



María Villamayor Delgado

Servicio de Oncología Médica
Hospital de Torrejón, Madrid

#13congresogepac



Escuela técnica
SUPERIOR DE
ARQUITECTURA
MADRID

16-18
noviembre
de 2018

Tratamiento tumores cutáneos no melanoma

- Cirugía. Radioterapia. Quimioterapia

**CARCINOMA
EPIDERMÓIDE CUTÁNEO**

**CARCINOMA
BASOCELULAR**



**TRATAMIENTO
QUIRÚRGICO**

TRATAMIENTOS TÓPICOS

Factores de riesgo

- 1. Tamaño**
- 2. Recidivante**
- 3. Paciente inmunosuprimido**
- 4. Localizaciones de radiación previa o inflamación**
- 5. Tumor rápido crecimiento**
- 6. Síntomas neurológicos**
- 7. Tumor pobremente diferenciado**
- 8. Márgenes no definidos**
- 9. Otros subtipos: adenoide, adenoescamoso, desmoplásico o metaplásico**
- 10. Profundidad: >2 mm**
- 11. Infiltración perineural, linfática y vascular**

Estudio de extensión



- TAC toraco-abdomino-pélvico (según localización)
- RM (según localización)
- PET-TAC: no clara indicación
- BSGC (biopsia selectiva ganglio centinela): no indicación

Estadificación

T



Tamaño de la lesión y
profundidad

N



Afectación ganglionar

M



Presencia de metástasis
(pulmón, hígado, hueso)

Estadificación

Prognostic stage groups

When T is...	And N is...	And M is...	Then the stage group is...
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	II
T3	N0	M0	III
T1	N1	M0	III
T2	N1	M0	III
T3	N1	M0	III
T1	N2	M0	IV
T2	N2	M0	IV
T3	N2	M0	IV
Any T	N3	M0	IV
T4	Any N	M0	IV
Any T	Any N	M1	IV

TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO:

Radioterapia



INDICACIONES:

- Márgenes afectos
- Afectación perineural o invasión nerviosa
- Otros: pobremente diferenciado, márgenes no claros, patrón crecimiento infiltrante

Tratamiento enfermedad avanzada/irresecable

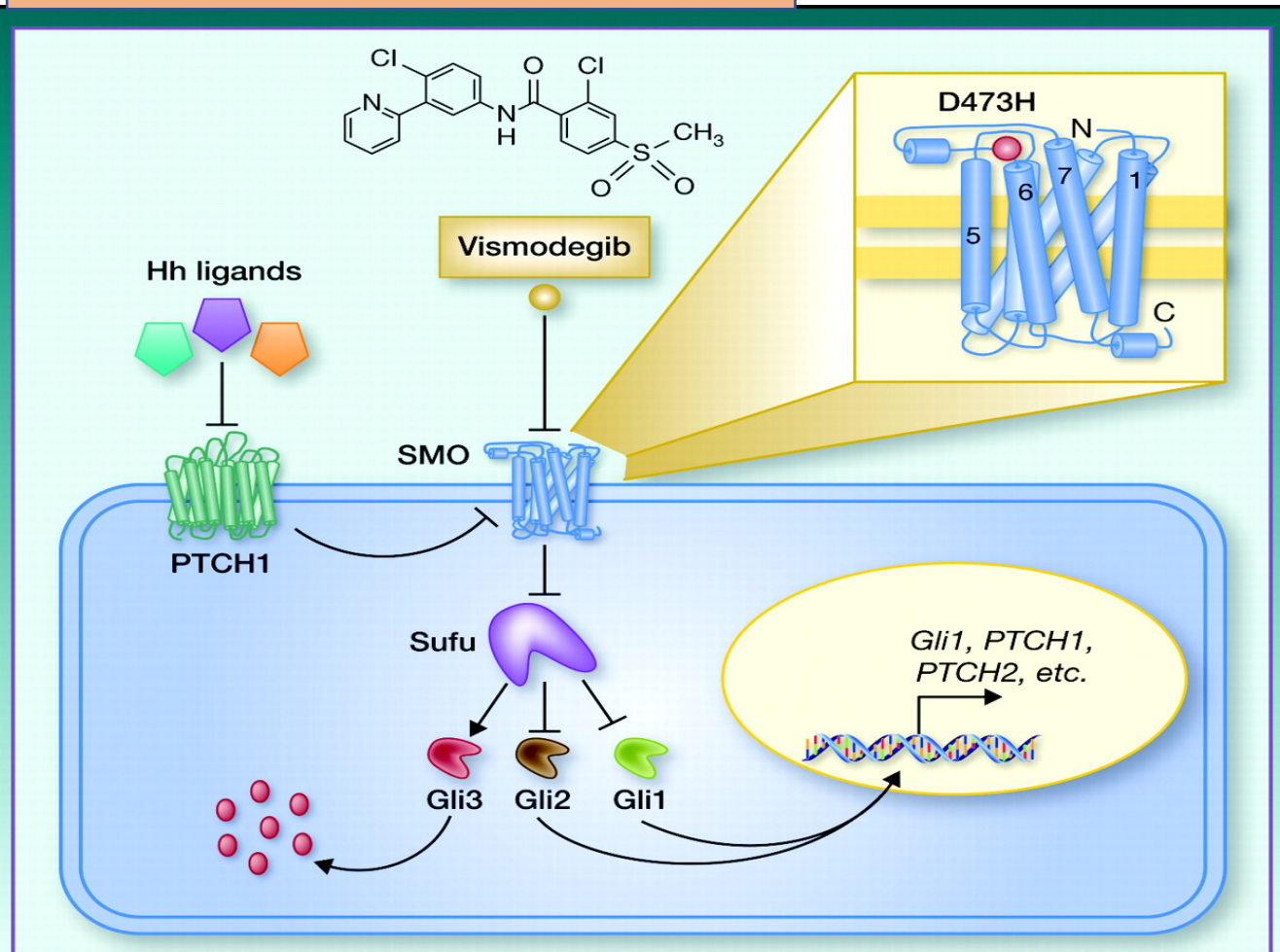
- Quimioterapia y otras terapias

Carcinoma basocelular

- En general, enfermedad de excelente evolución con terapias locales.
- Raramente afectación a otros niveles.
- Papel de la quimioterapia poco estudiado (Carboplatino-Paclitaxel, entre otros).
- Aprobación de terapias dianas recientemente

Carcinoma basocelular

VIA HEDGEHOG



© 2012 American Association for Cancer Research

VISMODEGIB

SONIDEGIB

VISMODEGIB

150 mg al día vía oral
STEVIE trial
68% tasas de respuesta

Efectos secundarios:

- Espasmos musculares
- Disgeusia
- Pérdida de peso
- Alopecia
- Astenia

SONIDEGIB

200 mg al día vía oral
52 % tasas de respuesta

Efectos secundarios:

- Espasmos musculares
- Disgeusia
- Náuseas
- Alopecia
- Astenia
- Elevación CK

Carcinoma epidermoide

- Más agresivo que el carcinoma basocelular, y con más tendencia a la recidiva tras terapias locales.
- Puede metastatizar a diferentes localizaciones (pulmón, hígado, hueso).
- Se han estudiado diferentes opciones de tratamiento con quimioterapia en monoterapia, combinación así como terapias diana.

Quimioterapia

ANTI EGFR

**CETUXIMAB
PANITUMUMAB
GEFITINIB
ERLOTINIB**

**OPCIÓN MÁS ESTUDIADA:
PLATINO + CETUXIMAB**

30% tasa de respuesta

Efectos secundarios:

- Rash acneiforme
- Hipomagnesemia
- Alteraciones mucosas
- Reacción infusional
- Astenia

Otras terapias: anti PD-1

CEMIPILIMAB

DESARROLLO:

- Fase I: 26 pacientes
- Fase II: 59 pacientes
- Tasa de respuestas:
50%

EFFECTOS SECUNDARIOS:

- Astenia
- Rash
- Diarrea
- Hipotiroidismo

Melanoma. Epidemiología

Epidemiología

- A nivel global, el melanoma representa aproximadamente el 1,5% de todos los tumores en ambos sexos.
- **Incremento de los casos de melanoma: mayor exposición al sol** y por la utilización de **métodos artificiales de bronceado**
- Se diagnostican unos 160.000 casos al año en todo el mundo.
- Más frecuente en: personas blancas, Australia, Sudáfrica, Nueva Zelanda.

Epidemiología

- **En España**, cada año se diagnostican aproximadamente 3.200 nuevos casos de melanoma, la mayoría entre los 40 y los 70 años.
- El melanoma sigue siendo uno de los tumores con mejor pronóstico si se diagnostica precozmente. La gran mayoría se curarán tras la cirugía y la supervivencia a los 5 años, cuando el melanoma no se ha diseminado a los ganglios linfáticos cercanos o a otras partes del cuerpo, es del 98%.
- A pesar del aumento de los casos, la mortalidad permanece estable, debido fundamentalmente a la mejor prevención, diagnóstico y tratamiento.

INCIDENCIA TUMORES EN ESPAÑA 2017



Melanoma. Diagnóstico.

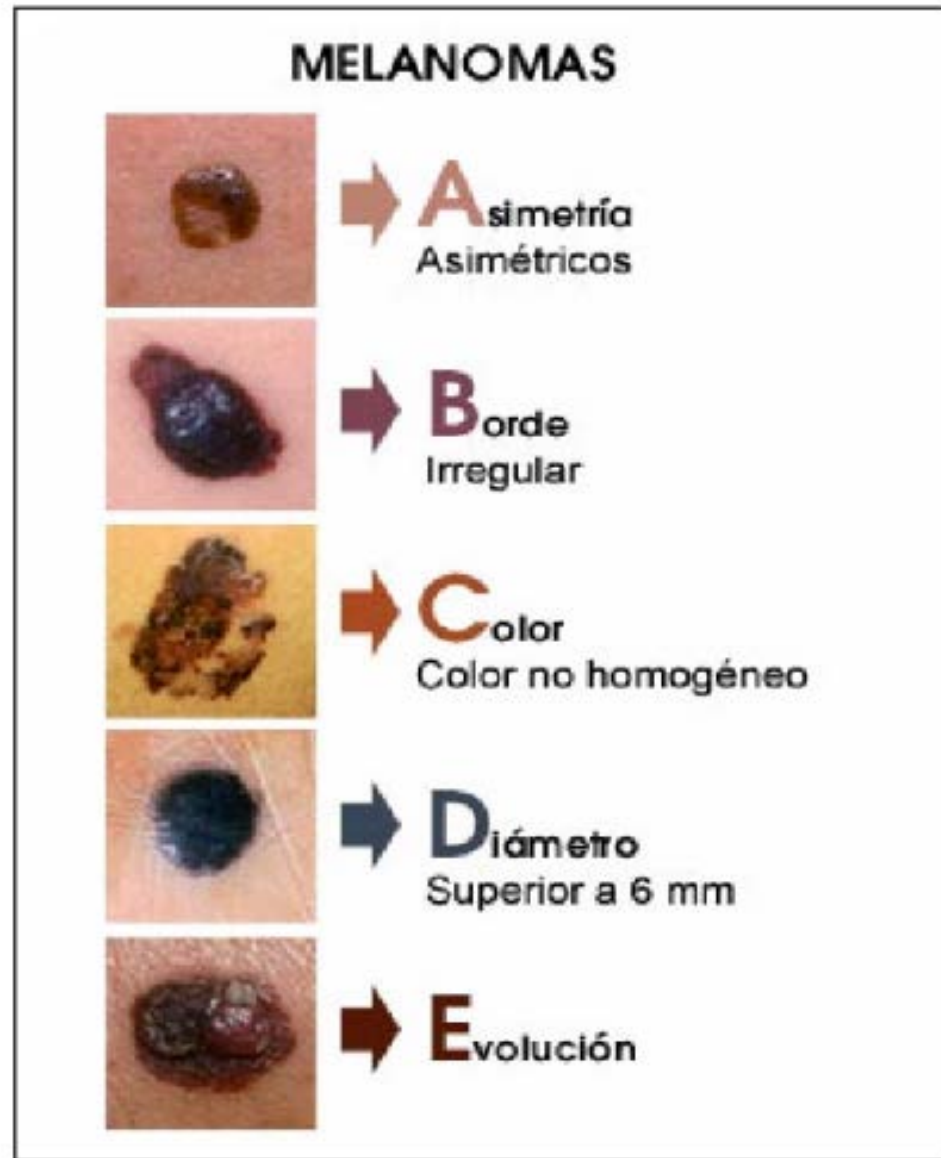


Figura 2: Regla ABCDE para el diagnóstico de melanoma. Tomado de www.elmundo.es.

- Se basa en las características clínicas resumidas bajo el acrónimo ABCD
- En casos avanzados pueden aparecer síntomas locales como prurito o hemorragia

Pruebas:

- Exploración clínica.
- Dermatoscopia. Microscopia confocal
- Biopsia
- Analítica con LDH

Estudio de extensión

- TAC toraco-abdomino-pélvico: a partir de estadios II
- RM cerebral: estadios IIIC y más
- PET-TAC: mismas indicaciones que TAC toraco-abdomino-pélvico

Estadificación

T



Profundidad (Breslow). Presencia o no de ulceración

N



Afectación ganglionar

M



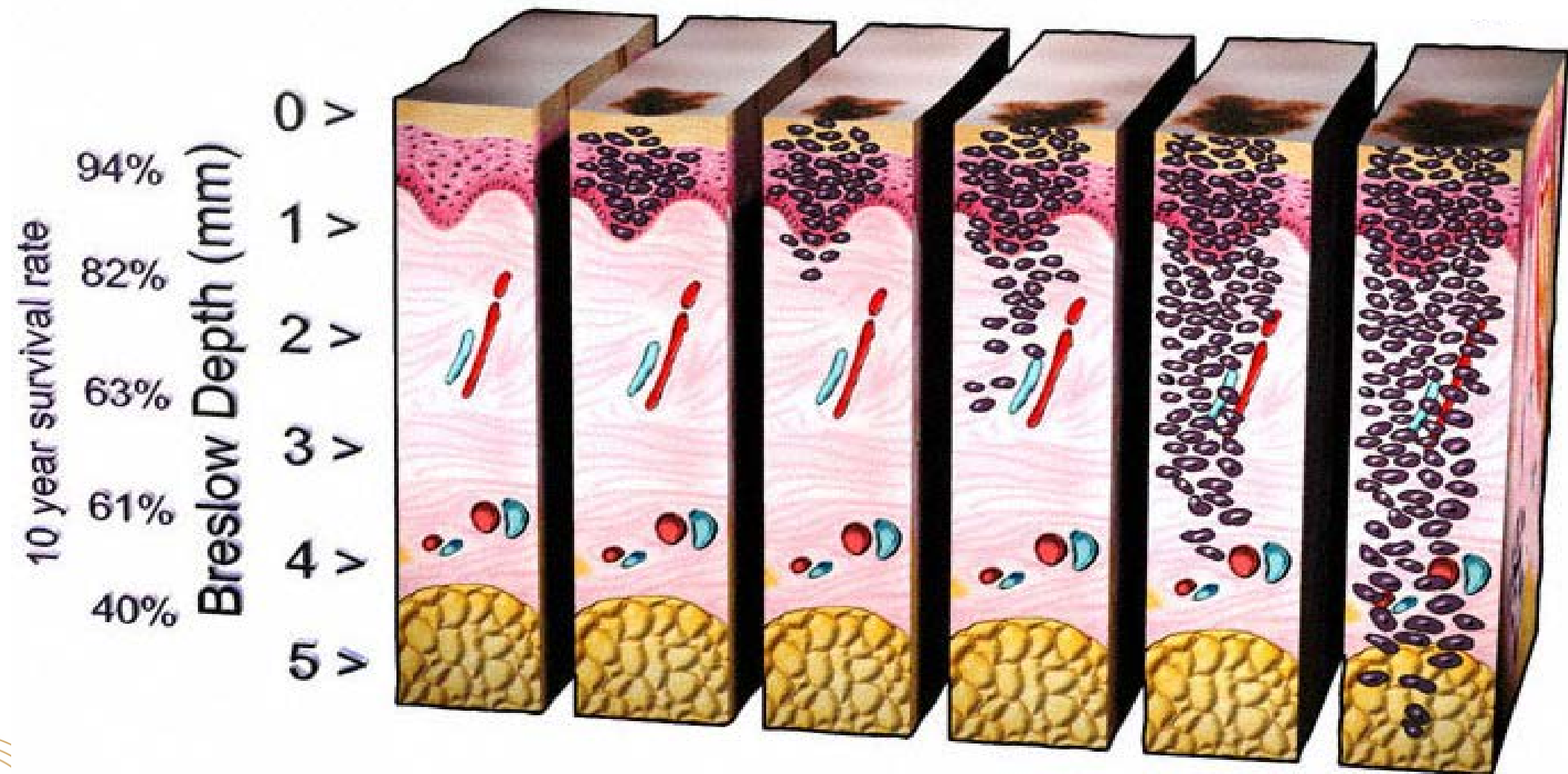
Presencia de metástasis (pulmón, hígado, SNC)

**FACTOR
PRONÓSTICO
MUY
IMPORTANTE**

T

ESTADIO	PROFUNDIDAD (mm)	DEFINICIÓN
T1 T1a T1b	< 1	a. <0.8 mm y no ulceración b. <0.8 con ulceración o 0.8 – 1 con o sin ulceración
T2 T2a T2b	1.01 – 2	a. No ulceración b. Ulceración
T3 T3a T3b	2.01 – 4.00	a. No ulceración b. Ulceración
T4 T4a T4b	>4	a. No ulceración b. Ulceración

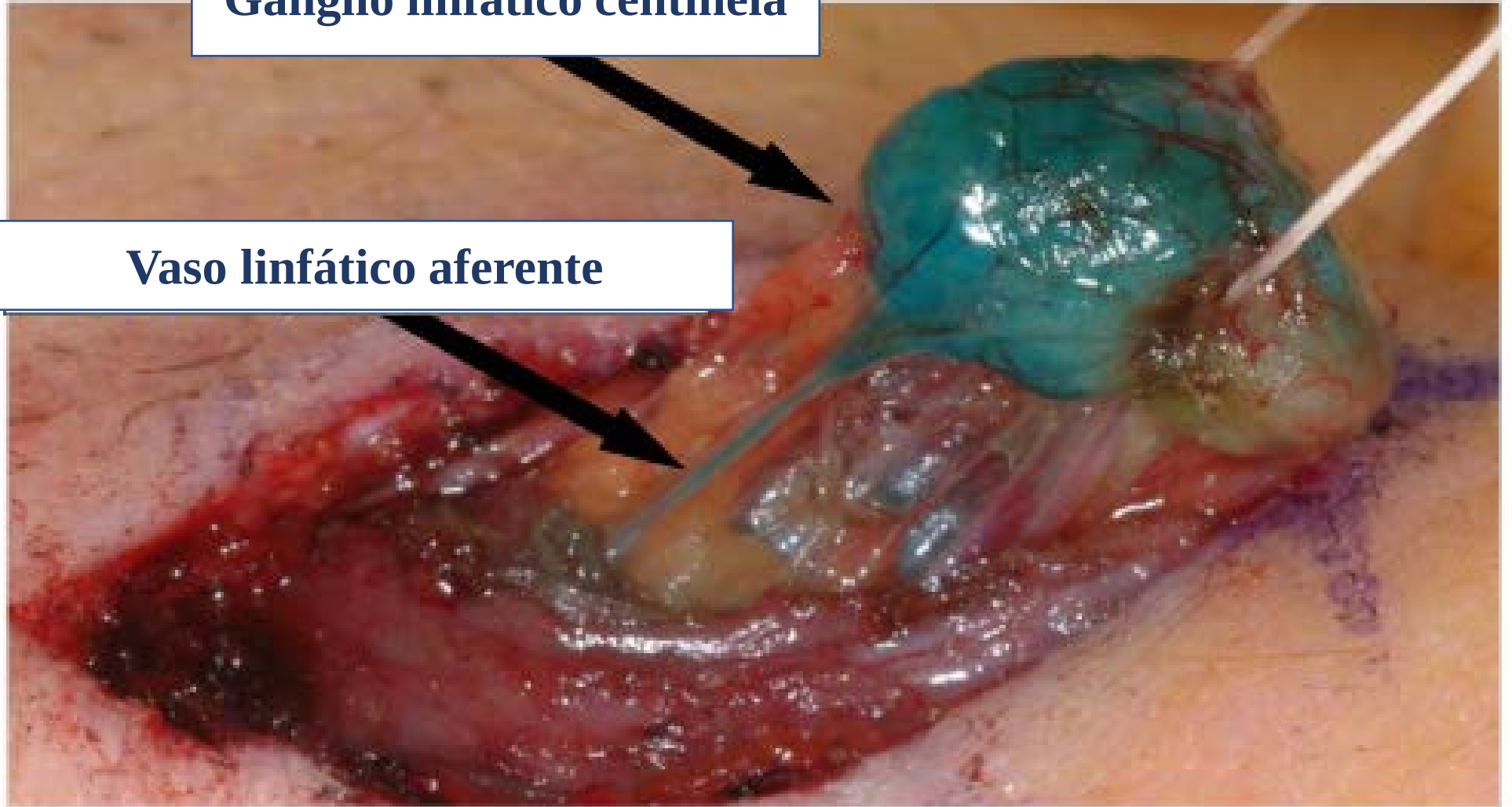
Breslow: profundidad de afectación

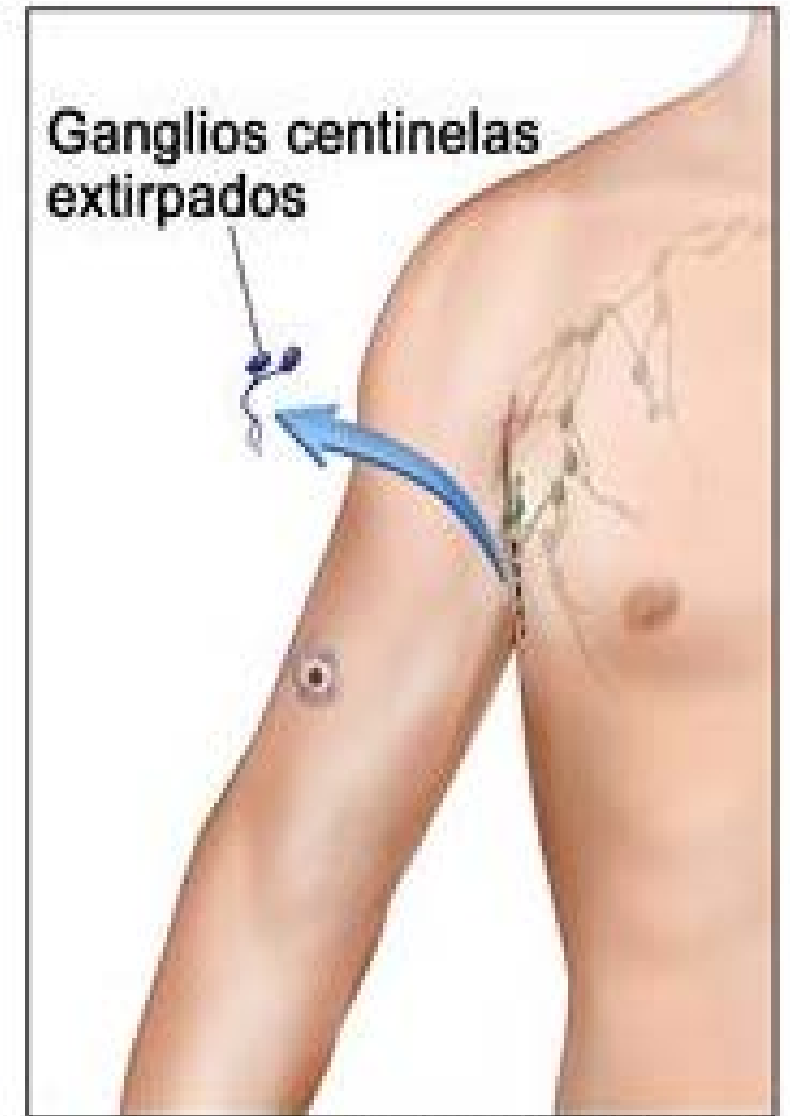
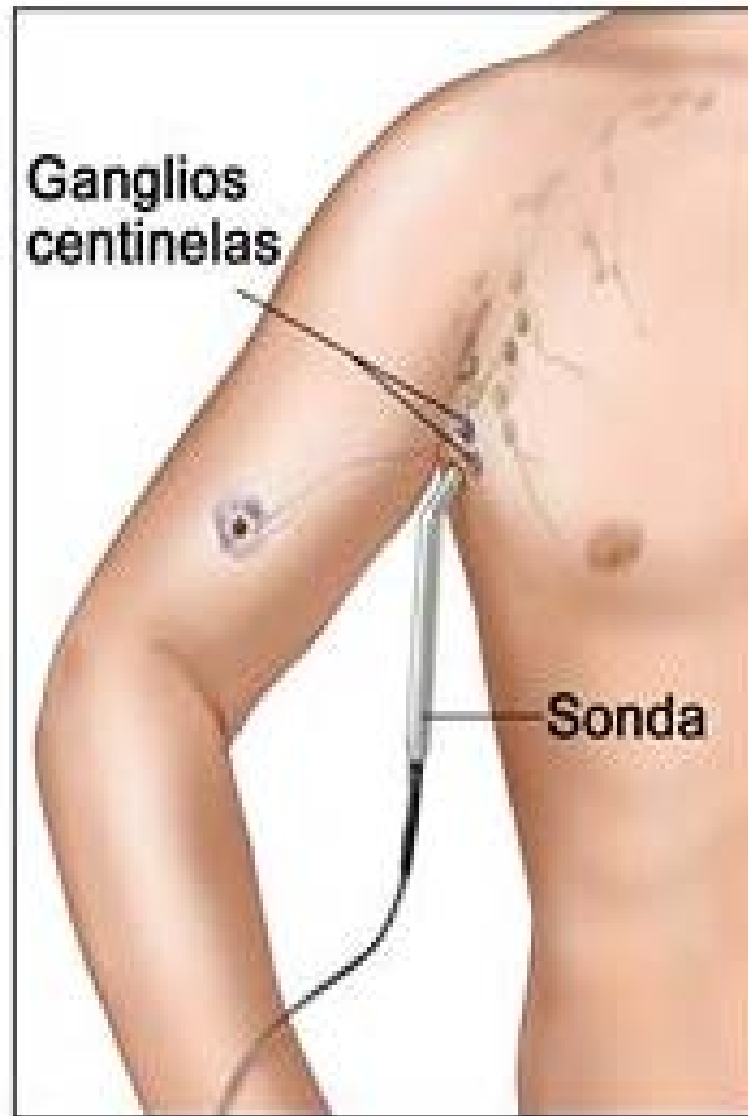


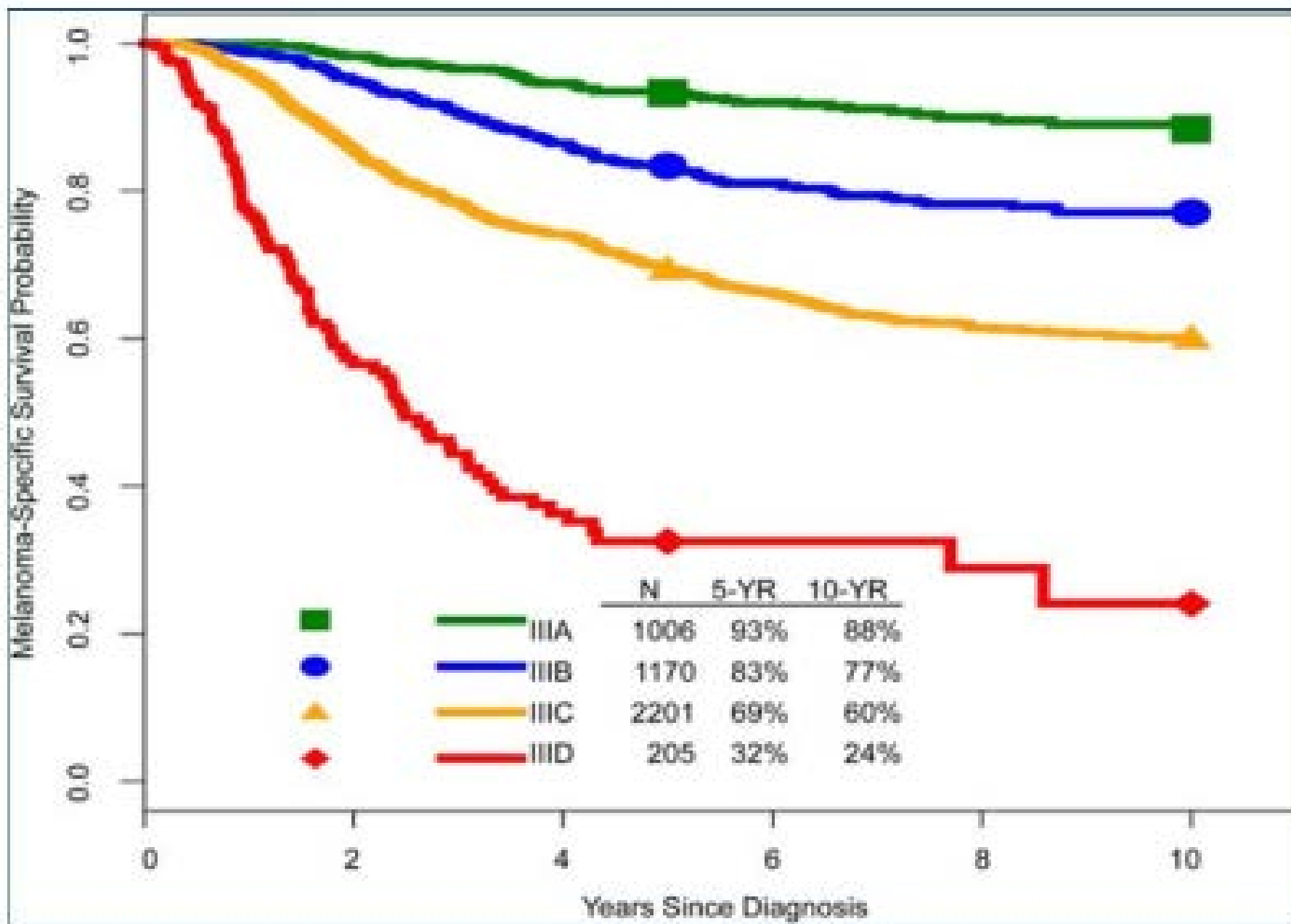
BSGC (biopsia selectiva ganglio centinela): estudio de la afectación ganglionar

Ganglio linfático centinela

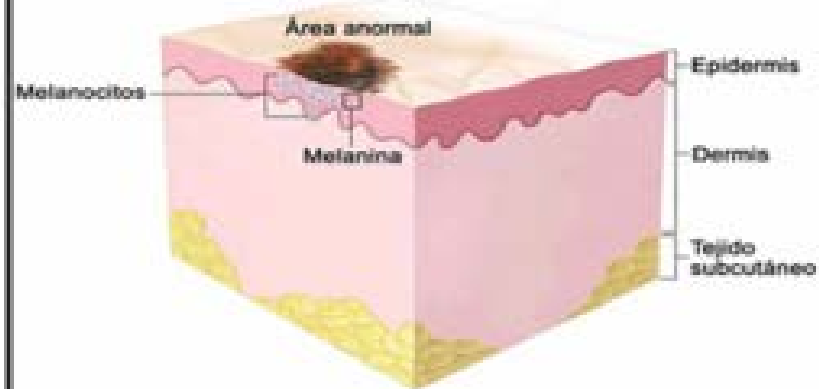
Vaso linfático aferente



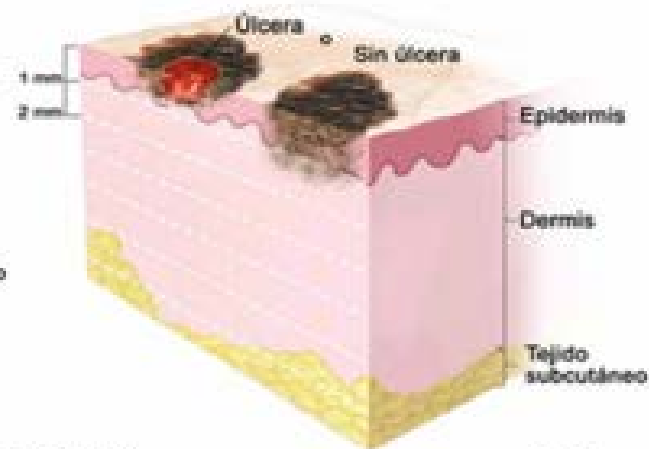




Melanoma en estadio 0



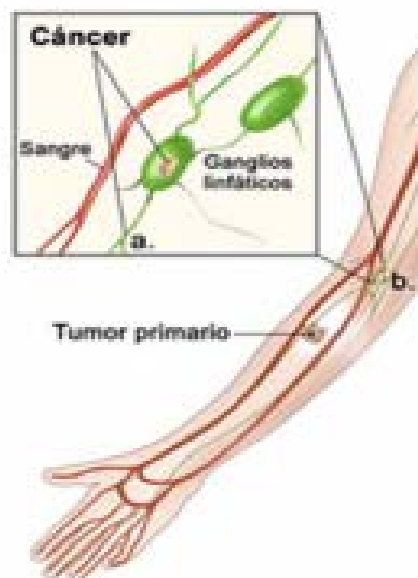
Melanoma en estadio IB



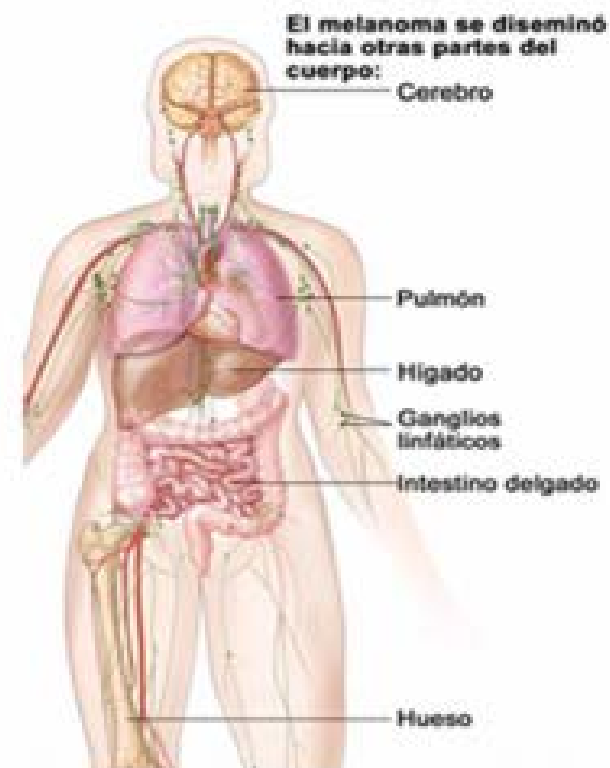
Melanoma en estadio IIB



Melanoma en estadio III



Melanoma en estadio IV



Manejo

Melanoma in situ



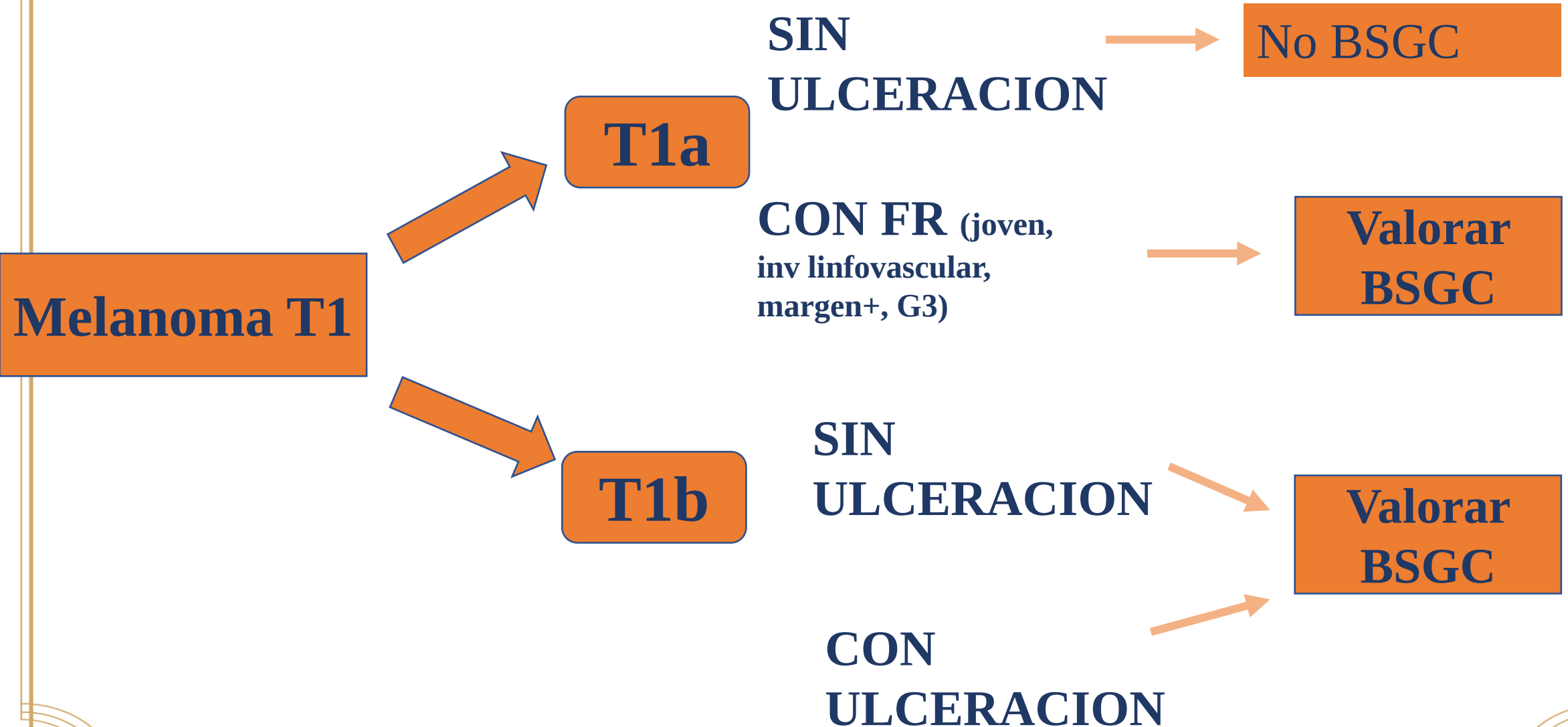
Escisión con
margen de 0,5 cm

**Melanoma Breslow
< 1mm ***



Escisión con
margen de 1 cm

Manejo: situaciones especiales*



Manejo

Melanoma Breslow 1-2 mm



Escisión con
margen de 1-2 cm

Melanoma Breslow 2-4 mm

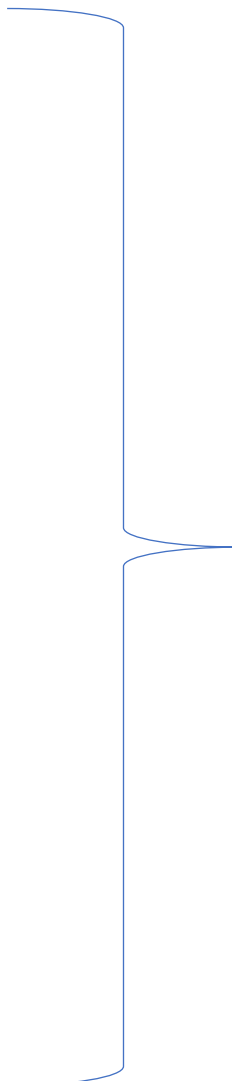


Escisión con
margen de 2 cm

Melanoma Breslow >4 mm

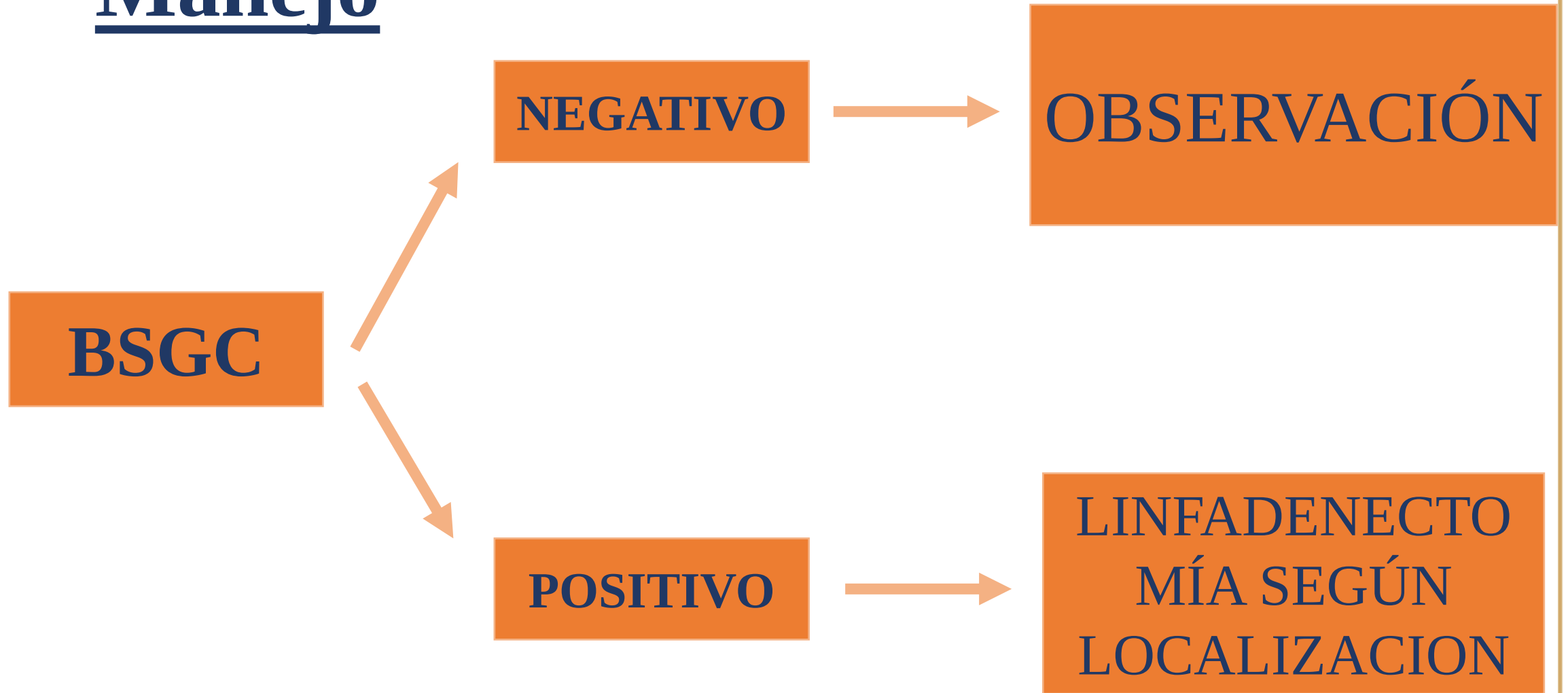


Escisión con
margen de 2 cm



BSGC

Manejo



INFORME DE ANATOMIA PATOLOGICA

Melanoma

Breslow. Presencia o no ulceración

Nº mitosis

Estado márgenes: afectos vs libres

Estado ganglios: nº positivos del total

Mutación BRAF (40-50%)

a) V600E

b) V600K

Tratamiento melanoma

Epidemiología

En melanoma localmente avanzado (estadios III)

- Recaídas en el 50 a 80%
- Tasa de supervivencia a los 5 años de 25-70%

En melanoma irresecable o metastásico:

- Selección de pacientes por perfil molecular (BRAF)
- Aprobación tratamientos eficaces con buen perfil de toxicidad
- Gran cambio en pronóstico de este subgrupo de pacientes

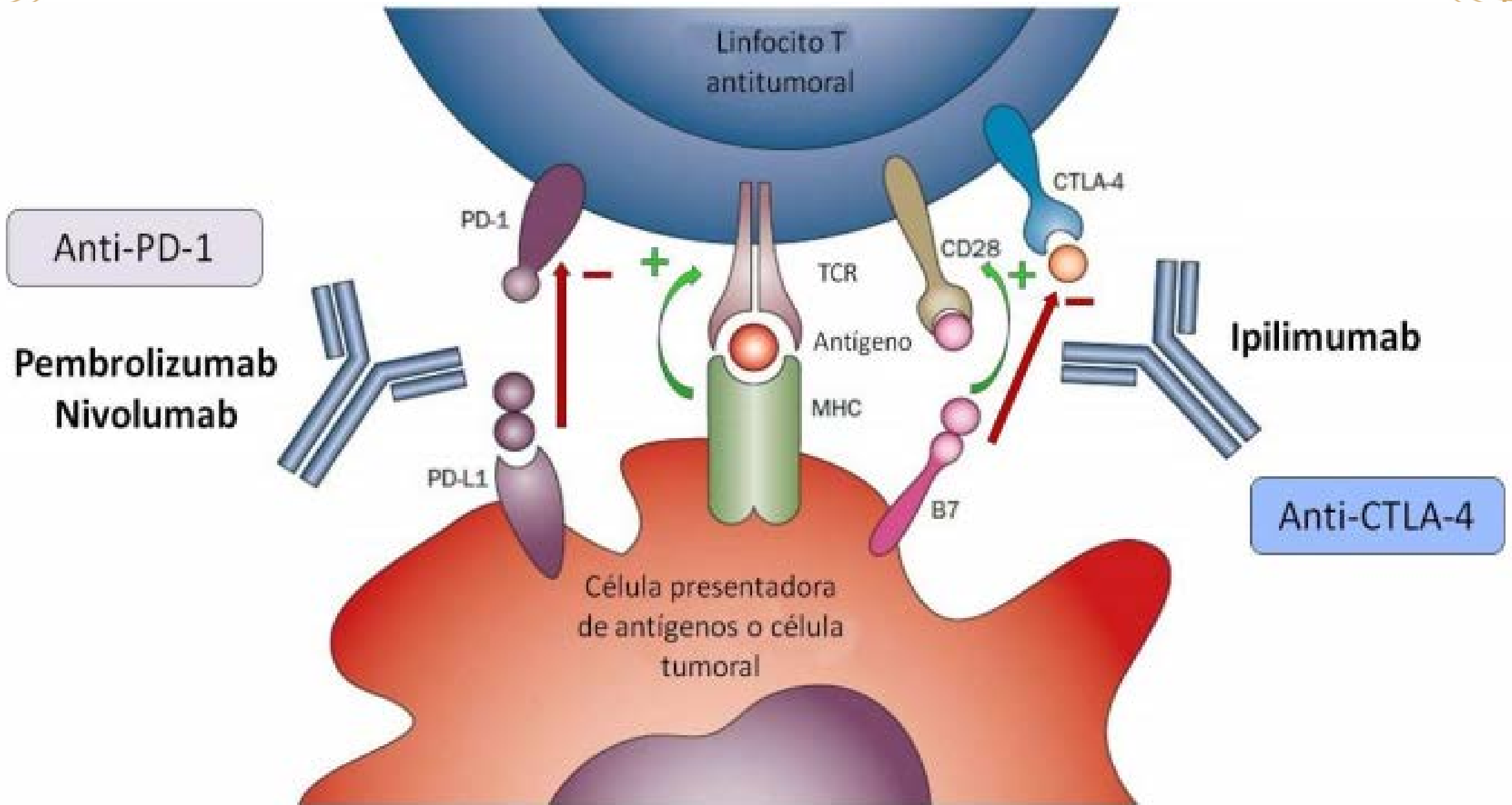
Opciones tratamiento complementario tras cirugía

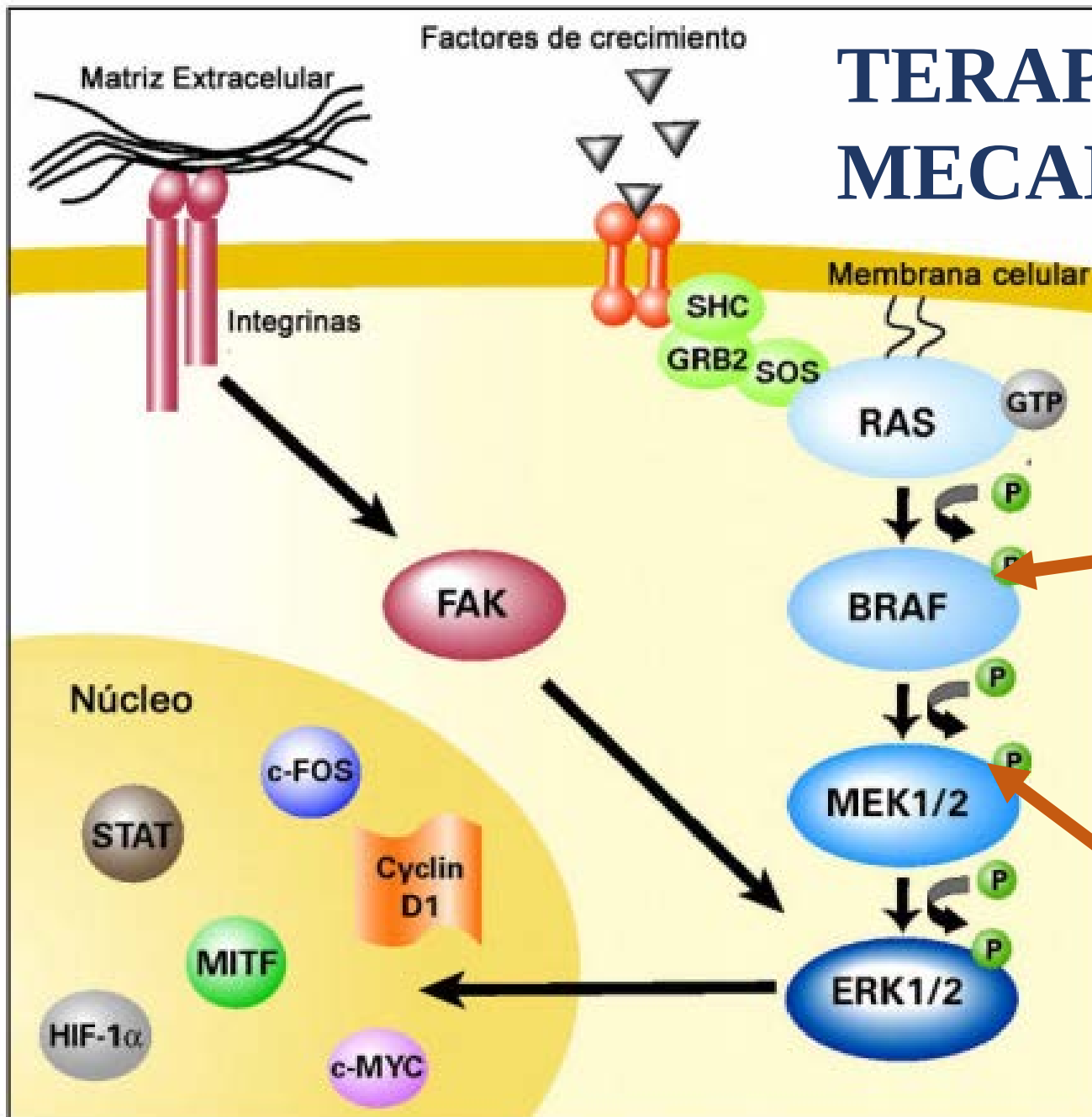
RADIOTERAPIA

- Márgenes afectos y no posible resección completa (p ej mucosas)
- Afectación ganglionar no resecable
- Afectación ganglionar resecada + Factores Riesgo
- Melanoma uveal no resecable

Bases generales. Racional

INMUNOTERAPIA: MECANISMO DE ACCION





TERAPIA DIRIGIDA: MECANISMO DE ACCION

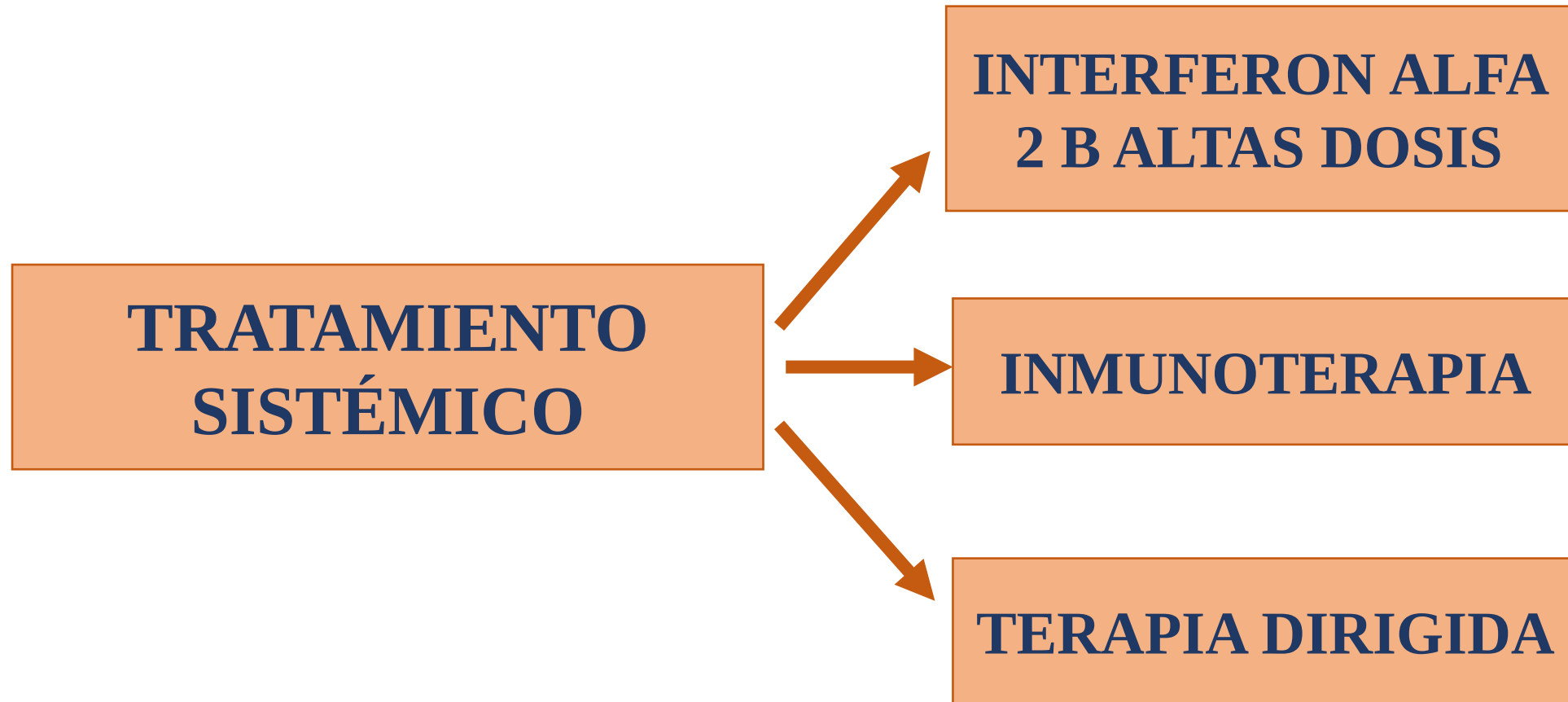
TERAPIA COMBINADA

**INHIBIDORES
BRAF**

**INHIBIDORES
MEK**

Figura 5. La vía de las MAPK.

Opciones tratamiento complementario tras cirugía



Tratamiento adyuvante sistémico

INTERFERON ALFA 2B ALTAS DOSIS (Intron A®)



Fase inducción y posterior fase mantenimiento (1 año).
Varias revisiones y metaanálisis con datos contradictorios. Beneficio limitado.

Indicación: melanoma estadio IIB-IIC (ganglios negativos). Valorar ensayo clínico

INTERFERON ALFA 2B ALTAS DOSIS (Intrón A®)



Esquema tóxico, efectos secundarios:

- Cuadro gripal
- Astenia/hiporexia
- Toxicidad hepática
- Neutropenia/linfopenia
- Depresión

Tratamiento adyuvante sistémico

INMUNOTERAPIA: IPILIMUMAB (Yervoy®)



Administración intravenosa.

Fase inducción (4 dosis) y posterior fase mantenimiento
(3 años).

Beneficio en SG y SLE

Indicación: melanoma estadio IIIA (ganglios positivos)
BRAf negativo

INMUNOTERAPIA: IPILIMUMAB (Yervoy®)



Efectos secundarios importantes (45% grados 3-4):

- Rash
- Colitis
- Hipotiroidismo
- Hipofisitis
- Hepatitis
- Artralgias

Tratamiento adyuvante sistémico

INMUNOTERAPIA: NIVOLUMAB (Opdivo®)



Administrado intravenoso. Tratamiento de 1 año
bisemanal o mensual.

Beneficio en SG y SLE

Indicación: melanoma estadio IIIB-IIIC (ganglios
positivos) BRAF negativo

INMUNOTERAPIA: NIVOLUMAB (Opdivo®)



Efectos secundarios (menos que Ipi):

- Rash
- Astenia
- Diarrea
- Hipotiroidismo
- Hepatitis
- Artralgias

Tratamiento adyuvante sistémico: BRAF mutados

TERAPIA COMBINADA

**INHIBIDORES
BRAF**

+

**INHIBIDORES
MEK**

1 año

DABRAFENIB: 150 mg /12 horas (Tafinlar®) **TRAMETINIB: 2 mg / día (Mekinist®)**

- 40% de estadios IIIC
- Importante beneficio en supervivencia libre de recaída local o a distancia. Aumento de supervivencia global

TERAPIA COMBINADA

**INHIBIDORES
BRAF**

+

1 año

**INHIBIDORES
MEK**

**Efectos secundarios (40%
G3-4, de intensidad leve,
bien tolerado):**

- Astenia
- Náuseas
- Fiebre
- Diarrea

- Artralgias
- Cutáneos: hiperqueratosis, papilomas, erupción, alopecia...
- Vigilar: uveítis, fallo cardíaco...

Tratamientos locales

OPCIONES



**Melanoma estadio
III irresecable**

- Inyección intralesional:
 - 1) T-VEC (virus oncolítico)
 - 2) BCG, IFN o IL-2
- Imiquimod tópico (también adyuvante)
- Perfusión de miembros con melfalán

T-VEC: Talimogene laherparepvec es un virus oncolítico

Virus herpes simple tipo 1 (VHS-1) atenuado
recombinante.

Inserción de GM-CSF humano en el lugar de
ICP34.5 causa la producción y liberación de
GM-CSF humano que puede facilitar una
respuesta inmune dirigida contra las células
tumORAles



T-VEC

Inyecciones intralesionales

CONTRAINDICADO: si afectación ósea, cerebral,
>3 viscerales o >3 cm

Tasa de respuesta 24%, respuestas duraderas, sobre todo en estadios IIIB y IIIC

Buena tolerancia (36% efectos grado 3-4)

Melanoma localmente avanzado
irreseccable/metastásico

**INMUNOTERAPIA
(BRAF mutado o no)**

NIVOLUMAB*

PEMBROLIZUMAB

IPIILIMUMAB

**TERAPIAS DIRIGIDAS
(BRAF mutado)**

**DABRAFENIB +
TRAMETINIB**

**VEMURAFENIB +
COBIMETINIB**

**ENCORAFENIB +
BINIMETINIB**

INMUNOTERAPIA
(BRAF mutado o no)

NIVOLUMAB*
(comb)

PEMBROLIZUMAB

IPIILIMUMAB

Fármacos con excelente
tolerancia.

Administrados intravenoso.

Cada 3-4 semanas.

Los estudios han demostrado
importante tasas de control de
enfermedad y mejoría de la
supervivencia global.

Han supuesto un cambio en la
evolución de esta enfermedad.

TERAPIAS DIRIGIDAS (BRAF mutado)

**DABRAFENIB +
TRAMETINIB**

**VEMURAFENIB +
COBIMETINIB**

**ENCORAFENIB +
BINIMETINIB**

Fármacos con excelente
tolerancia.

Administrados oral, de forma
continua

Los estudios han demostrado
importante tasas de control de
enfermedad y mejoría de la
supervivencia global.

**Gran cambio en la evolución de
esta enfermedad.**

La educación del paciente para el manejo de los efectos secundarios

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

Es importante educar a los pacientes en:

- 1) Comunicar de forma inmediata cualquier efecto adverso inmuno-relacionado
- 2) No autotratarse y consultar inmediatamente cualquier sintomatología con el medico

**INHIBIDORES
BRAF**

+

**INHIBIDORES
MEK**

DABRAFENIB

ENCORAFENIB

VEMURAFENIB

+

TRAMETINIB

BINIMETINIB

COBIMETINIB

En pacientes en tratamiento con inhibidores BRAF y MEK, se recomienda seguimiento estrecho por Dermatología :

Tumores cutáneos: Papiloma, Carcinoma cutáneo de células escamosas, Queratosis seborreica, Acrocordón, Carcinoma de células basales..

Otras toxicidades cutáneas:

- Hiperqueratosis
- Alopecia
- Erupción cutánea, Eritema, Queratosis actínica
- Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar
- Piel seca, Prurito
- Reacción de fotosensibilidad
- Paniculitis

Manejo de la toxicidad inmunoterapia

Leve

**Leve persistente ó
moderado**

**Deterioro clínico
Síntomas graves
Moderada
persistente**

Tratamiento sintomático

**Corticoide oral 1 mg/kg
Omitir siguiente dosis**

**Corticoide intravenoso dosis altas 2
mg/kg con reducción en un mes si mejoría
Inmunosupresor si no respuesta en 7 días
Finalizar tratamiento**

Ensayos clínico pendientes

**Estrategias de
combinación**

Neoadyuvancia

Nuevas moléculas

Adyuvancia

Estrategias de combinación

T-VEC +
Pembrolizumab

Vemurafenib +
Cobimetinib +
Atezolizumab

Nuevas moléculas

Epacadostat
PDR1

NTRK 214

Spartalizumab (LAG 525)
RO7121661 (anti PD-1)

in much as
giving!



13º

CONGRESO DE
PACIENTES
CON **CÁNCER**

Las grandes historias comienzan aquí..

gépac
PACIENTES/
CÁNCER

f Tengocancer @GEPAC_ You Tube GEPAC