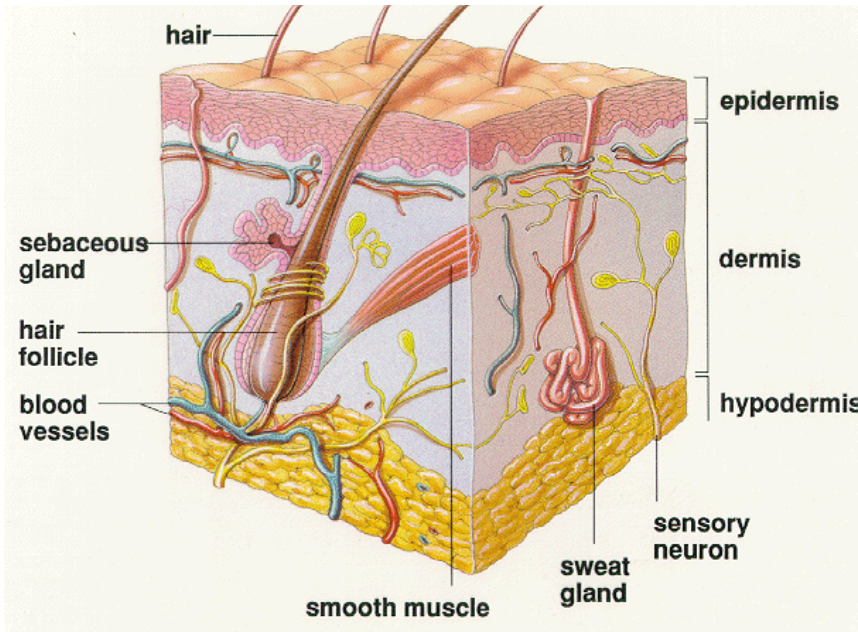
Una enfermedad conocida desde la antigüedad

- Conocido desde la época de la medicina hipocrática como el cáncer negro
- μελας "negro" + ομα "tumor"
- Ya entonces se considero una enfermedad mortal

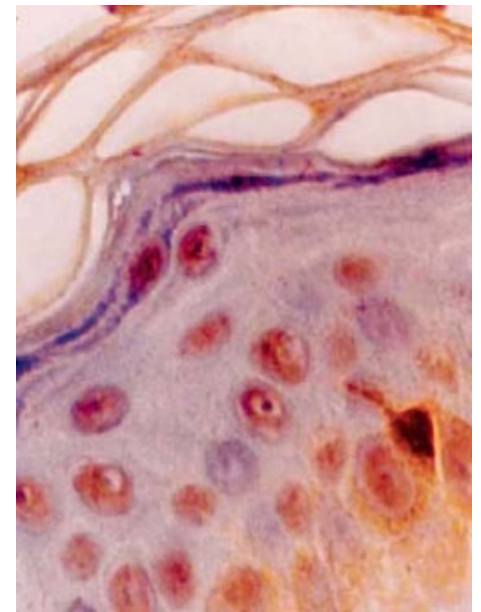
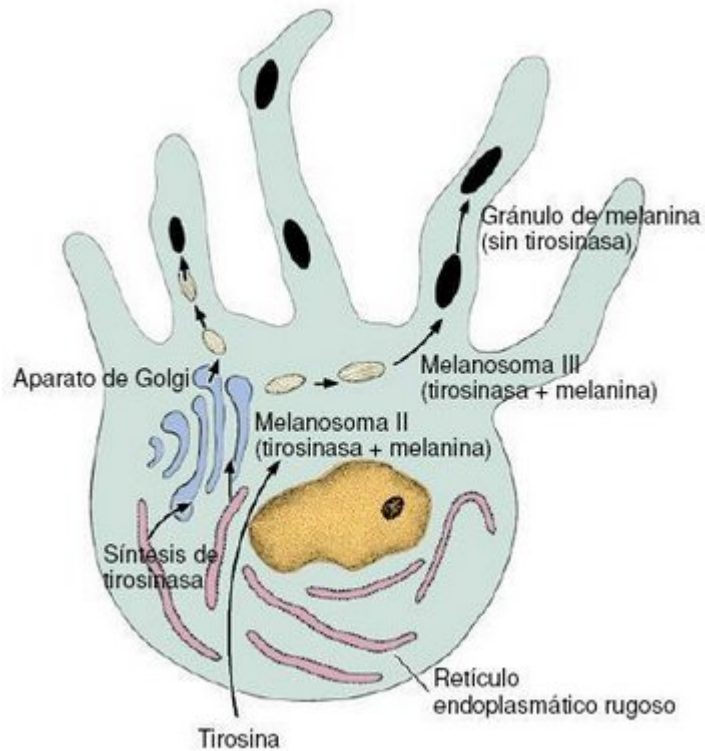
¿Que es un melanoma?



Estructura de la piel



El melanocito



Características generales

- Células derivadas de la cresta neural
- Presentes en
 - Piel
 - Mucosas
 - Meninges
 - Coroides
- 95% casos cutáneos y 5% otras localizaciones
- 75% aparecen de “novo” y 25% sobre nevus

Epidemiologia del melanoma

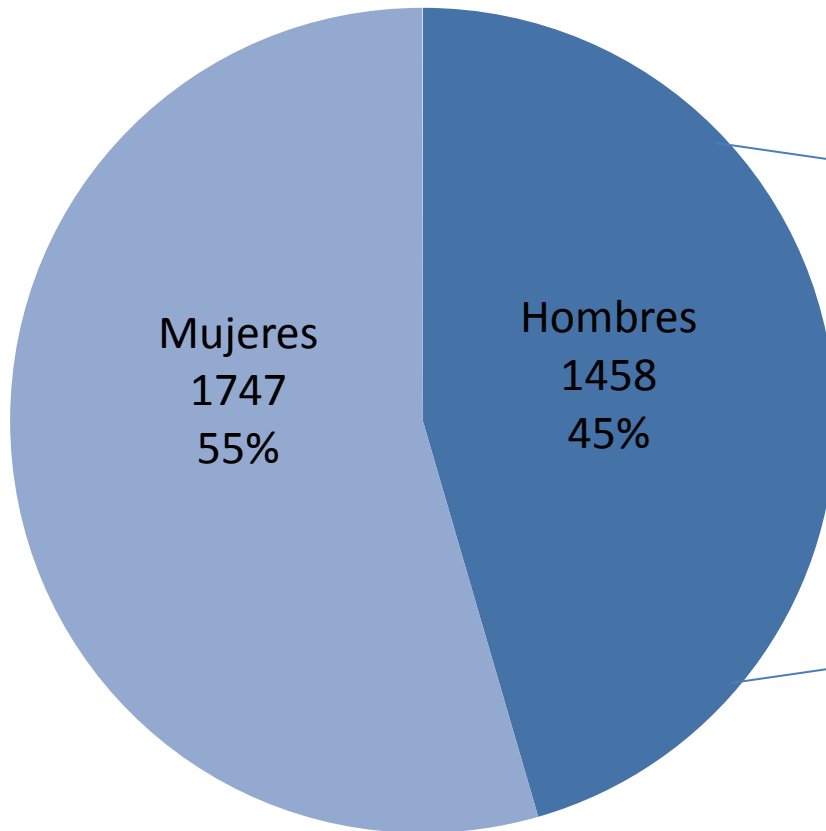
Factores de riesgo

Epidemiología

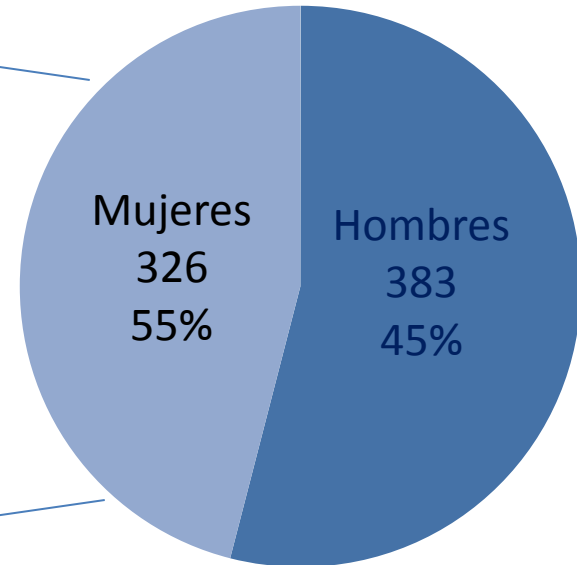
- 160.000 casos al año en el mundo
- > 80% Australia Europa y EEUU
- **Incidencia en aumento: se duplica cada 10-20 años**
- Representa un 2.5% de los canceres y un 1-2% de las muertes por cáncer
- Representa 4% canceres de piel y 79% muertes por esta causa
- Riesgo de desarrollar un melanoma es del 1.88%
- En España en 1997 era la 16^{ava} causa de muerte por cáncer en el hombre y la 19^{ava} en la mujer

Epidemiología del melanoma en España

Casos nuevos

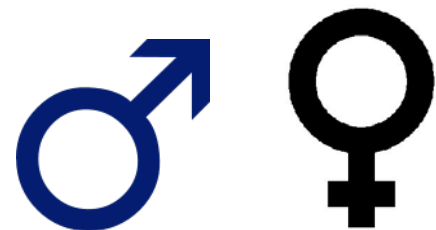
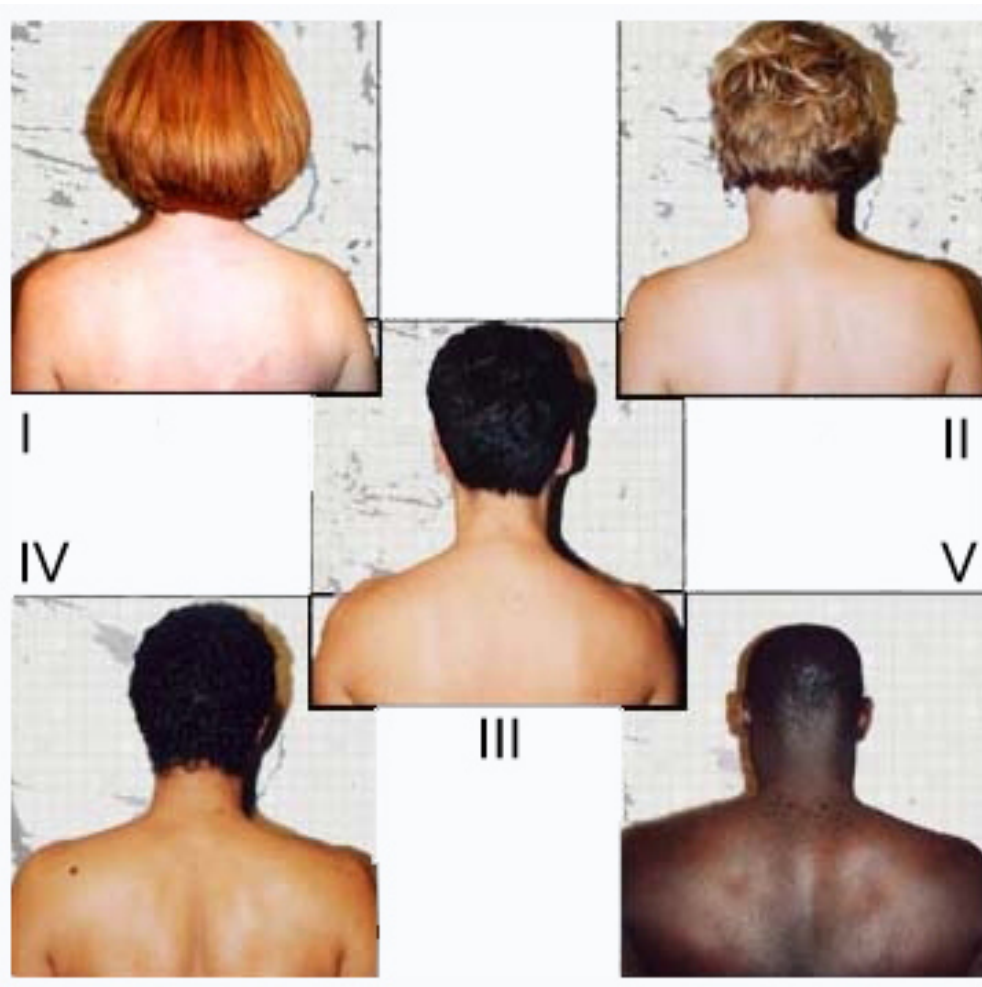


Muertes 710

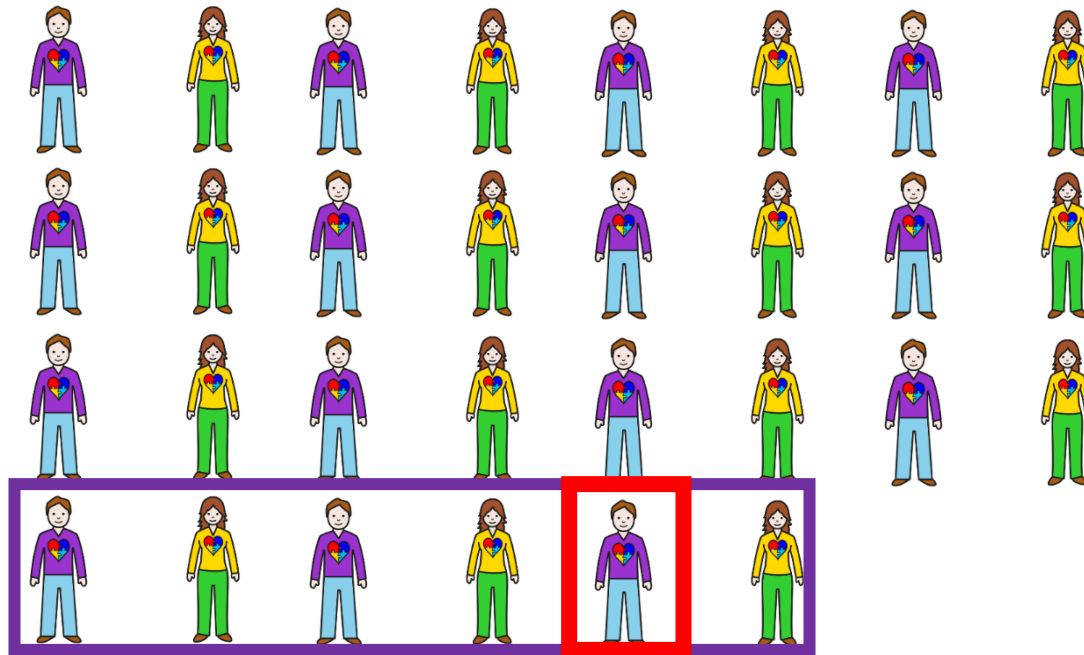


Globocan 2002 (2005)

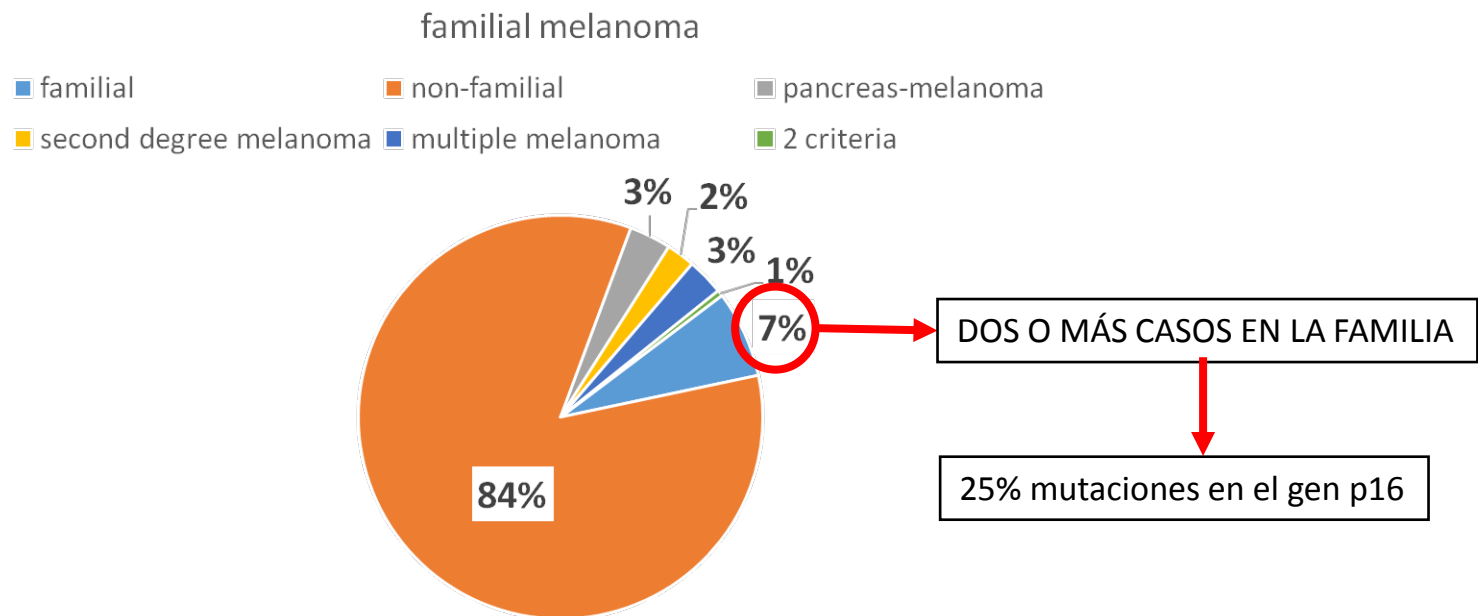
FACTORES DE RIESGO



MELANOMA FAMILIAR



FRECUENCIA DE MELANOMA FAMILIAR EN ESPAÑA

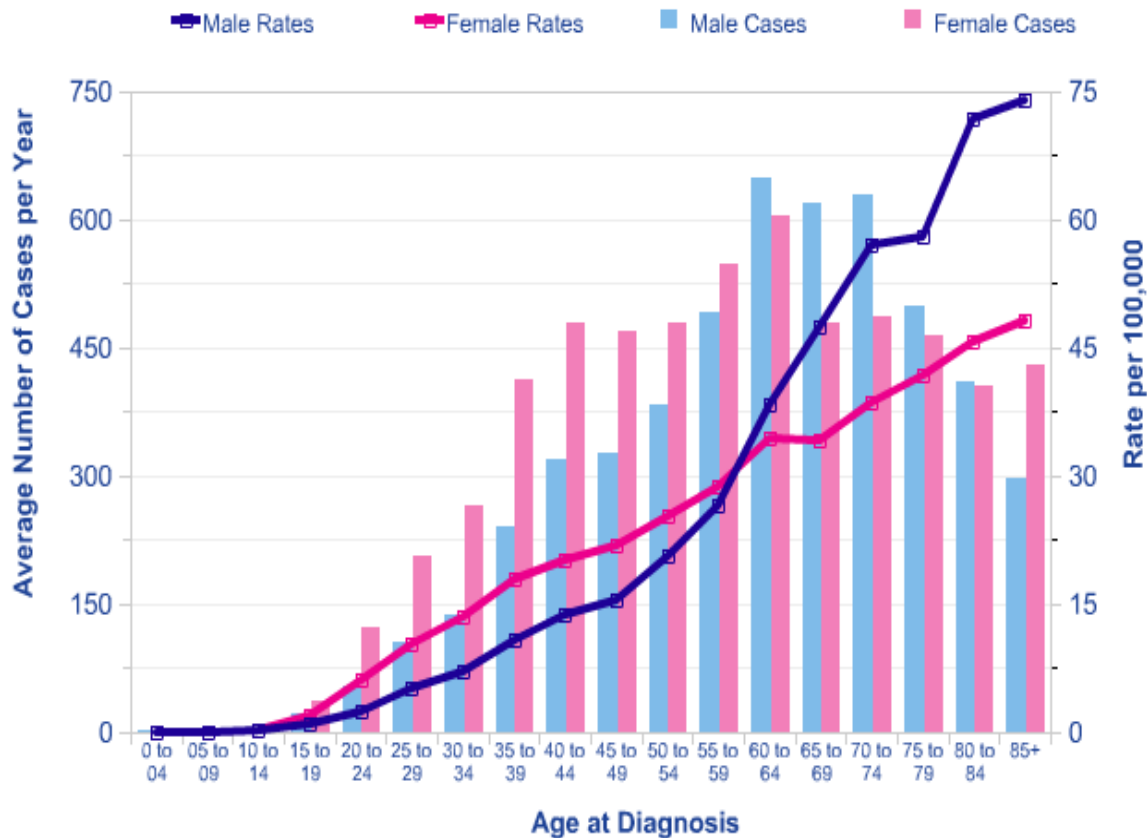


Márquez-Rodas et al ASCO 2014
Márquez-Rodas et al PLoS One 2015
Potrony 2015 ATM

RECOMENDACIONES ANTE MELANOMA FAMILIAR

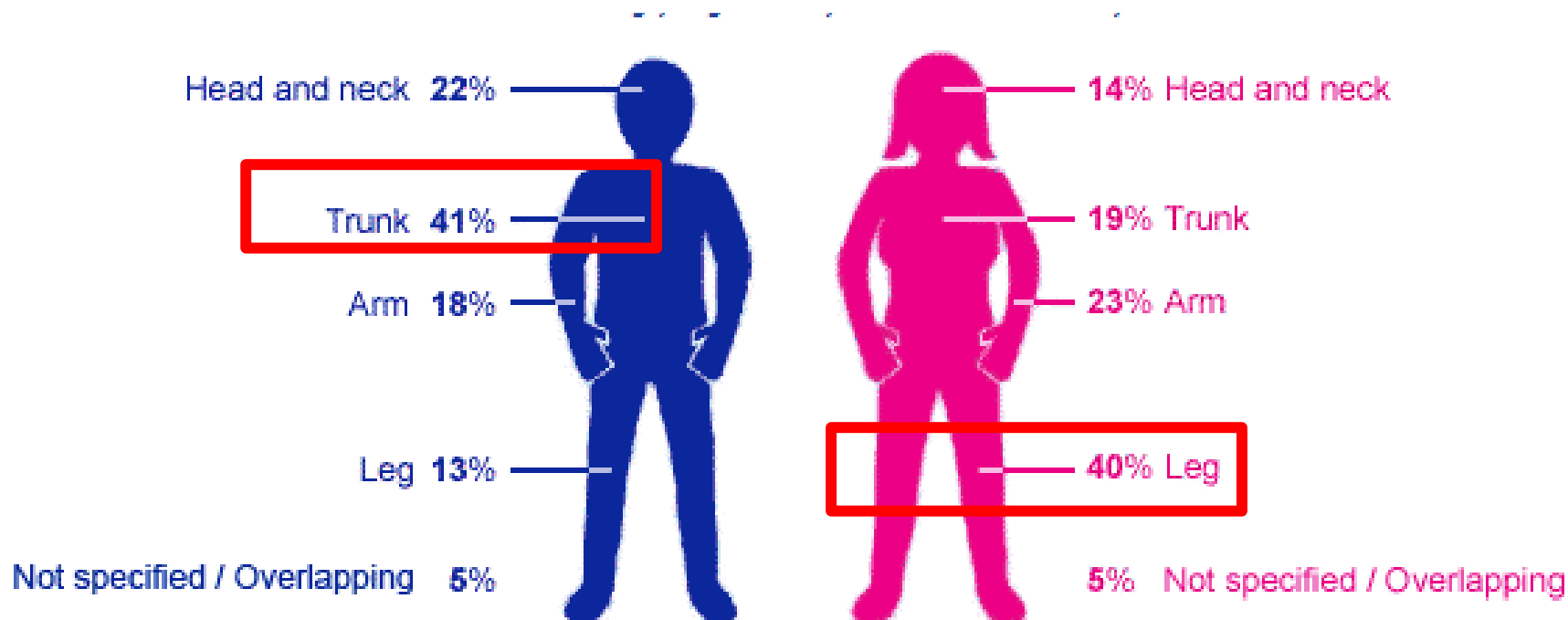
- Evitar exposición solar **EXCESIVA** (protección)
- Revisar lunares con la regla ABCDE y por el dermatólogo al menos cada año a partir de los 10-12 años
- En familias con cancer de pancreas, remitir a centros especializados para seguimiento

Incidencia de melanoma por Edad



- Si bien la máxima incidencia es a partir de los 65 años un 30% de los casos ocurren en personas de menos de 50 años
- Mediana de edad al diagnóstico 44 años
- 1ª o 2ª causa de años de vida perdidos por causa oncológica

Incidencia por localización anatómica

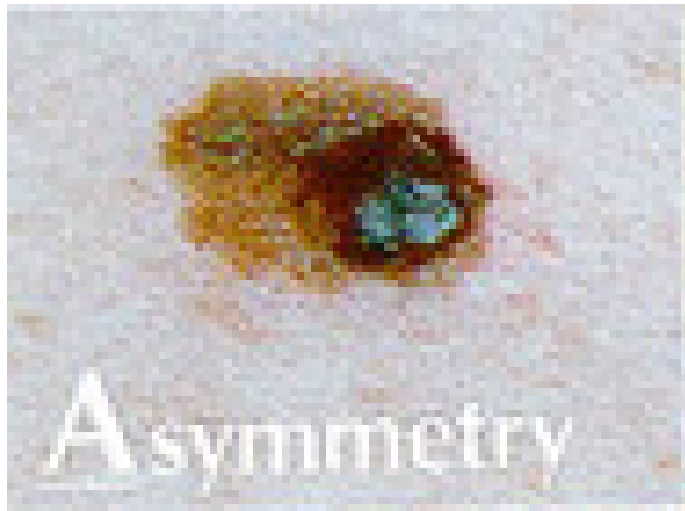


Diagnostico del melanoma

Diagnostico de los melanomas

- Se basa en las características clínicas resumidas bajo el acrónimo ABCD
- En casos avanzados pueden aparecer síntomas locales como prurito o hemorragia
- Dermatoscopia
- Microscopia confocal
- **Biopsia**
- Analítica con LDH y exploraciones radiológicas en estadios avanzados

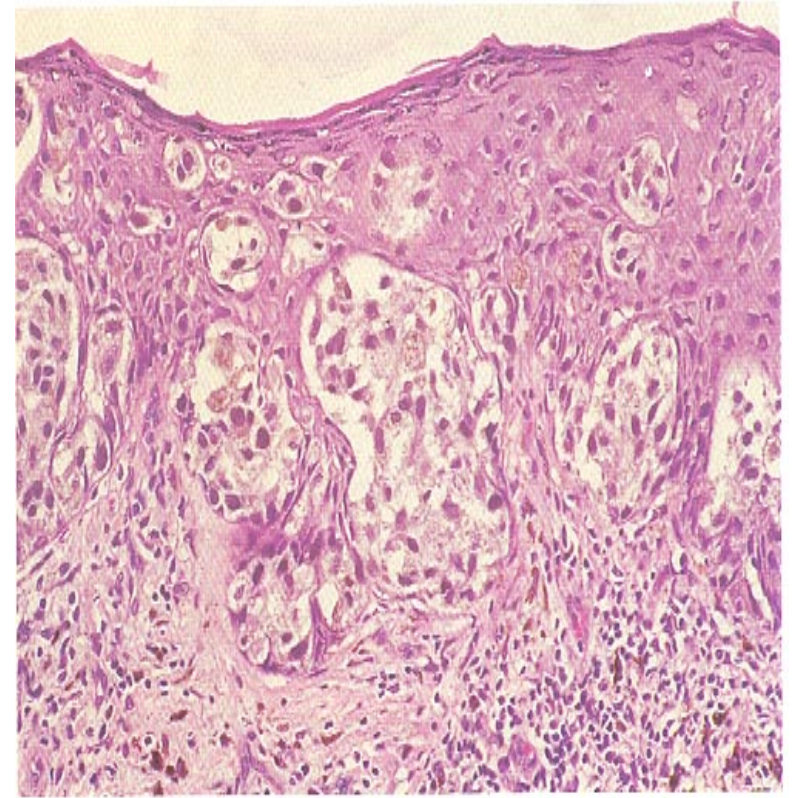
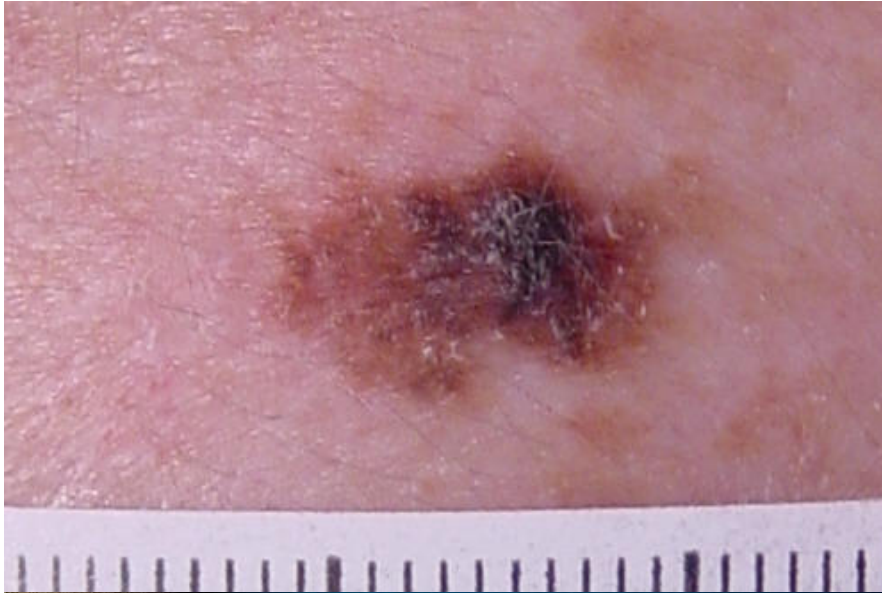
Diagnostico del melanoma



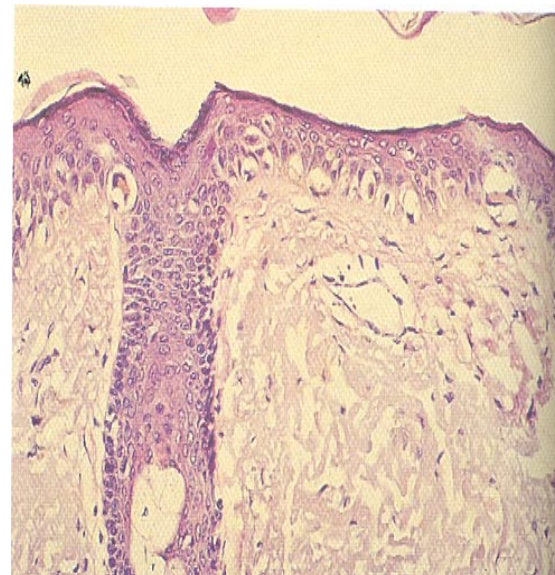
Formas clínicas del melanoma

TIPO	%	EDAD MEDIA	FASE RADIAL	LOCALIZACIÓN
Extensión superficial	70	44	1-7 años	Cualquier (torso en ♂ y piernas en ♀)
Nodular	10-20	53	Meses – 2 años	Cualquier
Léntigo MM	5-15	65	5-10 años	Áreas expuestas (mala y pretemporal)
Acral	5	65	1-3 años	Palmas, plantas, lecho ungual y mucosas

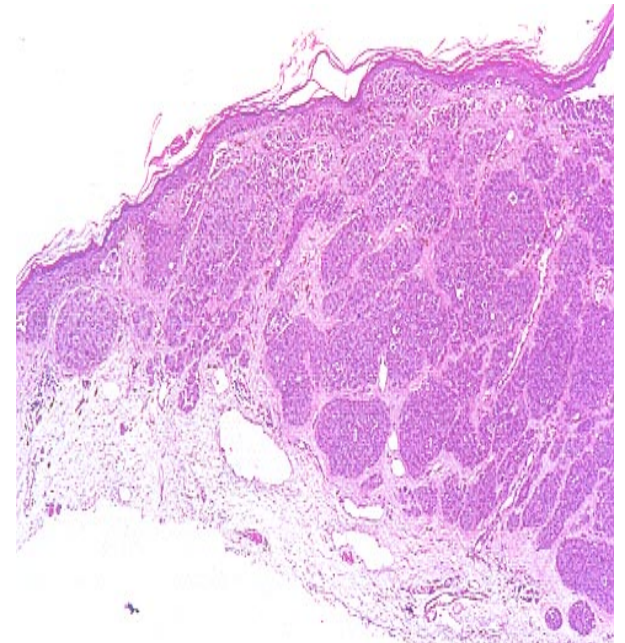
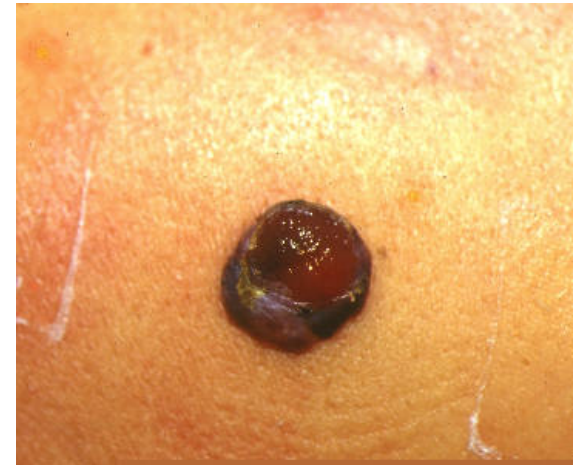
Melanoma de extension superficial



Lentigo maligno melanoma



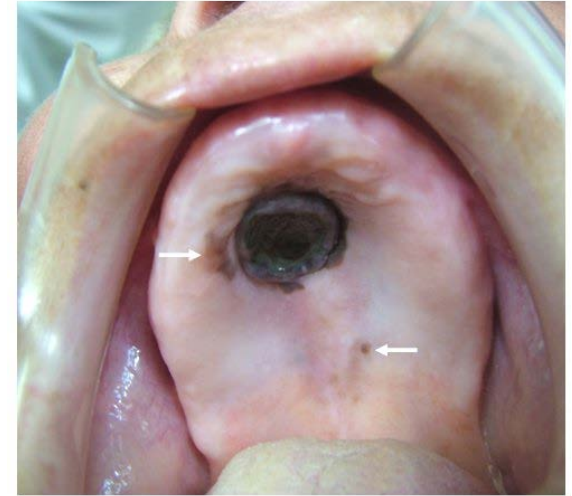
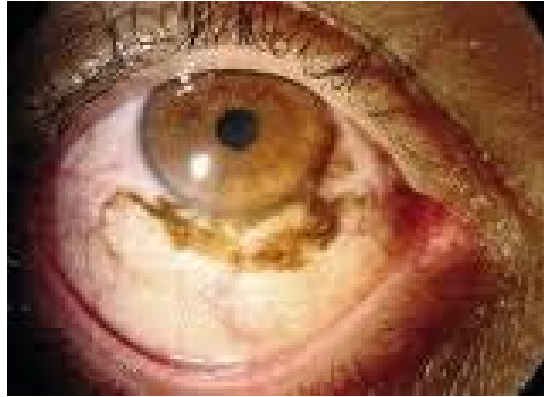
Melanoma nodular



Melanoma acral



Melanoma de mucosas

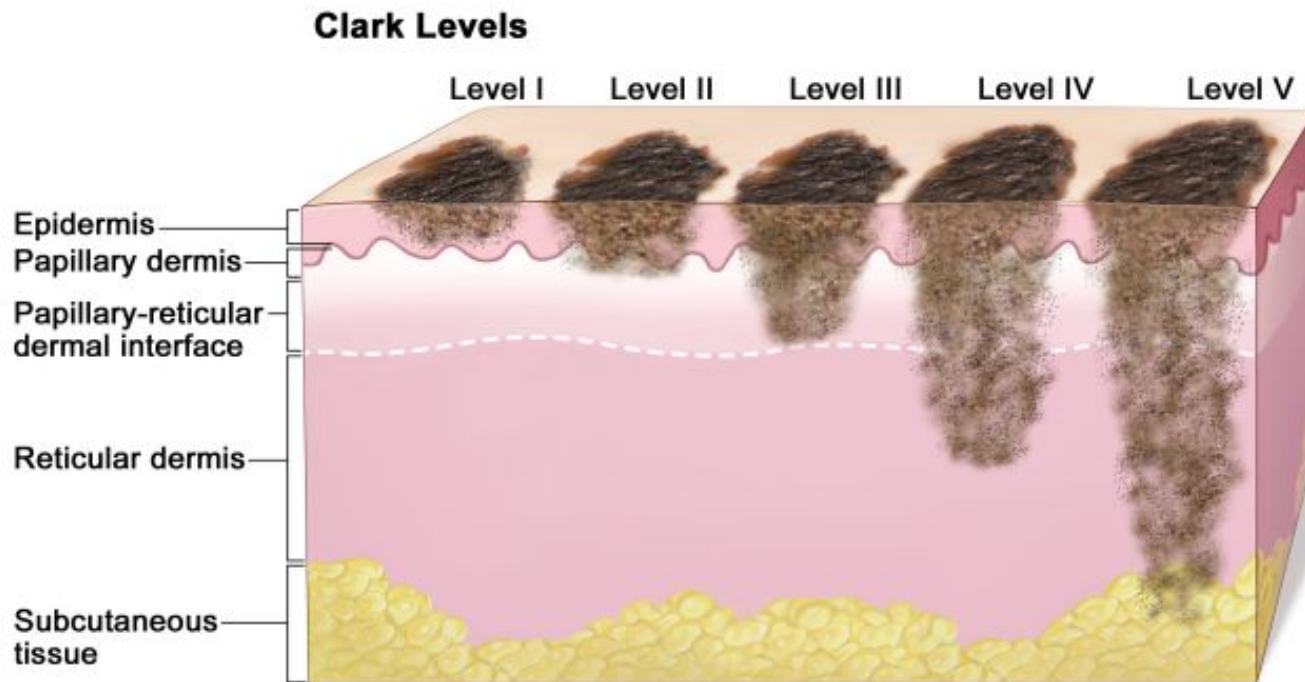


Melanoma Uveal

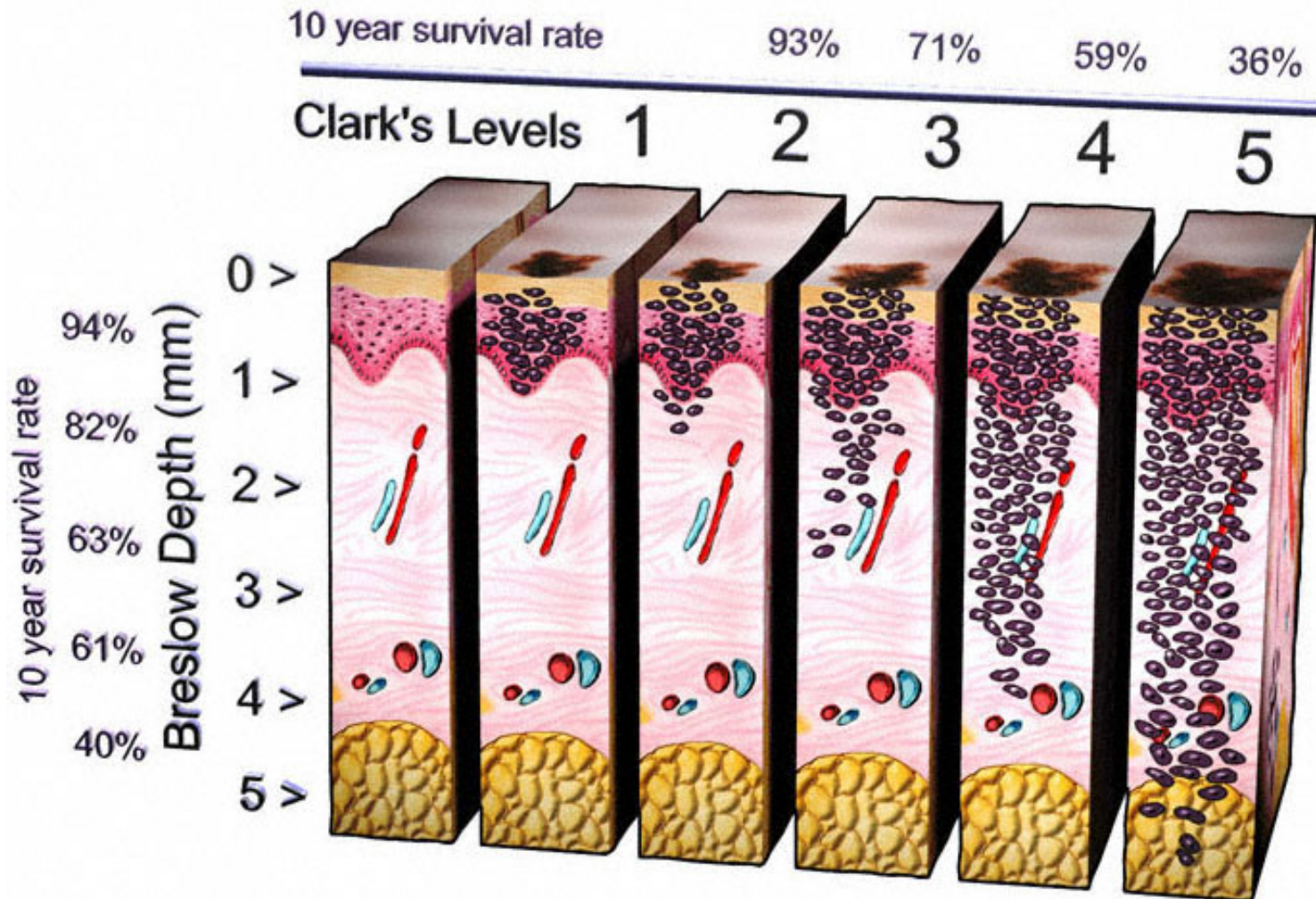


Estadíaaje del melanoma

Niveles de Clark

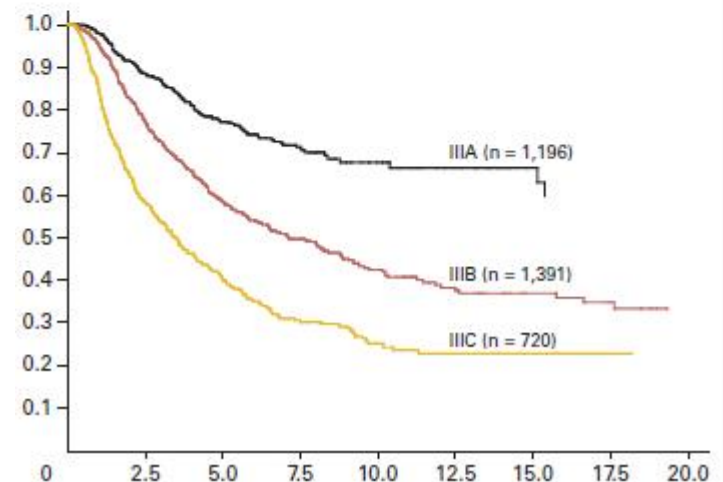
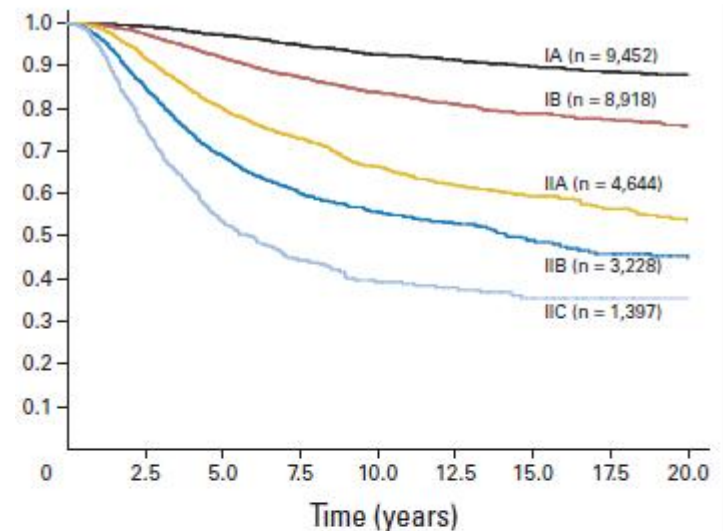


El índice de Breslow



Clasificación TNM

T		
Tis	NA	NA
T1	≤ 1.00	a: Without ulceration and mitosis < 1/mm ² b: With ulceration or mitoses ≥ 1/mm ²
T2	1.01-2.00	a: Without ulceration b: With ulceration
T3	2.01-4.00	a: Without ulceration b: With ulceration
T4	> 4.00	a: Without ulceration b: With ulceration
N		
No. of Metastatic Nodes	Nodal Metastatic Burden	
N0	0	NA
N1	1	a: Micrometastasis* b: Macrometastasis†
N2	2-3	a: Micrometastasis* b: Macrometastasis† c: In transit metastases/satellites without metastatic nodes
N3	4+ metastatic nodes, or matted nodes, or in transit metastases/satellites with metastatic nodes	
M		
Site	Serum LDH	
M0	No distant metastases	NA
M1a	Distant skin, subcutaneous, or nodal metastases	Normal
M1b	Lung metastases	Normal
M1c	All other visceral metastases	Normal
	Any distant metastasis	Elevated



Tratamiento del melanoma

Tratamiento estadios iniciales

- Tratamiento básico: Cirugía
- Radioterapia en los lentigos no operables
- Linfadenectomía si ganglio centinela positivo
 - En caso de micrometástasis, hay más dudas

Estadio	0	IA	IB	IIA	IIB	IIC
Márgenes quirúrgicos	0,5 cm	1cm	1cm	2cm	2cm	2-3cm
Inclusión de fascia muscular	no	no	no	no	no	opcional
Indicación de BSCG	no	Sólo si factores de riesgo*	sí	sí	sí	opcional

Ulceración

Biopsia de ganglio centinela



Tratamiento de estadios avanzados

- Estadio III (En ocasiones IIb y c/IV)
 - Cirugía del melanoma mas linfadenectomia
 - Adyuvancia con Interferón alfa
 - Radioterapia casos seleccionados
 - Enfermedad N2c y N3
- Estadio IV
 - Radioterapia y cirugía paliativas
 - Tratamiento sistémico
 - Quimioterapia
 - **Inmunoterapia**
 - **Terapias dirigidas**
 - Nuevos fármacos

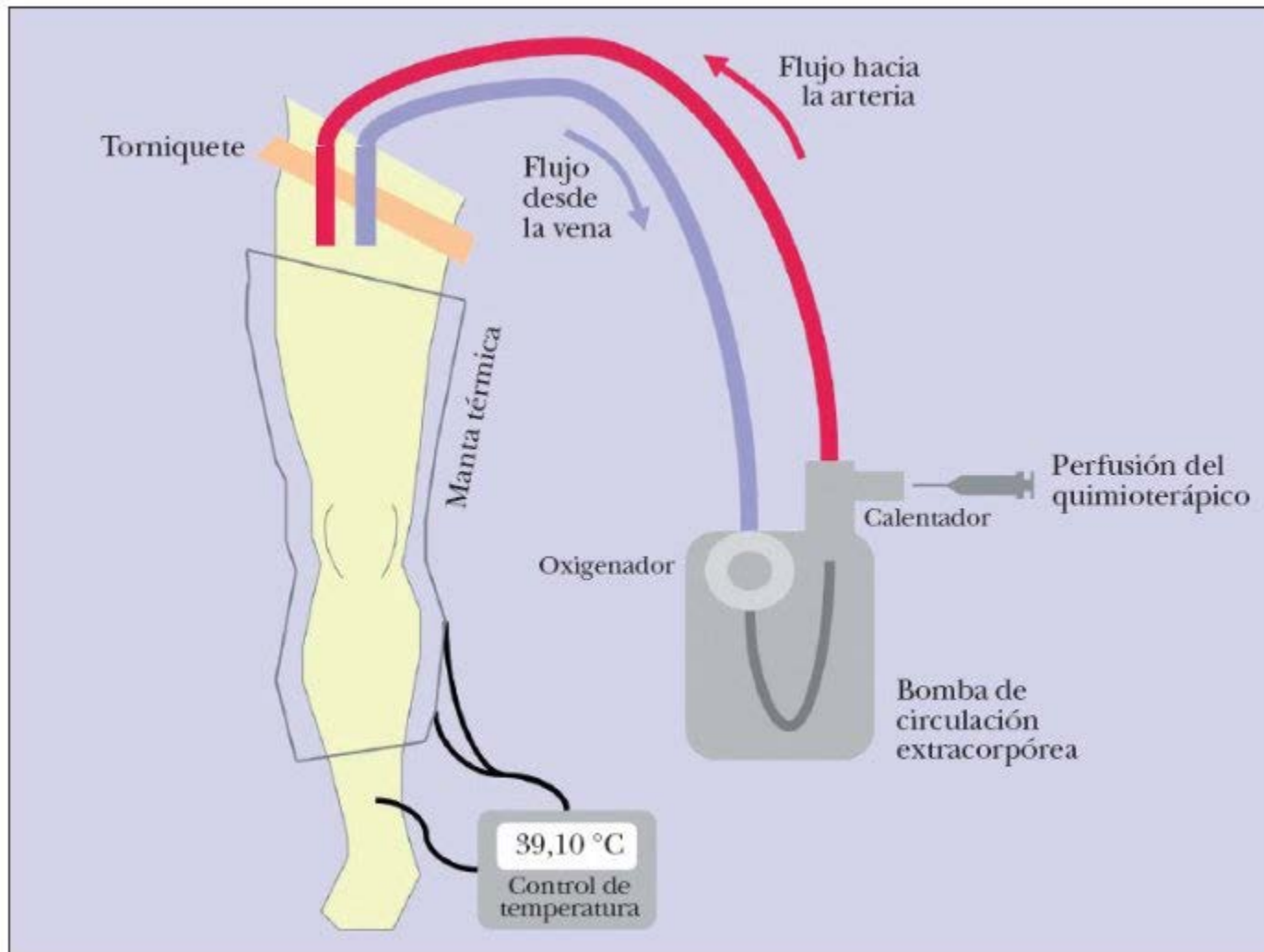
N2c y N3 Satelitos y metástasis en transito



Perfusión aislada del miembro

- Indicada en estadios N2c y N3 localizados en extremidades
- Perfusión hipertérmica (40º) de
 - Factor necrosis tumoral alfa
 - Melfalan
- Tasas de respuestas del 80%
- Centros muy especializados

Perfusión aislada del miembro



Necesidades de tratamiento enfermedad avanzada (III/IV)

- En melanoma avanzado (III)
 - Recaídas en el 50 a 80%
- En enfermedad metastásica (IV)
 - No había tratamiento que haya mejorado la supervivencia hasta 2010

ESTADIO III: Cuestiones pendientes en adyuvancia

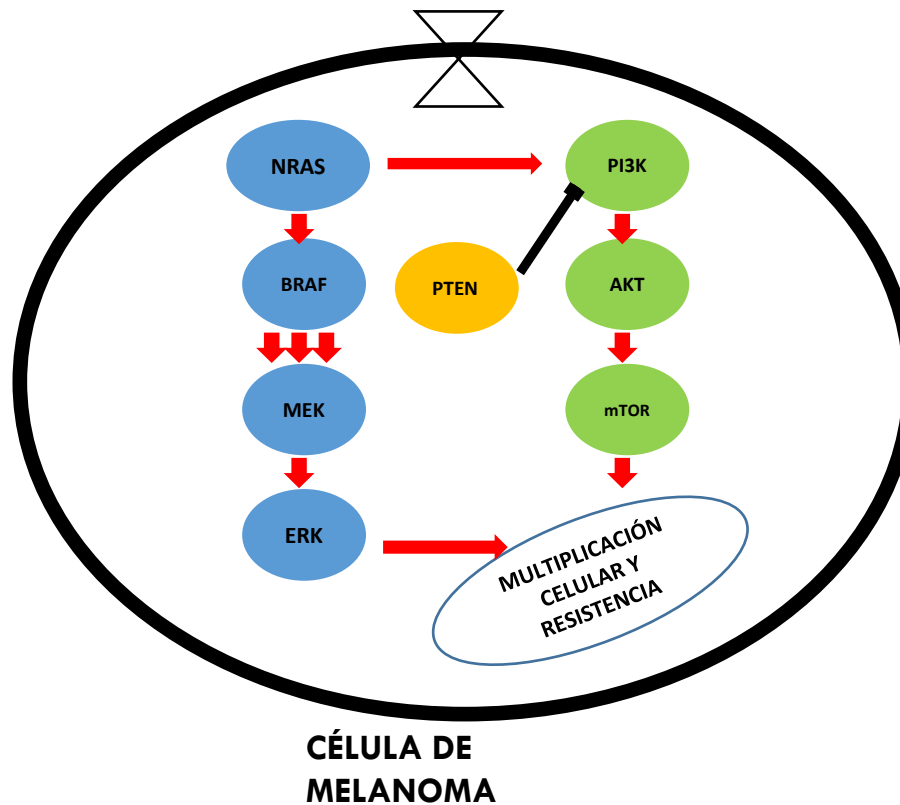
- No modificaciones en tratamiento adyuvante en más de 10 años
 - Interferón a altas dosis “*estándar*”
- Nuevos tratamientos
 - Ipilimumab (aprobado en Estados Unidos, no en Europa, alta tasa de toxicidad)
 - Anticuerpos anti PD-1 (pendientes de ensayos clínicos)
 - Inhibidores de B-RAF (pendientes de ensayos clínicos)

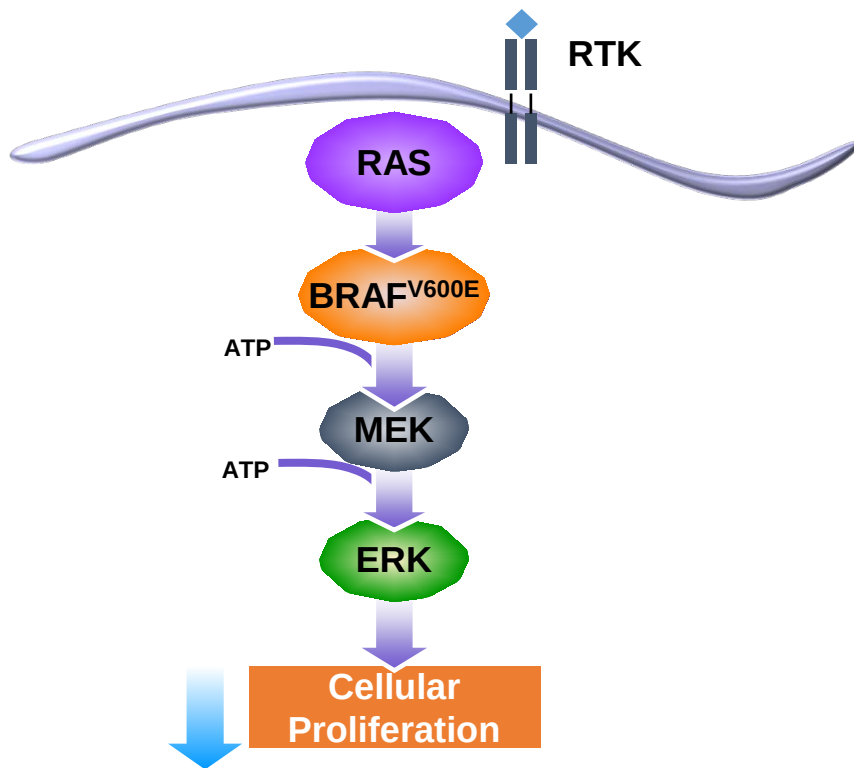
TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA

LOS GENES DE MI MELANOMA

- El melanoma es el tumor que más mutaciones tiene
- La más frecuente e **importante** es la mutación del gen BRAF
 - Está en **1 de cada 2 pacientes** con melanoma
 - **NO ES HEREDITARIA**
- **Todo paciente** con melanoma que tenga metastasis debería tener disponible el estado de esta mutación
- Se puede hacer en el primer melanoma que apareció o en una metástasis

¿POR QUÉ ES IMPORTANTE BRAF PARA EL MELANOMA? CASCADAS DE SEÑALIZACIÓN

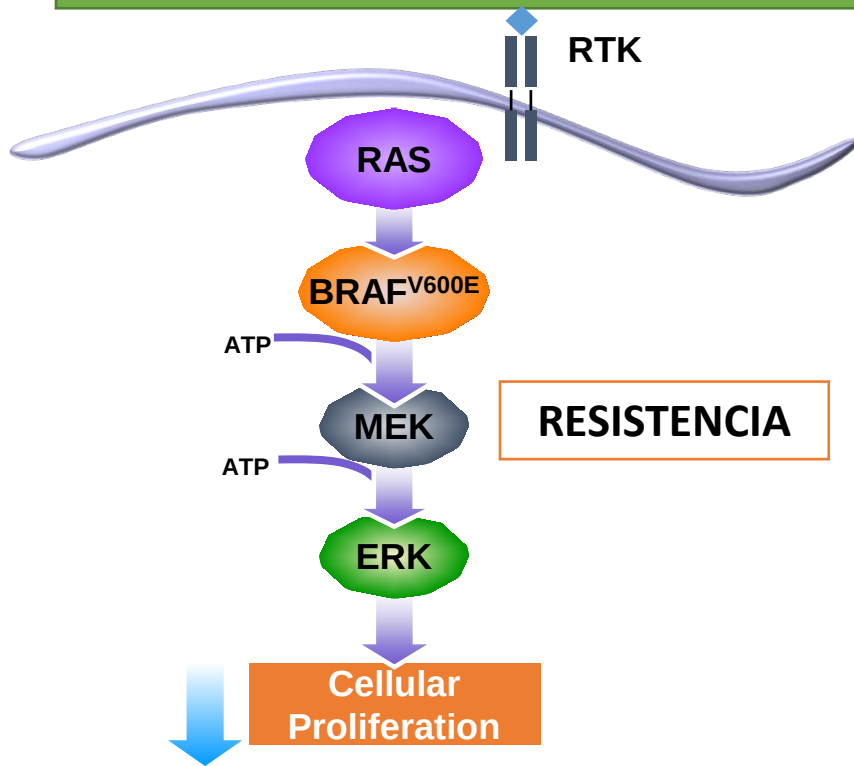




¿POR QUÉ ES IMPORTANTE BRAF PARA MÍ? TRATAMIENTOS DIRIGIDOS

- Sabemos que los pacientes con melanoma y metastasis, **con mutación en BRAF** tienen mayor control de su enfermedad, más duradero y con mejor calidad de vida si se les trata con inhibidores de BRAF desde el inicio de la enfermedad
- También sirven si han recibido un tratamiento previo
- Son tratamientos orales, por lo que se pueden tomar en casa
- Tenemos en España **dos disponibles y financiados** por la seguridad social
 - Vemurafenib
 - Dabrafenib

Y ADEMÁS, SEGUIMOS AVANZANDO: COMBINACIONES



BLOQUEO BRAF

Y ADEMÁS, SEGUIMOS AVANZANDO: COMBINACIONES

- Combinando los inhibidores de BRAF con los inhibidores de MEK (otro tratamiento oral) conseguimos:
 - Que las respuestas y el control de la enfermedad sean más duraderas que con inhibidores de BRAF solos
 - Que tengan menos efectos secundarios cutáneos
- Tenemos en España disponible y financiado por la seguridad social al menos una de estas combinaciones
 - Dabrafenib+trametinib (disponible)
 - Vemurafenib+cobimetinib (disponible)

Robert 2014 NEJM
Larkin 2015 NEJM
Ministerio de Sanidad

¿QUÉ TENEMOS QUE SABER SIEMPRE SOBRE BRAF?

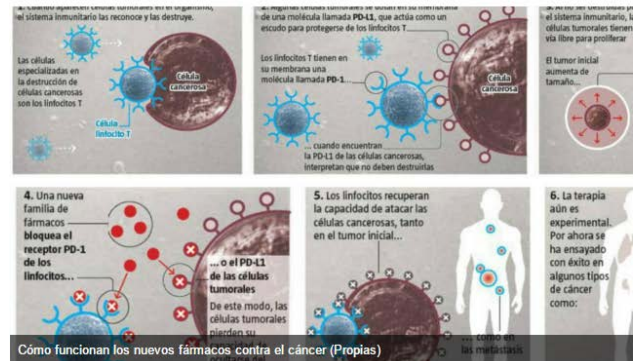
- Debemos saber si nuestro melanoma tiene la mutación de BRAF o si no la tiene
- Si la tiene, una de las mejores opciones* son las combinaciones de BRAF y MEK, tanto si no hemos recibido tratamiento previo, como si lo hemos recibido
- * Como veremos, la inmunoterapia también es efectiva en pacientes con mutaciones en BRAF

RELACIÓN DEL SISTEMA INMUNE Y EL CÁNCER



Inmunoterapia, la nueva frontera del cáncer

- El 50% de melanomas con metástasis responden al tratamiento
- Las nuevas terapias aún no están aprobadas en Europa ni en EE.UU.
- Otros cánceres, como los de riñón y de pulmón, también pueden beneficiarse del avance



RELACIÓN DEL SISTEMA INMUNE Y EL CÁNCER

- Muchos tumores tienen infiltrados de linfocitos (se sabe desde mediados sXIX)
- Respuestas espontáneas relacionada con ¿autoinmunidad?
- Respuestas con “toxina de Coley”
- Existen linfocitos que son capaces de reconocer a tumores



Rudolf Virchow



Paul Ehrlich



William Coley

ERYSIPELAS GERMS AS CURE FOR CANCER

**Dr. Coley's Remedy of Mixed
Toxins Makes One Disease
Cast Out the Other.**

MANY CASES CURED HERE

**Physician Has Used the Cure for 15
Years and Treated 430 Cases—
Probably 150 Sure Cures.**

Chance of Permanent Cure Good.

"When the growth is slow, the patient is in good general health, and the case is treated at a comparatively early stage of the disease, before the involvement of any important organs or the development of metastases, the chances of success are certainly much higher than the general percentage of 11 per cent. derived from the total figures of my own cases. The cases, however, vary so much and in so many features that no pretense can be made to accuracy in estimating the chance of success in any particular case, or even in any particular class of cases.

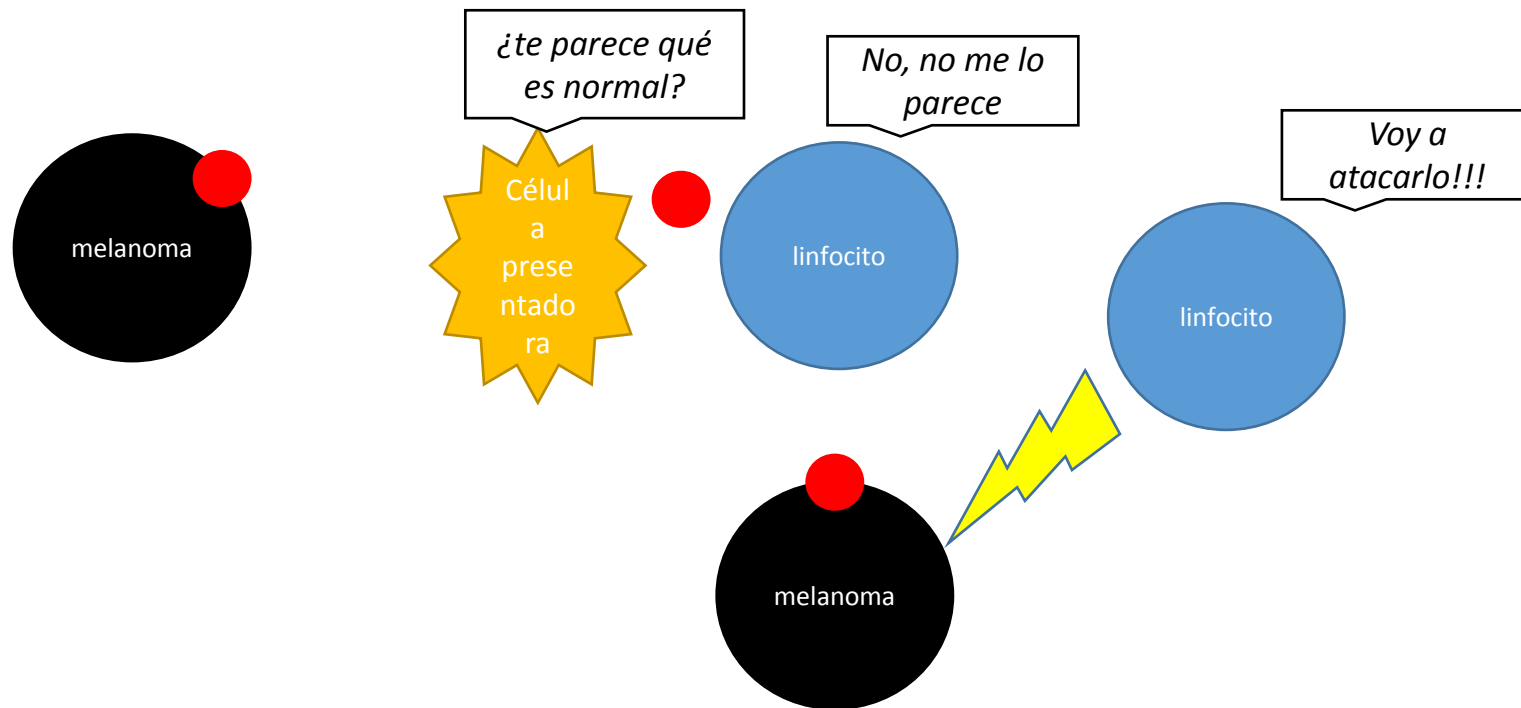
"It can, however, be safely said that in a very large number of cases there is a very fair prospect of permanent cure, while no case is so desperate that the possible benefit from the use of the toxins should be withheld."

Dr. Coley says there is no risk from the treatment of sarcoma by the mixed toxins. He says that out of the 430 cases treated by him only in three instances could death possibly be attributed to the toxins. And these three cases were in the last stages of the disease.

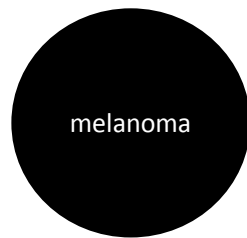
¿CÓMO PELEA NUESTRO SISTEMA INMUNE CONTRA EL MELANOMA?

- Tienen que cumplirse tres condiciones fundamentales:
- 1) Que el tumor exprese **antígenos** que puedan ser reconocidos como extraños
- 2) Que el sistema immune sea capaz de reconocerlos
- 3) Que una vez los reconozca, desencadene su actividad para atacarlo

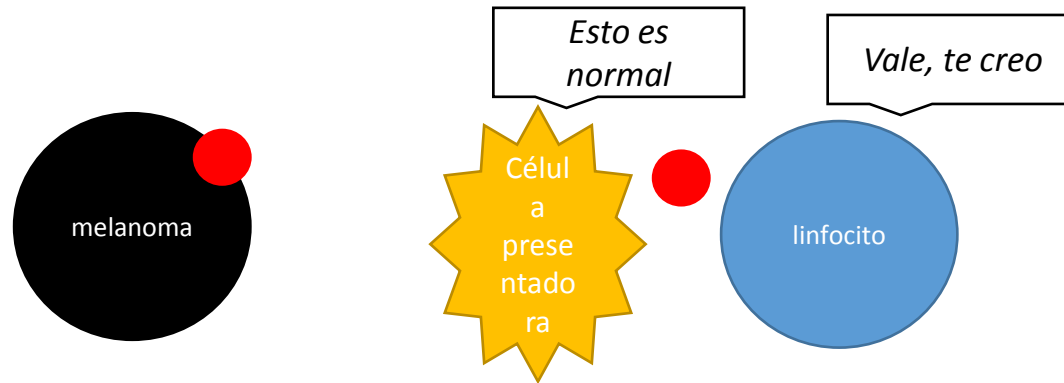
EN SITUACIÓN NORMAL, HAY UN EQUILIBRIO ENTRE EL SISTEMA INMUNE Y POTENCIALES TUMORES



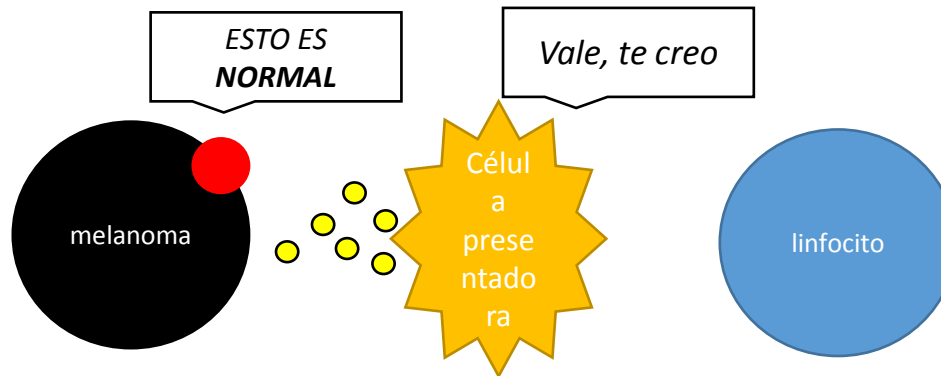
AVECES LAS CÉLULAS TUMORALES ESCONDEN A SUS ANTÍGENOS



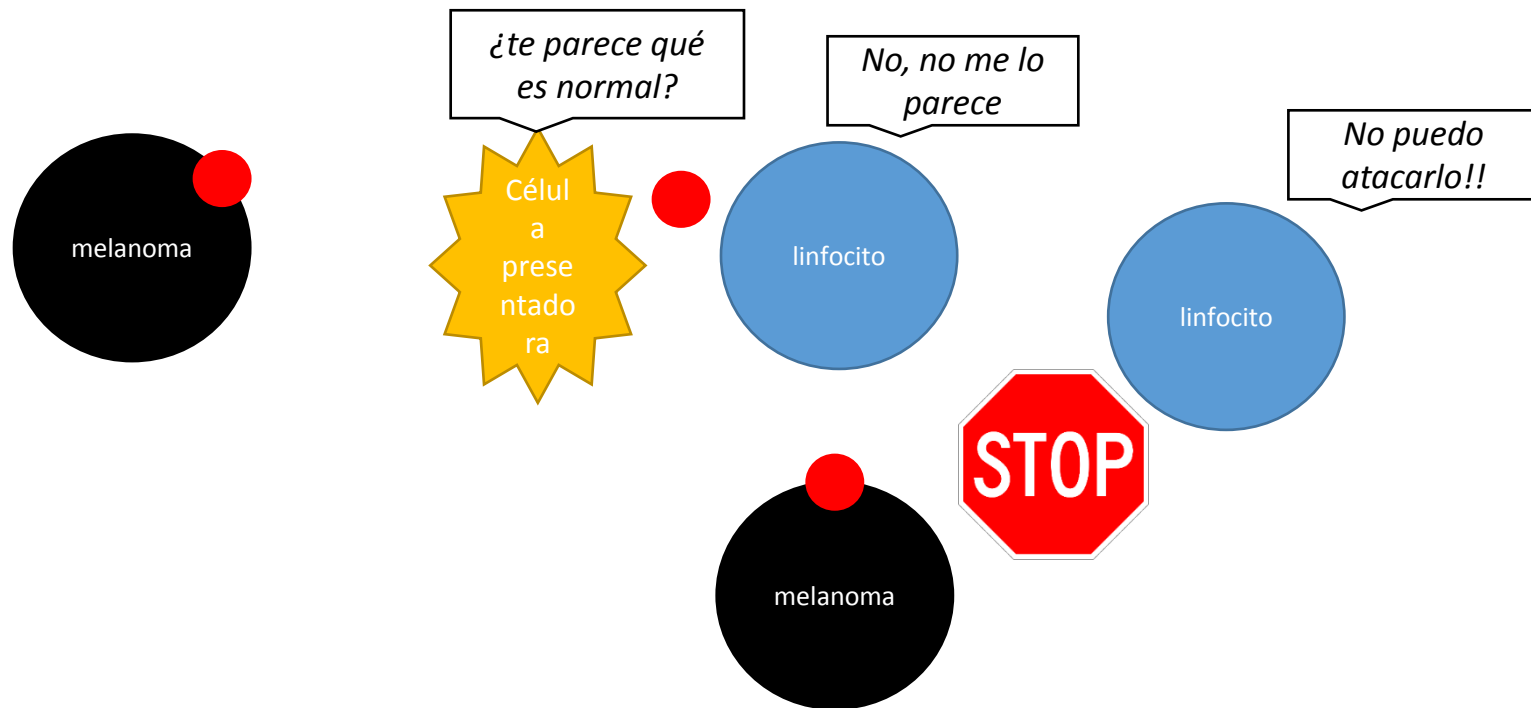
OTRAS VECES, EXPRESAN ANTÍGENOS NORMALES



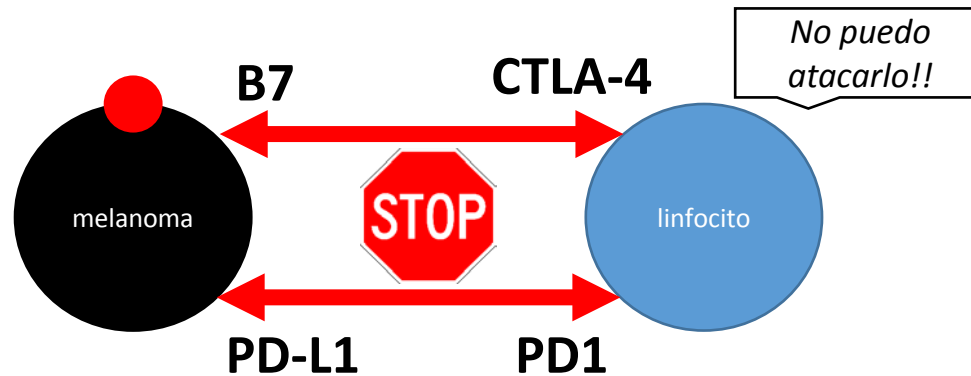
OTRAS VECES, HACEN CREER MEDIANTE SUSTANCIAS (CITOQUINAS) QUE SON NORMALES



Y OTRAS VECES, Y ESTE ES EL MECANISMO DE MAYOR INTERÉS, IMPIDEN ACTUAR AL LINFOCITO

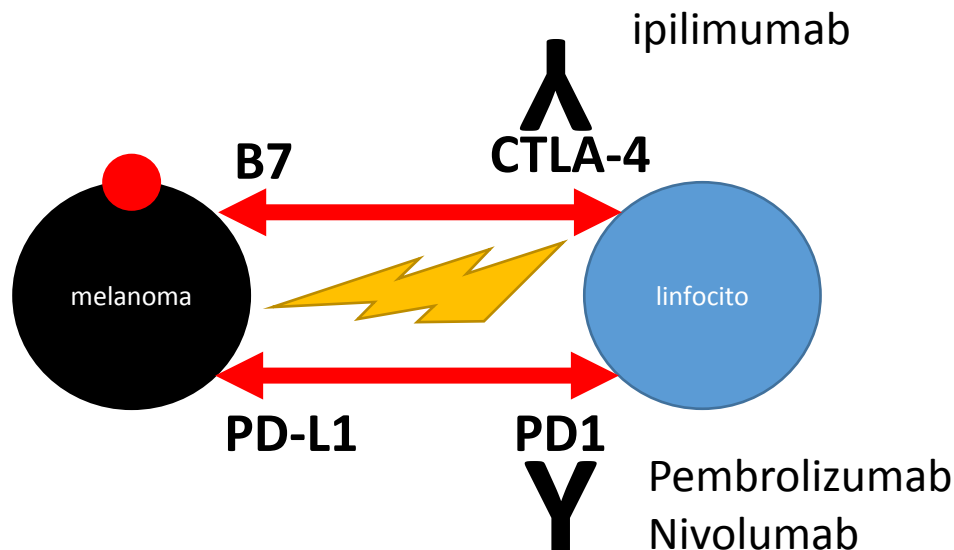


DOS MECANISMOS DE ESCAPE: CTLA-4 Y PD-1



POR SUERTE, PODEMOS DESBLOQUEAR ESOS MECANISMOS

- Existen tres anticuerpos contra estos mecanismos que han demostrado eficacia en pacientes con melanoma metastásico
 - Son tratamientos intravenosos, por lo que deben ser administrados en el hospital
- Ipilimumab: bloquea CTLA-4
- Pembrolizumab y nivolumab: bloquean PD-1
- Disponibles y financiados por la seguridad social



Robert 2014 NEJM
Robert 2015 NEJM
Hodi NEJM 2010
Ministerio de Sanidad

¿CUÁNDO USAR ESTOS FÁRMACOS?

- Hasta hace muy poco, usábamos ipilimumab en pacientes a los que no les había ido bien un tratamiento previo
- Desde el 2015, este fármaco podíamos usarlo en pacientes sin tratamiento previo
- Nivolumab y pembrolizumab demostraron ser más eficaces que la quimioterapia en pacientes a los que no les había funcionado ipilimumab
- Pero en 2016 las cosas han cambiado

¿CUÁNDO USAR ESTOS FÁRMACOS?

- Tanto pembrolizumab, como nivolumab, han demostrado ser mejores en control de la enfermedad en estas situaciones:
 - Cuando se empieza por ellos, en comparación con quimioterapia
 - Cuando se empieza por ellos, en comparación con ipilimumab, tanto si es el primer tratamiento que se usa (nivolumab) como si es el primero o el Segundo (pembrolizumab)
- Por tanto, ipilimumab se puede reservar para pacientes en los que no les funciona nivolumab o pembrolizumab
 - *OJO, NO HAY NINGÚN ENSAYO QUE HAYA EXPLORADO ESTA SECUENCIA, Y PARECE QUE HAY MAYOR RIESGO DE TOXICIDAD*

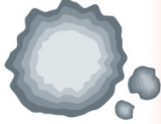
¡ENSAYOS!

ALGUNAS PECULIARIDADES DE LA INMUNOTERAPIA: RESPUESTAS Y TOXICIDAD

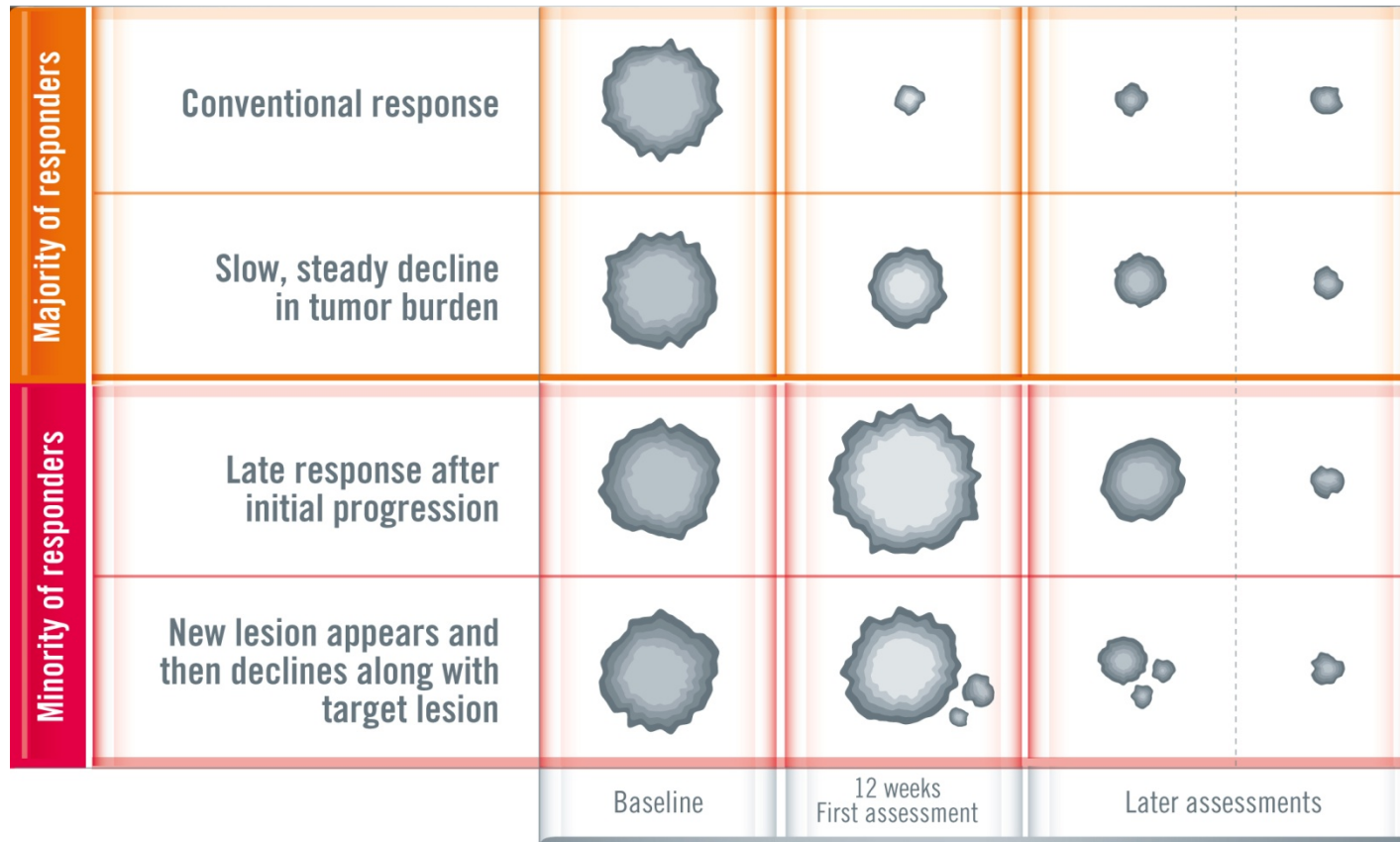
Patrón de respuestas a Inmunoterapia

Majority of responders	Conventional response	
	Slow, steady decline in tumor burden	
Minority of responders	Late response after initial progression	
	New lesion appears and then declines along with target lesion	
		Baseline

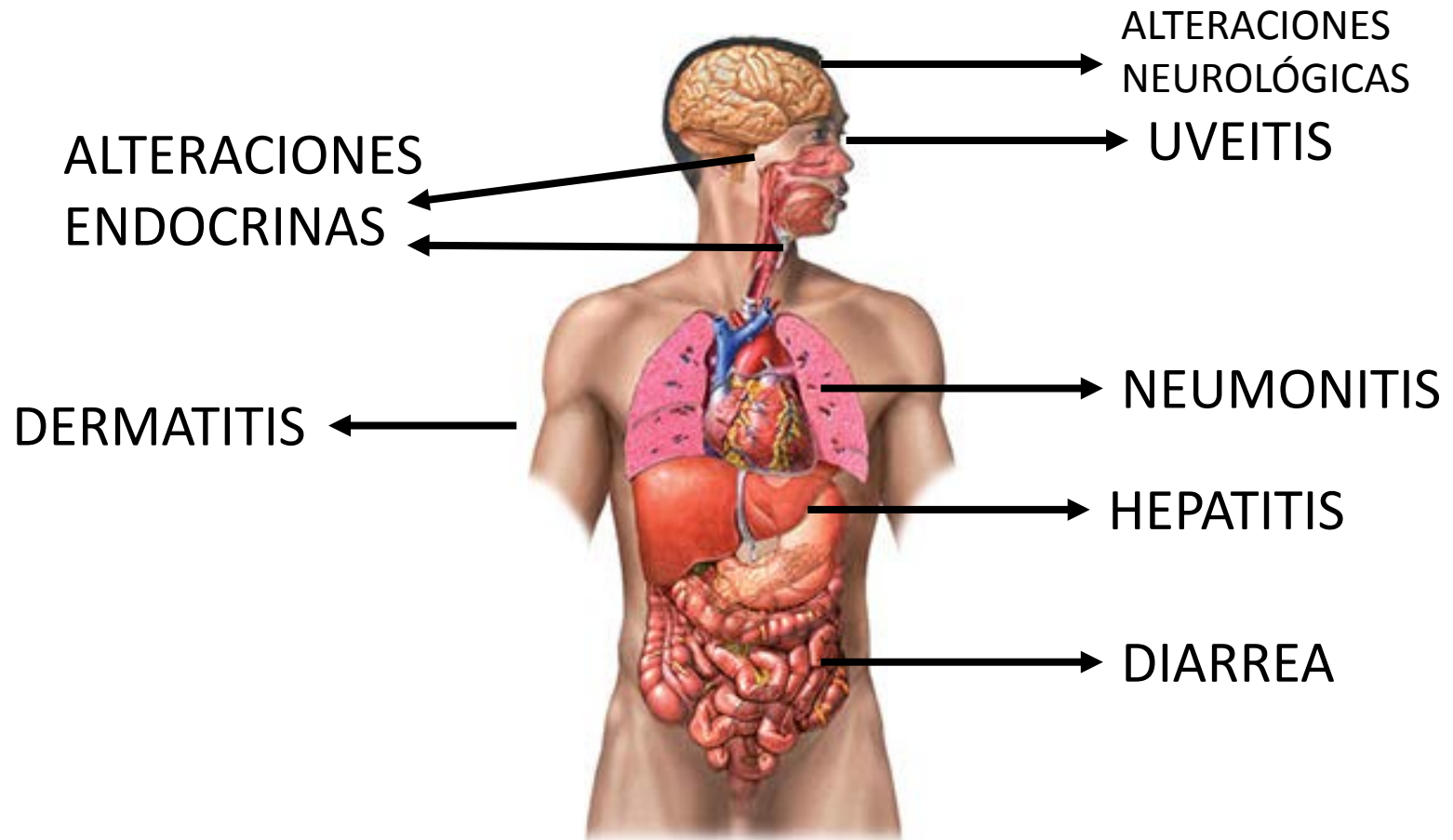
Patrón de respuestas a Inmunoterapia

Majority of responders		Tumor burden	
		Baseline	12 weeks First assessment
Majority of responders	Conventional response		
	Slow, steady decline in tumor burden		
Minority of responders	Late response after initial progression		
	New lesion appears and then declines along with target lesion		
		Baseline	12 weeks First assessment

Patrón de respuestas a Inmunoterapia



TOXICIDAD: PRÁCTICAMENTE TODOS LOS ÓRGANOS SE PUEDEN AFECTAR



LA MAYORÍA LEVES, PERO A VECES SON GRAVES Y NECESITAN CORTICOIDES A DOSIS ALTAS U OTROS INMUNOMODULADORES

La educación del paciente es crítica para el manejo de la toxicidad

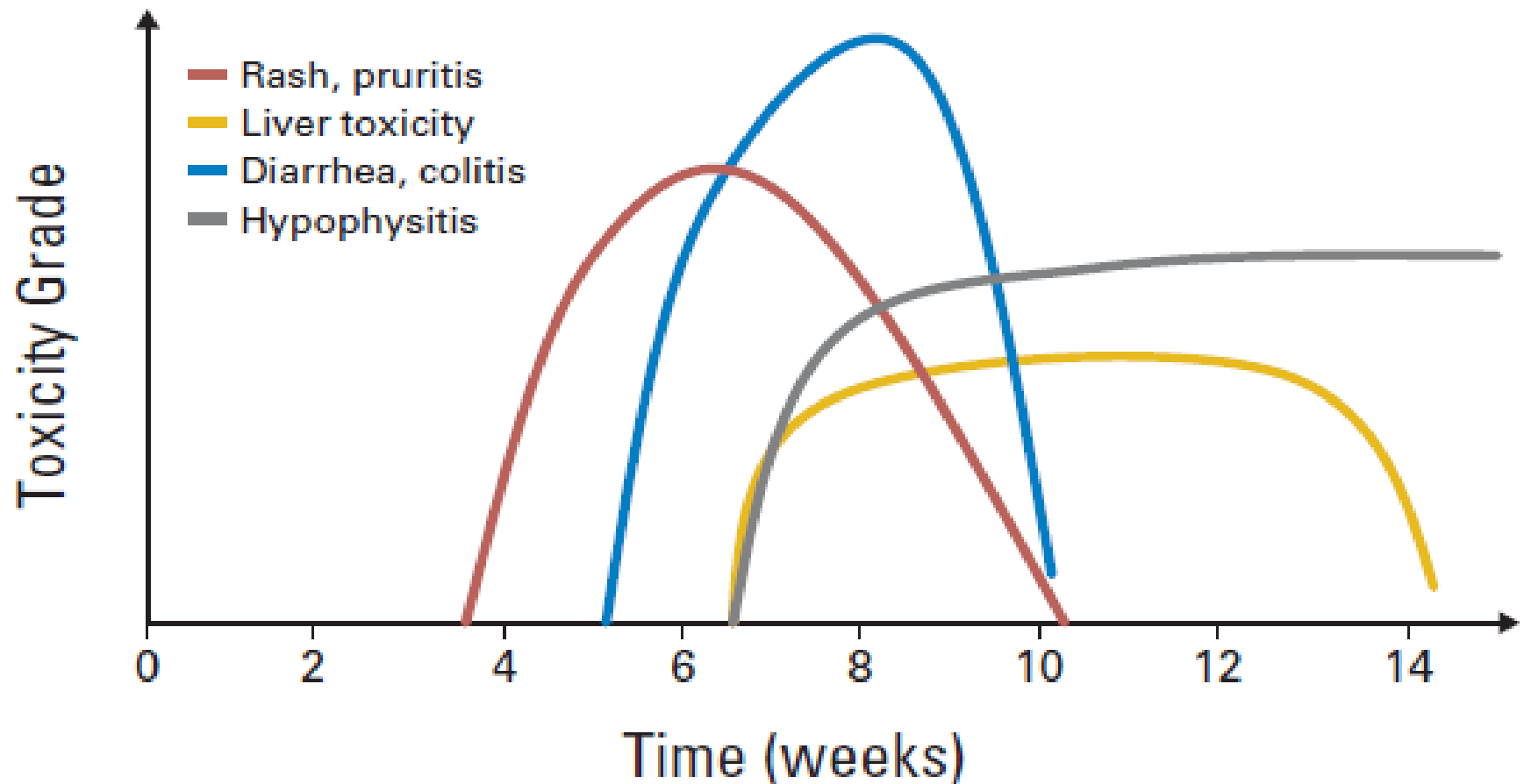
Diagnostico precoz y manejo adecuado son las claves para minimizar los efectos adversos severos o amenazantes para la vida

Es critico educar a los pacientes en

Comunicar de forma inmediata cualquier efecto adverso inmuno-relacionado

No autotratarse y consultar inmediatamente cualquier sintomatología con el medico

Cinética de la toxicidad



Manejo de la toxicidad

Leve

Tratamiento sintomático

Leve persistente ó
moderado

Corticoide oral 1 mg/kg
Omitir siguiente dosis

Deterioro clínico
Síntomas graves
Moderada persistente

Corticoide intravenoso dosis
altas 2 mg/kg con reducción
en un mes si mejoría
Inmunosupresor si no
respuesta en 7 días
Contraindicada la
inmunoterapia

CONCLUSIONES

- La detección precoz y la moderación y protección a la exposición solar son las claves
 - Unico tratamiento curative es la cirugía
- El tratamiento preventivo post-cirugía se reserve para casos en estadio III (ganglios positivos)
 - Incluye interferon, en algunos casos radioterapia, ambos discutidos y discutibles, paciente a paciente
 - Importancia de ensayos clínicos!!
- Para el tratamiento de la enfermedad avanzada, es imprescindible conocer el estado de BRAF
 - BRAF mutados: se benefician de inh de BRAF/MEK y de inmunoterapia
 - BRAF no mutados: se beneficián de inmunoterapia
- Si elegimos inmunoterapia, mejor empezar por anti PD-1
- De nuevo, ensayos clínicos!!!

HOME

EL CÁNCER DE PIEL

CONSEJOS Y CUIDADOS DE LA PIEL

MELANOMA

CARCINOMA BASOCELULAR

RECURSOS Y ACTIVIDADES



CÁNCER DE PIEL Y MELANOMA ESPAÑA

Una división de



Descubre qué es el cáncer de piel y de melanoma, sus síntomas, diagnóstico y qué opciones de tratamiento tiene

1. LA PIEL

2. EL CÁNCER DE PIEL

3. MELANOMA

4. MELANOMA OCULAR

5. PREGUNTAS FRECUENTES

1. LA PIEL

<http://cancerpiel-melanoma.com/melanoma.php>