

23 de mayo, Día Mundial del Melanoma

El melanoma es uno de los tumores malignos cuya incidencia sigue aumentando en los últimos años

- La incidencia mundial de melanoma se ha incrementado hasta en 20 veces en los últimos 20 años. La última cifra registrada de incidencia de melanoma en España en 2015 asciende a 4.890 casos.
- Los Avances en el tratamiento del Melanoma han logrado aumentar hasta un 92% la supervivencia a 5 años en sus fases localizadas, así como aumentar muy significativamente la supervivencia en sus fases avanzadas.
- Desde SEOM insistimos en la importancia de la prevención y el diagnóstico precoz. La detección del melanoma en fases iniciales de desarrollo supone un cambio crucial en el pronóstico de la enfermedad.

Madrid, 10 de mayo de 2017 - SEOM inició en febrero de 2013 una campaña de comunicación bajo el lema: EN ONCOLOGÍA, CADA AVANCE SE ESCRIBE CON MAYÚSCULAS. Mensualmente la Sociedad emite notas de prensa con la evolución y los avances que han supuesto los principales tumores. Para el mes de mayo, con motivo del Día Mundial del Melanoma que se celebra el 23 de mayo, destacamos a continuación los avances más importantes en **Melanoma**.

El **melanoma** es uno de los tumores malignos cuya incidencia ha aumentado más rápidamente en los últimos años. En 2015 se diagnosticaron 2.577 casos en varones y 2.313 en mujeres con lo que la última cifra registrada de incidencia de melanoma asciende a 4.890 casos.

Su prevalencia en nuestro país (datos de 2012) se cifró en aproximadamente 120 casos/100.000 habitantes a los 5 años del diagnóstico, convirtiéndose así en el 7º tumor más prevalente en población general. No obstante hay que tener en cuenta que estos datos infraestiman la situación real de la patología dado que muchos casos de buen pronóstico no se incluye en los registros académicos oficiales. Es además una de las principales causas de años perdidos de vida por causa oncológica.

La **supervivencia a 5 años** desde el diagnóstico ha mejorado de forma muy significativa en las últimas décadas, superando el 90% de los pacientes diagnosticados en estadios tempranos de la enfermedad. También el pronóstico en fases avanzadas de diseminación ha cambiado por completo. Esta ganancia en supervivencia se debe a múltiples factores:

En la enfermedad localizada:

- Concienciación de la población del riesgo de la exposición solar y el empleo de factores protectores solares
- Campañas de divulgación informando de que las lesiones cutáneas sospechosas requieren valoración por un dermatólogo
- Avances en técnicas diagnósticas y quirúrgicas
- Abordaje multidisciplinar
- Avances en el tratamiento adyuvante. El tratamiento preventivo para disminuir el riesgo de recidiva tras una cirugía inicial era hasta ahora una asignatura pendiente en el ámbito del melanoma.

En la década de los '90 sólo el **Interferón alfa** a dosis altas y en cursos prolongados de tratamiento había demostrado cierto beneficio a costa de una toxicidad muy elevada, lo que le convirtió en un tratamiento controvertido y a discutir pormenorizadamente en cada caso.

En noviembre de 2016 se publicaron los resultados del tratamiento con ipilimumab, un nuevo agente inmunoterápico capaz de potenciar la activación de nuestro sistema inmune frente al tumor, constatándose un aumento significativo tanto de la supervivencia libre de enfermedad como de la supervivencia global de los pacientes. De nuevo se trata de un tratamiento de hasta 3 años de duración que supone un riesgo de toxicidad no desdeñable para pacientes potencialmente curados; lo que probablemente va a retrasar su llegada a la práctica clínica.

Realmente a día de hoy es fundamental la detección precoz, ya que es la única posibilidad real de curación definitiva de esta enfermedad.

En la enfermedad avanzada:

- El conocimiento molecular de alteraciones genéticas que conducen a cambios en las vías de señalización intracelulares
- El desarrollo de fármacos anti-diana
- La potenciación de nuestro sistema inmune como una estrategia terapéutica eficaz: la moderna inmunoterapia.

Los nuevos tratamientos oncológicos han hecho posible el aumento de la supervivencia de esta patología. El **vemurafenib** es un inhibidor selectivo de la quinasa BRAF, en presentación oral, aprobado por la FDA (Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos) en 2011 y por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para pacientes con melanoma irresecable o metastásico, positivos para la mutación V600E en BRAF. El **dabrafenib** es otro inhibidor selectivo de BRAF, en presentación oral, aprobado por la FDA en 2013 y por la Agencia Europea (EMA) para pacientes con melanoma irresecable o metastásico positivos para la mutación V600E en BRAF. Estos dos fármacos no se recomiendan para el tratamiento de los melanomas sin alteraciones genéticas en BRAF.

Tanto de vemurafenib como de dabrafenib sabemos hoy que, cuando se combinan con inhibidores de MEK (cobimetinib con vemurafenib, y trametinib con dabrafenib respectivamente), logran obtener una mayor supervivencia en pacientes con

melanoma BRAF mutado que cuando se usan en monoterapia. Ambas combinaciones están aprobadas por la FDA y por la EMA y forman parte de la terapia de elección en primera línea en melanoma metastásico BRAF mutado.

En noviembre de 2016 se comunicaron datos de una nueva combinación de agentes inhibidores de BRAF y MEK respectivamente: **Encorafenib** junto con **Binimetinib**. Confirmándose una vez más el beneficio en supervivencia de las combinaciones frente a los inhibidores de BRAF en monoterapia y el importante papel de esta estrategia de tratamiento en el caso de melanomas con mutación en BRAF.

Finalmente en abril de 2017, se publicaron los datos de eficacia de Binimetinib en pacientes con melanomas que presentan mutaciones en otro gen denominado NRAS. Este subgrupo de pacientes, hasta ahora huérfanos de tratamientos específicos, incorpora este agente, superior a la quimioterapia clásica en cuanto a supervivencia libre de progresión, como parte de sus opciones de tratamiento de última generación.

El **ipilimumab** fue la primera inmunoterapia en demostrar beneficio clínico al prolongar la supervivencia global en varios ensayos aleatorizados, logrando la aprobación por parte de la FDA en el año 2011. Dos ensayos aleatorizados, prospectivos e internacionales, ambos con pacientes tratados previamente y con pacientes que no habían recibido tratamiento, respaldaron la administración de ipilimumab.

En los últimos años hemos asistido a un mejor conocimiento de otras vías moleculares que regulan la activación de los linfocitos T. Se trata de los receptores PD-1 y sus proteínas activadoras (también llamadas ligandos). De este desarrollo ya sabemos que existen dos anticuerpos frente a PD-1, que producen una activación linfocitaria capaz de luchar de forma eficaz contra el melanoma: **pembrolizumab y nivolumab**. Ambos fármacos, de administración intravenosa, han demostrado ser eficaces en pacientes que no han respondido a ipilimumab (y en el caso de melanoma con mutación en BRAF, tras recibir también un inhibidor de BRAF).

No obstante, recientemente, han demostrado ser también superiores a ipilimumab en pacientes que no han recibido tratamiento previo alguno, independientemente del estado de la mutación en BRAF. Por tanto, en pacientes candidatos a inmunoterapia, hoy en día son la terapia de elección en primera línea de tratamiento en melanoma BRAF nativo y forman parte de la terapia de elección en primera línea en melanoma metastásico BRAF mutado.

Tanto la FDA como la EMA, aprobaron la combinación de ipilimumab y nivolumab en el tratamiento del melanoma metastásico en primera línea, independientemente del estado de mutación de BRAF, debido a que esta combinación era superior en supervivencia libre de progresión (es decir, mantiene bajo control de forma más prolongada la enfermedad) y tasa de respuestas a sendos fármacos en monoterapia y por separado. Este beneficio en supervivencia libre de progresión se ha visto consolidado por un aumento significativo de supervivencia global de los pacientes;

llegándose a alcanzar hasta un 64% de los pacientes tratados con la combinación vivos a los 2 años.

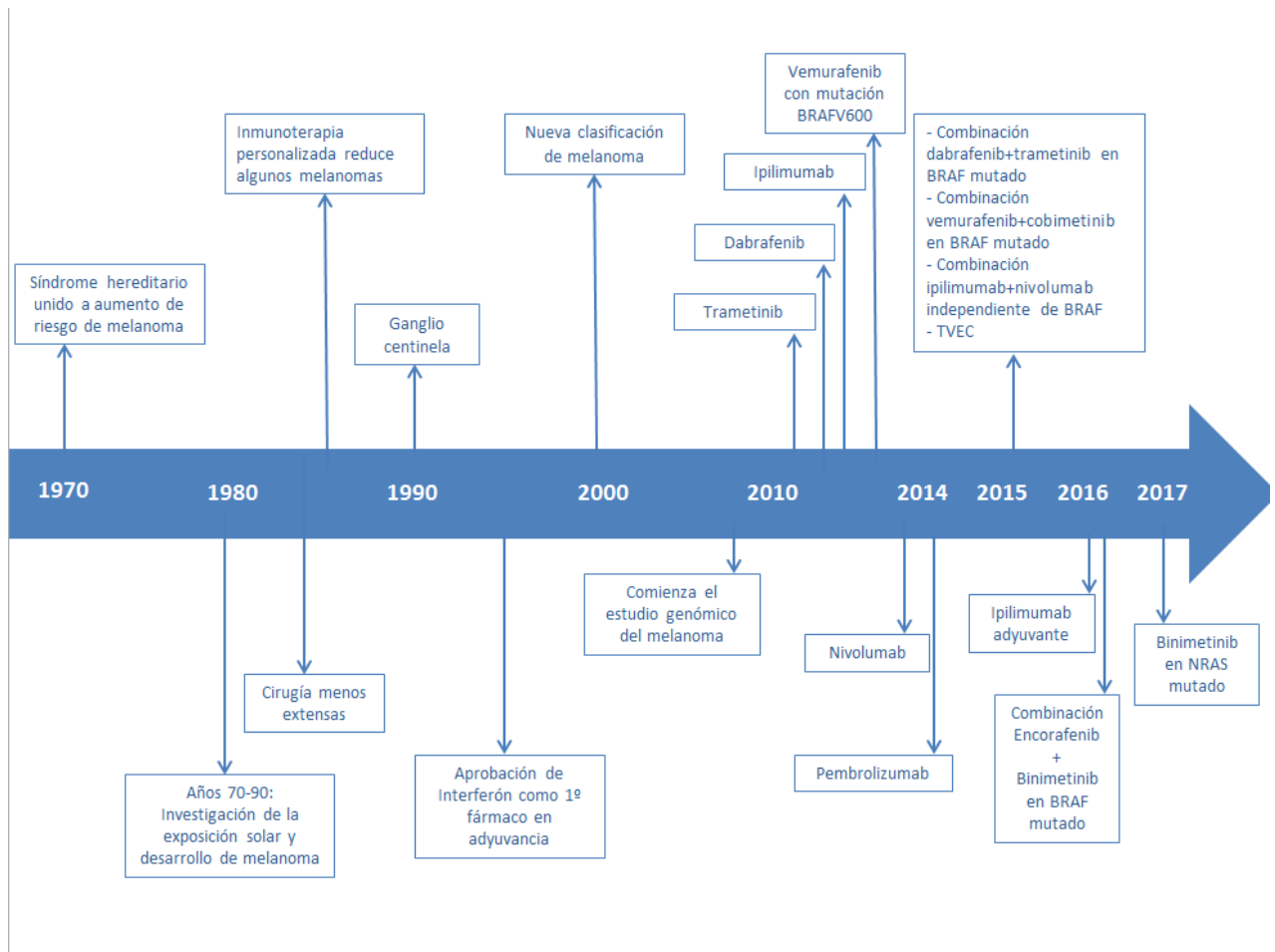
Esta mayor eficacia viene acompañada de una mayor toxicidad, que si bien es manejable, hace que el tratamiento deba ser administrado en centros y por profesionales con experiencia en el manejo de efectos adversos relacionados con la autoinmunidad.

Tanto la FDA, como la EMA, han dado el visto bueno al uso de **T-VEC**, un virus oncolítico vivo y modificado genéticamente, que se administra directamente en el tumor, y que ha demostrado que puede hacer desaparecer las lesiones del melanoma en aquellos casos que, a pesar de estar localizado en la piel o ganglios, no pueda ser tratado con cirugía. Además este agente antitumoral consigue un efecto a distancia más allá del lugar de su inyección mediante la activación del sistema inmune. Si bien este tratamiento puede tener cabida para pacientes muy seleccionados, su potencial en la combinación con los tratamientos sistémicos arriba indicados está siendo estudiado en múltiples ensayos clínicos.

Todos estos fármacos han podido ver la luz gracias a la realización de ensayos clínicos en múltiples centros del mundo, y a la generosa participación de los pacientes en ellos. En estos avances, ha habido una participación muy significativa de centros españoles. Seguimos creyendo que la mejor opción, en la medida de lo posible, es la participación en ensayos clínicos que sigan intentando mejorar la seguridad y eficacia de estos tratamientos. Pero, por encima de todo, es necesario que aquellos progresos que muestren beneficios significativos se incorporen de manera equitativa para todos los pacientes, y que el acceso al mejor tratamiento para su enfermedad sea universal.

Como ya hemos visto, los pequeños avances, tomados de forma conjunta sí son relevantes. De aquí nuestro lema desde la SEOM: *En Oncología, cada avance se escribe con mayúsculas*. Estos pequeños avances, considerados cada uno de ellos de manera aislada, podrían haber sido considerados de escasa relevancia, pero acumulados entre sí han llevado a cambiar en muchos casos de una manera notable el pronóstico y la calidad de vida de muchos pacientes.

LOS AVANCES EN EL MELANOMA



Twitter: [@_SEOM](https://twitter.com/_SEOM)

Para ampliar información y gestión de entrevistas:

Departamento de Comunicación de SEOM:

Mayte Brea y Ana Navarro:

Tel: 91 577 52 81

Email: gabinetecomunicacion@seom.org | prensa@seom.org