



REPÚBLICA DEL PERÚ



RESOLUCION JEFATURAL

Lima, 29 de SEPTIEMBRE del 2020

VISTO:

El Informe N° 300-2020-DICON/INEN, de la Dirección de Control del Cáncer, Memorando N° 884-2020-OGPP/INEN, de la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, el Informe N° 133-2020-OO-OGPP/INEN, de la Oficina de Organización, el Memorando N° 1396-2020-DOM-DIMED/INEN, del Departamento de Oncología Médica, el Informe N° 238-2020-DNCC-DICON/INEN, del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos y el Informe N° 704-2020-OAJ/INEN emitido por la Oficina de Asesoría Jurídica, y;

CONSIDERANDO:

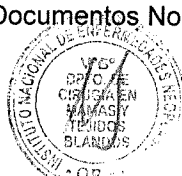
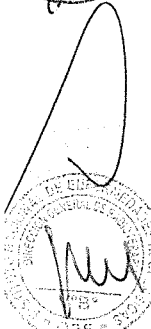
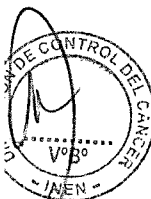
Que, a través de la Ley N° 28748, se creó como Organismo Público Descentralizado al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN, con personería jurídica de derecho público interno, con autonomía económica, financiera, administrativa y normativa, adscrito al Sector Salud, constituyendo Pliego Presupuestal y calificado como Organismo Público Ejecutor en concordancia con la Ley N° 29158, Ley Orgánica del Poder Ejecutivo y el Decreto Supremo N° 034-2008-PCM;

Que, mediante Decreto Supremo N° 001-2007-SA, publicado en el Diario Oficial "El Peruano" con fecha 11 de enero de 2007, se aprobó el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (ROF-INEN), estableciendo la jurisdicción, funciones generales y estructura orgánica del Instituto, así como las funciones inherentes a sus Unidades Orgánicas y Departamentos;

Que, la Resolución Ministerial N° 850-2016-MINSA/INEN, que aprueba el documento denominado "Normas para la Elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud", numeral 6.1.3, la Guía Técnica (...) es el Documento Normativo del Ministerio de Salud, con el que se define por escrito y de manera detallada el desarrollo de determinados procesos, procedimientos y actividades administrativas, asistenciales o sanitarias. En ella se establecen procedimientos, metodologías, instrucciones o indicaciones que permiten al operador seguir un determinado recorrido, orientándolo al cumplimiento del objeto de un proceso y al desarrollo de una buena práctica (...);

Que, mediante Resolución Jefatural N° 276-2019-J/INEN, que aprueba la Directiva Administrativa N° 001-2019-INEN/DICON-DNCC "Lineamientos para la Elaboración de Documentos Normativos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN" tiene como finalidad es establecer los criterios en el proceso de formulación, elaboración, aprobación y actualización de los documentos normativos que se expidan en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, logrando mayores niveles de eficiencia y eficacia en su aplicación cuyo objetivo es de estandarizar la estructura de los documentos normativos que emitan los órganos y/o unidades orgánicas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas;

Que, de manera institucional, debe manifestarse que el proyecto DOCUMENTO TÉCNICO: "DOCUMENTO TÉCNICO: TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO" ha sido elaborado por el Departamento de Oncología Médica, por lo que la Oficina de Organización considera que su contenido cumple con los criterios establecidos en la norma interna y que no colisionan con la estructura orgánica y Funcional del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, encontrándose acorde a los parámetros de elaboración de Documentos Normativos;



Que, Mediante el Memorando N° 884-2020-OGPP/INEN de fecha 26 de agosto de 2020, la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, alcanza el Informe N° 133-2020-OO-OGPP/INEN de fecha 25 de agosto de 2020, mediante el cual la Oficina de Organización, emite opinión técnica favorable al proyecto de documento normativo denominado DOCUMENTO TÉCNICO: "DOCUMENTO TÉCNICO: TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO";

Que, tomando en cuenta el sustento técnico por la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, se aprecia que la Oficina de Organización ha revisado y emite opinión técnica favorable al proyecto denominado DOCUMENTO TÉCNICO: "DOCUMENTO TÉCNICO: TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO", para su correspondiente aprobación;

Que, conforme a lo expuesto, y según se desprende del proyecto denominado DOCUMENTO TÉCNICO: "DOCUMENTO TÉCNICO: TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO", este tiene por finalidad contribuir a reducir la mortalidad y mejora de la calidad de vida de los pacientes con melanoma maligno en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN);

Que, conforme se desprende de los documentos de Vistos, la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, la Oficina de Organización, el Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos y la Oficina de Asesoría Jurídica han efectuado su revisión al proyecto en mención, el mismo que recomiendan su aprobación;

Contando con el visto bueno de la Sub Jefatura Institucional, de la Gerencia General, de la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, de la Oficina de Organización, de la Dirección de Control del Cáncer, del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, de la Dirección de Medicina, del Departamento de Oncología Médica, de la Dirección de Cirugía, del Departamento de Cirugía de Mamas y Tejidos Blandos, de la Dirección de Servicios de Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento, del Departamento de Patología, del Departamento de Radiodiagnóstico, de la Dirección de Radioterapia, del Departamento de Medicina Nuclear, del Departamento de Radioterapia y de la Oficina de Asesoría Jurídica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas;

Con las facultades conferidas en el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN, aprobado mediante Decreto Supremo N° 001-2007-SA, y de conformidad con la Resolución Suprema N° 011-2018-SA;

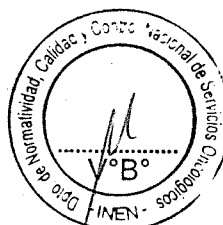
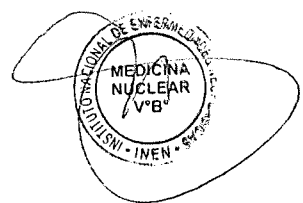
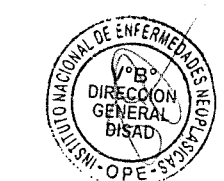
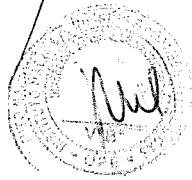
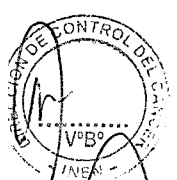
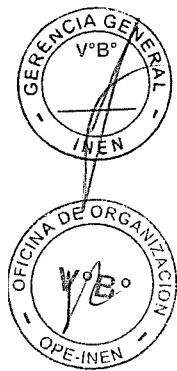
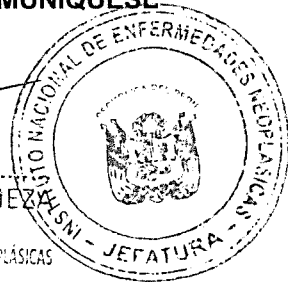
SE RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO. - APROBAR el DOCUMENTO TÉCNICO: "TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO", el mismo que como anexo forma parte integrante de la presente Resolución Jefatural.

ARTÍCULO SEGUNDO. - ENCARGAR a la Oficina de Comunicaciones de la Gerencia General del INEN, la publicación de la presente Resolución en el Portal Web Institucional.

REGÍSTRESE Y COMUNÍQUESE

Dr. EDUARDO PAYET MEZA
Jefe Institucional
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS





PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas

DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO		Código: DT.DNCC.INEN.014	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

DOCUMENTO TÉCNICO

TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

DIRECCIÓN DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

DIRECCIÓN DE CIRUGÍA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA DE MAMAS Y TEJIDOS BLANDOS

DIRECCIÓN DE SERVICIOS DE APOYO AL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO
DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE RADIODIAGNÓSTICO

DIRECCIÓN DE RADIOTERAPIA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA NUCLEAR
DEPARTAMENTO DE RADIOTERAPIA

Lima – Perú
2020

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este N° 2520, Lima 4140. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

DOCUMENTO TÉCNICO

DIRECCIÓN
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Código: DT.DNCC.INEN.014

Implementación: 2020 Versión: V.01

M.C. Mg. Eduardo Payet MezaJefe Institucional
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas**M.C. Gustavo Sarria Bardales**Sub jefe Institucional
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas**M.C. Jorge Dunstan Yataco**Director General
Dirección de Control de Cáncer
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas**Dra. Silvia Neciosup Delgado**Directora General
Dirección de Medicina
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas**M.C. Francisco Berrospi Espinoza**Director General
Dirección de Cirugía
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas**M.C. Sheila Vilchez Santillán**Directora General
Dirección de Servicios de Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas**M.C. Juan Marquina Díaz**Director General
Dirección de Radioterapia
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas**Dr. Henry Gómez Moreno**Director Ejecutivo
Departamento de Oncología Médica
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas**M.C. José Cotrina Concha**Director Ejecutivo
Departamento de Cirugía de Mamas y Tejidos Blandos
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas**M.C. Henry Guerra Miller**Director Ejecutivo
Departamento de Patología
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas**M.C. José Rodríguez Lira**Director Ejecutivo
Departamento de Radiodiagnóstico
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe



PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas

DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO		Código: DT.DNCC.INEN.014	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

M.C. Patricia Saavedra Sobrados

Director Ejecutivo

Departamento de Medicina Nuclear

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Adela Heredia Zelaya

Director Ejecutivo

Departamento de Radioterapia

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Elaborado por:➤ **Departamento de Oncología Médica**

- Dr. Henry Gómez Moreno
- Dra. Silvia Neciosup Delgado
- M.C. Tatiana Vidaurre Rojas
- M.C. Carlos Castañeda Altamirano
- M.C. Mónica Calderón Anticona
- M.C. Carlos Munive Huari
- M.C. Hugo Fuentes Rivera
- M.C. Bruno Muñante Luna
- M.C. Zaida Morante Cruz
- M.C. Fernando Valencia Juárez
- M.C. Guillermo Valencia Mesías
- M.C. Patricia Rioja Viera
- M.C. Jorge Laboriano Sánchez

➤ **Departamento de Cirugía de Mamas y Tejidos Blandos**

- M.C. José Cotrina Concha
- M.C. Jorge Abugattás Saba
- M.C. Jorge Dunstan Yataco
- M.C. José Galarreta Zegarra
- M.C. Miguel de la Cruz Sacasqui
- M.C. Marco Velarde Méndez
- M.C. Martín Falla Jiménez
- M.C. Gabriela Calderón Valencia
- M.C. Sheila Vilchez Santillán
- M.C. Zulma Mendoza Velásquez
- M.C. Miguel Pinillos Portella
- M.C. María Ramos Pérez
- M.C. Milagros Amorín Ocampo



PERÚ

Sector
Salud

DOCUMENTO TÉCNICO

TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

Código: DT.DNCC.INEN.014

INEN - INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
DIRECCIÓN GENERAL DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020 Versión: V.01

➤ Departamento de Patología

- M.C. Mg. Sandro Casavilca Zambrano
- M.C. Ebert Torres Malca
- M.C. Alejandro Dagnino Vara

➤ Departamento de Radiodiagnóstico

- M.C. José Rodríguez Lira

➤ Departamento de Medicina Nuclear

- M.C. Patricia Saavedra Sobrados
- M.C. Richard Ledesma Vásquez

➤ Departamento de Radioterapia

- M.C. Adela Heredia Zelaya
- M.C. Juan Manuel Trejo Mena
- M.C. Edgar Gustavo Lasteros Ayma

Revisión y Validación:

➤ Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos

- M.C. Iván Belzusarri Padilla
- M.C. Mg. Carmela Barrantes Serrano

➤ Oficina de Organización

- Lic. Adm. Angel Riquez Quispe
- Mg. Christian Alberto Pino Melliz

INEN - INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Avenida 2520, Lima 34. Teléfono: 201 45500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe



PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas

DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO		Código: DT.DNCC.INEN.014	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	FINALIDAD	2
III.	OBJETIVOS	2
3.1	OBJETIVO GENERAL	2
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	2
IV.	ÁMBITO DE APLICACIÓN	2
V.	BASE LEGAL	2
VI.	CONTENIDO	2
6.1	ABREVIATURAS Y DEFINICIONES	2
6.2	PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR	9
6.3	NOMBRE Y CÓDIGO CIE 10	9
6.4	METODOLOGÍA	10
6.5	CONSIDERACIONES GENERALES	12
6.5.1	CRITERIOS GENERALES	12
6.5.2	DEFINICIÓN	13
6.5.3	FACTORES DE RIESGO	13
6.5.4	DIAGNÓSTICO	14
6.5.5	CLASIFICACIÓN DEL MELANOMA MALIGNO	14
6.5.6	ESTADIAJE DEL MELANOMA MALIGNO CUTÁNEO	20
6.5.7	PLAN DE TRABAJO EN MELANOMA CUTÁNEO	23
6.5.8	PRINCIPIOS PARA LA REALIZACIÓN DE BIOPSIA DE MELANOMA CUTÁNEO	25
6.5.9	PRINCIPIOS PARA EL REPORTE DE PATOLOGÍA DE MELANOMA CUTÁNEO	26
6.5.10	PRINCIPIOS DE BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA (SLNB)	27
6.5.11	BIOPSIA DE GANGLIOS LINFÁTICOS PALPABLES	31
6.5.12	PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	31
6.5.13	TRATAMIENTO DE MELANOMA MALIGNO CUTÁNEO SEGÚN ESTADÍO CLÍNICO	43
6.5.14	TRATAMIENTO DE LA RECURRENCIA DEL MELANOMA CUTÁNEO	45
6.5.15	PRINCIPIOS DE RADIOTERAPIA EN MELANOMA CUTÁNEO	45
6.6	CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS	49
6.6.1	DETECCIÓN TEMPRANA DE METÁSTASIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (CNS)	49
6.6.2	TRATAMIENTO MÉDICO ADYUVANTE DEL MELANOMA CUTÁNEO	50
6.6.2.1	INMUNOTERAPIA CON INHIBIDORES DE PUNTO DE CONTROL (ANTI-PD-1)	53
6.6.2.2	COMBINACIÓN DE TERAPIAS DIRIGIDAS (INHIBIDORES DE BRAF/MEK)	55

DOCUMENTO TÉCNICO
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

Código: DT.DNCC.INEN.014

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020 Versión: V.01

6.6.2.3	T-VEC (TALIMOGENE LAHERPAREPVEC) PARA TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD EC III EN TRÁNSITO Y EC IV	56
6.6.3	TRATAMIENTO MÉDICO NEOADYUVANTE DEL MELANOMA CUTÁNEO	57
6.6.4	TRATAMIENTO MÉDICO DEL MELANOMA CUTÁNEO IRRESECABLE/METASTÁSICO	57
6.6.4.1	MONOTERAPIA ANTI-PD-1	58
6.6.4.2	COMBINACIÓN DE ANTI-PD-1/CTLA-4	60
6.6.4.3	COMBINACIÓN DE TERAPIAS DIRIGIDAS (INHIBIDORES DE BRAF + MEK)	62
6.6.4.4	INHIBIDORES DE TIROSINKINASA (PARA MUTACIONES KIT)	67
6.6.4.5	AGENTES CITOTÓXICOS (QUIMIOTERAPIA)	67
6.6.5	TERAPIA Y TERAPIA DIRIGIDA EN METÁSTASIS DEL CNS	68
6.6.6	RESPUESTA A TRATAMIENTO (INMUNOTERAPIA, TERAPIA DIRIGIDA) EN SUBTIPO HISTOLÓGICO LENTIGINOSO ACRAL Y DE MUCOSAS	70
6.6.7	SECUENCIAMIENTO DEL TRATAMIENTO SISTÉMICO EN MELANOMA CUTÁNEO METASTÁSICO	73
6.6.8	TRATAMIENTO MÉDICO DEL MELANOMA UVEAL METASTÁSICO	75
6.6.9	RIESGO DE DESARROLLAR UN SEGUNDO MELANOMA PRIMARIO	76
6.6.10	ESTUDIOS RECIENTES SOBRE INMUNOTERAPIA EN MELANOMA MALIGNO METASTÁSICO EN CNS	76
VII.	RESPONSABILIDADES	78
VIII.	ANEXOS	78
	ANEXO N° 1. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA SELECCIONADAS	79
	ANEXO N° 2. CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES QUE SURGEN DE MELANOCITOS DE ACUERDO CON LA CLASIFICACIÓN WHO 4TA EDICIÓN (2018)	81
	ANEXO N° 3. ESTADIAJE DEL MELANOMA MALIGNO SEGÚN AJCC 8VA EDICIÓN	83
	ANEXO N° 4. REGÍMENES DE TRATAMIENTO MÉDICO ADYUVANTE PARA MELANOMA MALIGNO	87
	ANEXO N° 5 REGÍMENES DE INMUNOTERAPIA PARA MELANOMA EC III IRRESECABLE O METASTÁSICO	90
	ANEXO N° 6 REGÍMENES DE TERAPIAS DIRIGIDAS (INHIBIDORES BRAF/MEK) PARA MELANOMA EC III IRRESECABLE O METASTÁSICO	92
	ANEXO N° 7 REGÍMENES DE TERAPIA DIRIGIDA (INHIBIDORES KIT) PARA MELANOMA EC III IRRESECABLE O METASTÁSICO	94
	ANEXO N° 8. ALGORITMO DE TRATAMIENTO MELANOMA CUTÁNEO EC III SATÉLITE/ENTRÁNSITO	93
	ANEXO N° 9. ALGORITMO DE TRATAMIENTO RECURRENCIA LOCAL (SATÉLITE CLÍNICO/EN TRÁNSITO)	94
	ANEXO N° 10. ALGORITMO DE TRATAMIENTO EN ENFERMEDAD METASTÁSICA	95
	ANEXO N° 11. ALGORITMO DE "TERAPIA SISTÉMICA" PARA ENFERMEDAD METASTÁSICA O IRRESECABLE	96



PERÚ

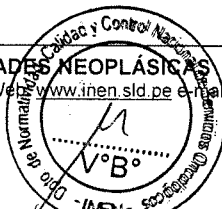
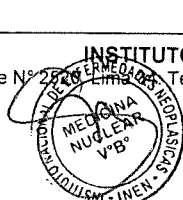
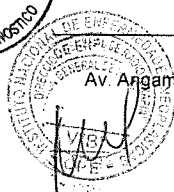
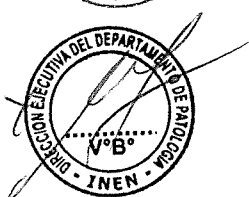
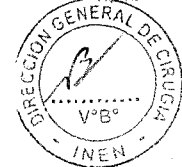
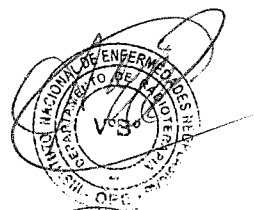
Sector
Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO		Código: DT.DNCC.INEN.014	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

ANEXO N° 12. EVALUACIÓN DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON IMÁGENES	97
ANEXO N° 13. SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON MELANOMA CUTÁNEO	98
IX. BIBLIOGRAFÍA	100



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este N° 2820 - Lima - Perú. Teléfono: 221-05001 Fax: 221-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

DOCUMENTO TÉCNICO
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

Código: DT.DNCC.INEN.014

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020

Versión: V.01

I. INTRODUCCIÓN

Según GLOBOCAN 2018, a nivel mundial el melanoma maligno ocupa el lugar 19 en incidencia, con una tasa de incidencia de 3.1 por 100 000 y una tasa de mortalidad de 0.63 por 100 000 (1). En el 2016, un estimado de 76 380 pacientes serán diagnosticados y 10 130 pacientes morirán de melanoma en los Estados Unidos (2). En Perú, el melanoma maligno ocupa el lugar 21 en incidencia de 2.7 por 100 000 y una mortalidad de 0.99 por 100 000; reportándose una incidencia de 944 nuevos casos y una mortalidad de 355 casos por año (1). La incidencia de melanoma continúa incrementándose dramáticamente, con una tasa global de 33% en los varones y 23% en las mujeres desde 2002 a 2006 (3). El melanoma maligno se incrementa en varones más rápidamente que alguna otra neoplasia, y en mujeres más rápidamente que otra neoplasia excepto cáncer de pulmón (4). La edad media de diagnóstico es 59 años. En promedio, un individuo pierde 20.4 años de vida potencial como resultado de la mortalidad por melanoma, comparado con 16.6 años para las otras neoplasias malignas (5).

Los factores de riesgo para el desarrollo de melanoma maligno incluyen el tipo de piel, historia personal de melanoma previo, múltiples lunares clínicamente atípicos de nevi displásico, una historia familiar de melanoma (6-9), y raramente, mutaciones genéticas heredadas. Adicionalmente a los factores genéticos, factores ambientales incluyen exceso de exposición solar, y bronceado artificial basados en rayos UV, contribuyen al desarrollo de melanoma (10-12). La interacción entre la susceptibilidad genética y exposición ambiental se ilustra en personas con piel clara que se quema fácilmente con el sol, quienes tienen un mayor riesgo de desarrollar melanoma (13-14). No obstante, el melanoma maligno puede ocurrir en cualquier grupo étnico y también en áreas del cuerpo sin exposición al sol sustancial.

Como casi todas las neoplasias, el pronóstico del melanoma depende del estadio al momento de presentación (15). En los Estados Unidos, se ha estimado que el 84% de pacientes con melanoma debutan con enfermedad localizada, 9% con enfermedad regional, y 4% con enfermedad metastásica (16). En general, el pronóstico es excelente para pacientes con enfermedad localizada y tumores primarios con espesor ≤ 1.0 mm, con una sobrevida a los 5 años en más del 90% de pacientes (15). Para pacientes con melanomas localizados con espesor > 1.0 mm, los rangos de sobrevida varían desde 50 - 90%, dependiendo del espesor tumoral, ulceración, e índice mitótico. La probabilidad de compromiso nodal regional se incrementa con el espesor tumoral, así como la presencia de ulceración e índice mitótico (17-19). Con compromiso nodal, la tasa de sobrevida se reduce a la mitad. Sin embargo, en el EC III, la tasa de sobrevida a los 5 años varía desde 20 - 70%, dependiendo de la carga tumoral nodal (15). Históricamente, la mediana de sobrevida global (OS) en pacientes con melanoma metastásico ha sido de 6 meses, con una mediana de sobrevida libre de progresión (PFS) de 2 meses (20).

La quimioterapia sistémica sólo lograba tasas de respuesta objetiva (ORR) de aprox. 20%. No obstante, el impacto emergente de la terapia sistémica a base de inmunoterapia (anti PD-1/PD-L1, anti CTLA-4) y terapia dirigida (inhibidores del BRAF y MEK) ha incrementado significativamente la sobrevida y ha cambiado el paradigma de tratamiento en el melanoma EC IV, tanto al debut o recurrencia, y ha permitido la remisión a largo plazo para una mayor proporción de pacientes. Similar situación ocurre en el escenario adyuvante.

En Perú se realizó un estudio sobre pacientes con melanoma maligno ($n = 488$) en el INEN (entre los años 2009-2011) y se concluyó que, a pesar de su baja tasa de incidencia en el país, es una de las neoplasias más agresivas, con una edad media de diagnóstico a los 63 años. Del total de casos, el 83% fueron melanoma cutáneo, 7% mucosas, 5% ocular y 5% indeterminado. Del total de los casos con tipo cutáneo, 58.4% lo presentaron en miembros inferiores, 21.6% en miembros superiores y 9.4% a nivel de tronco. Con respecto a estadiaje, el 77.2% tuvieron EC I-III y 22.8% fueron EC IV. La distribución del tipo histológico fue la siguiente: 62.2% lentiginoso acral, 33.1% nodular, 2.9% de extensión superficial y 1.7% léntigo maligno. La presencia de ulceración y el compromiso ganglionar fueron factores pronósticos independientes de supervivencia en pacientes con melanoma cutáneo EC I-III (21).

El tratamiento del melanoma maligno se basa en el tipo histológico, clasificación molecular, estadio clínico y estado general del paciente, siendo la cirugía de elección en estadios



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO		Código: DT.DNCC.INEN.014	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

tempranos y el tratamiento sistémico en enfermedad avanzada. El melanoma de mucosas y uveal difieren significativamente del melanoma cutáneo en presentación, perfil genético, estadiaje, respuesta al tratamiento y patrones de progresión (21,22). Es por ello, que los melanomas de mucosa y uveales deben ser tratados como enfermedades diferentes al melanoma cutáneo.

Cabe señalar que la mayoría de estudios pivótales incluyeron dentro su población al melanoma cutáneo con más frecuencia, el cual se presenta en pacientes de raza blanca, con predominio del subtipo extensión superficial (< 10% es subtipo acral en raza blanca); pero en países asiáticos (50%), latinoamericanos, y africanos (60 - 70%) existe una alta prevalencia de melanomas subtipo lentiginoso acral (23). El subtipo acral es la presentación clínica más frecuente de melanoma cutáneo en nuestro país según lo reportado en instituciones como el INEN y EsSalud (Hospital Rebagliati) y tiene un comportamiento distinto, así como una menor respuesta a las terapias actuales (inmunoterapia, terapia dirigida) en comparación con los melanomas no acrales (22,24).

El presente Documento Técnico revisa la mejor evidencia científica actualizada para el tratamiento multidisciplinario del Melanoma maligno.

II. FINALIDAD

Contribuir a reducir la mortalidad y mejora de la calidad de vida de los pacientes con melanoma maligno en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

III. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Estandarizar el tratamiento multidisciplinario del melanoma maligno.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

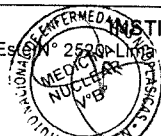
- 3.2.1 Establecer las directrices para el plan de trabajo inicial del paciente con melanoma maligno.
- 3.2.2 Establecer las directrices para el tratamiento quirúrgico del melanoma maligno.
- 3.2.3 Establecer las directrices para el uso de tratamiento especializado (terapia dirigida, inmunoterapia, terapia citotóxica, etc.) según histología, estadiaje, clasificación molecular y condición clínica del paciente con melanoma maligno.
- 3.2.4 Establecer las directrices para el seguimiento de pacientes con melanoma maligno.
- 3.2.5 Establecer las directrices para la detección de los eventos adversos producidos por el tratamiento oncológico médico del paciente con melanoma maligno.

IV. ÁMBITO DE APLICACIÓN

Las disposiciones contenidas en el presente Documento Técnico normativo son de cumplimiento obligatorio para los médicos especialistas asistenciales que laboran en el Departamento de Cirugía de Mamas y Tejidos Blandos, Departamento de Oncología Médica, Departamento de Patología, Departamento de Radiodiagnóstico, Departamento de Medicina Nuclear y Departamento de Radioterapia del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN.

V. BASE LEGAL

- Ley N° 26842, Ley General de Salud.
- Ley N° 28028, Ley de Regulación del Uso de Fuentes de Radiación Ionizante.
- Ley N° 28343, Ley que declara de interés y necesidad pública la descentralización de los servicios médicos oncológicos.



DOCUMENTO TÉCNICO
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

Código: DT.DNCC.INEN.014

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020 Versión: V.01

- Ley N° 28748, Ley que crea como Organismo Público Descentralizado al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN.
- Ley N° 29344, Ley Marco de Aseguramiento Universal en Salud.
- Ley N° 29414, Ley que establece los derechos de las personas usuarias de los servicios de salud y su Reglamento aprobado mediante Decreto Supremo N° 027-2015-SA.
- Ley N° 29459, Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios.
- Decreto Supremo N° 001-2007-SA, que aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN.
- Decreto Supremo N° 034-2008-PCM, que calificó al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN como Órgano Público Ejecutor.
- Decreto Supremo N° 008-2010-SA, que aprueba el Reglamento de la Ley Marco de Aseguramiento Universal en Salud.
- Decreto Supremo N° 016-2009-SA, que aprueba el Plan Esencial de Aseguramiento en Salud (PEAS).
- Resolución Ministerial N° 540-2011/MINSA, que aprueba la Norma Técnica N° 091-MINSA/DIGEMID-V.01 "Norma Técnica de Salud para la Utilización de Medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales", y su modificatoria aprobada mediante Resolución Ministerial N° 721-2016/MINSA.
- Resolución Ministerial N° 546-2011/MINSA, que aprueba la NTS N° 021-MINSA/DGSP-V.03, Norma Técnica de Salud "Categorías de Establecimientos del Sector Salud".
- Resolución Ministerial N° 539-2016/MINSA, que aprueba la NTS N° 123-MINSA/DIGEMID-V.01, Norma Técnica de Salud que regula las actividades de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios.
- Resolución Ministerial N° 116-2018/MINSA, que aprueba la Directiva Administrativa N° 249-MINSA/2018/DIGEMID, "Gestión del Sistema Integrado de Suministro Público de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios - SISMED", y su modificatoria aprobada mediante Resolución Ministerial N° 862-2019/MINSA.
- Resolución Ministerial N° 214-2018/MINSA, que aprueba la NTS N° 139-MINSA/2018/DGAIN: "Norma Técnica de Salud para la Gestión de la Historia Clínica".
- Resolución Ministerial N° 1361-2018/MINSA, que aprueba el documento técnico: Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud y su modificatoria aprobada mediante Resolución Ministerial N° 545-2019/MINSA.
- Resolución Ministerial N° 262-2020-MINSA, que aprueba el Documento Técnico: Manejo de pacientes oncológicos en la pandemia por COVID-19.
- Resolución Jefatural N° 276-2019-J/INEN, que aprueba la Directiva Administrativa N° 001-2019-INEN/DICON-DNCC "Lineamientos para la elaboración de Documentos Normativos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas-INEN".

VI. CONTENIDO**6.1 ABREVIATURAS Y DEFINICIONES****6.1.1 ABREVIATURAS**18F-FDG
PET/CT

Fluor 18 – Fluorodeoxyglucose - Positron Emission Tomography

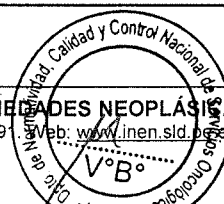
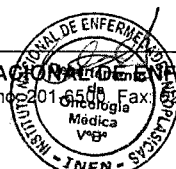
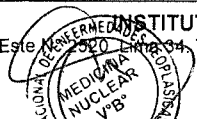


PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas

DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO		Código: DT.DNCC.INEN.014	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

99mTc	Tecnecio-99m
AJCC	American Joint Commission of Cancer
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BID	2 veces al día
CAP	College of American Pathologists
CCO	Cancer Care Ontario
c-KIT	Tyrosin-protein kinase KIT
CGH	Comparative genomic hybridization
CLND	Disección completa del ganglio(s) linfático(s)
CNS	Sistema Nervioso Central
cSCC	Carcinoma de células escamosas cutáneo
CSD	Chronic Sun Damage
CR	Respuesta completa
CT	Tomografía computarizada
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
DMFS	Sobrevida libre de metástasis a distancia
DRR	Tasa de respuesta duradera
DSS	Sobrevida específica de enfermedad
EC	Estadio Clínico
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECR	Tasa de respuesta extracraneal
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
EBRT	Radioterapia de haz externa
FDA	United States Food and Drug Administration
FISH	Fluorescence in situ hybridization
FNA	Aspiración con aguja fina
GM-CSF	Factor estimulante de colonias granulocito-macrófago





PERÚ

Sector
Salud

DOCUMENTO TÉCNICO

Código: DT.DNCC.INEN.014

TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020

Versión: V.01

GPC	Guía de Práctica Clínica
HPD	Hiperprogresión
HR	Hazard Ratio
ICR	Tasa de respuesta intracraneal
IFN	Interferón
IGRT	Radioterapia guiada por imagen
IHC	Inmunohistoquímica
IMRT	Radioterapia de intensidad modulada
IPI	Ipilimumab
irAEs	Eventos adversos inmunorelacionados
irRECIST	Immune-related Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
ITM	Metástasis en tránsito
iUPD	Progresión de enfermedad no confirmada
LDH	Lactato deshidrogenasa
LMM	Melanoma Léntigo Maligno
MIS	Melanoma in situ
MRI	Imagen de resonancia magnética
MSS	Sobrevida específica del melanoma
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NED	No evidencia de enfermedad
NEJM	New England Journal of Medicine
NGS	Next Generation Sequence
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NIVO	Nivolumab
NR	Not reached (no alcanzado)
ORR	Tasa de Respuesta Objetiva
OS	Sobrevida Global
PD	Progresión de enfermedad
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

Pág. N° 5

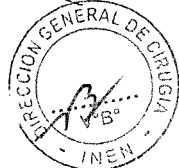
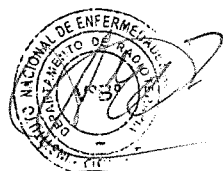


PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas

DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO		Código: DT.DNCC.INEN.014	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

Pembro	Pembrolizumab
PET/CT	Tomografía por emisión de positrones/Tomografía computarizada
PFS	Sobrevida libre de progresión
PR	Respuesta parcial
PS	Performance Status
PSPD	Pseudoprogresión
Q2W/Q3W/Q4W	Cada 2 semanas/cada 3 semanas/cada 4 semanas
QoL	Calidad de vida
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RFS	Sobrevida libre de recurrencia
RT-qPCR	Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real cuantitativa
SD	Enfermedad estable
SLN	Ganglio centinela
SLNB	Biopsia de ganglio centinela
SRBT	Radioterapia estereotáctica corporal
SRS	Radiocirugía estereotáctica
SRT	Radioterapia estereotáctica fraccionada
TLND	Disección terapéutica de ganglio(s) linfático(s)
TMB	Tumor Mutational Burden
TNM	Tumor, Node, Metastases
TTP	Tiempo a la progresión
T-VEC	Talimogene Laherparepvec
UM	Melanoma uveal
UV	Ultravioleta
WBRT	Radioterapia holocraneal
WHO	Organización Mundial de la Salud
WT	Wild-type (siglas en inglés), nativo o no mutado



DOCUMENTO TÉCNICO
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

Código: DT.DNCC.INEN.014

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020 Versión: V.01

6.1.2 DEFINICIONES

TÉRMINO	DEFINICIÓN
Sobrevida libre de metástasis a distancia (DMFS) ⁽¹⁾	Tiempo entre la fecha de randomización y la fecha de la primera metástasis a distancia o fecha de muerte (por cualquier causa), lo que ocurra primero.
Tasa de respuesta duradera (DRR) ⁽²⁾	Porcentaje de pacientes con respuesta completa (CR) o respuesta parcial (PR) mantenida continuamente durante al menos 6 meses desde el momento en que se observó por primera vez la respuesta objetiva y se inició dentro de los 12 meses posteriores al inicio del tratamiento. Esto permite identificar los sitios de enfermedad al inicio del estudio, así como todos los sitios nuevos de enfermedad. Las definiciones de CR y PR para DRR fueron: • CR: desaparición de toda evidencia clínica del tumor • PR: reducción $\geq 50\%$ en la suma de los diámetros perpendiculares de todos los tumores medibles en el momento de la evaluación en comparación con el valor inicial.
Hiperprogresión (HPD) ^(3, 4)	Aumento ≥ 2 veces en la cinética del crecimiento tumoral en comparación con el estado pretratamiento, dentro de las 4 - 6 semanas luego de terapia anti-PD-1/PD-L1. Se cree que es un efecto nocivo de estos fármacos, y está correlacionado con una menor supervivencia global (OS). Es relativamente raro (aprox. 9% - 29% de los pacientes con tumores sólidos que reciben inmunoterapia).
Tasa de respuesta intracraneal (ICR) ⁽⁵⁾	Proporción de pacientes con CR o PR en metástasis intracraneal usando RECIST v1.1) a partir de la semana 12 (≥ 12 semanas).
Metástasis en tránsito (ITM) ⁽⁶⁾	La "metástasis en tránsito" (ITM) es definida como el tumor intralinfático en piel o tejido subcutáneo > 2 cm desde el tumor primario, pero no más allá de la zona regional de ganglios linfáticos más cercana". La presencia de microsátélites, satélites clínicamente evidentes y/o enfermedad regional en tránsito (ITM) son todo parte de la continuación biológica de la afectación linfática regional, y todos están asociados con un pronóstico similar al de los pacientes con ganglios clínicamente positivos (las metástasis satélites e ITM son "biológicamente y pronósticamente similares").
Progresión de enfermedad no confirmada (iUPD) ⁽³⁾	Aumento en la suma de todas las lesiones "target" en al menos $\geq 20\%$ (pero al menos ≥ 5 mm) comparado con el punto de tiempo con la suma más baja de las lesiones target (nadir), o una progresión inequívoca de lesiones no target, o por la aparición de nuevas lesiones tumorales medibles y/o no medibles. En iUPD se recomienda mantener la terapia, siempre que el paciente se encuentre clínicamente estable; y una reevaluación de respuesta cada 4 - 8 semanas (el seguimiento de respuesta en iRECIST se realiza regularmente cada 6 - 12 semanas).



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO		Código: DT.DNCC.INEN.014	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

Máximo beneficio clínico ⁽⁷⁾	- Pacientes que alcanzan una respuesta clínica luego de terapia de combinación con inmunoterapia y quienes han experimentado eventos adversos inmunorelacionados (irAEs) ($\geq$ grado 3) y no reciben más tratamiento, que se comportan de manera similar en comparación con los pacientes que continúan con el tratamiento de mantenimiento anti-PD-1. - La mayoría de pacientes que alcanzan una respuesta completa (CR) y suspenden la monoterapia con anti-PD-1 luego de 2 años de tratamiento mantienen la respuesta con 2 años de seguimiento.
Microsatelitosis ⁽⁸⁾	- Es definida por CAP 2016 (versión 3.4.0.0) como la presencia de nidos tumorales de más de 0.05 de diámetro, en la dermis reticular, el panículo o los vasos debajo del tumor principal, pero separados de al menos 0.3 mm de tejido normal en la sección en la que se tomó la medida de Breslow. - La presencia de microsatelitosis está asociado con un alto riesgo de recurrencia. - AJCC 8va edición (2017) ya no define microsatelitosis según la dimensión del nido tumoral o la distancia desde el tumor primario. Clasifica los casos en: "microsatelitosis", "satélites clínicos" o "metástasis en tránsito" (ITM) como N1c, N2c o N3c en función del número de ganglios linfáticos regionales afectados por tumor (0, 1 o $\geq$ 2, respectivamente).
Tasa de respuesta objetiva (ORR) ⁽⁹⁾	Porcentaje de pacientes con reducción y/o desaparición del tamaño tumoral después de un tratamiento. Es una medición física del tamaño del tumor, y se considera como un indicador de la eficacia del tratamiento. Es la suma de respuesta completa (CR) y respuesta parcial (PR).
Sobrevida global (OS) ⁽⁹⁾	Periodo de tiempo que transcurre desde la administración del tratamiento en estudio hasta el último control realizado o el fallecimiento del paciente por cualquier causa.
Sobrevida libre de progresión (PFS) ⁽⁹⁾	Periodo de tiempo desde la randomización (o administración de primer fármaco) hasta uno de los siguientes eventos: - Progresión radiológica confirmada (ejm: fecha de imagen) de la enfermedad avanzada. - Muerte por cualquier causa (menos evaluado).
Pseudoprogresión (PSPD) ^(3,10)	Aumento radiológico o clínico evidente del tamaño del tumor primario o la aparición de nuevas lesiones, seguido de regresión tumoral temprana en el curso de un tratamiento con inmunoterapia. No es una progresión verdadera; se ha demostrado por biopsias la infiltración y reclutamiento de varias células inmunes (linfocitos T o B) en el tumor. Se ha reportado que la PSPD es más frecuentemente observada en melanoma que en otros tumores sólidos. La tasa de PSPD es $< 10\%$ en los tumores sólidos. En el melanoma se ha determinado una tasa de PSPD alrededor del 10% (un estudio reportó PSPD en 13% de pacientes con melanoma que recibieron IPI, otro estudio reportó PSPD 8% en



DOCUMENTO TÉCNICO

TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

Código: DT.DNCC.INEN.014

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020 Versión: V.01

	pacientes que reciben NIVO o Pembro) y está asociado con una sobrevida favorable a largo plazo. Generalmente se acompaña de un buen performance status (PS); un PS deteriorado puede indicar progresión verdadera o incluso HPD.
Progresión verdadera ⁽⁴⁾	El crecimiento tumoral continuo 16 semanas después de comenzar la inmunoterapia debe considerarse una progresión verdadera.
Sobrevida libre de recurrencia (RFS) ⁽¹⁾	Tiempo entre la fecha de randomización y la fecha de la primera recurrencia de melanoma (local, regional o metástasis a distancia) o muerte (por cualquier causa), lo que ocurra primero.
Tiempo a la progresión (TTP) ⁽⁹⁾	Tiempo desde la fecha de inicio tratamiento hasta la progresión de enfermedad o muerte.

- (1) Eggermont AMM, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III melanoma. KEYNOTE-054 trial. N Engl J Med. 2018 May 10; 378(19): 1789-1801
- (2) Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F, et al. Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced melanoma. J Clin Oncol. 2015
- (3) Persigehl T, et al. iRECIST: how to do it. Cancer Imaging (2020); 20: 2.
- (4) Bocorman E, et al. Patterns of Response and Progression to Immunotherapy. Society of Clinical Oncology Educational Book (2018), 169-178.
- (5) Long GV, Atkinson V, Lo S, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. Lancet Oncol. 2018
- (6) Frishberg D, et al. CAP. Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Melanoma of the skin. Based on AJCC/UICC TNM, 7th edition. 2013
- (7) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. NCCN Guidelines. Cutaneous Melanoma. Version 3.2020 – May 18, 2020
- (8) College of American Pathologists (CAP) 2016 melanoma protocol (version 3.4.0.0)
- (9) NCI Dictionary of Cancer Terms from NIH (National Cancer Institute). 2020
- (10) Chiou V, et al. Pseudoprogression and Immune-Related Response in Solid Tumors. J Clin Oncol. 2015 Nov 1; 33(31): 3541-3543

6.2 PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR

Tratamiento multidisciplinario del melanoma maligno.

6.3 NOMBRE Y CÓDIGO CIE 10

MELANOMA MALIGNO DE PIEL	
CÓDIGO CIE-10	NOMBRES DE NEOPLASIAS
C43	Melanoma maligno de piel
C43.1	Melanoma maligno de párpado, incluyendo canto
C43.2	Melanoma maligno de oído y de conducto auditivo externo
C43.3	Melanoma maligno de otras partes de la cara y las no especificadas
C43.4	Melanoma maligno de cuero cabelludo y cuello



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO		Código: DT.DNCC.INEN.014	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

C43.5	Melanoma maligno de tronco
C43.6	Melanoma maligno de extremidad superior, incluyendo hombro
C43.7	Melanoma maligno de extremidad inferior, incluyendo cadera
C43.8	Melanoma maligno de localizaciones contiguas de la piel
C43.9	Melanoma maligno de piel, no especificado

6.4 METODOLOGÍA

6.4.1 DE LA ELABORACIÓN

- Las directrices del tratamiento oncológico especializado quirúrgico, médico (inmunoterapia, terapia dirigida, tratamiento citotóxico), seguimiento y detección de eventos adversos contenidos en el presente Documento Técnico se basan en las recomendaciones vertidas por las principales guías internacionales: National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (25), European Society for Medical Oncology (ESMO) (26), National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (27), Cancer Care Ontario (CCO) (28), y American Society of Clinical Oncology (ASCO) guidelines (29,30).
- La elección de las guías mencionadas se realizó en base a un consenso formal considerando el año de publicación y de actualización, así como contar con un proceso metodológico que describa la jerarquización de la evidencia empleada (**Anexo N° 1**).
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) utiliza 3 categorías según sea el nivel de evidencia y el consenso de cada uno de sus miembros (**Tabla N° 1**). Se hará mención del nivel de evidencia de las recomendaciones de esta manera: (**1, NCCN**), según corresponda.

Tabla N° 1. Jerarquización de la evidencia de la NCCN

CATEGORÍA DE RECOMENDACIÓN	DEFINICIÓN
1	Alto nivel de evidencia y con consenso uniforme que la intervención es adecuada.
2A	Menor nivel de evidencia, pero con consenso uniforme que la intervención es adecuada.
2B	Nivel inferior de evidencia sin un consenso uniforme, pero sin grandes desacuerdos.
3	Cualquier nivel de evidencia y con grandes desacuerdos.

- European Society for Medical Oncology (ESMO) utiliza los niveles de evidencia y grados de recomendación adaptado del sistema de calificaciones del Servicio de Salud Pública de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos (**Tabla N° 2**). Se hará mención al nivel de evidencia de las recomendaciones de esta manera: (**IA, ESMO**), según corresponda.

DOCUMENTO TÉCNICO
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

Código: DT.DNCC.INEN.014

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020 Versión: V.01

Tabla N° 2. Jerarquización de la evidencia de ESMO

NIVELES DE EVIDENCIA	DEFINICIÓN
I	Evidencia de al menos un ensayo controlado aleatorizado grande de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o metaanálisis de ensayos aleatorios bien realizados sin heterogeneidad.
II	Estudios pequeños randomizados o grandes estudios randomizados con sospecha de sesgo (nivel de calidad metodológica baja) o metaanálisis de esos estudios o de estudios con heterogeneidad demostrada.
III	Estudios prospectivos tipo cohorte.
IV	Estudios retrospectivos tipo cohorte o estudios caso-control.
V	Estudios sin grupo control, reporte de casos y opinión de expertos.
GRADOS DE RECOMENDACIÓN	DEFINICIÓN
A	Fuerte evidencia de eficacia con un beneficio clínico sustancial, fuertemente recomendado.
B	Fuerte o moderada evidencia de eficacia, pero con un beneficio clínico limitado, generalmente recomendado.
C	La evidencia insuficiente de eficacia o beneficio no supera el riesgo o las desventajas (eventos adversos, costos, etc.), opcional.
D	Evidencia moderada contra la eficacia o para el resultado adverso, generalmente no recomendado.
E	Fuerte evidencia en contra de la eficacia o de resultados adversos, no recomendado.

Adaptado del Sistema de clasificación del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas.

- e) National Institute for Health and Care Excellence (NICE), realiza una "declaración de calificación" considerando la solidez de la evidencia sobre los beneficios y daños de la intervención, el grado de consenso y los costos y la rentabilidad de una intervención. Cuenta con 7 GPC: "Melanoma: assessment and management NICE guideline" (2015), "Primary Excision Margins and Sentinel Lymph Node Biopsy in Cutaneous Melanoma" (2017), "Surgical Management of Patients with Lymph Node Metastases from Cutaneous Melanoma of the Trunk or Extremities" (2018), "Systemic Adjuvant Therapy for Adult Patients at High Risk for Recurrent Melanoma" (2019), "Surveillance of melanoma: assessment and management" (2019), "Managing melanoma" (2019), "Locoregional Management of In-transit Metastasis in melanoma" (2020). Se hará mención al año de publicación de esta manera: **(2020, NICE)**, según corresponda.
- f) Cancer Care Ontario (CCO) ha elaborado 3 GPC: "Best Practices for Oncologic Pathology Secondary Review: Cutaneous Melanoma and Other Skin Cancers" (2017), "Primary Excision Margins and Sentinel Lymph Node Biopsy in Cutaneous Melanoma" (2017), "Locoregional Management of In-



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO		Código: DT.DNCC.INEN.014
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación: 2020	Versión: V.01

Transit Metastasis in Melanoma" (2020) según el proceso metodológico del Programa en Atención Basada en Evidencia (PEBC, siglas en inglés). Se mencionará el año de publicación de la siguiente manera: **(2017, CCO)**, según corresponda

- g) American Society of Clinical Oncology (ASCO), realizó una revisión sistemática de la literatura y convocó a un panel de expertos para emitir recomendaciones. Cuenta con 2 GPC: Melanoma: "Sentinel Lymph Node Biopsy and Management of Regional Lymph Nodes in Melanoma" (2017) (29) y "Systemic Therapy for Melanoma" (2020) (30). Se hará mención al año de publicación de sus recomendaciones de esta manera: **(2020, ASCO)**, según corresponda.
- h) Con respecto a las directrices del tratamiento citotóxico, dirigido y terapia biológica:
- El presente Documento Técnico: "Tratamiento Multidisciplinario del Melanoma maligno" considera drogas que cuenten con aprobación o indicación por la agencia regulatoria nacional DIGEMID o agencias regulatorias internacionales de alta vigilancia (como FDA y/o EMA, por ejemplo).
 - La prescripción de las drogas se rige considerando el petitorio farmacológico institucional del INEN.
 - La prescripción de drogas no consideradas en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), se realizará previa aprobación de la solicitud de autorización para la utilización de medicamentos no considerados en el PNUME según normativa vigente.

6.4.2 DE LA IMPLEMENTACIÓN

- a) El proceso de implementación inicia con la difusión del Documento Técnico en el portal web del INEN (<https://portal.inen.sld.pe/>).
- b) Las estrategias de implementación consisten en capacitaciones continuas al personal de salud y/o administrativo, recordatorios (mails, protectores de pantalla, afiches, etcétera)
- c) Se puede considerar al presente Documento Técnico como sustento para solicitar la utilización de medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) según normativa vigente.

6.4.3 DE LA ACTUALIZACIÓN

- a) La actualización del Documento Técnico se realizará con una frecuencia de cada 3 años.
- b) La actualización se realizará en un período menor cuando existan:
- Nuevas intervenciones diagnósticas y/o de manejo avalada por guías internacionales.
 - Indicaciones consideradas en el presente documento técnico que hayan perdido vigencia o hayan sido reemplazadas por otras.

6.5 CONSIDERACIONES GENERALES

6.5.1 CRITERIOS GENERALES

- a) La decisión del tratamiento quirúrgico y médico oncológico está basada en el juicio clínico del médico cirujano de mamas y tejidos blandos y médico oncólogo, respectivamente. Este Documento Técnico no tiene como finalidad reemplazar el juicio clínico.



DOCUMENTO TÉCNICO

TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

Código: DT.DNCC.INEN.014

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020

Versión: V.01

- b) La elección del tratamiento se realizará valorando el estadio clínico, diagnóstico histológico, molecular y condición clínica del paciente.
- c) El diagnóstico histológico será realizado por el Departamento de Patología antes de iniciar tratamiento. De contar con el estudio histopatológico de otra institución, se procederá a su revisión correspondiente. De no contar con material histológico suficiente, se solicitará nueva biopsia.
- d) El diagnóstico molecular será realizado por el Equipo Funcional de Genética y Biología Molecular del Departamento de Patología antes de iniciar tratamiento sistémico (inmunoterapia, terapia dirigida, terapia citotóxica, entre otras). De contar con estudio molecular de otra institución, se aceptará estudios de instituciones pertenecientes al MINSA.
- e) Las histologías que conforman el melanoma maligno están basadas en la clasificación internacional de tumores de piel de la Organización Mundial de la Salud (WHO) (31).

6.5.2 DEFINICIÓN

El melanoma maligno es un tipo de cáncer que se inicia en los melanocitos (células que producen el pigmento melanina). Puede iniciarse como un lunar (melanoma cutáneo), pero también puede comenzar en otros tejidos pigmentados, como los ojos (melanoma uveal) o los intestinos (melanoma de mucosas) (32).

6.5.3 FACTORES DE RIESGO

La radiación ultravioleta (UV) ha sido identificada como el mayor carcinógeno involucrado en la génesis del melanoma cutáneo. La radiación UV está asociada con un daño distintivo en el DNA y una alta tasa de mutaciones por megabase (Mb) (33). La mejor prevención es la protección física con prendas. En un ensayo clínico randomizado, la prevención de la exposición a los rayos UV, incluido el uso regular de protector solar, demostró disminuir la incidencia de melanoma cutáneo primario en una población australiana ($n = 1621$) (HR: 0.50; 95% CI, 0.24 - 1.02; $P = .051$) (34).

Tabla N° 3. Factores de riesgo para desarrollo de melanoma maligno**FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE MELANOMAS PRIMARIOS ÚNICOS O MÚLTIPLES**

- Sexo masculino.
- Edad > 60 años.
- Predisposición fenotípica
 - Lunar atípico/patrón de nevus displásico.
 - Aumento del recuento de lunares (particularmente nevus largos).
 - Fenotipo solar/tendencia a quemaduras solares.
 - Piel de raza albina: cabello rojo – ojos azules (Fitzpatrick tipo I) //fenotipo predominante de feomelanina.
- Historia personal/comorbilidades
 - Quemaduras solares múltiples y/o ampollas.
 - Precancer/cáncer, especialmente:
 - Queratosis actínica/cánceres de piel no melanoma (queratinocito) (ejm: carcinoma de células basales y de células escamosas)
 - Cánceres infantiles
 - Inmunosupresión/perturbación inmune relacionada con:
 - Trasplante de órganos sólidos
 - Trasplante de células hematopoyéticas
 - Virus de la Inmunodeficiencia Humana (HIV)/Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (AIDS)
 - Genodermatosis raras



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO		Código: DT.DNCC.INEN.014	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

- Xeroderma pigmentosum
- Predisposición genética
 - Presencia de mutaciones de línea germinal o polimorfismos que predisponen a Melanoma (incluye: CDKN2a, CDK4, MC1R, BRCA2, BAP1 especialmente para Melanoma uveal; y otros genes potenciales).
 - Historia familiar de Melanoma cutáneo (especialmente si es múltiple), cáncer de páncreas, astrocitoma, Melanoma uveal, y/o mesotelioma.
- Factores ambientales
 - Uso de cámara de bronceado (tanning bed).
 - Residencia en climas más soleados/latitud más cerca del ecuador.
 - Exposición solar intermitente e intensa (para Melanomas de tronco/extremidades, a menudo asociado con un aumento en el recuento de nevus).

Fuente: National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cutaneous Melanoma. Versión 3. 2020.

6.5.4 DIAGNÓSTICO

Las lesiones pigmentadas sospechosas son usualmente analizadas clínicamente con la regla "ABCDE" [introducida por primera vez en 1985 como el acrónimo ABCD y luego expandiéndose en el 2004 como la regla ABCDE incluyendo la E como "evolución" (lesiones que cambian con el tiempo)]: Asimetría, Bordes irregulares, Color (heterogeneidad), Diámetro y Evolución (en colores, elevación o tamaño) (35). Esta "regla" permite identificar visualmente a un melanoma, ya que los nevus en el mismo individuo tienden a parecerse entre sí y los melanomas a menudo no se ajustan al patrón de nevus (36).

El dermoscopio realizado por un médico experimentado puede mejorar el diagnóstico (IIB, ESMO) (37). Las imágenes de alta resolución también han demostrado mejorar la detección temprana (38). El diagnóstico debe ser basado en una biopsia escisional de espesor completo con un margen lateral mínimo (VA, ESMO) (27).

6.5.5 CLASIFICACIÓN DEL MELANOMA MALIGNO

a) CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA

La última clasificación de la World Health Organization (WHO), 4ta edición (2018), se basa en el tipo histológico del tumor (ejm.: melanoma de extensión superficial, melanoma léntigo maligno -LMM-, melanoma lentiginoso acral, melanoma nodular, etc.) e información del sitio anatómico (incluyendo sitios extra-cutáneos como mucosa y conjuntiva) (31). Los melanomas pueden simular otras lesiones dérmicas (melanoma que surge de nevus congénito gigante, nevus azul maligno, lesiones spitzoides), las cuales deben ser reportadas. Los tumores spitzoides atípicos deben ser distinguidos de los melanomas spitzoides ya que no tienen potencial metastásico (39). Se describen los subtipos en el **Anexo N° 3**.

b) PRESENTACIONES CLÍNICAS DE MELANOMA

b.1) MELANOMAS CUTÁNEOS

- b.1.1) Se describen 3 tipos clínicos de melanoma cutáneo: Non-chronic sun damage (non-CSD: melanomas cutáneos sin daño crónico inducido por sol), CSD (chronic sun damage: melanomas cutáneos con daño crónico inducido por sol, con la presencia de marcada elastosis solar) y acral (melanomas en las plantas de los pies, palmas de manos o subungueales) (25).



DOCUMENTO TÉCNICO

TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

Código: DT.DNCC.INEN.014

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020 Versión: V.01

b.1.2) Más del 90% de los melanomas diagnosticados son cutáneos. Los melanomas cutáneos portan mutaciones BRAF (40 - 50%), y en menor grado mutaciones NRAS y KIT (15 - 20%).

b.1.3) En un análisis de pacientes con melanoma (n = 102), el subtipo non-CSD tuvo la mayor proporción de mutaciones BRAF (56%) comparado con CSD (6%), acral (21%) y mucosas (3%). La incidencia de aberraciones KIT fue 28%, 36% y 39% en CSD, acral y mucosas, respectivamente, pero 0% en non-CSD (40). Mutaciones NRAS fueron encontradas entre el 5 - 20% de todos los subtipos (40).

b.2) MELANOMAS DE MUCOSAS Y UVEALES

b.2.1) Los melanocitos pueden existir fuera de la piel, dando un porcentaje de melanoma no cutáneos como en mucosas (más frecuente en cabeza y cuello, ano-recto, vulva y vagina; pero pueden surgir en cualquiera de las membranas mucosas del tracto gastrointestinal o urogenital) (23), el tracto uveal del ojo, o leptomeninges (22).

b.2.2) Los melanomas de mucosas y uveales difieren significativamente de los melanomas cutáneos en presentación, genética, estadio, respuesta al tratamiento y progresión, por los que son tratados de forma distinta al melanoma cutáneo (25).

b.2.3) El melanoma uveal (UM) en general, no tiene mutaciones accionables. La terapia primaria del UM es local: braquiterapia, rayo de protones, y enucleación. El pronóstico es pobre, con una mediana de tiempo de diagnóstico a la muerte de 6 meses (30).

b.2.4) Para fines de terapia sistémica de melanoma de mucosas de cabeza y cuello EC IVB o IVC, NCCN recomienda las mismas terapias sistémicas que se utilizan en melanoma cutáneo en escenario metastásico o irreseccable (25).

c) ESTUDIOS MOLECULARES EN MELANOMA MALIGNO

c.1) El estudio molecular ha permitido una mayor caracterización del melanoma maligno (para fin diagnóstico y pronóstico). El test para mutaciones accionables es obligatorio en pacientes con EC III resecable o irreseccable o EC IV, y está recomendado para enfermedad resecada de alto riesgo EC IIC, pero no para EC I o EC II-A - II-B (IA, ESMO) (26).

c.2) Los principales subtipos de melanoma están asociados con diferentes alteraciones mutacionales; los genes mutados frecuentemente incluyen (41):

c.2.1) Melanoma cutáneo: BRAF, CDKN2A, NRAS; TP53.

c.2.2) Melanoma acral: BRAF, NRAS, NF1 y KIT (aunque en menores frecuencias que melanoma cutáneo).

c.2.3) Melanoma de mucosas: SF3B1.

c.3) Mutaciones específicas (BRAF, KIT, NRAS):

c.3.1) Mutaciones BRAF

i. BRAF es una serina treonina kinasa que activa la vía del MAPK. Mutaciones a ese nivel llevan a un crecimiento y proliferación celular desenfrenado.

ii. Algunas características clínicas están asociadas con una alta frecuencia de mutaciones BRAF (ejm.: exposición intermitente al



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO		Código: DT.DNCC.INEN.014	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

sol, edad joven, localización en tronco); sin embargo, estas no deben usarse como un "marcador" para esta mutación o para decidir realizar la prueba (42).

iii. Las mutaciones BRAF son más frecuentemente encontradas en el codón 600 (V600), más frecuente en V600E (80%), pero también incluye V600K (15%) y V600R/M/D/G (5%) (43).

- Las mutaciones de BRAF V600 están asociadas con una sensibilidad a los inhibidores BRAF. La evidencia actual recomienda que los inhibidores de BRAF no deben ser usados en pacientes sin mutaciones BRAF V600 (44).
- Las mutaciones BRAF V600 también están asociadas con sensibilidad a inhibidores del MEK (45).
- Los ensayos clínicos demuestran que la combinación de inhibidores BRAF/MEK son superiores a agentes únicos en pacientes con mutaciones BRAF V600 (46).
- También se ha demostrado que, comparado con BRAF V600E, los pacientes con melanoma metastásico con mutación BRAF V600K pueden tener menor respuesta/beneficio cuando son tratados con inhibidores BRAF +/- MEK. Las mutaciones menos frecuentes que afectan al codón 600 (incluyendo V600R/M/D/G) se pueden beneficiar de estas terapias dirigidas (47,48).

iv. Las mutaciones BRAF fuera del codón 600 (mutaciones BRAF no V600) y fusiones del BRAF pueden ser encontradas en aprox. 5% de melanomas.

v. Las mutaciones en codones cerca al V600 en el exón 15 (específicamente BRAF L597 y BRAF K601) han demostrado responder a la combinación de inhibidores BRAF/MEK (49,50).

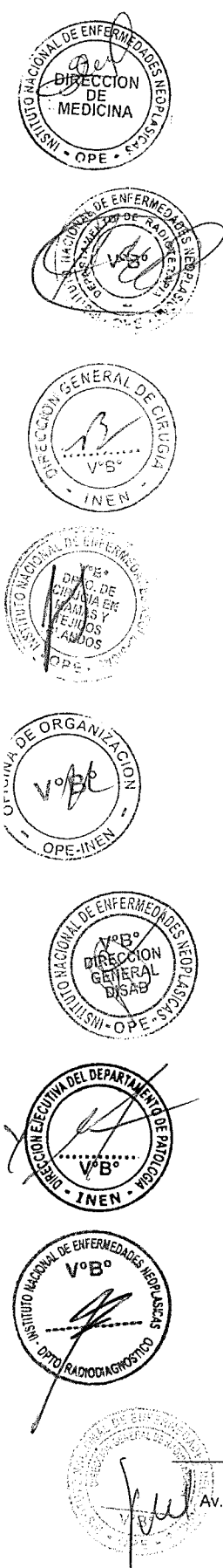
vi. Las fusiones en BRAF han demostrado respuesta a los inhibidores de MEK e inhibidores no específicos del RAF (ejm.: sorafenib) (51,52).

vii. Mutaciones en otros codones en exón 11 o exón 15 no han demostrado respuesta a inhibidores BRAF o MEK.

viii. Si el tumor es BRAF wild-type (WT) en el locus V600 (BRAF mutante clase I), se recomienda el secuenciamiento del loci de las otras mutaciones BRAF menores (BRAF mutante clase II y clase III) para confirmar status WT, así como el test para mutaciones NRAS y c-KIT (IIC; ESMO) (53).

c.3.2) Mutaciones KIT (mutaciones de proto-oncogen c-KIT)

- KIT es un receptor tirosinkinasa que promueve la proliferación y crecimiento celular.
- Las mutaciones KIT están presentes en 10 - 15% de melanomas de mucosas (más frecuentemente en primario vulvovaginal, pero también anorrectal y sinonasal) y 20 - 25% en el subtipo acral (ejm.: superficies de palmas y plantas de los pies que no soportan el cabello). También están presentes en 2 - 3% de piel expuesta crónicamente al sol, pero es extremadamente raro en piel con exposición intermitente al sol. Por lo tanto, las características clínicas pueden guiar la decisión de realizar la mutación KIT (40).



DOCUMENTO TÉCNICO
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

Código: DT.DNCC.INEN.014

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020

Versión: V.01

iii. Las mutaciones KIT pueden ocurrir en múltiples "puntos calientes" ("hotspots") a través del gen y difieren en su sensibilidad a los inhibidores KIT (ejm.: imatinib, sunitinib, sorafenib) (54-56).

- Mutaciones KIT en exón 11 y exón 13 (ejm.: W557, V559, L576P, K642E) parecen tener un mayor nivel de sensibilidad a inhibidores KIT.
- Mutaciones KIT en exón 17 (ejm.: D816H) parecen tener mínima o ninguna sensibilidad a inhibidores KIT.
- Amplificaciones KIT parecen tener mínima o ninguna sensibilidad a inhibidores KIT.

c.3.3) Mutaciones NRAS (mutaciones de proto-oncogen NRAS)

- NRAS es una GTPasa que activa la vía de señalización del MAPK y otras vías de señalización, llevando a crecimiento y proliferación celular (57).
- Las mutaciones NRAS se correlacionan con pobre sobrevida en melanomas localizados y avanzados (58).
- Las mutaciones NRAS están presentes en aprox. 15% de melanomas cutáneos con exposición solar crónica e intermitente, superficies acrales y superficies de mucosas (42).
- Los inhibidores MEK pueden producir respuestas en una minoría de pacientes con mutaciones NRAS (59).
- Debido a la baja probabilidad de superposición (overlap) de mutaciones dirigidas (incluidas las mutaciones BRAF y KIT), la presencia de una mutación NRAS puede identificar a los pacientes que no se beneficiarán de pruebas moleculares adicionales.

c.3.4) Otras mutaciones raras detectadas con Next-Generation Sequencing (NGS)

- Fusiones en NTRK1, NTRK2 y NTRK3 pueden ocurrir raramente (< 1%) en los subtipos de melanoma (60).

La fusión de estos genes, permite el uso de terapia con inhibidores TRK (larotrectinib o entrectinib) debido a su alta tasa de respuesta (61,62).

- Fusiones en ALK y ROS1 (más comunes en cáncer de pulmón), ocurren raramente (< 1%) a través de los subtipos de melanoma (63).

La fusión de estos genes, permite una respuesta de inhibidores de estos genes (crizotinib, entrectinib) (61).

c.4) Métodos para test mutacionales:

c.4.1) Inmunohistoquímica (IHC)

- Inmunohistoquímica (IHC) es una técnica que visualiza selectivamente antígenos (proteínas) en una sección de tejido usando anticuerpos que se unen a antígenos específicos. IHC puede ser usada para detección de mutaciones BRAF V600E y C-KIT. Es un test indirecto que detecta la proteína mutada.

- El test de IHC BRAF VE1 (V600E) puede ser usado como un test de detección rápido para evaluación de status BRAF en melanoma (y permite iniciar tratamiento con inhibidores BRAF). La sensibilidad y especificidad del anticuerpo VE1 es 89.2% y



DOCUMENTO TÉCNICO		Código: DT.DNCC.INEN.014	
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO			
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

96.2%, respectivamente. Se recomienda la prueba molecular confirmatoria de BRAF (64,65).

- El test de IHC KIT puede ser usado como una herramienta de detección para la evaluación del status KIT en melanoma lentiginoso acral o melanoma de mucosas. Debido a la amplia gama de diferentes mutaciones de KIT y la falta de uso generalizada de esta prueba, se recomienda la prueba molecular confirmatoria de C-KIT para evitar falsos positivos o negativos (66).

c.4.2) FISH (hibridación in situ con fluorescencia)

- i. Es una técnica citogenética de marcaje de cromosomas mediante la cual estos son hibridados con sondas que emiten fluorescencia y permiten la visualización, distinción y estudio de los cromosomas, así como de las anomalías que puedan presentar.
- ii. La técnica FISH se puede usar para identificar la ubicación de un gen específico, el número de copias del gen o cualquier anomalía en los cromosomas. Es un método común y rápido que debe ser incluido en los test moleculares, incluso ha sido el más usado en dudas diagnósticas (67,68).

c.4.3) Test mutacional RT-PCR

La técnica basada en la en la RT-qPCR es actualmente el método más empleado para la identificación de biomarcadores moleculares en tejido tumoral. Destaca su rapidez (< a 8 horas) y alta sensibilidad. Actualmente la plataforma Cobas® 4800 BRAF V600 mutation test es la más ampliamente utilizada para detectar la mutación V600E en relación con la secuenciación de Sanger, la prueba de Cobas exhibe un 80.5 % de sensibilidad (IC 95%, 72.4% - 86.6%) y especificidad 99.4% (IC 95%, 96.5% - 99.9%) el codón BRAF600 y algunas mutaciones distintas como V600D (70%), V600E2 y V600K (69,70).

c.4.4) Next-Generation Sequencing (NGS)

Next-Generation Sequencing (NGS), conocido también como "secuenciación de alto rendimiento", describe una serie de tecnologías de secuencias diferentes que permiten la secuenciación de DNA y RNA mucho más rápido y menos costoso que la secuenciación Sanger. En algunos casos, los paneles de un solo gen o pequeños malignes también se usan para evaluar un gen (BRAF) o un número limitado de genes.

c.5) Biomarcadores con potencial utilidad para inmunoterapia:

c.5.1) PD-L1

- i. PD-L1 es una molécula co-reguladora que puede ser expresada por las células tumorales y macrófagos infiltrantes del tumor, e inhiben la respuesta antitumoral mediada por los linfocitos T. PD-1, un receptor de células T, se une a PD-L1, inhibiendo así la activación de células T (71).
 - ii. IHC para PD-L1 podría seleccionar al grupo con mejor respuesta a inhibidores de punto de control (inmunoterapia).
- Se han desarrollado varios clones de anticuerpos para el análisis con IHC de la expresión de PD-L1, y aunque varios han mostrado relativa equivalencia, otros no.

DOCUMENTO TÉCNICO		Código: DT.DNCC.INEN.014	
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO			
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

- La interpretación por IHC de PD-L1 está enfocada en la proporción de células tumorales que expresan tinción membranosa en cualquier nivel.
- El umbral para definir un nivel elevado clínicamente relevante de expresión de PD-L1 depende del anticuerpo y la plataforma desplegados, que pueden ser únicos para cada tratamiento con inhibidor de punto de control (72).
- Una baja expresión de PD-L1 (< 1 o $< 5\%$) podría identificar a pacientes que se benefician de la combinación de NIVO/IPI y los "altos expresores" (> 1 o $> 5\%$) podría identificar a los que se benefician de monoterapia, de acuerdo a los resultados del estudio CheckMate 067; sin embargo, a pesar de esta observación no se recomienda su uso para la toma de decisiones, al no existir suficiente evidencia que sustente esto **(2A, NCCN) (IB, ESMO) (25,73)**.

c.5.2) TMB (Tumor Mutational Burden)

- TMB se define como el número total de mutaciones presentes en un tumor. Se correlaciona con respuesta a los inhibidores de punto de control (combinación de Nivolumab/Ipilimumab, y agentes anti-PD-1 en monoterapia) en melanoma y otros cánceres (74).
- La explicación de la respuesta a inhibidores de puntos de control, está relacionado con un incremento de neo antígenos (proteínas que parecen extrañas al sistema inmune) (75,76).
- El uso de TMB para guiar decisiones de tratamiento aún sigue en investigación **(2A, NCCN)**. Puede ser evaluada y registrada **(IVC, ESMO)**, a pesar que su utilidad clínica no está garantizada actualmente (77).

c.6) Racional para volver a analizar el tejido metastásico:

- Se han desarrollado varios test para detectar las mutaciones BRAF y KIT en el melanoma metastásico. La sensibilidad y precisión de estas pruebas varían, y ensayos mejorados se encuentran en desarrollo (78,79). Para ambas mutaciones (BRAF, KIT), los estudios han investigado la homogeneidad intra e intertumoral, y se encontró que el status mutacional puede cambiar durante la progresión de enfermedad, tal es así que las recurrencias o metástasis pueden tener mutaciones no presentes en el tumor primario (80,81).
- Las mutaciones BRAF y KIT son eventos genéticos tempranos en el melanoma. Por lo tanto, repetir pruebas moleculares en caso de recurrencia o metástasis es probable que sea de bajo rendimiento (25).
- La repetición de la prueba después de la progresión de terapia dirigida (BRAF o KIT) no parece tener utilidad clínica, ya que los mecanismos de resistencia son diversos y no tienen relevancia pronóstica o terapéutica (82).
- La repetición de la prueba en caso de recurrencia o progresión está justificada si existen dudas acerca de la prueba inicial en tumores primarios (debido a una muestra inadecuada o al uso de una plataforma menos precisa como IHC) **(2A, NCCN) (25)**.



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO		Código: DT.DNCC.INEN.014	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

6.5.6 ESTADIAJE DEL MELANOMA MALIGNO CUTÁNEO

a) AJCC 7MA EDICIÓN VS. AJCC 8VA EDICIÓN

La agrupación por estadios se realiza basados en la clasificación propuesta por la AJCC 8va edición (83) (**Anexo N° 4**).

En general, los melanomas cutáneos son categorizados de la siguiente manera (25):

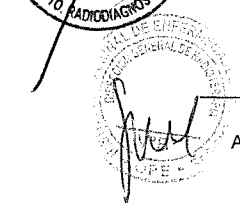
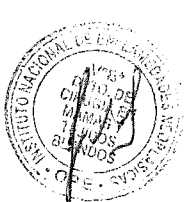
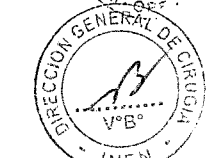
- EC 0: Melanoma in situ.
- EC I-II: Melanoma invasivo (no in situ), enfermedad localizada sin evidencia de metástasis.
- EC III: Enfermedad regional, con ganglios regionales palpables, así como aquellos con enfermedad en tránsito (ITM) o microsátélites.
- EC IV: Enfermedad metastásica a distancia. Debe registrarse todos los sitios de metástasis y LDH sérico (dentro de límites normales, o elevado).

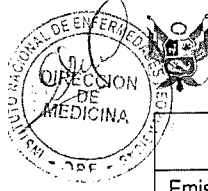
Los pacientes con EC II tienen una excelente OS (80%) cuando el tumor primario es completamente resecado. Usando AJCC 7ma y 8va edición, los EC IIB y IIC son considerados de alto riesgo [factores de alto riesgo para recurrencia se consideran a: espesor (Breslow) > 4 mm, alto índice mitótico ($\geq 1/\text{mm}^2$) y/o ulceración]. El EC III comprende un grupo heterogéneo de pacientes con una OS a los 5 años entre 30 - 80% (25,26).

Para actualizar el sistema de estadificación, AJCC 8va edición reunió una gran base de datos de > 46 000 pacientes con melanoma EC I-III. En base a este análisis, se presentaron varios cambios importantes que incluyen (84):

- Mediciones del espesor tumoral que se registrarán al 0.1 mm más cercano (no 0.01 mm).
- Se revisaron las definiciones de T1a y T1b (T1a: < 0.8 mm, sin ulceración; T1b: 0.8 – 1.0 mm con o sin ulceración, o < 0.8 mm con ulceración), con índice mitótico que ya no califica para criterio en categoría T (tumor).
- Se revisa el EC patológico IA para incluir T1bN0M0 (anteriormente EC patológico IB).
- La categoría "N microscópico" y "macroscópico" para metástasis en ganglios regionales se redefinen como "clínicamente oculto" y "clínicamente aparente".
- EC III es reagrupado en grupos pronósticos, y se aumentó de 3 a 4 subgrupos (EC IIIA, IIIB, IIIC y IIID).
- Se revisó la subcategoría N. La presencia de microsátélites, satélites o metástasis en tránsito (ITM) ahora son clasificadas como N1c, N2c o N3c según el número de ganglios linfáticos regionales por tumor.
- Se agregan descriptores para el nivel de LDH ("0": no elevado, "1": elevado) a cada subcategoría M1.
- Se agrega una nueva designación "M1d" para las metástasis del sistema nervioso central (CNS).

Respecto al EC III, la nueva actualización AJCC 8va edición permitió valorar el pronóstico de los 4 subgrupos. La sobrevida específica por melanoma (MSS) a los 5 años fue: 93%, 83%, 69% y 32% para los EC IIIA, IIIB, IIIC y IIID, respectivamente (en AJCC 7ma edición, la MSS a los 5 años fue 78%, 59% y 40% para EC IIIA, IIIB y IIIC, respectivamente). Con esta actualización, se considera al EC IIIA como el tumor con menor riesgo de recurrencia comparado con los EC IIIB/IIIC/IIID (25,28,84).





DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO		Código: DT.DNCC.INEN.014	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

a.1) Factores pronósticos de sobrevida

AJCC analizó pacientes con melanoma cutáneo ($n = 38\,918$) para determinar factores predictivos de sobrevida (15,85,86). Este y otros estudios mostraron que adicionalmente a factores específicos del paciente como la edad y el género, factores específicos como el espesor del tumor (Breslow), ulceración, e índice mitótico fueron las 3 características pronósticas independientes más importantes de resultado en el análisis multivariado (87,88).

El índice mitótico es un indicador de proliferación tumoral y es medido como el número de mitosis por mm^2 . El último AJCC recomienda la técnica de "hot spot" para calcular el índice mitótico. Múltiples estudios han confirmado la importancia pronóstica del índice mitótico en pacientes con melanoma cutáneo primario (88, 89). El índice mitótico $\geq 1/\text{mm}^2$ fue independientemente asociado con peor sobrevida específica de enfermedad (DSS), especialmente en pacientes con melanoma ≤ 1 mm de espesor (15). El índice mitótico ha reemplazado al nivel de Clark como un criterio para la estadificación de pacientes con melanomas de espesor ≤ 1.0 mm desde EC IA a IB (25).

El reporte de detección de satélites microscópicos en la biopsia inicial o en la muestra de escisión amplia también es importante para la estadificación de AJCC, ya que esto define al menos la enfermedad N2c, EC IIIB. En general, no es posible detectar satélites microscópicos con menos de una biopsia escisional completa (25).

a.2) Enfermedad de "alto riesgo"

Se considera a los pacientes adultos con melanoma cutáneo o de mucosas con alto riesgo de recurrencia (aquellos libre de enfermedad luego de resección, los pacientes con enfermedad primaria irresecable o metástasis están fuera de este concepto) en base a cualquiera de las siguientes características (28):

- a.2.1) Melanoma primario con espesor tumoral > 4 mm (AJCC 7ma, 8va edición); si es ganglio negativo cae en el EC IIB (no ulcerado) o IIC (ulcerado).
- a.2.2) Melanoma primario con espesor tumoral $> 2 - 4$ mm con ulceración (T3b, EC IIB si tiene ganglio negativo).
- a.2.3) Melanoma primario con uno de lo siguiente: SLN positivo (micrometástasis), ganglios linfáticos regionales positivos (macrometástasis) detectados clínicamente o metástasis en tránsito (ITM), satélite o microsatélite. Cualquier combinación de estos se considera ganglio positivo (N1 - N3) y EC IIIA a IIIC (AJCC 7ma edición) o EC IIIA a IIID (AJCC 8va edición).

a.3) Patología de enfermedad ganglionar y regional

En los pacientes con metástasis ganglionar (EC III), el status clínico ganglionar (no palpable vs. palpable) y el número de ganglios metastásicos son los factores pronósticos más importantes de sobrevida (91,92). AJCC 8va edición ha reconocido esta diferencia en pronóstico entre los pacientes con melanoma EC III patológico (pEC III):

- a.3.1) Para los pacientes con ganglio centinela (SLN) positivo, los factores pronósticos incluyen: el número de ganglios positivos, carga tumoral en el ganglio centinela, el espesor del tumor primario, índice mitótico, ulceración y la edad del paciente (87,93).



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO		Código: DT.DNCC.INEN.014	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

a.3.2) Para pacientes con ganglios clínicamente positivos, los factores pronósticos incluyen: número de ganglios positivos, extensión extranodal, ulceración en el tumor primario, y edad del paciente (87,94).

La "metástasis en tránsito" (ITM) es definida como el tumor intralinfático en piel o tejido subcutáneo > 2 cm desde el tumor primario, pero no más allá de la zona regional de ganglios linfáticos más cercana" (90). La presencia de microsátélites, satélites clínicamente evidentes y/o enfermedad regional en tránsito (ITM) son todo parte de la continuación biológica de la afectación linfática regional, y todos están asociados con un pronóstico similar al de los pacientes con ganglios clínicamente positivos (las metástasis satélites e ITM son "biológicamente y pronósticamente similares"). Esto es reconocido en el sistema de estadificación AJCC 8va edición con la designación del EC IIIC (25).

a.4) Recurrencia de enfermedad

a.4.1) La probabilidad de recurrencia depende del EC de la enfermedad primaria al diagnóstico. Si se incrementa el EC, el riesgo y la distribución de los sitios de recurrencia cambian (25):

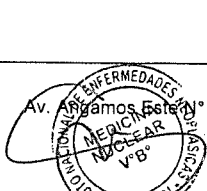
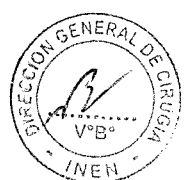
- Los pacientes con melanoma in situ resecaados se consideran "curados" (las tasas de recurrencia son muy bajas), excepto con algunos subtipos (ejemplo: léntigo maligno).
- En pacientes que presentan melanoma EC I-II, el porcentaje de recaída se ha estimado entre < 5% (EC I) y ≤ 10% (EC II). La distribución de la recurrencia es según lo siguiente: 15 - 20% son locales o ITM, aprox. 50% en ganglios linfáticos regionales, y 29% metástasis a distancia (25).
- En pacientes con melanoma EC III, las recurrencias se presentan en un aprox. de 30% - 60% de pacientes. La localización de las recurrencias es generalmente a distancia (aprox. 50%), y el restante se divide entre recurrencia local y ganglionar regional. El ascenso de categoría (upgrade) de estadiaje de una enfermedad localizada (EC I-II) a EC III al diagnóstico está asociado con un incremento de proporción de recurrencias a distancia (95).

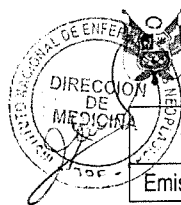
a.4.2) Con respecto al tiempo, los melanomas localizados (EC I-II) tienen un riesgo de recurrencia de 4.4 años luego del diagnóstico inicial, mientras que en los EC III es aprox. 2.7 años. Las recurrencias tardías (más de 10 años del diagnóstico) ocurre especialmente para pacientes que debutaron con melanoma localizado (96).

a.4.3) Las recurrencias a distancia ocurren luego de un tiempo mayor comparado con la recurrencia local o regional, y todos los tipos de recurrencia (local, regional, a distancia) se desarrollan más rápido en pacientes que tienen enfermedad más avanzada al diagnóstico. Aprox. el 95% de las recurrencias ganglionares regionales y a distancia se detectan dentro de los 3 primeros años en EC IIIA y EC IIIB, y dentro de los 2 primeros años en EC IIIC (95).

b) CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DEL TUMOR PRIMARIO

CGH (Comparative genomic hybridization) o FISH (Fluorescence in situ hybridization) pueden ser útiles en detectar la presencia de genes seleccionados para lesiones histológicamente equívocas (97). Además, se están desarrollando varias pruebas genéticas de diagnóstico o pronóstico para el melanoma. Una de estas pruebas de perfil de expresión génica



DOCUMENTO TÉCNICO
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

Código: DT.DNCC.INEN.014

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020 Versión: V.01

disponible comercialmente se desarrolló para ayudar a predecir el comportamiento biológico de lesiones melanocíticas atípicas con histopatología indeterminada (ejm.: tumores melanocíticos o Spitz de potencial maligno incierto) (98).

c) CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA

En los pacientes con melanoma metastásico a distancia (EC IV), el sitio de metástasis es el predictor más significativo de resultado. Las 3 categorías de riesgo reconocidas por AJCC son: piel, partes blandas y ganglios remotos (M1a); visceral-pulmonar (M1b); y visceral no pulmonar (M1c) (15). La elevación de LDH, probablemente un surrogado de carga tumoral, es también un factor pronóstico independiente de pobre pronóstico en pacientes con EC IV y ha sido incorporada en el sistema AJCC. Los pacientes con metástasis a distancia en cualquier sitio y LDH elevada están en la más alta categoría (M1c) (91,99,100). El pronóstico de pacientes con melanoma metastásico ha mejorado dramáticamente con el uso de terapia sistémica, incrementando la sobrevida global (OS) y supervivencia a largo plazo en algunos pacientes (30).

6.5.7 PLAN DE TRABAJO EN MELANOMA CUTÁNEO

Tabla N° 4. Recomendaciones para el plan de trabajo en melanoma cutáneo

N°	Recomendaciones	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	Antecedentes (personales y familiares, incluyendo historia personal de melanoma previo o nevus displásico) y examen físico (con atención especial en el área locoregional y el área de drenaje linfático(s) del melanoma) (25-27). Un examen completo de la piel es recomendado para todos los pacientes con melanoma nuevo (25,26). "Un paciente con ganglios regionales palpables, así como aquellos con enfermedad en tránsito (ITM) o microsatélites son considerados EC III".	2A, NCCN IIIC, ESMO 2015, NICE
2	Exámenes de laboratorio basales: hemograma (hemoglobina, leucocitos, plaquetas), LDH (25).	2A, NCCN
3	Estudios de imágenes han sido extensamente evaluados en el contexto de pacientes con melanoma EC III y IV. Las modalidades incluyen (25-27): - "CT transversales" de rutina: tórax/abdomino-pélvica (y cuello si es clínicamente indicado) con contraste endovenoso (EV) y/o FDG PET/CT corporal total. - CT o MRI de cerebro con contraste EV. Notas: - CT deben ser realizados con contraste EV a menos que esté contraindicado. El contraste EV no es estrictamente necesario en CT tórax para metástasis pulmonar. - Considerar imagen cerebral (MRI) en pacientes asintomáticos si se planea terapia adyuvante. - MRI de cerebro y PET/CT pueden ser indicados en pacientes de alto riesgo ($\geq$ pT3b).	2A, NCCN IIIC, ESMO 2015, NICE



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO		Código: DT.DNCC.INEN.014	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

4	Estudios de imágenes según estadio clínico (EC) (25): a) EC 0, IA, IB, II: - CT transversales de rutina con o sin imágenes de cerebro no está recomendado. - Considerar ecografía de la región nodal previo a biopsia de ganglio centinela (SLNB) para pacientes con melanoma con ganglio regional equivoco al examen físico. - Una ecografía ganglionar negativa no sustituye la biopsia de un ganglio clínicamente sospechoso. b) EC IIIA (ganglio centinela -SLN- positivo): - Considerar imágenes transversales de rutina para estadiaje basal. c) EC IIIB/C/D: - CT transversales con o sin imagen cerebral para estadiaje basal d) Recurrencia verdadera de la cicatriz (persistencia de enfermedad), definida como "la presencia de fase de crecimiento in situ y/o radial": - Las imágenes deben ser apropiadas a las características del tumor primario. e) EC IV o recurrencia con enfermedad metastásica a distancia: - CT transversales + imagen cerebral. f) Recurrencia local satélite/en tránsito (ITM); recurrencia nodal: - CT transversales con o sin imagen cerebral para determinar extensión de enfermedad.	2A, NCCN
	18F-FDG PET/CT (25): - En EC III y IV puede tener mayor utilidad, puede ayudar a caracterizar mejor las lesiones indeterminadas en CT, y puede ilustrar áreas del cuerpo no estudiadas en CT de rutina con mayor sensibilidad, por ejemplo: brazos y piernas (101). - Un metaanálisis sugirió que PET/CT fue superior sobre CT en detectar metástasis a distancia (102). - Otros estudios recientes en pacientes con melanoma EC III-IV reportaron resultados similares, indicando que la información proporcionada por PET/CT puede impactar en las decisiones de tratamiento en hasta el 30% de pacientes, con un gran impacto observado en el manejo quirúrgico (103).	2A, NCCN
	6 El estadiaje TNM se realiza de acuerdo con el sistema AJCC 8va edición (25).	2A, NCCN

DOCUMENTO TÉCNICO
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

Código: DT.DNCC.INEN.014

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020

Versión: V.01

7	Basado en el plan de trabajo inicial y estadiaje, los pacientes pueden ser estratificados en 1 de 6 grupos para posterior tratamiento (25): - EC 0 (melanoma in situ), o EC IA o IB con espesor ≤ 0.75 mm, independientemente de otras características (Ejm: ulceración, índice mitótico). - EC IA con espesor 0.76 – 1.0 mm, sin ulceración, e índice mitótico: 0/mm². - EC IB con espesor 0.76 – 1.0 mm con ulceración o índice mitótico ≥ 1/mm² - EC IB (T2a) o II [espesor > 1.0 mm, y ganglios clínicamente negativos (N0)] - EC III con ganglios clínicamente detectados (palpables), satelitosis microscópica (de la evaluación de la lesión primaria), y/o enfermedad en tránsito (ITM). - EC IV (enfermedad metastásica a distancia).	2A, NCCN
---	---	-----------------

6.5.8 PRINCIPIOS PARA LA REALIZACIÓN DE BIOPSIA DE MELANOMA CUTÁNEO
Tabla N° 5. Recomendaciones para la realización de biopsia de melanoma cutáneo

N°	Recomendaciones	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	Pacientes que presentan una lesión pigmentada sospechosa idealmente deben ser sometidos a una biopsia escisional (elíptica, punch o saucerización), preferiblemente con 1 a 3 mm de márgenes negativos (25,26).	2A, NCCN VA, ESMO
2	La orientación de la biopsia por escisión siempre debe planificarse teniendo en cuenta el tratamiento definitivo (por ejm.: una orientación longitudinal en las extremidades, paralela a los vasos linfáticos) (25).	2A, NCCN
3	Con el uso creciente del mapeo linfático y la biopsia del ganglio centinela (SLN), las biopsias también deben planificarse para no interferir con este procedimiento. En este sentido, se deben evitar márgenes más amplios para el procedimiento diagnóstico inicial (25).	2A, NCCN
4	La biopsia escisional puede ser inapropiada en ciertos sitios (incluyendo cara, superficie palmar de la mano, planta del pie, oreja, dígito distal, lesiones subungueales) o para lesiones muy largas. En esos casos, una biopsia incisional o punch de la porción clínicamente más gruesa de la lesión es una opción aceptable (25).	2A, NCCN
5	Estos procedimientos deben proporcionar una precisa microestadificación tumoral primaria, sin interferir con la terapia local definitiva (25).	2A, NCCN
6	Si la biopsia inicial es inadecuada para hacer un diagnóstico o para realizar una microestadificación precisa para la planificación del tratamiento, se debe	2A, NCCN



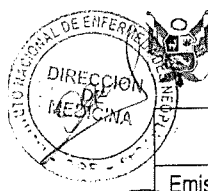
DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO		Código: DT.DNCC.INEN.014	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

	considerar una nueva biopsia escisional de con margen estrecho (25).													
7	Principios de márgenes quirúrgicos para la escisión amplia del melanoma maligno primario (25-28,30): <table><tr><th>Espesor del tumor</th><th>Margen clínico recomendado^(b)</th></tr><tr><td>In situ^(a)</td><td>0.5 – 1 cm</td></tr><tr><td>≤ 1 mm</td><td>1 cm</td></tr><tr><td>> 1 – 2 mm</td><td>1 – 2 cm</td></tr><tr><td>> 2 – 4 mm</td><td>2 cm</td></tr><tr><td>> 4 mm</td><td>2 cm</td></tr></table> - Los márgenes pueden ser modificados para adaptarse a consideraciones anatómicas o funcionales individuales. - Considerar la evaluación del margen histológico antes de la reconstrucción y el cierre. a) Para melanomas in situ (MIS) largos o pobremente definidos, pueden ser necesarios márgenes quirúrgicos > 0.5 cm para lograr márgenes histológicamente negativos. Se deben considerar técnicas para una evaluación histológica más exhaustiva de los márgenes, particularmente antes de la reparación quirúrgica compleja. En pacientes seleccionados con márgenes positivos después de una cirugía óptima, considerar Imiquimod tópico (para pacientes con MIS) o RT (2B, NCCN). b) Las recomendaciones de escisión se basan en márgenes clínicos medidos y tomados al momento de la cirugía, y no en márgenes macroscópicos o histológicos, según lo medido por el patólogo (1, NCCN).	Espesor del tumor	Margen clínico recomendado ^(b)	In situ ^(a)	0.5 – 1 cm	≤ 1 mm	1 cm	> 1 – 2 mm	1 – 2 cm	> 2 – 4 mm	2 cm	> 4 mm	2 cm	1, NCCN IIB, ESMO 2019, NICE 2017, CCO 2017, ASCO
Espesor del tumor	Margen clínico recomendado ^(b)													
In situ ^(a)	0.5 – 1 cm													
≤ 1 mm	1 cm													
> 1 – 2 mm	1 – 2 cm													
> 2 – 4 mm	2 cm													
> 4 mm	2 cm													

6.5.9 PRINCIPIOS PARA EL REPORTE DE PATOLOGÍA DE MELANOMA CUTÁNEO

Tabla N° 6. Recomendaciones para el reporte de patología de melanoma cutáneo

N°	Recomendaciones	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	Para el reporte de patología, se recomienda como mínimo la inclusión de (25,26,28): - Espesor (Breslow). - Status de ulceración (presente/ausente). - Índice mitótico (#/mm²). - Estado del margen profundo y periférico (positivo/negativo). - Microsatelitosis (presente/ausente). - Desmoplasia pura (si está presente). - Invasión linfovascular/angiolinfática. - Nivel Clark (para lesiones no ulceradas ≤ 1,0 mm cuando el índice mitótico no es determinado).	2A, NCCN IIA, ESMO 2017, CCO
2	Idealmente, el índice mitótico debe ser reportado en todas las lesiones, ya que es un predictor independiente de sobrevida (25).	2A, NCCN

DOCUMENTO TÉCNICO
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

Código: DT.DNCC.INEN.014

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020 Versión: V.01

3	Se puede considerar CGH o FISH para detectar la presencia de mutaciones genéticas seleccionadas para lesiones histológicamente equívocas (25).	2A, NCCN
4	Para pacientes con EC III, se recomienda reportar (25,28): - El número de ganglios positivos. - El número total de ganglios examinados. - La presencia o ausencia de extensión tumoral extranodal. - El tamaño y localización del tumor presente en un ganglio centinela (SLN) positivo.	2A, NCCN 2017, CCO
5	Para pacientes con EC IV, se recomienda reportar el número y sitios de enfermedad metastásica. Adicionalmente a la confirmación histológica de la enfermedad metastásica (de ser posible), ahora se recomienda el análisis y notificación de la presencia o ausencia de mutaciones genéticas (BRAF, KIT) que tienen impacto como opciones de tratamiento en pacientes con melanoma metastásico (25-27).	2A, NCCN IA, ESMO 2015, NICE
6	Debido a que las terapias dirigidas (inhibidores de BRAF o KIT) son recomendados solamente para pacientes con enfermedad avanzada, el análisis mutacional de BRAF y c-KIT son clínicamente indicados útiles solo para pacientes con enfermedad EC III irresecable o metastásica. En ausencia de enfermedad irresecable/metastásica, el test para mutación BRAF para melanoma primario cutáneo no es recomendado (25,27).	2A, NCCN IA, ESMO 2019, NICE

6.5.10 PRINCIPIOS DE BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA (SLNB)

Tabla N° 7. Recomendaciones para la realización de biopsia de ganglio centinela

SLNB: PRINCIPIOS GENERALES		
N°	Recomendaciones	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	La biopsia de ganglio centinela (SLNB) es un procedimiento quirúrgico desarrollado para estadificar con precisión a pacientes con melanoma cutáneo a través de la evaluación patológica de la(s) zona(s) ganglionar(es) regional(es) y para proporcionar información pronóstica para pacientes con melanoma en EC I/II (sin evidencia clínica o radiográfica de enfermedad ganglionar) (25,26,30).	2A, NCCN IB, ESMO 2017, ASCO
2	En pacientes con melanoma cutáneo EC I/II, el status de SLN es el factor pronóstico más fuerte de supervivencia (25).	2A, NCCN
3	El status de SLN puede afectar las decisiones terapéuticas futuras, incluidas las recomendaciones para la vigilancia activa de la zona ganglionar con ecografía o la disección completa del ganglio linfático (CLND), terapia adyuvante y el tipo/frecuencia de evaluaciones clínicas y/o imágenes de seguimiento (25).	2A, NCCN

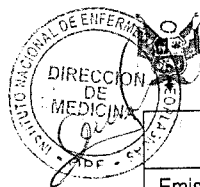


DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO		Código: DT.DNCC.INEN.014
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020 Versión: V.01

4	Algunas características patológicas del tumor primario son asociadas con alto riesgo de positividad para SLN, siendo el espesor tumoral el predictor más confiable de una SLNB positiva (25).	2A, NCCN
5	SLNB debe discutirse en todos los pacientes con melanoma EC IB o II, con las siguientes consideraciones (25-28,30): a) Para pacientes con un melanoma con profundidad de Breslow de < 0.8 mm con ulceración, o 0.8 - 1 mm con o sin ulceración), o lesiones T1a con profundidad de Breslow de < 0.8 mm y con otras características adversas (ejm.: alto índice mitótico $\geq 2/\text{mm}^2$ [particularmente en el escenario de un paciente joven], invasión linfocutánea, o la combinación de estos factores), la probabilidad de un SLNB es 5 - 10%. NCCN recomienda discutir y ofrecer SLNB para estos pacientes. b) Para pacientes con EC IB (T2a) o II (> 1 mm espesor, cualquier característica, N0), la probabilidad de un SLNB es > 10%. Sin embargo, existen subgrupos de pacientes (no índice mitótico, pacientes adultos mayores) para quienes la probabilidad de un SLN positivo es sustancialmente menor (104, 105). NCCN, ESMO, ASCO recomiendan discutir y ofrecer SLNB para estos pacientes. c) Independientemente del riesgo de un paciente de un SLNB positivo, si el paciente no se encuentra médicamente en condiciones (unfit) o es poco probable que entienda los procedimientos posteriores al SLNB (ejm.: realizar una ecografía de la zona ganglionar de vigilancia, someterse a CLND, considerar terapia adyuvante, o seguimiento), entonces es razonable no realizar SLNB.	2A, NCCN IB, ESMO 2019, NICE 2017, CCO 2017, ASCO
6	Aunque la precisión de SLNB puede ser menor después de una escisión amplia previa, colgajo rotacional o cierre de injerto de piel de un melanoma primario, puede considerarse en este escenario (25).	2A, NCCN
7	En el caso de metástasis en tránsito (ITM) aislada o recurrencia local de un melanoma primario sin metástasis ganglionares regionales o a distancia (clínicamente o radiográficamente evidentes), puede considerarse la SLNB (25).	2A, NCCN
NCCN hace recomendaciones sobre cuándo realizar SLNB en función de la probabilidad de que un paciente tenga un SLNB positivo.		

Tabla N° 8. Recomendaciones para la realización de linfoscintigrafía de la zona linfática

PRINCIPIOS DE SLNB: MEDICINA NUCLEAR		
N°	Recomendaciones	Jerarquización de la evidencia de las GPC



PERÚ

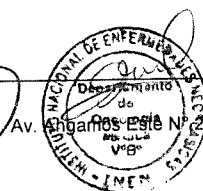
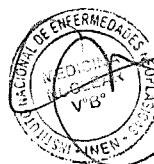
Sector
Salud

DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO		Código: DT.DNCC.INEN.014	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

1	Los pacientes se someten a linfoscintigrafía preoperatoria para identificar la zona linfática regional y los ganglios centinela (SLNs) individuales dentro de esa zona (25,28).	2A, NCCN 2017, CCO
2	En general, se inyecta 0.5 - 1 mCi de 99mTc radiocoloide en cada una de las 4 a 5 ubicaciones alrededor del sitio de la biopsia. Se pueden obtener imágenes dinámicas y estáticas (25).	2A, NCCN
3	En casos seleccionados, especialmente en cabeza y cuello y región pélvica, imágenes con SPECT-CT pueden ser realizadas como un complemento de las imágenes planares para definir mejor la ubicación anatómica de los SLN(s) (25).	2A, NCCN
4	La linfoscintigrafía puede realizarse el día de la cirugía o el día anterior. Si se realizó la tarde anterior, se debe usar una dosis más alta de radiocoloide y el caso debe ser tratado lo antes posible al día siguiente (25,28).	2A, NCCN 2017, CCO
5	Las imágenes deben incluir todas las zonas ganglionares anatómicas potencialmente relevantes, así como los sitios fuera de las zonas nodales reconocidas. Esto podría incluir la extremidad completa para melanoma de extremidades; e imágenes de zona ganglionar inguinal, axilar y cervical bilateral para melanomas troncales; y la imagen de la zona ganglionar pélvica para las extremidades inferiores y los melanomas debajo del tronco (25).	2A, NCCN

Tabla N° 9. Recomendaciones para la realización del mapeo linfático

PRINCIPIOS DE SLNB: CIRUGÍA		
N°	Recomendaciones	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	El mapeo linfático generalmente se realiza antes de la escisión local amplia si se realiza en el mismo procedimiento. Si el sitio primario está cerca de la zona ganglionar de SLNB e interfiere con el uso/recuento de la sonda gamma, es aceptable realizar la escisión amplia del tumor primario antes de SLNB (25).	2A, NCCN
2	El tinte azul [comúnmente azul de isosulfán (derivado del azul patente) o azul de metileno] se inyecta por vía intradérmica (no subcutánea) con una aguja de fino calibre en el sitio de la lesión primaria. El masaje de la lesión primaria no suele ser necesario (25,28).	2A, NCCN 2017, CCO
3	Se realiza una incisión en la zona linfática regional del drenaje linfático esperado, sobre el sitio de los recuentos gamma transcutáneos más altos, orientando la herida para que sea compatible con la posible disección de ganglios linfáticos en el futuro. Una vez que se ha realizado la incisión en la piel sobre el SLN, se realiza una exploración limitada del tejido dirigida por una sonda gamma para identificar los SLN(s) (25).	2A, NCCN
4	Una vez identificados y removidos, SLN es examinado con la sonda gamma ex vivo. Exploración de ganglios lejanos y SLN son identificados si sus conteos gamma	2A, NCCN



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este N° 2520, Lima 34 | Teléfono: 201-6500 | Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

Pág. N° 29



PERÚ

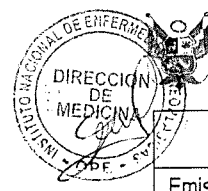
Sector
SaludInstituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas

DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO		Código: DT.DNCC.INEN.014	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

	máximos son > 10% del conteo más alto de SLN y/o son de color azul (25).	
5	En el caso de un melanoma de extremidades inferiores con ganglios iliacos en el mismo canal linfático que un SLN femoral superficial más proximal, puede omitirse la escisión ganglionar de segundo orden. No obstante, si están en un canal linfático distinto o hay incertidumbre en cuanto a su patrón de drenaje, estos SLNs deben identificarse y extirparse (25).	2A, NCCN
6	Los SLNs en tránsito (intervalo o ectópico) identificados que son más proximales que la zona nodal de drenaje, también deben extirparse (25).	2A, NCCN
7	La decisión de no realizar SLNB puede estar basada en comorbilidades, preferencias del paciente, u otros factores (como edad avanzada) (25).	2A, NCCN

Tabla N° 10. Recomendaciones para la realización del análisis histológico

PRINCIPIOS DE SLNB: PATOLOGÍA		
N°	Recomendaciones	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	SLN(s) no deben enviarse para análisis de congelación (25).	2A, NCCN
2	SLN(s) se fijan en formaldehído y se incorporan en parafina para su posterior análisis (25).	2A, NCCN
3	En el examen histológico, para el análisis del SLN o para la evaluación de rutina de los ganglios linfáticos regionales, todo el ganglio debe enviarse completo. Para la evaluación de rutina, los ganglios linfáticos grandes pueden cortarse a intervalos de 2 mm, mientras que los ganglios más pequeños (< 5 mm) pueden enviarse enteros (25).	2A, NCCN
4	El SLN debe analizarse mediante Hematoxilina y Eosina (H&E) estándar y tinciones inmunohistoquímicas (IHC) como: HMB-45, S100, Melan-A, o SOX-10 (25,28,106). Nota: lo recomendado es al menos tres tinciones de IHC, a todos los cortes (107).	2A, NCCN 2017, CCO
5	Si la micrometástasis no es identificada con la tinción de rutina con H&E, un seccionamiento en serie y tinción con IHC (ejm: HMB-45 y/o Melan-A) ha demostrado identificar pacientes adicionales con SLN positivos (25,28,108).	2A, NCCN 2017, CCO
6	En los casos en que los hallazgos histológicos son equívocos, se debe considerar la comparación de la citomorfología con la del tumor primario y/o la consulta con un patólogo experimentado (25).	2A, NCCN



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO		Código: DT.DNCC.INEN.014	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

7	Se debe registrar el número de SLNs positivos y negativos examinados. Si hay metástasis, se debe registrar la mayor dimensión del tamaño tumoral (en mm, medido al 0.1 mm más cercano usando un micrómetro ocular), la ubicación dentro del ganglio linfático y la presencia de extensión extracapsular (25,28).	2A, NCCN 2017, CCO
---	--	--------------------

6.5.11 BIOPSIA DE GANGLIOS LINFÁTICOS PALPABLES

Tabla N° 11. Recomendaciones para la realización de biopsia por aspiración con aguja fina

N°	Recomendaciones	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	La aspiración con aguja fina (FNA), con o sin guía ecográfica, ha demostrado tener mayor sensibilidad y especificidad para detectar melanoma en ganglios linfáticos palpables (detectados clínicamente) o por imágenes (25,109).	2A, NCCN

6.5.12 PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Tabla N° 12. Recomendaciones para la realización de disección ganglionar completa (CLND) y terapéutica (TLND)

PRINCIPIOS DE DISECCIÓN GANGLIONAR COMPLETA (CLND) Y TERAPÉUTICA (TLND)		
N°	Recomendaciones	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	Se requiere una disección ^(a) anatómicamente completa de la zona ganglionar involucrada (25).	2A, NCCN
2	En los pacientes con biopsia de ganglio centinela (SLNB) positivo (no ganglios linfáticos palpables), se recomienda la disección ganglionar completa (CLND) (25-27). - Estudios prospectivos demuestran que CLND está asociado con un incremento de sobrevida libre de recurrencia (RFS) pero no en sobrevida global (OS) ni en sobrevida específica por melanoma (MSS), cuando CLND fue comparada con observación (110,111). - DeCOG-SLT, un estudio fase III que comparó CLND vs. observación con ecografía de seguimiento en pacientes con melanoma (n = 241), demostró que CLND no se asoció con ninguna mejoría en RFS, sobrevida libre de metástasis a distancia, o sobrevida específica por melanoma (MSS) (112).	2A, NCCN IE, ESMO 2015, NICE
3	En pacientes con ganglios linfáticos clínicamente positivos, pero sin enfermedad a distancia, se recomienda disección ganglionar terapéutica (TLND). Está asociada con tasas de sobrevida a los 5 años de 30 - 50%, dependiendo del número de ganglios	2A, NCCN IIIC, ESMO 2015, NICE



DOCUMENTO TÉCNICO		Código: DT.DNCC.INEN.014
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO		
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación: 2020	Versión: V.01

	comprometidos, extensión extracapsular, y características del alto riesgo del tumor primario (Breslow, ulceración, localización) (25,26,91,94)	
4	En la ingle, considerar la disección electiva de los ganglios linfáticos ilíacos y obturadores si los ganglios inguinofemorales son clínicamente positivos o ≥ 3 ganglios inguinofemorales son positivos (25).	2B, NCCN
5	Se debe considerar la disección de ganglios linfáticos ilíacos y obturadores si la CT pélvica es positiva (2A, NCCN) o si el ganglio de Cloquet es positivo (2B, NCCN) (25).	2A, NCCN
6	Para melanomas primarios de cabeza y cuello con ganglios linfáticos clínicamente o microscópicamente positivos en la glándula parótida, se recomienda una parotidectomía ^(b) superficial y una disección adecuada del cuello de las zonas ganglionares de drenaje (25).	2A, NCCN
a) Los límites anatómicos de la disección de ganglios linfáticos deben describirse en el reporte operatorio. b) Un estudio retrospectivo publicado en un solo centro muestra que la parotidectomía total puede estar asociada con una menor tasa de recurrencia ganglionar, pero existe la posibilidad de morbilidad significativa. Si es usada la parotidectomía total, debe ser realizada por especialistas con capacitación y experiencia en la realización de este procedimiento, para minimizar el daño al nervio facial.		

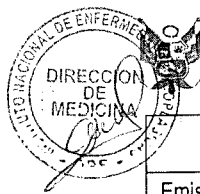
6.5.13 TRATAMIENTO DE MELANOMA MALIGNO CUTÁNEO SEGÚN ESTADÍO CLÍNICO

Tabla N° 13. Recomendaciones para el tratamiento del melanoma maligno cutáneo EC 0 y EC IA

EC 0 (IN SITU) Y EC IA (< 0.8 mm ESPESOR, NO ULCERACIÓN)		
N°	Recomendaciones	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	En el plan de trabajo, considerar (25,27): - Anamnesis y examen físico. - No se recomienda imágenes de rutina/exámenes de laboratorio. - Imágenes sólo para evaluar signos o síntomas específicos.	2A, NCCN 2019, NICE
2	Se recomienda escisión amplia (1, NCCN para EC IA) (25-27).	1, NCCN IIB, ESMO 2019, NICE

Tabla N° 14. Recomendaciones para el tratamiento del melanoma maligno cutáneo EC IB

EC IB (T1b) (< 0.8 mm ESPESOR CON ULCERACIÓN O 0.8 – 1.0 mm ESPESOR +/- ULCERACIÓN) [†]		
N°	Recomendaciones	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	En el plan de trabajo, considerar (25,27): Anamnesis y examen físico.	2A, NCCN 2019, NICE



PERÚ

Sector
Salud

DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO		Código: DT.DNCC.INEN.014	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

	- No se recomienda imágenes de rutina/exámenes de laboratorio. - Imágenes sólo para evaluar signos o síntomas específicos.	
2	Se debe discutir y considerar la biopsia de ganglio centinela (SLNB)* (25,26,29).	2A, NCCN IIB, ESMO 2017, ASCO
3	Se recomienda escisión amplia como tratamiento primario (1, NCCN) (25-27).	1, NCCN IIB, ESMO 2019, NICE
4	Se recomienda escisión amplia + SLNB ^(a) como tratamiento primario (1, NCCN) (25,26,29). - Si el ganglio centinela (SLN) es negativo, pasa a observación. - Si SLN es positivo, se debe considerar plan de trabajo y tratamiento de EC III con SLN positivo.	1, NCCN IIB, ESMO 2017, ASCO
(a) SLNB es una importante herramienta para el estadiaje. Aunque no ha demostrado mejorar la sobrevida específica de enfermedad (DSS), un SLNB positivo puede llevar a un paciente a catalogarse como pEC III (5 - 40%). † Nota: la microsatelitosis cuando está presente en la biopsia inicial o en la muestra de escisión amplia, define al menos la enfermedad N1c y al menos IIB. Aunque está menos estudiado que otras poblaciones de pacientes en estadio III, el estado del SLN tiene valor pronóstico en pacientes con microsatelitosis, con un SLN positivo que lleva a un paciente a considerarse al menos un N2c, estadio IIIC. SLNB debe considerarse en pacientes con microsatelitosis, especialmente se realizará después de las decisiones del manejo.		

Tabla N° 15. Recomendaciones para el tratamiento del melanoma maligno cutáneo EC IB o II

EC IB (T2a) o II (> 1.0 mm ESPESOR, N0)		
N°	Recomendaciones	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	En el plan de trabajo, considerar (25,27): - Anamnesis y examen físico. - No se recomienda imágenes de rutina/exámenes de laboratorio. - Imágenes sólo para evaluar signos o síntomas específicos.	2A, NCCN 2019, NICE
2	Se debe discutir y considerar la biopsia de ganglio centinela (SLNB) ^(a) (25,26,29).	2A, NCCN IIB, ESMO 2017, ASCO
3	Se recomienda escisión amplia como tratamiento primario (1, NCCN) (25-27). Posterior a escisión amplia, pasa observación o ensayo clínico (adyuvante) (2A, NCCN).	1, NCCN IIB, ESMO 2019, NICE
4	Se recomienda escisión amplia + SLNB como tratamiento primario (1, NCCN) (25,26,29). - Si el ganglio centinela (SLN) es negativo, pasa a observación o ensayo clínico (adyuvante) ^(b) [La observación y ensayo clínico adyuvante son opciones si la SLNB fue negativo o no fue realizado]. - Si SLN es positivo, se debe considerar plan de trabajo y tratamiento de EC III con SLN positivo.	1, NCCN IIB, ESMO 2017, ASCO



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO		Código: DT.DNCC.INEN.014
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020 Versión: V.01

- (a) SLNB es una importante herramienta para el estadiaje. Aunque no ha demostrado mejorar la sobrevida específica de enfermedad (DSS), un SLNB positivo puede llevar a un paciente a catalogarse como pEC III (5 - 40%).
- (b) La terapia adyuvante ha demostrado mejorar la sobrevida libre de recurrencia (RFS) y sobrevida global (OS) en pacientes con EC III de alto riesgo seleccionados.

Tabla N° 16. Recomendaciones para el tratamiento del melanoma maligno cutáneo EC IIIA [con ganglio centinela (SLN) positivo]

EC IIIA [CON GANGLIO CENTINELA (SLN) POSITIVO]		
N°	Recomendaciones	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	En el plan de trabajo, considerar (25): - Imágenes basales (2B, NCCN) o para evaluar signos o síntomas específicos (2A, NCCN). - Considerar test de mutación BRAF[†]	2A, NCCN
2	Se recomienda como tratamiento primario: ecografía de la zona ganglionar de seguimiento (preferido) o disección completa de ganglios linfáticos (CLND) (25-27,29).	2A, NCCN IE, ESMO 2019, NICE 2017, ASCO
3	Se recomienda como opciones de tratamiento adyuvante ^ψ (25,26,30): - Terapia sistémica: (a) - Nivolumab (b, e, f, g) - Pembrolizumab (c, d, f, g) - Dabrafenib/Trametinib para pacientes con mutación BRAF V600 (d, g, h, i) - Observación^ψ	2A, NCCN IA, ESMO 2020, ASCO

[†] El test de mutación BRAF es recomendado para pacientes con EC III con alto riesgo de recurrencia para quienes la futura terapia dirigida a BRAF puede ser una opción

^ψ Para la decisión de tratamiento sistémico adyuvante vs. observación debe tomarse en consideración el riesgo de recurrencia del melanoma y el riesgo de toxicidad con el tratamiento.

(a) En los pacientes con EC IIIA de bajo riesgo (lesión primaria no ulcerada ≤ 2 mm espesor, metástasis SLN < 1 mm), la toxicidad de la terapia adyuvante puede superar el beneficio.

(b) Nivolumab ha demostrado una mejoría clínica significativa en RFS comparado con placebo, pero el impacto en OS no ha sido reportado.

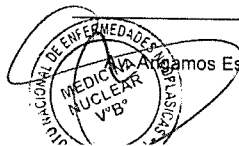
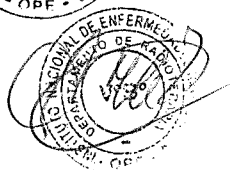
(c) Pembrolizumab ha demostrado una mejoría clínicamente significativa en RFS comparado con placebo, pero el impacto en OS no ha sido reportado.

(d) Dabrafenib/Trametinib y Pembrolizumab adyuvante son categoría 1, NCCN para pacientes con EC IIIA AJCC 7ma edición con metástasis SLN > 1 mm o EC IIIB/IIIC. (e) Nivolumab adyuvante es categoría 1, NCCN para pacientes con EC IIIB/IIIC AJCC 7ma edición.

(f) Ensayos clínicos randomizados evaluaron terapia anti-PD-1 incluyendo pacientes con SLN positivo con alto riesgo de recurrencia: aquellos con el tumor primario ulcerado (ejm: Nivolumab, Pembrolizumab) o con metástasis SLN > 1 mm (Pembrolizumab).

(g) Todos los pacientes en los ensayos clínicos que evaluaron terapia anti-PD-1 adyuvante o Dabrafenib/Trametinib requirieron ser sometidos bajo CLND previo a la randomización. Dos ensayos clínicos prospectivos demostraron que la CLND no tuvo impacto en DSS u OS, no es claro si la CLND debe ser un factor en la decisión de usar terapia adyuvante en pacientes con SLN positivos.

(h) El ensayo clínico que evaluó Dabrafenib/Trametinib adyuvante para pacientes con mutación BRAF V600E/K incluyó pacientes con SLN positivo con alto riesgo de recurrencia: aquellos con tumor primario ulcerado y/o metástasis SLN > 1 mm.





PERÚ

Sector
Salud

DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO		Código: DT.DNCC.INEN.014	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

(i) En el contexto de toxicidad inaceptable con Dabrafenib/Trametinib, se pueden considerar otras combinaciones de inhibidores BRAF/MEK.

Tabla N° 17. Recomendaciones para el tratamiento del melanoma maligno cutáneo EC IIIB/IIIC/IIID [con ganglio centinela (SLN) positivo]

EC IIIB/IIIC/IIID [CON GANGLIO CENTINELA (SLN) POSITIVO] ^U		
N°	Recomendaciones	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	En el plan de trabajo, se recomienda (25): • Imágenes basales (2B, NCCN) o para evaluar signos o síntomas específicos (2A, NCCN). • Test de mutación BRAF[†].	2A, NCCN
2	Se recomienda como tratamiento primario: ecografía de la zona ganglionar de seguimiento (preferido) o disección completa de ganglios linfáticos (CLND) (25-27,29).	2A, NCCN IE, ESMO 2019, NICE 2017, ASCO
3	Se recomienda como opciones de tratamiento adyuvante ^Ψ (25-27,30): • Terapia sistémica: (a) - Nivolumab (113) (b, e, f, g) - Pembrolizumab (114) (c, d, f, g) - Dabrafenib/Trametinib para pacientes con mutación BRAF V600 (115) (d, g, h, i) • Observación^Ψ	2A, NCCN IA, ESMO 2019, NICE 2020, ASCO

[†] El test de mutación BRAF es recomendado para pacientes con EC III con alto riesgo de recurrencia para quienes la futura terapia dirigida a BRAF puede ser una opción.

^U Para pacientes con SLN(s) positivo(s), la presencia de microsatélites en la biopsia inicial del tumor primario o la muestra de escisión amplia puede categorizar a un paciente al menos a un EC IIIC. El incremento de riesgo de recurrencia asociado con la presencia de microsatelitos debe ser conocido en cualquier discusión sobre terapia adyuvante, independientemente de la carga tumoral del SLN. El seguimiento de los pacientes con microsatelitos debe ser más frecuente, debido al incremento de riesgo de recurrencia.

^Ψ Para la decisión de tratamiento sistémico adyuvante vs. observación, debe tenerse en consideración el riesgo de recurrencia del melanoma y el riesgo de toxicidad con el tratamiento.

(a) En los pacientes con EC IIIA de bajo riesgo (lesión primaria no ulcerada ≤ 2 mm espesor, metástasis SLN < 1 mm), la toxicidad de la terapia adyuvante puede superar el beneficio.

(b) Nivolumab ha demostrado una mejoría clínica significativa en RFS comparado con placebo, pero su impacto en OS no ha sido reportado.

(c) Pembrolizumab ha demostrado una mejoría clínica significativa en RFS comparado con placebo, pero su impacto en OS no ha sido reportado.

(d) Dabrafenib/Trametinib y Pembrolizumab adyuvante son categoría 1, NCCN para pacientes con EC IIIA AJCC 7ma edición con metástasis SLN > 1 mm o EC IIIB/IIIC. (e) Nivolumab adyuvante es categoría 1, NCCN para pacientes con EC IIIB/IIIC AJCC 7ma edición.

(f) Ensayos clínicos randomizados evaluaron terapia anti-PD-1 incluyendo pacientes con SLN positivo con alto riesgo de recurrencia: aquellos con el tumor primario ulcerado (ejm: Nivolumab, Pembrolizumab) o con metástasis SLN > 1 mm (Pembrolizumab).

(g) Todos los pacientes en los ensayos clínicos que evaluaron terapia anti-PD-1 adyuvante o Dabrafenib/Trametinib adyuvante requirieron ser sometidos bajo CLND previo a la randomización. Dos ensayos clínicos prospectivos demostraron que la CLND no tuvo impacto en DSS u OS, no es claro si la CLND debe ser un factor en la decisión de usar terapia adyuvante en pacientes con SLN positivos.



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO		Código: DT.DNCC.INEN.014	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

- (h) El ensayo clínico que evaluó Dabrafenib/Trametinib adyuvante para pacientes con mutación BRAF V600E/K incluyó pacientes con SLN positivo con alto riesgo de recurrencia: aquellos con tumor primario ulcerado y/o metástasis SLN > 1 mm.
- (i) En el contexto de toxicidad inaceptable con Dabrafenib/Trametinib, se pueden considerar otras combinaciones de inhibidores BRAF/MEK.

Tabla N° 18. Recomendaciones para el tratamiento del melanoma maligno cutáneo EC III [con ganglio(s) clínicamente positivo(s)]

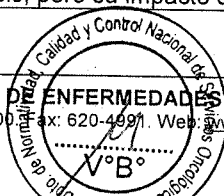
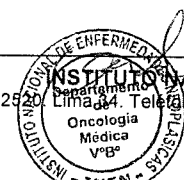
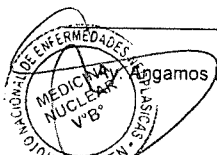
EC III [GANGLIO(S) CLÍNICAMENTE POSITIVO(S)] ^U		
N°	Recomendaciones	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	En el plan de trabajo, se recomienda (25,26): • Biopsia core o FNA (aspiración con aguja fina) (si la biopsia por aguja fina no es factible, una biopsia incisional o escisional es aceptable) para confirmar la presencia de enfermedad metastásica ganglionar regional. • Imágenes basales o para evaluar signos o síntomas específicos (como mínimo, CT abdomen-pelvis +/- imagen cerebral)*. • Test de mutación BRAF[†].	2A, NCCN IIIB, ESMO
2	Se recomienda como tratamiento primario: escisión amplia del tumor primario (1, NCCN) + disección terapéutica de ganglios linfáticos (TLND) (25,27).	1, NCCN 2019, NICE
3	Se recomienda como opciones de terapia sistémica adyuvante (25-27,30): • Opciones de terapia sistémica: ^(a) - Regímenes preferidos - o Nivolumab (113) ^(b) - o Pembrolizumab (114) ^(c) - o Dabrafenib/Trametinib para pacientes con mutación BRAF V600 (115) ^(d) • y/o opciones de terapia locorregional: - Considerar RT en las zonas ganglionares en pacientes de alto riesgo seleccionados, basados en la localización, tamaño, y número de ganglios comprometidos, espesor o extensión histológica extracapsular (2B, NCCN) (IIID, ESMO). • u observación (2A, NCCN).	1, NCCN IA, ESMO 2019, NICE 2020, ASCO

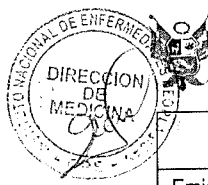
* Debido a que los pacientes con EC IIIC tiene un riesgo considerable de recurrencia CNS asintomática, y las metástasis del CNS sintomáticas del CNS están asociadas con significativa morbilidad y pobre sobrevida, imágenes del CNS basales se pueden considerar en estos pacientes de alto riesgo.

^U Para pacientes con SLN(s) positivo(s), la presencia de microsatélites en la biopsia inicial del tumor primario o la muestra de escisión amplia puede categorizar a un paciente al menos a un EC IIIC. A pesar que esto no cambia el plan de trabajo ni el tratamiento, sí está asociado con un mayor riesgo de recurrencia cuando se compara con pacientes sin microsatélites.

^(a) Para la decisión de tratamiento adyuvante vs. observación, debe tenerse en consideración el riesgo de recurrencia del melanoma y el riesgo de toxicidad del tratamiento.

^(b) Nivolumab ha mostrado una mejoría clínicamente significativa en RFS comparado con Ipilimumab a altas dosis, pero su impacto en OS no ha sido reportado.





PERÚ

Sector
Salud

DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO		Código: DT.DNCC.INEN.014	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

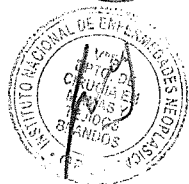
- (c) Pembrolizumab ha mostrado una mejoría clínicamente significativa en RFS comparado con placebo, pero su impacto en OS no ha sido demostrado.
- (d) En el contexto de toxicidad inaceptable con Dabrafenib/Trametinib, se pueden considerar otras combinaciones de inhibidores BRAF/MEK.

Tabla N° 19. Recomendaciones para el tratamiento del melanoma maligno cutáneo EC III [satélites clínicos/en tránsito]

EC III [SATÉLITES CLÍNICOS/EN TRÁNSITO] (Anexo N° 9)		
N°	Recomendaciones	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	En el plan de trabajo, se recomienda (25,28): • Biopsia core o FNA (aspiración con aguja fina) (si la biopsia por aguja fina no es factible, una biopsia incisional o escisional es aceptable) para confirmar metástasis en tránsito (ITM) o microsateletosis. • Imágenes basales (CT cerebro/tórax/AP, o MRI cerebro, o PET/CT) o para evaluar signos o síntomas específicos.* • Test de mutación BRAF†.	2A, NCCN 2020, CCO
2	Como tratamiento primario, se recomienda en los siguientes escenarios (25): A. "Enfermedad resecable limitada" • Escisión completa para limpiar márgenes. En la evaluación de respuesta, si presenta: a) No evidencia de enfermedad (NED): se recomienda como tratamiento adyuvante: - Opciones: (a) - o Terapia sistémica (b) (regímenes preferidos): ❖ Nivolumab (c) ❖ Pembrolizumab (c) ❖ Dabrafenib/Trametinib (d) para pacientes con mutación BRAF V600 - o Observación. b) Resección menos que completa: como tratamiento subsecuente, se recomienda tratamiento inicial como "enfermedad irresecable". • T-VEC intralesional. • "Terapia sistémica para enfermedad metastásica o irresecable". B. "Enfermedad irresecable" • "Terapia sistémica para enfermedad metastásica o irresecable" (preferido). • Opciones de terapia local: a) Opciones de inyección intralesional: - T-VEC (Talimogene Laherparepvec) (e) (1, NCCN) (IB, ESMO) (116). - BCG o IL-2 (2B, NCCN ambas). b) Imiquimod tópico para lesiones dérmicas superficiales (2B, NCCN). c) Considerar RT (2B, NCCN) (IVD, ESMO). d) Paliación de enfermedad sintomática:	2A, NCCN IA, ESMO 2019, NICE 2020, CCO 2020, ASCO



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO		Código: DT.DNCC.INEN.014	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01



	- Escisión limitada. - Terapia de ablación local (2B, NCCN). • Opciones de terapia regional: - Perfusión/infusión de extremidad aislada con Melfalán (IIIC, ESMO).	
3	Para la evaluación de la respuesta, tanto para "Enfermedad resecable limitada" (T-VEC intralesional, terapia sistémica) y "enfermedad irresecable", se recomienda evaluación clínica +/- imágenes para determinar respuesta a tratamiento o progresión. De acuerdo a ello, se tienen 4 escenarios (25,27): a) Enfermedad irresecable residual/progresiva: se recomienda tratamiento inicial para "enfermedad irresecable". b) Enfermedad resecable residual: se recomienda tratamiento inicial para "enfermedad limitada resecable". c) NED luego de terapia local o regional: - Considerar las siguientes opciones de terapia sistémica (2B, NCCN): - o Nivolumab. - o Pembrolizumab. - o Dabrafenib/Trametinib para pacientes con mutación BRAF V600. - u observación d) NED luego de terapia sistémica: - Observación. - Continuar con el mismo tipo de terapia sistémica.	2B, NCCN 2019, NICE

* Debido a que los pacientes con EC IIIC tiene un riesgo considerable de recurrencia CNS asintomática, y las metástasis del CNS sintomáticas del CNS están asociadas con significativa morbilidad y pobre sobrevida, imágenes del CNS basales se pueden considerar en estos pacientes de alto riesgo.

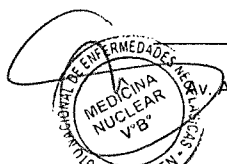
(a) Para la decisión de tratamiento adyuvante vs. observación, debe tenerse en consideración el riesgo de recurrencia del melanoma y el riesgo de toxicidad del tratamiento.

(b) En pacientes que recibieron terapia sistémica previa para melanoma cutáneo (como terapia adyuvante o tratamiento activo), la selección del régimen de terapia sistémica debe ser informada por respuesta a las terapias sistémicas previas. Para pacientes que presentan progresión de enfermedad (PD) durante o luego de un periodo corto de terapia previa, se puede considerar agentes de diferente clase. Para pacientes que alcanzaron control de enfermedad (CR, PR o SD) con una terapia sistémica previa y no tienen toxicidad residual, pero posteriormente presentan PD/recaída > 3 meses luego de discontinuación de tratamiento, se puede considerar terapia sistémica con el mismo agente o la misma clase de agentes.

(c) Nivolumab ha demostrado una mejoría clínicamente significativa en RFS comparado con placebo, pero su impacto en OS no ha sido reportado. Pembrolizumab ha demostrado una mejoría clínicamente significativa en RFS comparado con placebo, pero su impacto en OS no ha sido reportado. A pesar que ambos ensayos se enfocaron en pacientes con enfermedad ganglionar EC III, NCCN guidelines considera que se puede extender la indicación de terapia anti-PD-1 adyuvante a pacientes con satélites clínicos (macroscópico)/en tránsito y quienes tienen un alto riesgo de recurrencia.

(d) En el contexto de toxicidad inaceptable con Dabrafenib/Trametinib, se pueden considerar otras combinaciones de inhibidores BRAF/MEK.

(e) T-VEC fue asociado con una tasa de respuesta (duradera ≥ 6 meses) de 16% en pacientes seleccionados con melanoma metastásico irresecable. La eficacia se notó en enfermedad EC IIIB y IIIC (AJCC 7ma edición), y era más probable que se viera en pacientes sin tratamiento previo (naive).



DOCUMENTO TÉCNICO
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

Código: DT.DNCC.INEN.014

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020 Versión: V.01

**Tabla N° 20. Recomendaciones para el tratamiento del melanoma maligno
cutáneo EC IV**

EC IV [ENFERMEDAD METASTÁSICA]		
N°	Recomendaciones	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	En el plan de trabajo, se recomienda (25-27): • Biopsia (core o incisional o escisional) para confirmar lesión(es) metastásica(s)[†]. • Dosaje de LDH (al momento del diagnóstico, por su valor pronóstico). • Imágenes basales y para evaluación de signos o síntomas específicos (CT tórax/abdomen-pelvis +/- PET/CT; MRI o CT cerebral con contraste debe ser realizada en EC IV al debut). • Test de mutación BRAF y/o KIT si no fue previamente realizado (apropiado para pacientes considerados para tratamiento con terapia dirigida).	2A, NCCN IA, ESMO 2019, NICE
2	Se recomienda como tratamiento de enfermedad metastásica en los siguientes escenarios (Anexo N° 11): A. "Enfermedad limitada (resecable)" • Resección. Luego, según los siguientes escenarios: a) No evidencia de enfermedad (NED): se recomienda como opciones de terapia sistémica:^(a) - Regímenes preferidos: ○ Nivolumab (1, NCCN) (117,118) ○ Pembrolizumab (119) ^(b) (Nota: no tiene evidencia en EC IV NED). - Otros regímenes (para pacientes con mutación BRAF V600): ○ Dabrafenib/Trametinib (2B, NCCN) (120,121). ○ Vemurafenib/Cobimetinib (2B, NCCN) (122). ○ Encorafenib/Binimetinib (2B, NCCN) (123). - Útil en ciertas circunstancias: ○ Ipilimumab ^(c) (si hubo exposición previa a agentes anti-PD-1) (IIB, ESMO). - Observación. b) Enfermedad residual: se debe tratar como "enfermedad diseminada". • Terapia sistémica. Se debe realizar imágenes para evaluar respuesta o progresión. B. "Enfermedad diseminada (irresecable)": • Sin metástasis cerebral: las opciones incluyen: - "Terapia sistémica para enfermedad metastásica o irresecable" (preferido).	2A, NCCN 2019, NICE 2020, ASCO

DOCUMENTO TÉCNICO
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

Código: DT.DNCC.INEN.014

Emissor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020

Versión: V.01

- T-VEC intralesional ^(d) (para lesiones extracraneales) (IB, ESMO) (2019, NICE) (116).
- Considerar resección paliativa y/o RT para lesiones sintomáticas extracraneales (IIIC, ESMO).
- Tratamiento paliativo/soporte.
- Con metástasis cerebral: considerar RT primaria o resección paliativa +/- RT adyuvante para metástasis cerebral. Las opciones incluyen:
 - "Terapia sistémica para enfermedad metastásica o irresecable" (De elección: NIVO/IPI, seguido de anti-PD-1 + radiocirugía).
 - T-VEC intralesional ^(d) (para lesiones extracraneales) (2019, NICE).
 - Considerar resección paliativa y/o RT para lesiones sintomáticas extracraneales (IIIC, ESMO).
 - Tratamiento paliativo/soporte.

† La enfermedad EC IV de presentación inicial, o recurrencia clínica deben ser confirmadas con patología siempre que sea posible o si es clínicamente indicado. Las técnicas de biopsia pueden ser: FNA, core, incisional o escisional. El tejido siempre es preferido sobre la citología para el análisis mutacional. Se debe obtener tejido para evaluar alteraciones en BRAF y KIT desde la biopsia de la metástasis (preferido).

(a) En pacientes que recibieron terapia sistémica previa para melanoma cutáneo (como terapia adyuvante o tratamiento activo), la selección del régimen de terapia sistémica debe ser informada por respuesta a las terapias sistémicas previas. Para pacientes que presentan progresión de enfermedad (PD) durante o luego de un periodo corto de terapia previa, se puede considerar agentes de diferente clase. Para pacientes que alcanzaron control de enfermedad (CR, PR o SD) con una terapia sistémica previa y no tienen toxicidad residual, pero posteriormente presentan PD/recaída > 3 meses luego de discontinuación de tratamiento, se puede considerar terapia sistémica con el mismo agente o la misma clase de agentes.

(b) A pesar de que pacientes con enfermedad EC IV resecada (EC IV NED) no fueron incluidos en el ensayo clínico randomizado prospectivo que evaluó Pembrolizumab adyuvante, este se ha incluido como una opción aquí debido a que la evidencia actual sugiere que Pembrolizumab y Nivolumab tienen una eficacia similar.

(c) Ipilimumab se incluye como una opción de terapia adyuvante para pacientes con enfermedad EC IV resecada que han tenido exposición previa a terapia anti-PD-1, basado en la data extrapolada que demuestra su eficacia como tratamiento adyuvante para enfermedad EC III resecada y en enfermedad EC IV irresecable. En el ensayo EORTC, que usa Ipilimumab a dosis 10 mg/kg (IPI10) vs. placebo, IPI10 mejora la RFS y OS, pero fue asociado con una alta incidencia de eventos adversos. Otro ensayo posterior que evaluó IPI10 vs. IPI a dosis de 3 mg/kg (IPI3) vs. Interferón (IFN) a altas dosis, demostró que una incidencia de eventos adversos ≥ grado 3 de 37% con IPI3 vs. 58% con IPI10. También se mostró una ventaja de IPI3 sobre IFN, pero una tendencia de ventaja en OS con IPI10 sobre IFN no fue estadísticamente significativo. En casos donde IPI adyuvante puede ser una opción (por ejm: en pacientes con enfermedad resecable que progresan durante terapia anti-PD1), es una opción razonable usar IPI3.

(d) T-VEC fue asociado con una tasa de respuesta (duradera ≥ 6 meses) de 16% en pacientes seleccionados con melanoma EC IV M1a seleccionados (piel, tejido celular subcutáneo y/o nódulos remotos).

DOCUMENTO TÉCNICO
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

Código: DT.DNCC.INEN.014

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020 Versión: V.01

Tabla N° 21. Regímenes de “terapia sistémica” (para enfermedad metastásica o irresecable)

REGÍMENES DE “TERAPIA SISTÉMICA” (PARA ENFERMEDAD METASTÁSICA O IRRESECABLE) (Anexo N° 12)		
PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO		
N°	Recomendaciones	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	Los regímenes preferidos son: • Monoterapia anti-PD-1 ^(a) - Pembrolizumab (119) - Nivolumab (117,118) • Nivolumab/Ipilimumab (118) ^(a, b) • Combinación de terapias dirigidas si presenta la mutación BRAF V600 ^(c); preferible si se necesita una respuesta clínica rápida ^(d, e, f): - Dabrafenib/Trametinib (120,121) - Vemurafenib/Cobimetinib (122) - Encorafenib/Binimetinib (123) Nota: se administran hasta progresión de enfermedad, toxicidad inaceptable o máximo beneficio clínico de las terapias dirigidas para mutación BRAF.	1, NCCN IA, ESMO 2019, NICE 2020, ASCO
SEGUNDA LÍNEA O TERAPIA SUBSECUENTE ⁽⁷⁾		
N°	Recomendaciones	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	• Terapia sistémica: - Regímenes preferidos: ◦ Monoterapia anti-PD-1: ^(a) ❖ Pembrolizumab (119) ❖ Nivolumab (117,118) ◦ Nivolumab/Ipilimumab (118) ^(a, b) (IVB, ESMO) ◦ Combinación de terapias dirigidas si presenta la mutación BRAF V600; preferible si se necesita una respuesta clínica rápida ^(c, d, e): ❖ Dabrafenib/Trametinib (120,121) ❖ Vemurafenib/Cobimetinib (122) ❖ Encorafenib/Binimetinib (123) - Otros regímenes: ◦ Ipilimumab ^(a) (si la primera línea fue monoterapia anti-PD-1) (IIB, ESMO). ◦ IL-2 a altas dosis ^(h). - Útiles en ciertas circunstancias: ◦ Ipilimumab/T-VEC intralesional (2B, NCCN). ◦ Agentes citotóxicos (IIC, ESMO) (2015, NICE): ❖ Dacarbazina ❖ Temozolamida ❖ Paclitaxel ❖ Paclitaxel unido a albúmina (nab-paclitaxel) ❖ Carboplatino/Paclitaxel	2A, NCCN IA, ESMO 2019, NICE 2020, ASCO

DOCUMENTO TÉCNICO
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

Código: DT.DNCC.INEN.014

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020

Versión: V.01

❖ Cisplatino/Vinblastina/Dacarbazina (CVD) (2B, NCCN).

- Imatinib para tumores con mutaciones activadoras de KIT (54,124).
- Larotrectinib o Entrectinib para tumores positivos a genes de fusión NTRK.
- Binimetinib para tumores NRAS mutados que han progresado a terapia previa con inhibidores de puntos de control ⁽ⁱ⁾ **(2B, NCCN).**

- Considerar tratamiento paliativo/soporte para pacientes con pobre performance status (PS).

(a) El uso de PD-L1 como biomarcador para seleccionar una terapia anti-PD-1 y/o combinación de Nivolumab/Ipilimumab es un tema de investigación emergente sin una aplicación uniforme entre las instituciones **(2B, NCCN).**

(b) La combinación de NIVO/IPI está asociado con una mayor ORR, PFS y OS comparado con IPI solo, y con un incremento significativo de toxicidad. Comparado con NIVO, el impacto de la combinación de NIVO/IPI en OS no está definido. El estudio fase III de NIVO/IPI o NIVO monoterapia vs. IPI monoterapia fue realizado en pacientes con melanoma EC III irresecables o IV previamente no tratados. Las indicaciones relativas para el uso de la combinación NIVO/IPI en comparación de monoterapia anti PD-1 solo incluyen: disposición del paciente a asumir un alto riesgo de eventos adversos inmunorelacionados (irAEs); ausencia de comorbilidades o enfermedades autoinmunes que elevarían el riesgo de irAEs; posibilidad de manejo de toxicidades y cumplimiento de tratamiento, tejido escaso/ausente para PD-L1.

(c) Un resultado de IHC positivo es suficiente para inicio de terapia dirigida en pacientes que se encuentran asintomáticos o tienen progresión rápida de enfermedad. Se recomienda el test molecular confirmatorio para mutación BRAF.

(d) Debido a que los inhibidores de BRAF/MEK tienen un tiempo de respuesta más corto en comparación con los inhibidores de punto de control (inmunoterapia), se prefieren en pacientes con enfermedad y/o síntomas que progresan rápidamente.

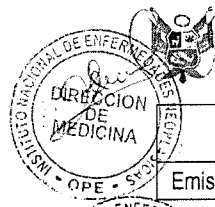
(e) En pacientes previamente no tratados con enfermedad EC IIIC irresecable (AJCC 7ma edición) o EC IV, la terapia de combinación de inhibidores BRAF/MEK se asoció con una mejor tasa de respuesta, PFS y OS en comparación con la monoterapia con inhibidores BRAF.

(f) Si la terapia dirigida en combinación con inhibidores de BRAF/MEK está contraindicada, la monoterapia con inhibidor BRAF Dabrafenib o Vemurafenib son opciones recomendadas, especialmente en aquellos pacientes que no son candidatos para inmunoterapia (inhibidores de punto de control).

(g) Para los pacientes que experimentan progresión de enfermedad durante o poco después de la terapia de primera línea, considerar a diferentes agentes de segunda línea que no se usaron en primera línea, si son opciones de tratamiento razonables. Para los pacientes que experimentan control de enfermedad (CR, PR o SD) y no tienen toxicidad residual, pero posteriormente experimentan progresión/recaída de enfermedad > 3 meses después de la interrupción del tratamiento, se puede considerar reinducción con el mismo agente o la misma clase de agentes.

(h) IL-2 a altas dosis no deben ser usadas en pacientes con reserva orgánica inadecuada, pobre performance status, o metástasis cerebrales activa o no tratadas. Para pacientes con metástasis cerebrales pequeñas y sin edema peritumoral significativo, se puede considerar IL-2 **(2B, NCCN).** La terapia con IL-2 debe limitarse a una institución con personal médico con experiencia en la administración y el manejo de este régimen.

(i) En pacientes que no recibieron tratamiento previo o que tuvieron falla previa a inmunoterapia, Binimetinib se asoció con una tasa de respuesta del 15% y demostró una mejoría discreta en PFS sin mejoría en OS, cuando se comparó con Dacarbazina monoterapia.

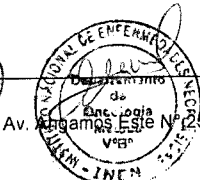
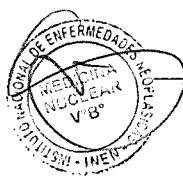


DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO		Código: DT.DNCC.INEN.014	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

6.5.14 TRATAMIENTO DE LA RECURRENCIA DEL MELANOMA CUTÁNEO

Tabla N° 22. Tratamiento de la recurrencia del melanoma cutáneo

N°	Recomendaciones	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	En el tratamiento de la recurrencia, se consideran 4 escenarios (25): A. <u>Verdadera recurrencia de la cicatriz (persistencia de enfermedad) en el sitio de escisión amplia del tumor primario</u>: se define por la presencia de una fase de crecimiento in situ y/o radial. • En el plan de trabajo, se recomienda biopsia para confirmación histológica. • Para el tratamiento de recurrencia: - Se recomienda re-escisión del sitio tumoral para abarcar márgenes. - Considerar SLNB de acuerdo con las características de la recurrencia de la cicatriz. • Para el tratamiento adyuvante, las recomendaciones deben ser basadas en el estadio patológico de la recurrencia. B. <u>Recurrencia local satélite/en tránsito (Anexo N° 10)</u> • El manejo es similar al EC III satélite clínico/en tránsito (ITM). C. <u>Recurrencia ganglionar</u> • En el plan de trabajo: - Se recomienda biopsia para confirmación histológica. - Imágenes para determinar la extensión de enfermedad y evaluación de signos o síntomas específicos. - Test de mutación BRAF si no fue previamente realizado. • Posterior al plan de trabajo, se define el tratamiento de la recurrencia según los siguientes escenarios: a) <u>Enfermedad limitada a recurrencia nodal</u> - Sin disección ganglionar previa: ○ Se recomienda TLND como tratamiento para la recurrencia. ○ Como tratamiento adyuvante, se recomienda: ❖ Terapia sistémica ➢ Regímenes preferidos ▪ Nivolumab (1, NCCN). ▪ Pembrolizumab (1, NCCN). ▪ Dabrafenib/Trametinib para pacientes con mutación BRAF V600 (1, NCCN). ➢ Útiles en ciertas circunstancias ▪ Ipilimumab (en exposición previa a terapia anti-PD-1). ❖ y/o opciones de terapia locorregional	2A, NCCN 2019, NICE 2020, ASCO



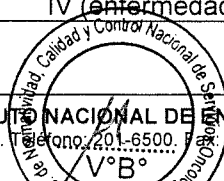
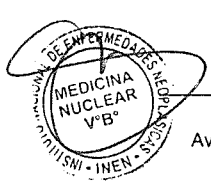
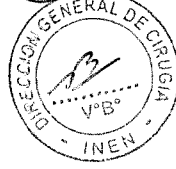
DOCUMENTO TÉCNICO
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

Código: DT.DNCC.INEN.014

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020

Versión: V.01



- Considerar RT a la zona ganglionar en pacientes seleccionados de alto riesgo basados en la localización, tamaño, número de ganglios comprometidos, espesor y/o extensión extracapsular histológica (2B, NCCN) (IIIC, ESMO).

❖ u observación.

- Evaluación de disección ganglionar previa:

- o Se evalúa si la disección ganglionar previa fue:

❖ "Resecable"

- Escisión de la recurrencia nodal.
- TLND si previamente fue una disección ganglionar incompleta.

Posteriormente, se evalúa si la resección fue completa o incompleta:

- o Resección completa: se recomienda recibir terapia adyuvante según las siguientes opciones:

❖ Terapia sistémica

- Regímenes preferidos
 - Nivolumab (1, NCCN).
 - Pembrolizumab (1, NCCN).
 - Dabrafenib/Trametinib para pacientes con mutación BRAF V600 (1, NCCN).
- Útiles en ciertas circunstancias:
 - Ipilimumab (en exposición previa a terapia anti-PD-1).

❖ y/o opciones de terapia locorregional.

- Considerar RT a la zona ganglionar en pacientes seleccionados de alto riesgo basados en la localización, tamaño, número de ganglios comprometidos, espesor y/o extensión extracapsular histológica (2B, NCCN) (IIIC, ESMO).

❖ u observación.

- o Resección incompleta: recibe tratamiento para la recurrencia como enfermedad "irreseccable" **:

❖ "Irreseccable" **

- Terapia sistémica (preferido) y/o
- RT paliativa y/o
- T-VEC intralesional y/o
- Tratamiento de soporte

- b) Enfermedad sistémica: se maneja como EC IV (enfermedad metastásica).

DOCUMENTO TÉCNICO
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

Código: DT.DNCC.INEN.014

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020 Versión: V.01

D. Recurrencia a distancia: se maneja como EC IV (enfermedad metastásica).

6.5.15 PRINCIPIOS DE RADIOTERAPIA EN MELANOMA CUTÁNEO
Tabla N° 23. Recomendaciones de tratamiento con Radioterapia en melanoma cutáneo

PRINCIPIOS DE DISECCIÓN GANGLIONAR REGIONAL		
N°	Recomendaciones	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	La RT de haz externa (EBRT) adyuvante debe administrarse utilizando una técnica considerada óptima por el radio oncólogo. Las tecnologías nuevas, como la RT de intensidad modulada (IMRT) pueden reducir la toxicidad y deben considerarse si está disponible y cuando sea clínicamente apropiado. La RT guiada por imagen (IGRT) debe usarse para mejorar la precisión de RT, cuando sea clínicamente apropiado (125,126).	2A, NCCN
2	<u>En enfermedad primaria:</u> A. Terapia definitiva: - RT definitiva es raramente usada para tratar un melanoma in situ (léntigo maligno). Esto puede considerado en pacientes médicamente inoperables o en pacientes cuya cirugía resulta en una significativa morbilidad (127-129). - Regímenes de dosificación: las dosis óptimas no están bien establecidas, pero los regímenes incluyen ^(a): 64 - 70 Gy en 32 - 35 fracciones durante 6 - 7 semanas. 50 - 57.5 Gy en 20 - 23 fracciones durante 4 - 5 semanas (128,130). 35 Gy en 5 fracciones durante 1 semana para campos < 3 cm (126). 32 Gy en 4 fracciones una vez por semana (131). - No hay datos suficientes para respaldar el uso rutinario de braquiterapia electrónica de superficie en el tratamiento del melanoma cutáneo. B. Terapia adyuvante - RT adyuvante no es recomendada de rutina para el tratamiento del sitio primario, basado en las bajas tasas de recurrencia local posterior a la escisión quirúrgica (IIID, ESMO) (26). - RT adyuvante puede ser considerada en casos seleccionados de melanoma desmoplásico de alto riesgo basado en una combinación de factores de riesgo para recurrencia local (2B, NCCN) (25).	2A, NCCN



PERÚ

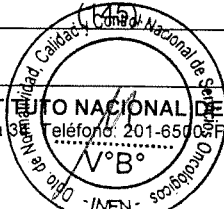
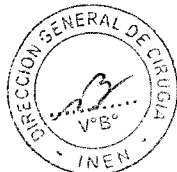
Sector
SaludInstituto Nacional de
Enfermedades NeoplásicasDOCUMENTO TÉCNICO
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

Código: DT.DNCC.INEN.014

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020

Versión: V.01



- Regímenes de dosificación: las dosis óptimas adyuvantes no están bien establecidas, pero incluyen ^(a):
 - 60 - 66 Gy en 30 - 33 fracciones durante 6 - 7 semanas (132,133).
 - 48 Gy en 20 fracciones durante 4 semanas (134).
 - 30 Gy en 5 fracciones durante 2 semanas (2 veces por semana o cada 2 días) (135).

Enfermedad regional:

A. Terapia adyuvante para enfermedad regional resecada de alto riesgo:

- RT adyuvante de la zona ganglionar está asociada con una reducción de recurrencia del campo ganglionar linfático en pacientes de alto riesgo de recurrencia regional, pero no se asocia con una mayor sobrevida libre de recaída (RFS) o sobrevida global (OS). Se debe considerar posibles toxicidades, como linfedema (extremidad) o complicaciones orofaríngeas (131,136,137).
- Los factores de riesgo para recurrencia regional incluyen: espesor y/o extensión extracapsular histológica de melanoma en ganglios clínicamente (macroscópicos) comprometidos, ≥ 1 ganglio parotídeo, ≥ 2 ganglios cervicales o axilares, ≥ 3 ganglios inguinofemorales, ganglios cervicales o axilares ≥ 3 cm y/o ganglios inguinofemorales ≥ 4 cm (136,138,139).
- Regímenes de dosificación: las dosis óptimas no están bien establecidas, pero los regímenes incluyen ^(a):
 - 50 - 66 Gy en 25 - 33 fracciones durante 5 - 7 semanas (141,142).
 - 48 Gy en 20 fracciones durante 4 semanas (136).
 - 30 Gy en 5 fracciones durante 2 semanas (2 veces por semana o cada 2 días) (135).

B. Terapia definitiva o paliativa para metástasis regionales

- RT con intención definitiva paliativa también se puede considerar para:
 - Enfermedad nodal irresecable, satélite o en tránsito.
 - Enfermedad residual local, satélite o en tránsito después de tratamiento previo.
- Regímenes de dosificación: las dosis óptimas no están bien establecidas, pero los regímenes incluyen ^(a):
 - 24 - 27 Gy en 3 fracciones durante 1 - 5 semanas (143,144).
 - 32 Gy en 4 fracciones durante 4 semanas (145).
 - 40 Gy en 8 fracciones durante 4 semanas (144).
 - 50 Gy en 20 fracciones durante 4 semanas (145).

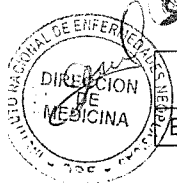
2A, NCCN

3

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este N° 2520. Lima 31. Teléfono: 201-65003 Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

Pág. N° 46



DOCUMENTO TÉCNICO

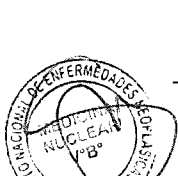
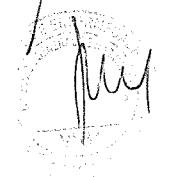
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

Código: DT.DNCC.INEN.014

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020

Versión: V.01



	- 30 Gy en 10 fracciones durante 2 semanas (146). - 30 Gy en 5 fracciones durante 2 semanas. - 20 Gy en 5 fracciones durante 1 semana (146). - 8 Gy en 1 fracción durante 1 día (146).	
4	<u>Enfermedad metastásica a distancia</u> A. Metástasis cerebral • Radiocirugía estereotáctica (SRS) y Radioterapia estereotáctica fraccionada (SRT) son técnicas para administrar una alta dosis de radiación a un objetivo (target) específico mientras se administra una dosis mínima a los tejidos circundantes, generalmente en el cerebro y la columna vertebral y en 1 a 5 sesiones. La IGRT debe usarse para mejorar la precisión o la administración de RT, cuando sea clínicamente apropiado. • SRS o SRT como tratamiento primario - Los tumores pequeños deben ser tratados con dosis máximas de 15 - 24 Gy en 1 fracción (de acuerdo con el estudio RTOG 90-05) (147). Se recomienda precaución con las lesiones > 3 cm, y una fracción simple de radiocirugía no es recomendado típicamente para lesiones > 4 cm - Los tumores grandes pueden ser tratados con SRT fraccionada. Los regímenes incluyen (148,149): - o 24 - 27 Gy en 3 fracciones. - o 25 - 35 Gy en 5 fracciones. • SRS o SRT como tratamiento adyuvante - Las cavidades más pequeñas pueden tratarse con dosis máximas de SRS de fracción única que varían de 12-20 Gy dependiendo del volumen de la cavidad según el ensayo NCCTG N107C (150). - o Lesiones < 4.2 cc reciben 20 Gy. - o Lesiones ≥ 4.2 cc a < 8.0 cc reciben 18 Gy. - o Lesiones ≥ 8.0 cc a < 14.4 cc reciben 17 Gy. - o Lesiones ≥ 14.4 cc a < 20 cc reciben 15 Gy. - o Lesiones ≥ 20 cc a < 30 cc reciben 14 Gy. - o Lesiones ≥ 30 cc a < 5 cc reciben 12 Gy. - En general, la SRS adyuvante de fracción única no es recomendado para cavidades > 5 cm. - Las cavidades grandes pueden ser tratadas con SRT hipofraccionada. Los regímenes incluyen: - o 24 - 27 Gy en 3 fracciones. - o 25 - 35 Gy en 5 fracciones. • RT holocraneana (WBRT) como tratamiento primario. - WBRT de inicio generalmente no se recomienda para melanoma metastásico.	2A, NCCN



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Departamento de Oncología Médica

Lima 2520

Teléfono: 201-6500

Fax: 620-4991

Web: www.inen.sld.pee-mail: postmaster@inen.sld.pe



DOCUMENTO TÉCNICO

TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

Código: DT.DNCC.INEN.014

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020

Versión: V.01

SRS/SRT son estrategias preferidas (si son factibles de realizar).

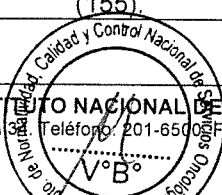
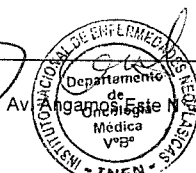
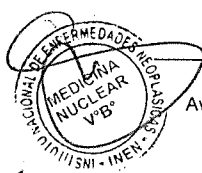
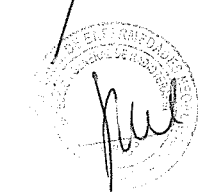
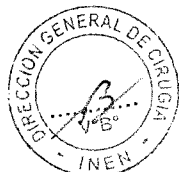
- WBRT puede ser considerado para pacientes con varias lesiones para realizar una SRS y/o son sintomáticos por la carga tumoral intracraneal.
- Los beneficios y complicaciones de WBRT deben ser considerados en el contexto de un paciente considerando el objetivo de tratamiento y sus preferencias.
- WBRT puede ser considerado si se tiene signos clínicos, radiológicos, o patológicos de carcinomatosis leptomeningea.
- Regímenes comunes de WBRT incluyen:
 - o 30 Gy en 10 fracciones durante 2 semanas.
 - o 37.5 Gy en 15 fracciones durante 3 semanas.
 - o 20 Gy en 5 fracciones durante 1 semana.

B. Tratamiento paliativo de metástasis extracraneal sintomática

- Una variedad de regímenes de tratamiento es aceptable dependiendo de la localización y/o indicación clínica. Regímenes con dosis más altas y/o hipofraccionamiento pueden estar asociados con una paliación más duradera (151,152).
- 24 - 27 Gy en 3 fracciones durante 1 - 1.5 semanas (143,144).
- 32 Gy en 4 fracciones durante 4 semanas (145).
- 40 Gy en 8 fracciones durante 4 semanas (144).
- 50 Gy en 20 fracciones durante 4 semanas (145).
- 30 Gy en 10 fracciones durante 2 semanas (146).
- 30 Gy en 5 fracciones durante 2 semanas.
- 36 Gy en 6 fracciones durante 2 semanas (146).
- 20 Gy en 5 fracciones durante 1 semana (146).
- 8 Gy en 1 fracción durante 1 día.

C. Tratamiento ablativo de metástasis extracraneal sintomática

- Técnica que utilizan dosis más altas como la RT estereotáctica corporal (SBRT) pueden ofrecer un control local más duradero.
- SBRT puede ser considerada en pacientes seleccionados con oligometástasis (153).
- Regímenes de SBRT para médula espinal incluyen:
 - 16 - 24 Gy en 1 fracción durante 1 día (152).
 - 20 - 24 Gy en 2 fracciones durante 1 semana (154).
 - 24 - 27 Gy en 3 fracciones durante 1 semana (155).





DOCUMENTO TÉCNICO

TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

Código: DT.DNCC.INEN.014

Emissor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020

Versión: V.01

	- 25 - 30 Gy en 5 fracciones durante 2 semanas • Regímenes de SBRT para otros sitios del cuerpo incluyen: - 48 - 60 Gy en 3 fracciones durante 1 semana (153,156). - 40 - 60 Gy en 4 - 5 fracciones durante 3 semanas (153,157). - 16 - 24 Gy en 1 fracción durante 1 día (152).	
5	<u>Manejo de la terapia sistémica durante la radiación</u> • Las interacciones entre RT y terapia sistémica deben ser consideradas con precaución, ya que existe la posibilidad de una mayor toxicidad, particularmente cuando se utilizan dosis más altas de radiación (158-160). • Los inhibidores del BRAF y/o MEK pueden interactuar con la RT y puede llevar a un incremento de toxicidad del CNS, pulmonar, dérmico, y visceral (161,162). • Se recomienda mantener los inhibidores de BRAF/MEK al menos 3 días antes y después del inicio de RT fraccionada, y mantener 1 día antes y después de SRS (163). • La evidencia actual muestra una aceptable seguridad con la combinación de RT e inmunoterapia (159,160,164-166). • En pacientes seleccionados que continúan beneficiándose de la terapia sistémica, se puede considerar tratamiento local para las metástasis cerebrales (BM) y continuar con la misma terapia sistémica (25).	2A, NCCN
a) Los regímenes hipofraccionados pueden incrementar el riesgo de complicaciones a largo plazo. b) Factores de riesgo para recurrencia local incluyen: localización (en la cabeza o el cuello), neurotropismo extenso, subtipo histológico de melanoma desmoplásico puro, márgenes cercanos donde la re-resección no es factible, recurrente localmente.		

6.6 CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.6.1 DETECCIÓN TEMPRANA DE METÁSTASIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (CNS)

La detección temprana de metástasis del CNS con imágenes basales y el tratamiento de las lesiones subclínicas tiene un impacto significativo, siendo importante porque:

- Las metástasis del CNS sintomáticas están asociadas con morbilidad significativa y pobre sobrevida, con una mediana de OS de 4 - 5 meses y sólo un 5% sobrevive a largo plazo (≤ 5 años) (167).
- Los resultados luego del tratamiento son marcadamente mejores en pacientes con baja carga tumoral en CNS y/o metástasis asintomáticas (168).
- Más de la 1/3 de los pacientes con melanoma avanzado tienen metástasis cerebral al diagnóstico, y hasta un 75% tienen metástasis cerebral al momento de su muerte.

A pesar que la recurrencia en CNS es rara en pacientes que presentan melanoma EC I - IIIB ($\leq 5\%$), los pacientes con melanoma EC IIIC tienen un riesgo considerable (11%) (95). Aunque el rendimiento de las imágenes basales del CNS

DOCUMENTO TÉCNICO
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

Código: DT.DNCC.INEN.014

Emitido por: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020

Versión: V.01

puede ser bajo, podría ser útil para comparar con imágenes de seguimiento en pacientes con riesgo de recurrencia del CNS (25).

6.6.2 TRATAMIENTO MÉDICO ADYUVANTE DEL MELANOMA CUTÁNEO

a) Tratamiento histórico con Interferón alfa (IFN alfa)

Tradicionalmente, para el tratamiento adyuvante del melanoma maligno en pacientes libres de enfermedad (mediante cirugía), la terapia sistémica ha demostrado ser ineficaz. El Interferón alfa (IFN alfa) adyuvante, particularmente las altas dosis, se han utilizado ampliamente en pacientes con melanoma durante muchos años. Una gran cantidad de evidencia se ha acumulado de los ensayos prospectivos randomizados, que compararon IFN alfa adyuvante vs. observación o control, que actualmente se consideran ineficaces para el melanoma. Los resultados varían entre los ensayos; algunos mostraron mejoría en sobrevida libre de recurrencia (RFS) (169-172), algunos mostraron mejoría en sobrevida global (OS) (171,173), pero otros no mostraron mejoría ni en RFS u OS (171,174), con efectos al límite de la significancia estadística. Los metaanálisis que incluyeron datos de un gran número de ensayos han demostrado que las mejoras en RFS y OS son estadísticamente significativas, pero mínimas. Un reciente metaanálisis reveló mejoría en la sobrevida libre de eventos (EFS) y OS a los 5 y 10 años de menos del 4% (175).

En la actualidad, IFN alfa ha sido reemplazado por la terapia dirigida e inmunoterapia (inhibidores de punto de control) basado en la evidencia de los ensayos clínicos randomizados. NCCN guidelines considera que, a pesar que los ensayos con terapia dirigida e inmunoterapia como opciones de tratamiento adyuvante no fueron comparados directamente con IFN alfa, estos agentes son más efectivos y mejor tolerados que IFN alfa. Por lo tanto, ya no se recomienda IFN alfa para el tratamiento adyuvante del melanoma cutáneo (2A, NCCN) (IC, ESMO) (2019, NICE) (2019, CCO) (2020, ASCO) (25-28,30).

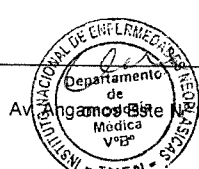
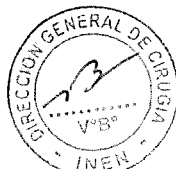
b) Terapia adyuvante en EC I-II

El tratamiento adyuvante no está recomendado para pacientes con EC I-II. Los pacientes EC II de alto riesgo no fueron incluidos en los ensayos pivotaes. No se cuenta con ningún inhibidor de punto de control o terapia dirigida aprobado por FDA o EMA para este subgrupo de pacientes (2A, NCCN) (2019, CCO) (2020, ASCO) (25,28,30).

c) EC IIIA AJCC 7ma edición vs. AJCC 8va edición

El factor más importante para considerar en la adyuvancia el riesgo de recurrencia y/o muerte por la enfermedad. En un análisis de AJCC, la sobrevida específica por melanoma (MSS) a los 5 años fue 78% para EC IIIA, 59% para EC IIIB y 40% para EC IIIC; y la recurrencia a los 5 años fue reportada en 37% en pacientes con EC IIIA, 68% para EC IIIB y 89% para EC IIIC. Por lo tanto, el EC IIIA es considerado el grupo de menor riesgo (15).

Algunos estudios excluyeron todos pacientes con EC IIIA (CheckMate 238) o una parte de ellos (KEYNOTE-054, COMBI-AD) para adyuvancia con terapia dirigida o inmunoterapia (28). Generalmente, eran incluidos sólo pacientes con SLN positivo con una metástasis ganglionar de al menos 1 mm de diámetro, siendo considerados de alto riesgo (pacientes con metástasis > 1 mm tiene un incremento significativo de riesgo de recurrencia y muerte que los pacientes con metástasis ≤ 1 mm). No obstante, los criterios de inclusión para estos ensayos fueron basados en el estadije según AJCC 7ma edición, y los pacientes con EC IIIA definidos por AJCC 7ma edición comprenden un grupo de mayor riesgo que el EC IIIA según lo definido por AJCC 8va edición,





DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO		Código: DT.DNCC.INEN.014	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

que incorpora el espesor de Breslow en el estadio III (sobrevida específica por melanoma -MSS- a los 5 años para el EC IIIA AJCC 7ma edición es del 78%, en comparación con el 93% para el EC IIIA AJCC 8va edición) (84).

EC IIIA tiene un mejor pronóstico y bajo riesgo de recaída. El beneficio absoluto en pacientes con EC II o IIIA con enfermedad ganglionar < 1 mm es desconocido. Además, la toxicidad de la terapia adyuvante puede superar el beneficio. Debe discutirse con el paciente y el tratamiento debe ser individualizado (2020, ASCO) (30).

d) CLND en estudios de terapia adyuvante

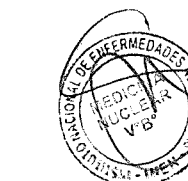
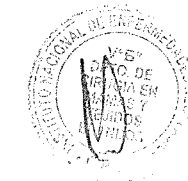
Cuando se considera que la terapia adyuvante es apropiada para un paciente con enfermedad regional limitada a metástasis clínicamente ocultas, también es importante considerar los criterios de inclusión; para todos los ensayos requirieron una resección completa de toda la enfermedad, incluyendo la escisión del tumor primario con márgenes adecuados y CLND en pacientes con metástasis ganglionar detectada con SLNB. Sin embargo, según los resultados obtenidos de 2 ensayos aleatorizados (MSLT-II y DeCOG) que demostraron que CLND no mejoró la DSS u OS en pacientes con enfermedad ganglionar clínicamente oculta (112,176), es razonable considerar la vigilancia ecográfica de la zona ganglionar en lugar de la CLND. No está claro si las opciones de tratamiento adyuvante recomendadas tienen una eficacia similar en ausencia de CLND después de una SLNB positiva. NCCN guidelines considera que CLND no debería ser un factor en la decisión de usar la terapia adyuvante en pacientes cuyas metástasis ganglionares son detectadas por SLNB (25).

e) Toxicidad con terapia adyuvante

Otro punto a considerar es el riesgo de toxicidad cuando se decide administrar terapia adyuvante en EC III. A pesar que los agentes anti-PD-1 e inhibidores BRAF/MEK están asociados con menores tasas de toxicidad que las opciones históricas de tratamiento (ejm.: IFN alfa, IL-2), los eventos adversos grado 3/4 fueron observados en 25 - 41% de los pacientes tratados en los estudios adyuvantes, y una pequeña proporción de pacientes que recibieron terapia adyuvante desarrollaron eventos adversos inmunorelacionados (irAEs) para toda la vida. Los pacientes seleccionados en los ensayos tuvieron bien performance status (PS) (ECOG 0 o 1), y en los ensayos de inmunoterapia se excluyeron pacientes con enfermedad autoinmune o infecciones no controladas, y aquellos que requerían corticoides sistémicos (25).

f) Inmunoterapia con anti-CTLA-4 (Ipilimumab) en escenario adyuvante

Ipilimumab (anticuerpo monoclonal anti-CTLA-4 que se une y bloquea la función del receptor CTLA-4) demostró eficacia en pacientes con melanoma avanzado (mejoría significativa de PFS y OS en pacientes con melanoma irreseccable o metastásico). Basado en su eficacia para enfermedad metastásica, el estudio EORTC 18071, fase III, doble ciego, evaluó pacientes con melanoma cutáneo EC III [incluyó pacientes con EC IIIA AJCC 7ma edición; si N1a, al menos 1 metástasis > 1 mm; y excluyó metástasis ganglionar ≤ 1 mm o metástasis en tránsito (ITM)] con una adecuada resección de ganglios linfáticos (el melanoma primario cutáneo debe haber sido completamente resecado con adecuados márgenes quirúrgicos) y que no han recibido terapia sistémica previa (n = 951), y randomizó a recibir Ipilimumab (10 mg/kg) o placebo Q3W (cada 3 semanas) por 4 dosis, luego cada 3 meses por hasta 3 años. El objetivo primario fue supervivencia libre de recurrencia (RFS). Como resultado, luego de una mediana de seguimiento de 2.74 años, la mediana de RFS fue 26.1 meses en el grupo IPI vs. 17.1 meses en el grupo placebo (HR: 0.75, IC 95%, 0.64 - 0.90, P = 0.0013). La RFS a



DOCUMENTO TÉCNICO
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

Código: DT.DNCC.INEN.014

Emissor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020 Versión: V.01

los 3 años fue 46.5% en el grupo IPI vs. 34.8% en el grupo placebo. Los eventos adversos inmunorelacionados (irAEs) grado 3/4 más comunes en el grupo IPI fueron gastrointestinales (16% vs. < 1% en el grupo placebo), hepático (11% vs. < 1%) y endocrino (8% vs. 0%). Eventos adversos que llevaron a la discontinuación del tratamiento en pacientes que iniciaron IPI fue registrado en el 52% (39% durante el tratamiento inicial de 4 dosis) (177).

En conclusión, IPI adyuvante mejoró significativamente la RFS en pacientes con melanoma EC III resecados completamente de alto riesgo. Los eventos adversos fueron consistentes con los observados en el escenario metastásico, con un incremento de incidencia de endocrinopatías (177).

El análisis a los 5 años demostró una mejoría en RFS (41% vs. 30%, HR: 0.76, $P < .001$), DMFS (sobrevida libre de metástasis a distancia) (48% vs. 39%, HR: 0.76, $P = .002$) y OS (65.4% vs. 54.4%, HR: 0.72, $P = .001$). Basado en estos resultados, FDA aprobó IPI a altas dosis para tratamiento adyuvante en melanoma. La aprobación incluyó todos los grupos, pacientes con EC III en tránsito (ITM) (demostrando que tienen al menos 1 metástasis ganglionar > 1 mm de diámetro), y aquellos que no han recibido terapia previa para melanoma (177,178)

IPI adyuvante fue probado por FDA con un régimen más prolongado: 10 mg/kg Q3W por 4 dosis, seguido de 10 mg/kg Q12W (cada 12 semanas) por hasta 3 años o hasta documentar recurrencia de enfermedad o toxicidad inaceptable. IPI fue relacionado con una variedad de irAEs, y la frecuencia y severidad de estas toxicidades se incrementaron con la dosis (178). IPI no ha sido aprobado por la EMA en el escenario adyuvante.

Debido a la eficacia y menor toxicidad de las nuevas terapias adyuvantes, Ipilimumab no aparece en las recomendaciones de tratamiento en primera línea para adyuvancia en melanoma EC III (2019, NICE) (2019, CCO) (27,28).

g) Consideraciones para elegir terapia adyuvante (NCCN guidelines)

- g.1) Los eventos adversos de la inmunoterapia tienden a ser más prolongados en el tiempo que aquellos eventos por inhibidores BRAF/MEK, persistiendo luego de la discontinuación del tratamiento (25).
- g.2) No se cuenta con evidencia suficiente para seleccionar entre inhibidores BRAF/MEK vs. inmunoterapia adyuvante, ya que ambos tienen similar eficacia. Algunos médicos prefieren la inmunoterapia basado en la presunción que esta puede proveer un beneficio más duradero, pero no se tiene evidencia de alta calidad que soporte esta afirmación (25).
- g.3) Debido a la alta toxicidad de IPI monoterapia adyuvante, esta terapia ha sido reemplazada por terapia anti-PD-1 adyuvante (25).

h) Selección de la mejor terapia adyuvante

Según las actualizaciones de los últimos estudios de adyuvancia (tanto para inmunoterapia con Pembrolizumab en KEYNOTE-054 como terapia dirigida con Dabrafenib/Trametinib en COMBI-AD) presentadas en el congreso ASCO 2020, se confirma la utilidad de la inmunoterapia y terapia dirigida en combinación para pacientes con melanoma EC III. Aún se tiene algunas preguntas abiertas como el beneficio de estos tratamientos en EC IIIA, la cual parece ser marginal en ambos estudios. Por lo tanto, queda la duda sobre cuál es la mejor terapia para pacientes con mutación BRAF. Esta pregunta sigue sin respuesta, y por el momento la decisión debe basarse en el perfil de toxicidad del medicamento, así como la preferencia tanto del médico como del paciente.

DOCUMENTO TÉCNICO
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

Código: DT.DNCC.INEN.014

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020 Versión: V.01

6.6.2.1 INMUNOTERAPIA CON INHIBIDORES DE PUNTO DE CONTROL (ANTI-PD-1)

La terapia anti-PD-1 interfiere con el receptor PD-1 unido a la superficie de la célula T, resultando en una activación mejorada de las células T e incremento de la respuesta inmune. 2 anticuerpos anti-PD-1, Nivolumab y Pembrolizumab, fueron estudiados como terapia adyuvante para melanoma resecado en 2 estudios fase II randomizados (CheckMate 238 y KEYNOTE-054, respectivamente) (113,114). A pesar de que no se tiene un estudio que compara directamente NIVO vs. Pembro adyuvante, los resultados sugieren que ambos agentes pueden tener eficacia y seguridad similar en el escenario adyuvante. No se tiene data disponible sobre OS con ambos anti-PD-1 (25).

i. NIVOLUMAB

Estudio CheckMate238

El estudio CheckMate 238, fase III, randomizado, comparó Nivolumab (3 mg/kg Q2W) vs. Ipilimumab (10 mg/kg Q3W por 4 dosis, luego Q12W) en pacientes con melanoma EC IIIB/IIIC o EC IV resecados (n = 936). El objetivo primario fue RFS. Luego de una mediana de seguimiento de 18 meses, NIVO fue asociado con una mejoría significativa en RFS (70.5% vs. 60.8%, HR: 0.65, IC 97.56%, 0.51 - 0.83, P < 0.001) y DMFS, comparado con el grupo IPI. El porcentaje de pacientes que desarrolló eventos adversos grado 3/4 fue 30% menor con NIVO (14.4% en el grupo NIVO vs. 45.9% en el brazo IPI) comparado con el brazo IPI (113). El análisis de subgrupos sugirió que NIVO mejora significativamente RFS independientemente del status de mutación BRAF o expresión de PD-L1 (comparado con IPI). Basado en la mejoría de RFS, FDA aprobó NIVO para el tratamiento adyuvante de melanoma con ganglios resecados o metastásico (113).

Como conclusión, en los pacientes con melanoma EC IIIB, IIIC o IV sometidos a resección, la terapia adyuvante con NIVO resulta en una mayor RFS y menor tasa de eventos adversos grado 3/4 comparado con IPI (113). Se necesita mayor seguimiento para determinar el beneficio de NIVO en OS.

Un dato a considerar es que CheckMate 238 excluyó pacientes con EC IIIA (AJCC 7ma edición) así como melanoma de úvea y conjuntiva, por lo que Nivolumab adyuvante es categoría **1, NCCN** para EC IIIB/IIIC con metástasis ganglionar (AJCC 7ma edición) usando los criterios de inclusión de ese estudio. A pesar que en este estudio hubo algunos pacientes con enfermedad en tránsito (resecable), la data de estos pacientes no fue reportado por separado; por lo tanto, NIVO adyuvante es categoría **2A, NCCN** en pacientes con enfermedad satélite/en tránsito (a la presentación inicial o recurrencia). Asimismo, este estudio incluyó pacientes con melanoma EC IV resecados, una población excluida generalmente de los ensayos fase III de terapia adyuvante.

Estudio CheckMate 238: Nivolumab en pacientes con melanoma EC IIIB/IIIC o IV resecados

NIVOLUMAB	Dosis: 240 mg EV cada 2 semanas (Q2W) o 480 mg EV cada 4 semanas (Q4W)
	Continuar hasta completar 1 año (o 52 semanas) de tratamiento, progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable (FDA).

DOCUMENTO TÉCNICO
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

Código: DT.DNCC.INEN.014

Emitido por: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020 Versión: V.01

ii. PEMBROLIZUMAB

Estudio KEYNOTE-054

En el estudio KEYNOTE-054, fase III, randomizado, se comparó Pembrolizumab (200 mg EV Q3W por 18 dosis, aprox. 1 año, o hasta recurrencia o toxicidad inaceptable) vs. placebo en pacientes con melanoma EC III completamente resecaos de alto riesgo (EC IIIA, si N1a tener al menos 1 micrometástasis > 1 mm diámetro; EC IIIB o EC IIIC (sin metástasis en tránsito) clasificado según AJCC 7ma edición (n = 1019). El objetivo primario fue RFS en la población total y en el subgrupo con PD-L1 positivo. Luego de una mediana de seguimiento de 15 meses, Pembro fue asociado con una mejoría significativa en RFS en la población total (75.4% vs. 61.0%, HR: 0.57, IC 98.4%, 0.43 - 0.74, P < 0.001) y en la población PD-L1 positivo (77.1% vs. 62.6%, HR: 0.54, IC 95%, 0.42 - 0.69, P < 0.001). La data de OS no fue madura al momento del reporte inicial. A pesar que un porcentaje de pacientes que experimentaron cualquier grado de eventos adversos fue similar en ambos brazos, los eventos adversos serios fueron más comunes en el brazo de Pembro (14.7% vs. 3.4% en el brazo placebo) (114).

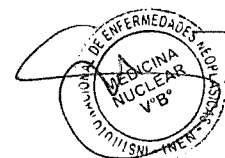
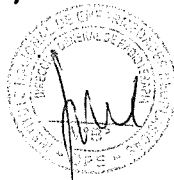
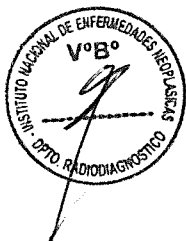
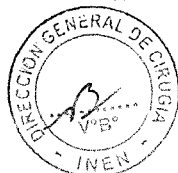
El análisis de subgrupos sugirió que Pembro mejora significativamente RFS independientemente del status de mutación BRAF o expresión de PD-L1 (comparado con placebo) (114).

Como conclusión, para pacientes con melanoma EC III de alto riesgo, Pembro 200 mg EV Q3W hasta por 1 año resultó en una mayor RFS comparado con placebo, sin nuevos eventos adversos identificados (114)

Pembro se considera categoría **1, NCCN** para pacientes con metástasis ganglionar clínicamente detectable. Para pacientes con enfermedad ganglionar clínicamente oculta, la recomendación está limitada al siguiente subgrupo de pacientes: EC IIIA con al menos 1 metástasis ganglionar > 1 mm o EC IIIB/IIIC según AJCC 7ma edición). Los pacientes con metástasis en tránsito (ITM) fueron excluidos de este estudio, por lo que Pembro se considera categoría **2A, NCCN** en este escenario.

Actualización del estudio KEYNOTE-054

Recientemente, en el congreso ASCO 2020, se ha presentado una actualización del estudio KEYNOTE-054, donde se demuestra la eficacia del uso de Pembro adyuvante vs. placebo en pacientes con melanoma EC III resecaos de alto riesgo. En esta actualización a 3 años de seguimiento, Pembro confirmó su beneficio con una tasa de RFS de 64% (IC 95%, 59.2 - 67.7) vs. 44% (IC 95%, 39.6 - 48.4) con placebo (HR: 0.56, IC 95%, 0.47 - 0.68, P < 0.001). El beneficio de Pembro fue independiente del status PD-L1, del estadio clínico (IIIA vs. IIIB/IIIC) y del status BRAF [en los pacientes con BRAF mutado, la diferencia de tasa de RFS fue 25% (62% vs. 37%) y en los pacientes con BRAF wild type fue de 16% (62% vs. 46%), demostrando un beneficio significativo independiente del status mutacional]. El lugar de recurrencia más frecuente fueron las metástasis a distancia, y la incidencia de metástasis a distancia fue mayor en el grupo placebo frente a Pembro (37% vs. 22%, respectivamente) (HR: 0.55; IC 95%, 0.44 - 0.69, P < 0.001). Estos resultados confirman el beneficio claro de Pembro adyuvante en pacientes con melanoma EC III independientemente del subgrupo del estadio clínico o del status mutacional (179).



DOCUMENTO TÉCNICO
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

Código: DT.DNCC.INEN.014

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020 Versión: V.01

Estudio KEYNOTE-054: Pembrolizumab en pacientes con melanoma EC III
 resecaados de alto riesgo

PEMBROLIZUMAB

Dosis: 200 mg EV cada 3 semanas (Q3W)

Continuar hasta recurrencia de enfermedad,
 toxicidad inaceptable o hasta por 1 año (o 52
 semanas) en pacientes sin recurrencia de
 enfermedad (FDA).

6.6.2.2 COMBINACIÓN DE TERAPIAS DIRIGIDAS (INHIBIDORES DE BRAF/MEK)

La terapia dirigida adyuvante para mutación BRAF fue evaluada en 2 ensayos
 clínicos (COMBI-AD y BRIM8) (115,180).

Estudio BRIM8

En el estudio BRIM8, fase III randomizado, se mostró que en pacientes con melanoma EC IIC-III y mutación BRAF V600, el uso de Vemurafenib monoterapia (inhibidor BRAF) mejora la DFS y posiblemente DMFS comparado con placebo; sin embargo, la OS no fue estadísticamente significativa (y la data es inmadura). Además, mostró que Vemurafenib adyuvante está asociado con una alta tasa de toxicidad comparado con placebo (180). Utilizando estudios prospectivos que comparan la combinación de inhibidores BRAF/MEK vs. inhibidor BRAF monoterapia para el tratamiento de melanoma irresecable o metastásico, se observó que Vemurafenib está asociado con un incremento de eventos adversos cutáneos hiperproliferativos (16% vs. 2%, comparado con placebo), y esto no fue observado en el estudio COMBI-AD. Debido a la eficacia y seguridad de la combinación de inhibidores BRAF/MEK comparado con inhibidores de BRAF monoterapia, Vemurafenib monoterapia no fue aprobado por FDA para el tratamiento adyuvante de melanoma (180).

i. DABRAFENIB + TRAMETINIB**Estudio COMBI-AD**

El estudio COMBI-AD, fase III, randomizado, doble ciego, evaluó la terapia de combinación con Dabrafenib (inhibidor BRAF) (150 mg BID VO) más Trametinib (inhibidor MEK) (2 mg/día VO) vs. placebo en pacientes con enfermedad EC III resecaada o recurrente (IIIA que tuvieran al menos 1 metástasis ganglionar > 1 mm, EC IIIB o EC IIIC según AJCC 7ma edición) y que portan la mutación BRAFV600 E/K (n = 870). El objetivo primario fue RFS. Objetivos secundarios incluyeron OS; DMFS, y seguridad. Luego de una mediana de seguimiento de 3 años, Dabrafenib/Trametinib fue asociado con una mejoría significativa en RFS (58% vs. 39%, HR: 0.47, IC 95%, 0.39 - 0.58, P < 0.001) y DMFS, aunque con una mayor toxicidad (14.7% vs. 3.4% en el brazo placebo). La tasa de OS a los 3 años fue mayor con Dabrafenib/Trametinib vs. placebo: 86% vs. 77%, respectivamente (HR: 0.57, IC 95%, 0.42 - 0.79, P = 0.0006), pero el valor P (P = 0.0006) no cumplió con el límite establecido previamente (P = 0.000019) (115).

El análisis de subgrupos demostró que la RFS fue significativamente mejor con Dabrafenib/Trametinib para pacientes con mutación BRAF V600E, y parece que también mejora la RFS en pacientes con mutación menos frecuente BRAF V600K (115)

Basado en estos resultados, FDA aprobó la combinación de Dabrafenib/Trametinib como terapia adyuvante para pacientes con mutación BRAF V600E/K, incluyendo todos los pacientes con compromiso ganglionar y resección completa. COMBI-AD proporciona un claro beneficio clínico en pacientes con metástasis ganglionar clínicamente detectada en la

DOCUMENTO TÉCNICO
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

Código: DT.DNCC.INEN.014

Emitido por: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020

Versión: V.01

presentación inicial de la enfermedad o a la recurrencia (después de una resección completa y CLND). La recomendación **1, NCCN** está limitada a sus criterios de inclusión (EC IIIA con al menos 1 metástasis ganglionar > 1 mm, EC IIIB o EC IIIC según AJCC 7ma edición). A pesar que COMBI-AD incluyó pacientes con metástasis en tránsito (ITM), los resultados de estos pacientes no fueron reportados por separado, por lo que Dabrafenib/Trametinib adyuvante es **2A, NCCN** para pacientes con metástasis satélite/en tránsito. Asimismo, COMBI-AD excluyó pacientes con metástasis a distancia, por lo que Dabrafenib/Trametinib no sería una opción recomendada para tratamiento adyuvante en pacientes con enfermedad EC IV resecada (115).

Recientemente, en el congreso ASCO 2020, se ha presentado una actualización del estudio COMBI-AD. A 5 años de seguimiento, la mediana de RFS con Dabrafenib/Trametinib no fue alcanzada (NR) (IC 95%, 47.9 – NR), y la de placebo fue 16.6 meses (IC 95%, 12.7 - 22.1), un 52% de pacientes vivos y sin recurrencia (IC 95%, 48% - 58%) con Dabrafenib/Trametinib vs. 36% (IC 95%, 32% - 41%) para placebo (HR: 0.51, IC 95%, 0.42 – 0.61). Las tasas de RFS a los 4 y 5 años fueron 55% y 52% con Dabrafenib/Trametinib vs. 38% y 36% con placebo, respectivamente. Este beneficio en RFS fue independiente del status BRAF y del estadio clínico (según AJCC 7ma edición). La sobrevida libre de metástasis a distancia (DMFS) es de 65% (IC 95%, 61% - 71%) con Dabrafenib/Trametinib vs. 54% (IC 95%, 49% - 60%) en el grupo placebo (HR: 0.55, IC 95%, 0.44 - 0.70). La mediana de DMFS no ha sido alcanzada (NR) para ninguno de los grupos, pero favoreció a Dabrafenib/Trametinib. La OS no fue reportada en esta actualización. En conclusión, el análisis a 5 años confirma el beneficio a largo plazo de Dabrafenib/Trametinib adyuvante en pacientes con melanoma EC III resecados con mutación BRAF V600 E/K (181).

Estudio COMBI-AD: Dabrafenib/Trametinib en pacientes con melanoma EC III resecados de alto riesgo

**DABRAFENIB +
TRAMETINIB**

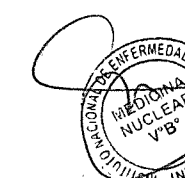
Dosis: Dabrafenib: 150 mg VO 2 veces al día (BID) + Trametinib: 2 mg/día VO

Continuar hasta por 1 año, recurrencia de enfermedad o toxicidad inaceptable (FDA).

**6.6.2.3 T-VEC (TALIMOGENE LAHERPAREPVEC) PARA TRATAMIENTO DE
ENFERMEDAD EC III EN TRÁNSITO Y EC IV**

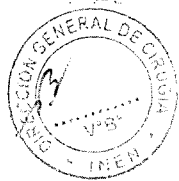
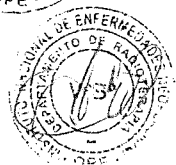
Las lesiones en tránsito pueden permanecer confinadas en una región del cuerpo por varios años, ya sea lesión única o en combinación con otros sitios de enfermedad metastásica. El mayor problema con la enfermedad en tránsito es la alta probabilidad de desarrollar metástasis visceral.

El uso de factor estimulante de colonias granulocito-macrófago (GM-CSF) mostró resultados modestos de tasa de respuesta (enfermedad estable) en pequeños estudios clínicos. Esto llevó al desarrollo de T-VEC, un agente que utiliza virus oncolíticos (usa un virus herpes modificado a inducir lisis de células tumorales). Un estudio fase III randomizó a usar T-VEC (hasta 4 mL de 10^8 pfu (unidades formadoras de placas) /mL inyección intratumoral, día 1 y 15 de un ciclo de cada 28 días, por 24 semanas) vs. inyección subcutánea de GM-CSF (125 ug/m² SC) en pacientes con melanoma irresecable EC IIIB, IIC y IV (n = 437). Los pacientes requerían tener al menos 1 lesión cutánea, subcutánea o ganglionar o lesiones agregadas > 10 mm de diámetro, enfermedad medible, y enfermedad a distancia limitada. El objetivo primario fue la tasa de respuesta duradera (DRR). Como resultado, T-VEC produjo una significativa tasa de respuesta duradera (DRR) en el tejido inyectado ($\geq 50\%$ disminución de tamaño: 64%), y un efecto expectante ($\geq 50\%$ disminución de tamaño) en algunos tumores no inyectados (no



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Lima, Perú. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe



DOCUMENTO TÉCNICO

TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

Código: DT.DNCC.INEN.014

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020

Versión: V.01

viscerales: 32% y viscerales: 15%). Luego de una mediana de seguimiento de 44 meses, los pacientes tratados con T-VEC mostraron una mayor DRR (16.3% vs. 2.1%, $P < 0.001$) y mayor ORR (26.4% vs. 5.7%, $P < 0.001$; respuesta completa (CR) 11% vs. 1%) (116).

Un análisis exploratorio del estudio mostró que la respuesta de T-VEC fue mayor en pacientes con menor enfermedad avanzada (116):

- d) Los pacientes con EC IIIB o IIIC tuvieron una DRR de 33% vs. 0% con GM-CSF.
- e) Los pacientes con EC IV (M1a), el efecto fue menor (16.0% vs. 2.3%).
- f) En los pacientes con EC IV (M1b o M1c), los efectos de T-VEC en DDR y OS fueron pequeños y no estadísticamente significativos.
- g) Asimismo, el efecto de T-VEC en DRR fue más profundo en pacientes con enfermedad metastásica sin tratamiento previo (23.9% vs. 0%) que aquellos que recibieron tratamiento previo (9.6% vs. 5.6%).

Con respecto a los eventos adversos, la toxicidad más frecuente con T-VEC ($\geq 20\%$ en cualquier grado) fueron fatiga, escalofríos, pirexia, náuseas, síndrome flu-like, dolor en el sitio de inyección, y vómitos. Las toxicidades grado 3/4 ocurrieron en un 11% de pacientes, incluyendo reacciones en el sitio de inyección (celulitis, dolor, edema periférico) y toxicidades sistémicas (fatiga, vómitos, síndrome flu-like) (116).

Las recomendaciones de uso de T-VEC son las siguientes (25-27):

- h) Como una opción de terapia local en EC III en tránsito en el escenario de "enfermedad irresecable" (1, NCCN) (IB, ESMO) (2019, NICE) y "enfermedad resecable limitada" (2A, NCCN).
- i) En la recurrencia local y ganglionar, también está recomendado como opción de terapia local en EC III en tránsito en los mismos escenarios (ambos 2A, NCCN).
- j) En enfermedad metastásica a distancia, como una opción de tratamiento intralesional para lesiones extracraniales (que no se ha expandido a hueso, cerebro, pulmón u otro órgano interno) (2A, NCCN) (IB, ESMO) (2019, NICE).

En la actualidad se tienen estudios en marcha que están evaluando el uso de inmunoterapia en combinación con T-VEC en pacientes con melanoma EC IIIB-IV que tienen lesiones cutáneas, subcutáneas o metástasis ganglionar. Los reportes de ensayos fase I demuestran tasas de respuesta prometedoras con la combinación de Ipilimumab/T-VEC o Pembrolizumab/T-VEC (estudio MASTERKEY-265). Resultados de un estudio fase II muestra mayor ORR en pacientes que reciben IPI/T-VEC vs. IPI solo (en lesiones inyectadas y no inyectadas) (182).

6.6.3 TRATAMIENTO MÉDICO NEOADYUVANTE DEL MELANOMA CUTÁNEO

La neoadyuvancia en el melanoma maligno se encuentra en investigación. Data de estudios fase I/II utilizando inmunoterapia (inhibidores de punto de control) y terapia dirigida (inhibidores BRAF) se están evaluando en melanoma resecado EC III-IV. Se encuentran en marcha ensayos clínicos de terapia neoadyuvante para melanoma. En la actualidad, no hay data suficiente para recomendar un agente específico como terapia neoadyuvante (2A, NCCN) (2020, ASCO) (25,30).

6.6.4 TRATAMIENTO MÉDICO DEL MELANOMA CUTÁNEO IRRESECANBLE/METASTÁSICO

El escenario irresecable/metastásico ha cambiado significativamente con el desarrollo de nuevos agentes que demostraron mayor eficacia que la



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Esquina N° 2320, Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe



PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de
Enfermedades NeoplásicasDOCUMENTO TÉCNICO
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

Código: DT.DNCC.INEN.014

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020

Versión: V.01

quimioterapia tradicional. La sobrevida global (OS) ha mejorado notablemente, con un incremento dramático de sobrevida a largo plazo con el uso de las nuevas terapias. La primera generación de inmunoterapia y terapia dirigida (Ipilimumab, Dabrafenib, Vemurafenib) demostraron mayor tasa de respuesta y resultados en comparación con las terapias convencionales. Posteriormente, estudios fase II y fase III han demostrado resultados notables con el uso de nuevos agentes de inmunoterapia, terapia dirigida contra mutaciones accionables, y terapia inyectable para lesiones cutáneas o palpables. Los agentes de segunda y tercera generación y regímenes en combinación están disponibles para el tratamiento del melanoma irresecable/metastásico (25).

Inmunoterapia con anti-CTLA-4 (Ipilimumab) en escenario irresecable/metastásico

2 ensayos fase III demostraron la eficacia de Ipilimumab en pacientes con melanoma irresecable EC III o EC IV. IPI mejoró las tasas de respuesta, duración de respuesta, PFS y OS en pacientes previamente tratados (183) y no tratados previamente (184). Además, el seguimiento a largo plazo mostró que IPI resultó en una sobrevida a largo plazo en aprox. 20 % de pacientes (OS a los 5 años: 18% vs. 9% con Dacarbazina). No obstante, IPI estuvo asociado con un incremento significativo de irAEs (incluyendo eventos grado 3/4) y muertes relacionados al fármaco. Un estudio fase III (CA184-169) comparó IPI 10 mg/kg vs. 3 mg/kg, demostrando que las altas dosis mejoraban la OS, pero a costa de una alta tasa de irAEs (185).

6.6.4.1 MONOTERAPIA ANTI-PD-1

El uso de anti-PD-1 en monoterapia (Pembrolizumab o Nivolumab) en melanoma EC III irresecable o EC IV ha demostrado que estos anticuerpos están asociados con tasas de respuesta objetiva (ORR) en 30 - 40 % de los pacientes, siendo la mayoría de estas respuestas de larga duración (25).

i. PEMBROLIZUMAB

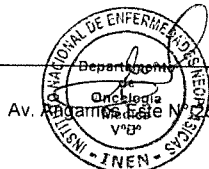
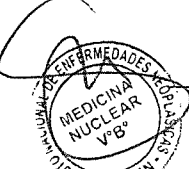
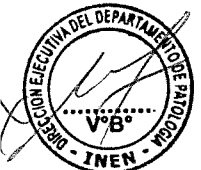
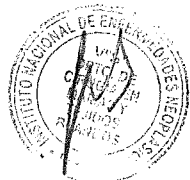
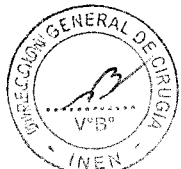
2 estudios randomizados en pacientes con EC III irresecable o EC IV han demostrado que Pembrolizumab monoterapia mejora las tasas de respuesta y PFS comparado con quimioterapia (KEYNOTE-002) (186) o vs. Ipilimumab (KEYNOTE-006) (187).

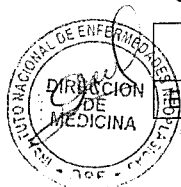
Estudio KEYNOTE-002

El estudio KEYNOTE-002 comparó Pembro vs. quimioterapia (a elección del investigador) en pacientes con melanoma EC III irresecable o EC IV que progresaron previamente a Ipilimumab, y si eran BRAF mutados, que progresaron previamente a un inhibidor BRAF. Aprox. el 70% de pacientes recibieron 2 o más terapias sistémicas previas. Se demostró que Pembro tuvo mayores tasas de respuesta, así como respuestas más duraderas, asociado con una mayor PFS. Además, la tolerancia y la calidad de vida (QoL) fueron mejores con Pembro comparado con quimioterapia (186).

Estudio KEYNOTE-006

El estudio KEYNOTE-006, fase III randomizado, controlado, comparó el uso de Pembro (10 mg/kg Q2W o Q3W) vs. IPI (3 mg/kg Q3W) en pacientes con melanoma avanzado (n = 834). Los objetivos primarios fueron PFS y OS. Se demostró que en pacientes con ≤ 1 terapias sistémicas previas para enfermedad avanzada (y no inmunoterapia previa), Pembro mejoró la PFS (47.3% para Pembro Q2W, 46.4% para Pembro Q3W y 26.5% para IPI, HR: 0.58, P < 0.001), OS (OS estimada a los 12 meses: 74.1%, 68.4% y 58.2% para Pembro Q2W, Pembro Q3W e IPI, respectivamente) y tasa de respuesta (ORR) (33.7% Pembro Q2W, 32.9% Pembro Q3W y 11.9% para IPI), comparado con IPI (187). El seguimiento a largo plazo demostró que ambos



DOCUMENTO TÉCNICO
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

Código: DT.DNCC.INEN.014

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020 Versión: V.01

(Pembro e IPI) otorgan respuestas duraderas a largo plazo, pero Pembro mejora más la PFS y OS comparado con IPI monoterapia (119).

Aunque el reporte inicial de KEYNOTE-006 mostró menores tasas de toxicidad con Pembro comparado con IPI (13.3% y 10.1% vs. 19.9%), el seguimiento a largo plazo mostró que las tasas de toxicidad fueron similares, siendo mayor con IPI durante las primeras 12 semanas y con Pembro luego de las 12 semanas (119,187). La mediana de tiempo de respuesta de Pembro es aprox. 3 meses, lo cual refleja el tiempo de la primera respuesta tumoral (12 semanas), similar a NIVO, IPI y quimioterapia.

El beneficio de Pembro en mejoría de PFS; OS y menores eventos adversos comparado con IPI en el estudio KEYNOTE-006 soportan la recomendación del uso de Pembro en primera línea en pacientes con melanoma EC III irresecable o metastásico a distancia.

Estudio KEYNOTE-006: Pembrolizumab en pacientes con melanoma EC III irresecable o metastásico

PEMBROLIZUMAB	Dosis: 200 mg EV Q3W
	Continuar hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable (FDA) Nota: se puede administrar hasta por 24 meses, y en pacientes con respuesta completa (CR) duradera > 6 meses pueden discontinuar luego de 2 ciclos adicionales.

ii. NIVOLUMAB

Estudio CheckMate 037

El estudio CheckMate 037 comparó Nivolumab monoterapia vs. quimioterapia (a elección del investigador) en pacientes con melanoma EC III irresecable o EC IV que progresaron previamente a IPI; y si son BRAF V600 mutados, si progresaron previamente a un inhibidor BRAF. Aprox. el 70% de los pacientes recibieron 2 o más terapias sistémicas previas. Como resultado, NIVO mejoró la ORR y duración de respuesta comparado con quimioterapia. No obstante, luego de un seguimiento de 2 años, la mejoría en respuesta no se reflejó en la PFS u OS. El perfil de seguridad de NIVO fue mejor que quimioterapia en pacientes con enfermedad avanzada previamente tratados (117).

Posteriormente, 2 estudios fase III en pacientes sin tratamiento previo (CheckMate 066 y 067) han demostrado la eficacia de NIVO en pacientes con melanoma EC III irresecable o metastásico, siendo las respuestas mayores comparado con CheckMate 037 (118,188).

Estudio CheckMate 066

En el ensayo CheckMate 066, fase III randomizado, se asignó a recibir NIVO (3 mg/kg Q2W) vs. Dacarbazina (1000 mg/m² Q3W) en pacientes con melanoma EC III irresecable o metastásico sin mutación BRAF y sin tratamiento previo (n = 418). El objetivo primario fue sobrevida global (OS). Se demostró que NIVO mejoró la OS (72.9% vs. 42.1%, IC 95%, 0.25 - 0.73, P < 0.0001), PFS (5.1 meses en el grupo NIVO vs. 2.2 meses en el grupo Dacarbazina) y ORR (40.0% vs. 13.9%, IC 95%, 33.3 - 47.0, P < 0.001) comparado con quimioterapia. El beneficio de sobrevida con NIVO vs. Dacarbazina fue observado en todos los subgrupos, independientemente del status PD-L1. Eventos adversos comunes asociado con NIVO incluyen: fatiga, prurito y náuseas. Asimismo, el porcentaje de eventos grado 3/4 relacionados a NIVO fueron menores comparado con quimioterapia (11.7% vs. 17.6%) (188).

DOCUMENTO TÉCNICO
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

Código: DT.DNCC.INEN.014

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020 Versión: V.01

Estudio CheckMate 067 (brazo Nivolumab monoterapia)

En el estudio CheckMate 067 (que combinó NIVO/IPI vs. NIVO monoterapia vs. IPI monoterapia), se demostró que el brazo de NIVO (monoterapia) mejoró la PFS, OS y ORR comparado con IPI (monoterapia) (118). El brazo de NIVO monoterapia no está diseñado para comparar los resultados con el brazo tratado con la combinación de inmunoterapia.

Un análisis de CheckMate 067 a los 4 años de seguimiento, mostró que la PFS y OS fueron similares para pacientes que discontinuaron NIVO debido a toxicidad y en pacientes que continuaron tratamiento (73).

Los resultados de CheckMate 066 y 067 soportan la recomendación del uso de NIVO (monoterapia) en primera línea en pacientes con melanoma irresecable o metastásico.

Estudios CheckMate 066 y CheckMate 067 (brazo NIVO monoterapia): Nivolumab en pacientes con melanoma EC III irresecable o metastásico

NIVOLUMAB	Dosis: 240 mg EV cada 2 semanas (Q2W) o 480 mg EV cada 4 semanas (Q4W)
	Continuar hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable. Nota: pacientes que tienen beneficio clínico pueden continuar tratamiento a la progresión, si es que no han experimentado eventos adversos considerables.

6.6.4.2 COMBINACIÓN DE ANTI-PD-1/CTLA-4**i. NIVOLUMAB + IPILIMUMAB**Estudio CheckMate 067

El estudio CheckMate 067, fase III randomizado, doble ciego, se evaluó el uso de Nivolumab + Ipilimumab (NIVO 1 mg/kg Q3W + IPI 3 mg/kg Q3W por 4 dosis, seguido de NIVO 3 mg/kg Q2W para el ciclo 3 a más) vs. NIVO (monoterapia) (3 mg/kg Q2W) vs. IPI (monoterapia) (3 mg/kg Q3W por 4 ciclos) en pacientes con melanoma EC III irresecable o metastásico previamente no tratados (n = 945). Los objetivos co-primarios fueron PFS y OS, y se presentó los resultados de PFS. Como resultados, se obtuvo que la mediana de PFS fue 11.5 meses con NIVO/IPI vs. 6.9 meses con NIVO (monoterapia) vs. 2.9 meses con IPI (monoterapia) (HR: 0.42, IC 99.5%, 0.31 - 0.57, P < 0.001). En pacientes con tumores PD-L1 positivos, la mediana de PFS fue 14.0 meses con NIVO/IPI, pero en los pacientes con tumores PD-L1 negativos, la PFS fue mayor con NIVO/IPI que con NIVO monoterapia (11.2 meses vs. 5.3 meses). Con respecto a los eventos adversos, los eventos grado 3/4 ocurrieron en 16.3% de pacientes con NIVO monoterapia, 55% con NIVO/IPI y 27.3 % con IPI monoterapia (118).

Como conclusión, NIVO monoterapia o combinado con IPI resultó en una mejoría significativa de PFS que IPI monoterapia. En pacientes con tumores PD-L1 negativos, la combinación de NIVO (anti-PD-1) /IPI (anti-CTLA-4) fue más efectiva que cualquier agente en monoterapia. La incidencia de eventos adversos fue menor en el grupo NIVO monoterapia y fue mayor en el grupo de la combinación (118).

Un reporte de CheckMate a los 4 años de seguimiento, mostró que la mediana de OS a los 4 años no fue alcanzada (not reached) en el grupo NIVO/IPI, 36.9 meses en el grupo NIVO, y 19.9 meses en el grupo IPI (HR: 0.54, IC 95%, 0.44 - 0.67, P < 0.001 para la combinación vs. IPI; HR: 0.65, 0.53 - 0.79, <

DOCUMENTO TÉCNICO
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

Código: DT.DNCC.INEN.014

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020

Versión: V.01

0.0001 para NIVO monoterapia vs. IPI monoterapia). La mediana de PFS fue 11.5 meses en el grupo NIVO/IPI, 6.9 meses en el grupo NIVO, y 2.9 meses en el grupo IPI. Los eventos grado 3/4 relacionados al tratamiento se reportaron en 59% de pacientes que recibieron NIVO/IPI, 22% con NIVO, y 28% con IPI. El evento adverso grado 3 más común con NIVO/IPI fue diarrea. Los resultados de este análisis a los 4 años de seguimiento mostraron el beneficio en sobrevida duradero y sostenido con NIVO/IPI o NIVO solo en pacientes con melanoma avanzado como primera línea (73).

Actualización a 5 años del estudio CheckMate 067

Una actualización a los 5 años del estudio CheckMate 067 (presentado en el congreso ESMO, setiembre 2019) y publicado en NEJM (octubre 2019) mostró que NIVO/IPI y NIVO monoterapia mantienen el beneficio en la mejoría de OS, PFS y ORR sobre IPI monoterapia (189):

- Mediana de OS: > 60 meses (not reached; IC 95%, 38.2 - not reached), 36.9 meses (28.2 - 58.7) y 19.9 meses (16.8 - 24.6) con NIVO/IPI, NIVO e IPI, respectivamente. La tasa de OS a los 5 años fueron 52%, 44% y 26% para NIVO/IPI, NIVO e IPI, respectivamente.
- La OS fue mejorada en los brazos NIVO/IPI y NIVO independientemente del status BRAF, comparado con IPI. La OS a los 5 años en pacientes con mutación BRAF fue 60%, 46% y 30% con NIVO/IPI, NIVO e IPI, respectivamente (en pacientes sin mutación BRAF fue 48%, 43% y 25%, respectivamente).
- Una mejoría en OS fue observada en pacientes con expresión PD-L1 $\geq$ 5% comparado con los pacientes con expresión PD-L1 < 5%
- Mediana de PFS: 36%, 29% y 8% para NIVO/IPI, NIVO e IPI, respectivamente.
- ORR: 58%, 45% y 19% para NIVO/IPI, NIVO e IPI, respectivamente.
- No hubo deterioro significativo en la calidad de vida (QoL) durante o después del tratamiento con NIVO/IPI o NIVO solo, y no se agregaron nuevos eventos adversos.

Los autores concluyen que este análisis a los 5 años representa el seguimiento más largo de un estudio fase III para combinación de inhibidores de punto de control, demostrando la eficacia de la combinación (189).

Estudio CheckMate 067: brazo de Nivolumab + Ipilimumab en pacientes con melanoma EC III irresecable o metastásico

NIVOLUMAB + IPIILIMUMAB	Dosis: Nivolumab 1 mg/kg EV cada 3 semanas (Q3W) + Ipilimumab 3 mg/kg EV en el mismo día Q3W por 4 dosis Luego de completar 4 dosis de la combinación, administrar NIVO 240 mg EV Q2W o 480 mg EV Q4Q
	Continuar hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable (FDA). Nota: pacientes que tienen beneficio clínico pueden continuar tratamiento a la progresión, si es que no han experimentado eventos adversos considerables.

DOCUMENTO TÉCNICO
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

Código: DT.DNCC.INEN.014

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020

Versión: V.01

6.6.4.3 COMBINACIÓN DE TERAPIAS DIRIGIDAS (INHIBIDORES DE BRAF + MEK)

Aproximadamente la mitad de los pacientes con melanoma cutáneo metastásico portan la mutación activadora BRAF. La mayoría de mutaciones BRAF ocurre en el codón V600 (generalmente V600E, también en menor frecuencia V600K y las demás raras). Los inhibidores BRAF han demostrado actividad clínica en pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600. La coadministración de inhibidores MEK potencia el efecto (25).

Los inhibidores BRAF como monoterapia (Vemurafenib y Dabrafenib) fueron investigados en ensayos fase III (BRIM-3; BREAK-3) y demostraron que la monoterapia con estos agentes mejoraba la ORR, PFS y OS comparado con quimioterapia (Dacarbazina) (190,191). También se evaluó su efecto en estudios con pacientes con melanoma irresecable que recibieron previamente Ipilimumab (NCT00949702, BREAK-2) mostrando ORR, PFS y OS similar a los estudios con quimioterapia (BRIM-3; BREAK-3). Los ensayos fase III mostraron que el tiempo de respuesta de los inhibidores BRAF (mediana de 1.5 meses) era más corto que con quimioterapia; sin embargo, la respuesta a la monoterapia con inhibidores BRAF tiene una vida relativamente corta, con una duración media de 5 - 10 meses. Asimismo, las curvas de PFS y OS para Vemurafenib y Dabrafenib muestran poco o ninguna disminución durante los primeros meses de tratamiento (aprox. 1.5 meses para PFS, y 3 meses para OS), y luego comienzan a disminuir abruptamente (190,191).

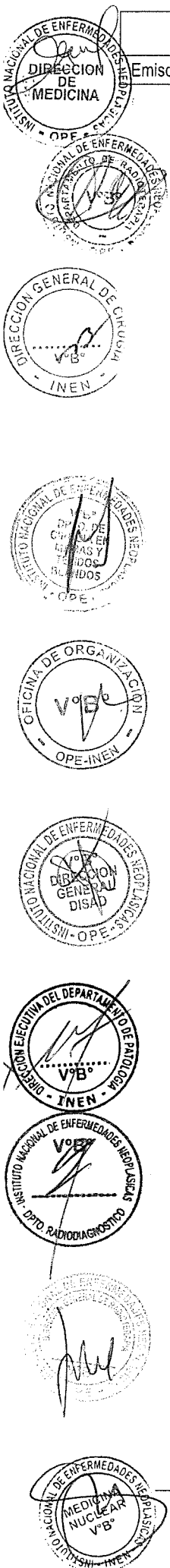
A pesar de su gran respuesta inicial, la mitad de los pacientes tratados con inhibidores BRAF en monoterapia presentan recaída dentro de los 6 a 8 primeros meses de tratamiento, debido al desarrollo de resistencia ("resistencia adquirida") (191). Es por ello que se ha investigado opciones de tratamiento para sobrepasar la resistencia a los inhibidores BRAF. Trametinib, Cobimetinib y Binimetinib son inhibidores de MEK1 y MEK2 (actúan en la vía de señalización del MAPK).

Actualmente, estudios fase III que combinan inhibidores BRAF/MEK han demostrado mejor eficacia y respuesta que los inhibidores BRAF en monoterapia (Dabrafenib/Trametinib, Vemurafenib/Cobimetinib mejoran la ORR; duración de respuesta, PFS y OS (120-122,192); Encorafenib/Binimetinib mejora PFS y OS comparado con Vemurafenib monoterapia) (123,193). En general, aunque la magnitud del beneficio varía, los inhibidores BRAF/MEK incrementan la mediana de duración de respuesta desde 2 a 6 meses (25).

Toxicidad de terapia dirigida (inhibidores BRAF monoterapia, combinación inhibidores BRAF/MEK)

La toxicidad de inhibidores BRAF monoterapia (Dabrafenib, Vemurafenib, Encorafenib) y la combinación de inhibidores BRAF/MEK (Dabrafenib/Trametinib, Vemurafenib/Cobimetinib, Encorafenib/Binimetinib) es asociada con altas tasas de síntomas flu-like: pirexia y escalofríos, fatiga y astenia, cefalea, dolor osteomuscular (artralgia, mialgia) y gastrointestinales: diarrea, náuseas, vómitos. Mientras que la terapia de combinación es asociada con alto riesgo de pirexia y diarrea, los inhibidores BRAF monoterapia están asociados con una alta frecuencia de molestias osteomusculares (25).

k) Pirexia: la pirexia (definida como temperatura $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$) es un evento adverso común (aprox. 55%) con la combinación de inhibidores BRAF/MEK y ocurre con menor frecuencia con inhibidores BRAF en monoterapia (aprox. 20%). La pirexia es episódica, se inicia generalmente a las 2 - 4 semanas desde el inicio de la terapia dirigida (mediana de duración de 9 días). La pirexia puede asociarse con escalofríos, sudoración nocturna, rash, deshidratación, alteraciones hidroelectrolíticas, e hipotensión. Suspender o retener Dabrafenib y Trametinib al inicio de la pirexia generalmente interrumpirá el episodio, y el tratamiento se puede reanudar con dosis completas de la combinación al cesar



DOCUMENTO TÉCNICO
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

Código: DT.DNCC.INEN.014

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020 Versión: V.01

la pirexia y los síntomas relacionados con la pirexia. Al volver a exponerse a Dabrafenib y Trametinib, pueden ocurrir eventos repetidos de pirexia, pero los eventos adversos de grado ≥ 3 son raros (21%). En casos de pirexia prolongada o grave que no responde a la interrupción de Dabrafenib y Trametinib, se puede usar corticoides (Prednisona 10 mg/día) en dosis bajas. Se debe recomendar a los pacientes con pirexia que usen antipiréticos según sea necesario, y que aumenten la ingesta de líquidos.

- l) Toxicidad cutánea (hiperproliferativa): los inhibidores BRAF están asociados con: carcinoma de células escamosas cutáneo (cSCC), fotosensibilidad extrema, hiperqueratosis, desórdenes palmo plantares, keratoacantoma; que ocurren con mucha menos frecuencia cuando se usan en combinación con inhibidores MEK.
- m) Ocular: relacionada principalmente a inhibidores MEK, se encuentran la retinopatía, visión borrosa, desprendimiento de retina, uveítis.
- n) Otras toxicidades menos frecuentes son: trombosis venosa profunda, disfunción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, alopecia y rash (25).

i. **DABRAFENIB + TRAMETINIB**

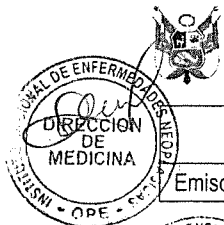
Dabrafenib/Trametinib demostró respuesta en estudios fase I y II, por lo que se realizó posteriormente 2 estudios fase III que compararon la combinación de Dabrafenib/Trametinib vs. Dabrafenib (COMBI-d) (120,192) y Dabrafenib/Trametinib vs. Vemurafenib (COMBI-v) (121).

Estudio COMBI-d

En el estudio COMBI-d, fase III randomizado, doble ciego, se evaluó el uso de la combinación de Dabrafenib (150 mg BID VO) y Trametinib (2 mg/día VO) vs. Dabrafenib y placebo en pacientes con melanoma EC IIIC irresecable o metastático con mutaciones BRAF V600E o V600K (n = 423). El objetivo primario fue PFS. Objetivos secundarios incluyeron OS; ORR, duración de respuesta y seguridad. Se obtuvo que la mediana de PFS fue 9.3 meses en el grupo de la combinación vs. 8.8 meses en el grupo Dabrafenib (HR: 0.75, IC 95%, 0.57 - 0.99, P = 0.03). La ORR fue 67% vs. 51% (P = 0.002) para la combinación y Dabrafenib, respectivamente. A los 6 meses, la tasa de OS fue 93% para la combinación vs. 85% para Dabrafenib solo (HR: 0.63, IC 95%, 0.42 - 0.94, P = 0.02) pero no se cruzó el límite de la eficacia (P = 0.00028). Con respecto a los eventos adversos, fueron similares en ambos grupos, a pesar que más modificaciones de dosis ocurrieron en el grupo de la combinación. La tasa de carcinoma de células escamosas cutáneo (cSCC) fue menor en el grupo de la combinación comparado con Dabrafenib solo (2% vs. 9%), mientras que la pirexia ocurrió en más pacientes con la combinación (51% vs. 28%) y fue más severa (grado 3: 6% vs. 2%) en ese grupo (120).

En conclusión, la combinación de Dabrafenib/Trametinib mejoró la PFS en pacientes con melanoma EC IIIC irresecable o metastático con mutaciones BRAF V600E o V600K, comparado con Dabrafenib solo (120).

Un posterior análisis de OS mostró que la mediana de OS fue 25.1 meses vs. 18.7 meses (HR: 0.71, IC 95%, 0.55 - 0.92, P = 0.0107) para la combinación y Dabrafenib solo, respectivamente. La OS fue 74% a 1 año y 52% a los 2 años en el grupo de la combinación vs. 68% y 42% en el grupo Dabrafenib solo, respectivamente. La mediana de PFS fue 11.0 meses vs. 8.8 meses (HR: 0.67, IC 95%, 0.53 - 0.84, P = 0.0004). El incremento de la OS estableció a la combinación Dabrafenib/Trametinib como una terapia estándar para pacientes con melanoma metastático con mutación BRAF V600 mutado (192).



PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de
Enfermedades NeoplásicasDOCUMENTO TÉCNICO
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

Código: DT.DNCC.INEN.014

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020 Versión: V.01

Estudio COMBI-v

El estudio COMBI-v, fase III randomizado, evaluó la combinación de Dabrafenib (150 mg BID VO) y Trametinib (2 mg/día VO) vs. Vemurafenib (960 mg BID VO) como primera línea de tratamiento en pacientes con melanoma EC III irresecable o metastásico con mutación BRAF V600E o V600K (n = 704). El objetivo primario fue OS. Objetivos secundarios fueron PFS; ORR, duración de respuesta y seguridad. Dentro de los resultados, la tasa de OS a los 12 meses fue 72% en el grupo de la combinación vs. 65% en el grupo Vemurafenib (HR: 0.69, IC 95 %, 0.53 – 0.89, P = 0.005). Mediana de OS: not reached vs. 17.2 con la combinación y Vemurafenib, respectivamente. La mediana de PFS fue 11.4 meses en el grupo de combinación vs. 7.3 meses en el grupo Vemurafenib (HR: 0.56, IC 95%, 0.46 - 0.69, P < 0.001). La ORR fue 64% vs. 51% (P < 0.001) con la combinación y Vemurafenib, respectivamente. La mediana de duración de respuesta fue 13.8 meses vs. 7.5 meses para la combinación y Vemurafenib, respectivamente. La terapia más común luego de la progresión de enfermedad fue Ipilimumab en ambos grupos. Dentro de los eventos adversos, pirexia (53%), náuseas (35%), diarrea (32%) fueron los más frecuentes con la combinación, mientras que artralgia (51%), rash (43%), alopecia (39%) y diarrea (38%) fueron más comunes con Vemurafenib. Eventos adversos grado 3/4 ocurrieron en 52% y 63% con la combinación y Vemurafenib, respectivamente. Carcinoma de células escamosas y keratoacantoma ocurrió en 1% de los pacientes en el grupo de la combinación y 18% en el grupo Vemurafenib (121).

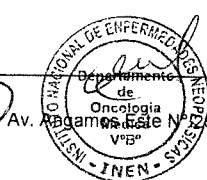
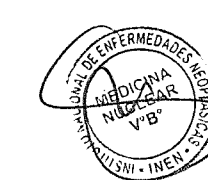
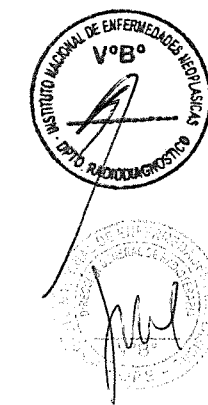
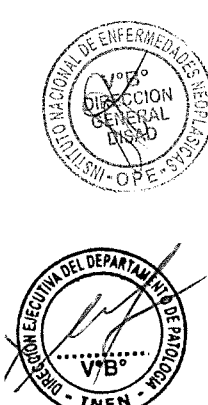
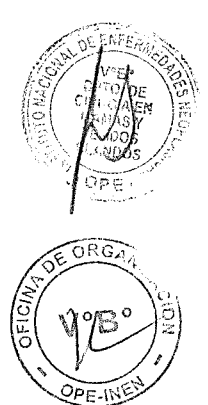
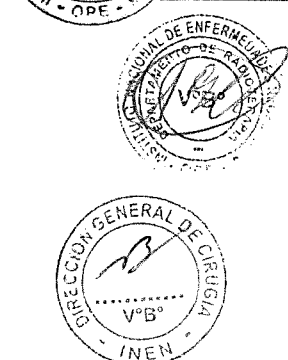
En conclusión, Dabrafenib/Trametinib mejoró significativamente la OS en pacientes con melanoma metastásico BRAF V600E o V600K mutado comparado con Vemurafenib, sin incremento de la toxicidad (121).

Actualización de resultados a 5 años de los estudios COMBI-d y COMBI-v

Se realizó un análisis a largo plazo y actualización de los resultados a 5 años con Dabrafenib/Trametinib en pacientes con melanoma metastásico en base a los estudios COMBI-d y COMBI-v. El objetivo primario de COMBI-d fue PFS y COMBI-v fue OS. Se obtuvo los siguientes resultados (194):

- Un total de 563 pacientes recibieron Dabrafenib/Trametinib (211 en el estudio COMBI-d y 352 en el estudio COMBI-v).
- La tasa de PFS fue 21% a los 4 años y 19% a los 5 años.
- La tasa de OS fue 37% a los 4 años y 34% a los 5 años.
- En el análisis multivariado, factores como performance status, edad, sexo, número de órganos con metástasis, y niveles de LDH) fueron asociados significativamente con PFS y OS.
- Respuesta completa (CR) ocurrió en 109 pacientes (19%) y fue asociado con una mejoría de resultados a largo plazo, con una tasa de OS de 71% a los 5 años.

Por lo tanto, el tratamiento en primera línea con Dabrafenib/Trametinib permitió un beneficio a largo plazo en aprox. 1/3 de los pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600E o V600K (194).



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este N° 2620, Lima 184. Teléfono: 201-6300 Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

Pág. N° 64



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO		Código: DT.DNCC.INEN.014	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

Estudios COMBI-d y COMBI-v: Dabrafenib/Trametinib en pacientes con melanoma EC III irresecable o metastásico

DABRAFENIB + TRAMETINIB	Dosis: Dabrafenib 150 mg BID VO y Trametinib 2 mg/día VO
	Continuar hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable (FDA).

ii. VEMURAFENIB + COBIMETINIB

La combinación de Vemurafenib/Cobimetinib fue estudiada previamente en un estudio fase Ib (BRIM7), confirmando una actividad antitumoral con una ORR de 87%. Eventos adversos comunes reportados fueron rash, diarrea, fotosensibilidad, elevación de las enzimas hepáticas, pero hubo una disminución de cánceres secundarios cutáneos. En base a estos resultados, se realizó el estudio coBRIM donde se comprobó la eficacia de esta combinación (122).

Estudio coBRIM

El estudio coBRIM, fase III randomizado, evaluó el uso de Vemurafenib (960 mg BID VO diario) y Cobimetinib (60 mg/día VO por 21 días seguido de 7 días de descanso, en un ciclo de 28 días) (grupo de combinación) o Vemurafenib y placebo (grupo control) en pacientes con melanoma irresecable localmente avanzado EC IIIC o metastásico BRAF V600 mutado y sin tratamiento previo (n = 495). El objetivo primario fue PFS. Como resultado, la mediana de PFS fue 9.9 meses en el grupo de la combinación vs. 6.2 meses en el grupo control (HR: 0.51, IC 95%, 0.39 - 0.68, P < 0.001). La ORR fue 68% en el grupo de la combinación vs. 45% en el grupo control (P < 0.001), incluyendo tasas de respuesta completa (CR) de 10% en el grupo de la combinación vs. 4% en el grupo control. Un análisis interino de OS a los 9 meses mostró una tasa de 81% vs. 73% con la combinación y el grupo control, respectivamente. Con respecto a los eventos adversos, la combinación de Vemurafenib/Cobimetinib y Vemurafenib fueron asociados con una alta incidencia de eventos grado ≥ 3 (65% vs. 59%). El número de cánceres cutáneos secundarios (cSCC, keratoacantoma) disminuyó con la terapia de combinación. Los inhibidores MEK fueron asociados con condiciones oculares como retinopatía y desprendimiento de retina, siendo generalmente de grado 1/2 y reversibles. Como conclusión, la combinación de Vemurafenib/Cobimetinib fue asociado con una mejoría de la PFS en los pacientes con melanoma metastásico BRAF V600 mutado, con un incremento en toxicidad (122).

Actualización de resultados a 5 años del estudio coBRIM

En noviembre 2019 (16th Society for melanoma Research congress), se realizó un reporte luego de un seguimiento a 5 años, donde Vemurafenib/Cobimetinib continúa otorgando un beneficio clínico a largo plazo en pacientes con melanoma metastásico BRAF V600 mutado. Se obtuvo los siguientes resultados (195):

- La mediana de OS fue 22.5 meses (IC 95%, 20.3 - 28.8) con la combinación vs. 17.4 meses (IC 95%, 15 -19.8) con Vemurafenib y placebo.
- La tasa de OS a los 4 y 5 años fueron 34% y 31% con la combinación vs. 29% y 26% con Vemurafenib y placebo, respectivamente.
- Eventos adversos de especial interés con Vemurafenib/Cobimetinib y Vemurafenib/placebo, respectivamente, incluyeron: rash (73% vs. 68%), fotosensibilidad (49% vs. 38%), desprendimiento de retina/retinopatía

DOCUMENTO TÉCNICO
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

Código: DT.DNCC.INEN.014

Ejemplar: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020

Versión: V.01

(27% vs. 5%), cánceres cutáneos (13% vs. 23%), y reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (13% vs. 5%)

- Las tasas de discontinuación relacionada a eventos adversos fue 20% (Vemurafenib/Cobimetinib) y 9% (Vemurafenib/placebo)
- Respuesta completa (CR) ocurrió en 109 pacientes (19%) y fue asociado con una mejoría de resultados a largo plazo, con una tasa de OS de 71% a los 5 años.

Por lo tanto, este seguimiento de 5 años del estudio coBRIM confirmó que el tratamiento en con Vemurafenib/Cobimetinib proporciona un beneficio clínico a largo plazo (mejoría de PFS y OS) en pacientes con melanoma avanzado con mutación BRAF V600 (195).

Estudio coBRIM: Vemurafenib/Cobimetinib en pacientes con melanoma irresecable o metastásico

**VEMURAFENIB +
COBIMETINIB**

Dosis: Vemurafenib 960 mg BID VO diario + Cobimetinib 60 mg/día VO los primeros 21 días (de cada ciclo de 28 días)

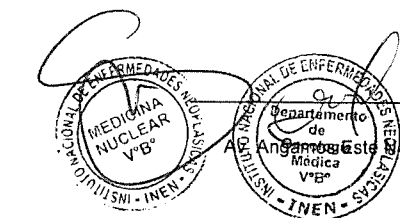
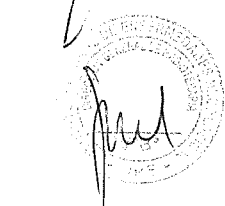
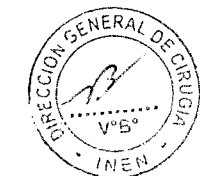
Continuar hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable (FDA).

iii. **ENCORAFENIB + BINIMETINIB**Estudio COLUMBUS

En el estudio COLUMBUS, fase III randomizado, se asignó 3 grupos: Encorafenib (450 mg/día VO) y Binimetinib (45 mg BID VO) para el grupo de la combinación, grupo Encorafenib solo (300 mg/día VO) y grupo Vemurafenib solo (960 mg BID VO) en pacientes con melanoma localmente avanzado (EC IIIB, IIIC) o metastásico con mutación BRAF V600E o V600K (n = 577). El objetivo primario fue PFS. Con una mediana de seguimiento de 16.6 meses, la PFS fue 14.9 meses en el grupo Encorafenib/Binimetinib vs. 7.3 meses en el grupo Vemurafenib (HR: 0.54, IC 95%, 0.41 - 0.71, P < 0.0001). La ORR fue 63%, 51% y 40% en el grupo de la combinación, Encorafenib solo y Vemurafenib solo, respectivamente. Los eventos adversos grado 3/4 reportados en el grupo de la combinación fueron: incremento de gamma glutamiltransferasa (9%), incremento de creatina fosfoquinasa (7%) e hipertensión (6%); en el grupo Encorafenib fueron: síndrome mano-pie (14%), mialgias (10%) y artralgias (9%). En el grupo Vemurafenib fue artralgia (6%) (121).

En conclusión, la combinación de Encorafenib/Binimetinib mostró mayor eficacia comparado con Vemurafenib. Asimismo, la combinación parece tener un perfil de seguridad favorable comparado con Encorafenib o Vemurafenib; por lo que representa una nueva alternativa de tratamiento en combinación para melanoma BRAF V600 mutado (123).

Un análisis reportó los resultados de OS del estudio COLUMBUS. La mediana de OS fue 33.6 meses vs. 19.6 meses (HR: 0.61, IC 95%, 0.47 - 0.79, P < 0.0001). Con respecto a los eventos adversos, los grado 3/4 no cambiaron sustancialmente del reporte anterior, se mantuvieron los mismos. Se concluyó que la combinación de Encorafenib/Binimetinib otorga eficacia clínica (mejoría de PFS y OS) y buena tolerabilidad comparado con Vemurafenib solo (193).





DOCUMENTO TÉCNICO		Código: DT.DNCC.INEN.014	
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO			
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

Estudio COLUMBUS: Encorafenib/Binimetinib en pacientes con melanoma irresecable o metastásico

ENCORAFENIB + BINIMETINIB	Dosis: Encorafenib 450 mg/día VO diario + Binimetinib 45 mg BID VO diario
	Continuar hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable (FDA).

6.6.4.4 INHIBIDORES DE TIROSINKINASA (PARA MUTACIONES KIT)

La mutación KIT está asociada comúnmente con melanoma de mucosas y subtipo acral. Estudios fase II evaluaron Imatinib (54,56) y Nilotinib (196,197) (inhibidores de KIT) en pacientes con melanoma metastásico con mutación o amplificación KIT, obteniendo una ORR de 17 - 30% y tasa de control de enfermedad de 35 - 57%. Sin embargo, la mayoría de estas respuestas son de corta duración. Los estudios fase II incluyeron un gran porcentaje de pacientes con melanoma no cutáneo (29 - 71% melanoma de mucosas). Además, se observó una tendencia de mejor respuesta en pacientes con mutación KIT vs. amplificación, y en algunos estudios se tiene una tendencia de mejor respuesta en melanoma de mucosas comparado con subtipo acral (56,197).

Imatinib en pacientes con melanoma metastásico con mutación/amplificación del KIT

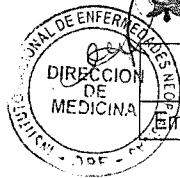
IMATINIB	Dosis: 400 mg/día VO
	Continuar hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable. Nota: se permitió incrementar la dosis hasta 400 mg BID VO en progresión de enfermedad, o no respuesta al tratamiento

Nilotinib en pacientes con melanoma metastásico con mutación/amplificación del KIT

NILOTINIB	Dosis: 400 mg BID VO
	Nota: se permitió incrementar la dosis hasta 400 mg BID VO en progresión de enfermedad Continuar hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

6.6.4.5 AGENTES CITOTÓXICOS (QUIMIOTERAPIA)

- o) La inmunoterapia y terapia dirigida son actualmente preferidas para el tratamiento de enfermedad irresecable o metastásica a distancia. Para los pacientes que no califican para estos tratamientos (progresión a terapias previas, toxicidad inaceptable, comorbilidades), se puede considerar terapia citotóxica de acuerdo a cada caso (se cataloga como "útil en ciertas circunstancias" según NCCN), por ejemplo, cuando no califican a inmunoterapia o terapia dirigida, o como una alternativa de paliación en pacientes sintomáticos (25-27).
- p) Los agentes citotóxicos sólo han demostrado una ORR modesta de $\leq 10 - 20\%$ en primera o segunda línea. La quimioterapia en combinación ha mostrado una mejoría marginal en ORR sin diferencia en OS cuando se compara con Dacarbazina monoterapia.



DOCUMENTO TÉCNICO

TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

Código: DT.DNCC.INEN.014

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020

Versión: V.01

- q) Ninguno de los agentes ha demostrado superioridad entre ellos, así como ninguno ha demostrado mejoría en OS en ensayos fase III. Sin embargo, se tiene evidencia de algunos pacientes que responden a terapia citotóxica.
- r) Los agentes citotóxicos que pueden ser usados solos o en combinación incluyen (**2A, NCCN**) (**IIC, ESMO**): Dacarbazina, Temozolamida, Paclitaxel, Paclitaxel unido a albúmina (nab-paclitaxel), Carboplatino/Paclitaxel, Cisplatino/Vinblastina/Dacarbazina (CVD, este último es **2B, NCCN**) (25,26).

6.6.5 TERAPIA Y TERAPIA DIRIGIDA EN METÁSTASIS DEL CNS

En los pacientes con metástasis cerebral, el tratamiento de la enfermedad en CNS tiene prioridad para evitar o prevenir eventos como: hemorragia intratumoral, convulsiones, o disfunción/deterioro del estado neurológico.

6.6.5.1 Selección de modalidad de tratamiento inicial

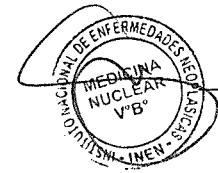
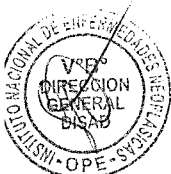
- a) Se recomienda una evaluación multidisciplinaria (neurocirujano, radio oncólogo, médico oncólogo) previo al inicio de tratamiento (25).
- b) La selección de la modalidad de tratamiento depende de una combinación de factores clínicos, que incluyen (25):
- b.1) La extensión de enfermedad intracraneal (incluye: tamaño, número, localización de metástasis cerebrales, síntomas).
- Se tiene data limitada que soporte la eficacia de terapia sistémica de inicio en pacientes con metástasis cerebrales sintomáticas. Se prefiere tratamiento directamente al cerebro.
 - En pacientes con otros factores clínicos de "alto riesgo" (ejemplo: hemorragias, tronco encefálico), se prefiere terapia directa al cerebro en lugar de terapia sistémica.
- b.2) La carga de enfermedad extracraneal puede afectar la selección de tratamiento inicial. En pacientes con extensa enfermedad extracraneal, se puede considerar el inicio pronto de terapia sistémica.
- b.3) En pacientes que desarrollan metástasis cerebrales (BM) durante la terapia sistémica, se prefiere terapias directas al cerebro.
- c) En general, los pacientes que presentan una alta carga de enfermedad intracraneal asociado con síntomas requieren manejo local. Los pacientes con baja carga, BM asintomáticas, así como aquellos con extensa enfermedad extracraneal, se prefiere iniciar con terapia sistémica (25).

6.6.5.2 Recomendaciones de terapia sistémica en metástasis cerebrales (BM)

La terapia sistémica puede ser administrada durante o luego del tratamiento de la enfermedad del CNS. Se debe considerar las interacciones entre RT y terapias sistémicas por el riesgo de incremento de toxicidad, principalmente con la administración concurrente o secuencial de terapia dirigida (inhibidores BRAF, combinación de inhibidores BRAF/MEK) y la radiación (25).

Los pacientes que pueden ser considerados para terapia sistémica como manejo inicial incluye (25):

- a) Pacientes con BM pequeñas (< 3 cm) y asintomáticas no requieren corticoides, y son aquellos sin terapia sistémica previa.
- a.1) NIVO/IPI demostró una mayor tasa de respuesta intracraneal en pacientes con BM previamente no tratadas, la cual parece ser duradera.



DOCUMENTO TÉCNICO
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

Código: DT.DNCC.INEN.014

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020 Versión: V.01

Los corticoides sistémicos pueden interferir con la eficacia de NIVO/IPI y deben ser evitados en pacientes que son considerados para la combinación con NIVO/IPI.

a.2) En pacientes que no son candidatos para terapia de combinación con NIVO/IPI:

- La terapia anti-PD-1 monodroga ha demostrado una modesta actividad intracraneal, y no son preferidos como una modalidad de tratamiento inicial para el tratamiento de BM en la mayoría de pacientes.
- Se puede considerar terapias directas al cerebro (cirugía, RT).
- Considerar la combinación de inhibidores BRAF/MEK en pacientes con mutación BRAF V600.

b) La selección de pacientes sintomáticos con melanoma BRAF mutado, que no han sido tratados previamente con un inhibidor BRAF/MEK.

Los inhibidores BRAF/MEK otorgan una alta tasa de respuesta intracraneal; no obstante, la PFS es más corta comparada con la enfermedad extracraneal. Este manejo puede ser útil en pacientes con alta carga de enfermedad extracraneal o varias BM no candidatas a terapia local.

Sobre la terapia adyuvante luego de resección de BM:

- a) Luego de la resección de BM, se puede considerar RT adyuvante a la cavidad.
- b) Los pacientes que terminan NED luego de resección de BM pueden ser considerados para terapia sistémica adyuvante. No se tiene data para guiar la selección de la terapia sistémica adyuvante óptima en pacientes que terminan NED luego de terapia directa a BM

6.6.5.3 Inmunoterapia y metástasis del CNS

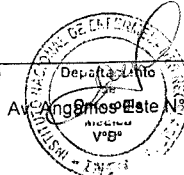
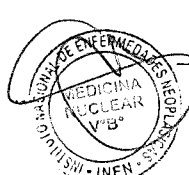
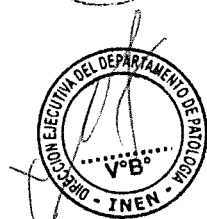
Los estudios que utilizaron inmunoterapia (inhibidores de punto de control) en pacientes con melanoma y metástasis a distancia excluyeron a pacientes con metástasis cerebral activa. Los pacientes con metástasis cerebral asintomática no fueron excluidos, pero este subgrupo de pacientes fue muy pequeño y/o la data de ellos no fue reportada. Un estudio (CA2019-170) comparó la terapia de combinación (NIVO/IPI) vs. NIVO monoterapia en pacientes con metástasis cerebral asintomática, mostrando una tasa de respuesta intracraneal de 44% vs. 20% con NIVO (198).

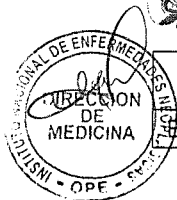
La data sobre estos pacientes demuestra que la metástasis cerebral responde a inmunoterapia (incluyendo Ipilimumab monoterapia, monoterapia anti-PD-1, combinación de NIVO/IPI) (IIIA, ESMO).

Se está valorando qué régimen otorga mayor respuesta a nivel intracraneal; la combinación de NIVO/IPI demuestra mayor eficacia (mejor respuesta intracraneal según el estudio CheckMate 204 (199).

6.6.5.4 Terapia dirigida y metástasis del CNS

Los pacientes con melanoma y metástasis cerebral activas fueron excluidos de los estudios prospectivos, no comparativos que utilizaban terapias dirigidas (Dabrafenib, Vemurafenib, Dabrafenib/Trametinib). Algunos pacientes con metástasis cerebral asintomática fueron admitidos, pero este subgrupo fue muy pequeño en los estudios. Los resultados de estos estudios fase II mostraron que las metástasis cerebrales pueden responder a inhibidores BRAF en monoterapia o la combinación de inhibidores BRAF/MEK (200-202) (IA, ESMO), aunque con tasas de respuesta más baja que para la enfermedad extracraneal.



DOCUMENTO TÉCNICO
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

Código: DT.DNCC.INEN.014

Emitido por: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020

Versión: V.01



Para pacientes con mutación BRAF que presentan enfermedad en CNS y sistémica, los inhibidores BRAF y la combinación de inhibidores BRAF/MEK (**IA, ESMO**) es ofrecida como terapia de primera línea, y la radioterapia como consolidación si es necesario. Luego del tratamiento del cerebro, las opciones de manejo para enfermedad extracranial son las mismas que para los pacientes sin metástasis cerebral. Cabe señalar que se observó respuesta intracranial incluso entre pacientes que recibieron terapia sistémica previa para enfermedad metastásica, metástasis cerebrales sintomáticas y progresión intracranial después de terapia local.

Los resultados del estudio COMBI-MB, fase II demuestran que, en los pacientes con metástasis cerebral, la combinación de Dabrafenib/Trametinib puede otorgar altas tasas de respuesta intracranial (58% en la cohorte que usó la combinación) comparado con inhibidor BRAF monoterapia) (202). Sin embargo, las comparaciones en estudios de pacientes con metástasis cerebral son difíciles debido a otros factores que influyen profundamente en los resultados, como, por ejemplo: localización de enfermedad intracranial, severidad de los síntomas, número y tipo de terapia sistémica previa y terapia local intracranial. Son necesarios más estudios para determinar las opciones de terapia dirigida que brinden mejores resultados para pacientes con metástasis cerebral (25).

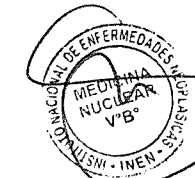
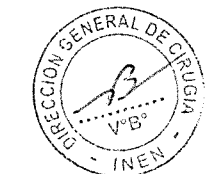
6.6.6 RESPUESTA A TRATAMIENTO (INMUNOTERAPIA, TERAPIA DIRIGIDA) EN SUBTIPO HISTOLÓGICO LENTIGINOSO ACRAL Y DE MUCOSAS

Los melanomas acrales y de mucosas comprenden menos del 10% de todos los melanomas diagnosticados en EE.UU. Tienen características clínicas y genéticas diferentes, baja carga mutacional tumoral (TMB), y un pronóstico pobre en comparación de los otros melanomas cutáneos no acrales (203). Sin embargo, los melanomas acrales y de mucosas son comunes en población asiática (mucosas comprende hasta el 40% de los melanomas metastásicos en Japón) y portan la mutación KIT ambos en aprox. 15% de los casos. La mutación BRAF o NRAS es detectada en aprox. 10 - 15% de melanomas acrales, pero estas son menos frecuentes en melanoma de mucosas (204).

Debido a su baja frecuencia, los melanomas acrales y de mucosas no fueron reportados por separado de los ensayos clínicos pivotaes en melanoma avanzado. A pesar del uso de terapia dirigida o inmunoterapia en estos subtipos específicos, se obtiene una menor ORR (aprox. 20 - 30%) en comparación con lo reportado con los otros melanomas no acrales [la ORR de anti-PD-1 monoterapia en los estudios pivotaes donde predomina el melanoma cutáneo es alrededor de 30 - 40%, y la ORR con terapia de combinación (anti-PD-1/anti-CTLA-4) puede ser hasta 57.6%]] (203).

6.6.6.1 Estudios de Melanoma acral y de mucosas en población peruana

Se tiene data escasa sobre estudios de melanoma acral y mucosas en nuestro país. Adicionalmente al estudio del INEN (Alcarraz et al.) (21), se tiene un estudio descriptivo y retrospectivo (2012) de características clínicas e histopatológicas de pacientes con melanoma cutáneo y mucoso en EsSalud (n = 409). Como resultados, se reportó una mediana de edad de 66 años para ambos géneros (varón y mujer) y el grupo etario más afectado fue de 70 - 79 años (26.4% de los casos). Según el tipo histológico en ambos géneros, el más frecuente fue el melanoma maligno cutáneo (78.2%), seguido de melanoma maligno mucoso (13.4%) y melanoma metastásico de primario no conocido (8.3%). Dentro de los subtipos de melanoma cutáneo, el más frecuente fue el lentiginoso acral (46.6%), el segundo lugar más frecuente fue el melanoma nodular (20.0%), seguido de lentigo maligno (16.6%) y menos frecuente el melanoma de extensión superficial (12.2%). Con respecto a estadio clínico, el más frecuente fue EC II (23.8%), seguido de EC I (23.1%), EC III (20.9%) y EC 0 y IV los menos frecuentes. Respecto a la distribución topográfica de los melanomas cutáneos, la región más



DOCUMENTO TÉCNICO
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

Código: DT.DNCC.INEN.014

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020 Versión: V.01

afectada fue la extremidad inferior (40.9%), seguido de cabeza y cuello (13.4%), tronco (8.8%), extremidad superior (7.6%) y región genital/inguinal (0.7%). La distribución en el melanoma de mucosas y en melanoma metastásico de primario desconocido fue 13.4% para ambos. Las presentaciones más frecuentes en melanoma cutáneo fueron: globo ocular, fosa nasal y canal anal (18.2% cada uno), seguido de recto (14.5%) y otros menos frecuentes menores de 5.5% (205).

Dentro de los antecedentes personales de melanoma tipo acral, los pacientes presentaron antecedentes de otras enfermedades (46.1%), onicomiosis, traumatismo ungueal, quemadura o extracción de uña (16.4%), inmunosupresión (9.4%), diabéticos (7.8%), seguido de otras menos frecuentes (205).

En relación al tratamiento de los melanomas cutáneos, fueron tratados con cirugía (66.7%), cirugía + inmunoterapia (interferón alfa-2b) con 18.6%. En el tratamiento de los melanomas mucosos y metastásicos, la cirugía fue más frecuente (37.1%), seguido de cirugía + radioterapia (12.9%), radioterapia (11.3%), cirugía + quimioterapia (9.7%) y otros menos frecuentes. La supervivencia global (OS) (de todos los casos) a los 5 años fue de 58.4% (la proporción fue: cutáneo 66.9%, mucoso 18.1%, metastásico 17.4%) (205).

Como conclusiones de este estudio retrospectivo peruano (205):

- El melanoma lentiginoso acral fue el subtipo histológico más frecuente (y el melanoma de extensión superficial el menos frecuente).
- En los subtipos histológicos, el melanoma nodular, mucoso y metastásico tienen un peor pronóstico.
- La región topográfica más comprometida fue la extremidad inferior (principalmente la zona del pie).
- El compromiso de melanoma maligno mucoso fue más frecuente en el globo ocular, fosa nasal y canal anal.
- El melanoma cutáneo tiene una mejor OS a los 5 años en comparación con el melanoma mucoso y metastásico
- El estadio clínico fue el único factor pronóstico independiente asociado a la OS.

6.6.6.2 Inmunoterapia en melanomas acrales y de mucosas

Se espera que la inmunoterapia (inhibidores de punto de control) es menos efectiva contra los melanomas subtipos acral (de alta incidencia en la población asiática) y mucosas ya que su carga mutacional tumoral (TMB) es menor que aquellos con melanoma no acrales (cutáneos).

Un estudio americano (2016) que evaluó el uso de terapia anti-PD-1 en pacientes con melanoma metastásico con subtipo acral y de mucosas, reportó una ORR aprox. de 30% y PFS de 4.1 meses en el subtipo acral, y una ORR de 23% y PFS de 3.9 meses para el subtipo de mucosas, respectivamente (203).

6.6.6.3 Inmunoterapia en melanoma avanzado acral y de mucosas en población asiática

Aprox. 41.8% de los melanomas en población china ocurre en las extremidades, como las manos, pies, y subungueal (melanoma acral) y alrededor de 22.6% de los melanomas ocurren en mucosas del recto, ano, vulva, boca, nasofaringe (melanoma de mucosas) (206). Se ha observado que, en la población china, el melanoma presenta 2 características: edad más joven al diagnóstico, y enfermedad avanzada. La incidencia de mutaciones BRAF de melanoma en la población china es 25.5% (más frecuente V600E, que abarca el 89.1% del total). Sin embargo, el subtipo acral y de mucosas tiene características clínicas y genéticas diferentes, con baja carga mutacional tumoral (TMB), pobre respuesta al tratamiento, y pobre pronóstico (207-209). Pequeños estudios de melanoma

DOCUMENTO TÉCNICO
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

Código: DT.DNCC.INEN.014

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020 Versión: V.01

avanzado en población china mostraron una ORR de 18 - 20% cuando se usó anti-PD-1 en monoterapia, y la ORR podía incrementarse a 50% cuando se usa terapia combinada anti-PD-1 con Axitinib (210-212).

Un estudio chino (2019) que evaluó los factores que influyen en la eficacia del tratamiento anti-PD-1 en pacientes con melanoma avanzado subtipo acral y de mucosas (ambos de alta frecuencia en la población china) ($n = 51$) y comparó el uso de inmunoterapia anti-PD-1 en 3 cohortes (NIVO vs. Pembro vs. NIVO/IPI). 38 pacientes recibieron monoterapia y 13 recibieron la combinación. El 31.4% fueron melanomas acrales, 34.3% melanoma de mucosas y 34.3% fueron melanomas CSD o non-CSD. Como resultados, en la población total se obtuvo una ORR de 17.6%, una tasa de control de la enfermedad (DCR) de 58.5%, y una mediana de tiempo a la progresión (TTP) de 5.2 meses. En los pacientes con melanoma acral, la ORR fue 18.8% y DCR fue 62.5%; y en los pacientes con melanoma de mucosas, la ORR fue 17.6% y DCR fue 58.8%. En el análisis de subgrupos, los pacientes que recibieron terapia de combinación (NIVO/IPI) alcanzaron una ORR de 35.7%, y aquellos sin metástasis hepática y sin niveles elevados de proteína C reactiva (PCR) antes del bloqueo dual, tuvieron una ORR mayor que aquellos quienes no cumplieron estas características. El análisis univariado mostró que algunas características clínicas como: score ECOG, metástasis hepática, LDH elevada y PCR elevada antes de la terapia anti-PD-1 fueron factores que afectaron el tiempo a la progresión (TTP).

El análisis multivariado mostró que PCR elevado antes de la terapia anti-PD-1 fue un factor pronóstico independiente para ORR de terapia anti-PD-1 ($P = 0.009$), mientras que el score ECOG fue un factor pronóstico independiente para el TTP ($P = 0.032$). El tratamiento fue bien tolerado en las cohortes de pacientes (eventos adversos grado 3/4 en 9.6% de pacientes, y no hubo muertes relacionadas al tratamiento. Como conclusión del estudio, la terapia que contiene regímenes anti-PD-1 fue efectivo en esta población china con melanoma avanzado (una ORR de aprox. 20%). Asimismo, los niveles elevados de PCR, y el score ECOG fueron factores independientes de eficacia de terapia anti-PD-1 (213).

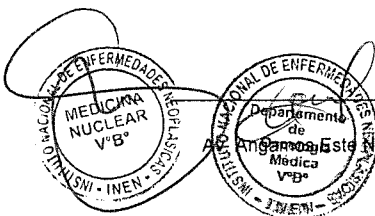
6.6.6.4 Inmunoterapia adyuvante en melanoma acral y de mucosas en población asiática

La mayoría de estudios adyuvantes de fase III excluyeron pacientes con melanoma de mucosas (excepto sólo el estudio CheckMate 238). Países como Japón participaron en los estudios adyuvantes (KEYNOTE-054, CheckMate 238, COMBI-AD) (204).

Un estudio chino, fase II, donde se randomizó 3 cohortes (observación, IFN alfa a altas dosis, o quimioterapia con Temozolamida/Cisplatino) en pacientes con melanoma de mucosas resecados. En los resultados, se observó que los pacientes en el brazo de quimioterapia mostraron una mayor RFS y OS que aquellos con IFN alfa u observación (RFS: 20.8 vs. 9.4 vs. 5.4 meses para quimioterapia, IFN alfa y observación, respectivamente) (OS: 48.7 vs. 40.4 vs. 21.2 meses para quimioterapia, IFN alfa y observación, respectivamente). Un estudio posterior fase III, comparó IFN alfa vs. quimioterapia (Temozolamida/Cisplatino) en pacientes con melanoma de mucosas resecado ($n = 204$) y fue presentado en el congreso ASCO 2018, confirmado la superioridad de la quimioterapia en RFS, comparado con IFN alfa (15.53 vs. 9.47 meses, IC 95%, HR: 0.56, 0.40 - 0.77, $P < 0.001$) (204).

6.6.6.5 Terapia dirigida en melanomas acrales y de mucosas

- a) La mutación BRAF o NRAS se expresa en 10 - 15% de pacientes con melanoma acral, y menos frecuente en melanoma de mucosas. El uso de terapia dirigida en combinación ha demostrado mayor respuesta vs. monoterapia en los pacientes con melanoma acral y BRAF mutado.



DOCUMENTO TÉCNICO
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

Código: DT.DNCC.INEN.014

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020 Versión: V.01

- b) La mutación KIT se expresa en aprox. 15% de pacientes con melanoma acral y de mucosas. El uso de Imatinib ha demostrado respuesta en este grupo de pacientes, aunque no se esperan respuestas duraderas.
- c) NICE, CCO y ASCO guidelines mencionan que a los pacientes con melanoma de mucosas se le puede ofrecer las mismas recomendaciones de terapia adyuvante (inmunoterapia, terapia dirigida) para melanoma cutáneo con alto riesgo de recurrencia (27,28,30).

6.6.7 SECUENCIAMIENTO DEL TRATAMIENTO SISTÉMICO EN MELANOMA CUTÁNEO METASTÁSICO

6.6.7.1 Secuenciamiento según Society for Immunotherapy of Cancer (STIC)

Se tiene data limitada de decisiones basadas en evidencia sobre el óptimo secuenciamiento del tratamiento. The Society for Immunotherapy of Cancer (STIC) estableció unas recomendaciones mediante un consenso, basados en la selección del paciente, toxicidad del tratamiento, secuenciamiento de terapias y combinaciones (214):

- a) Se debe tener especial atención al manejo del CNS, evaluar presencia o ausencia de enfermedad antes de la selección del tratamiento.
- b) Asimismo, si el paciente es candidato para una cirugía (por ejemplo, metastasectomía pulmonar en lesión pulmonar solitaria), debe ser evaluado antes de inicio de tratamiento sistémico.
- c) Se considera que el status BRAF, performance status (PS), carga tumoral, tiempo a la progresión y la presencia de metástasis visceral son elementos críticos para la toma de decisiones de terapia sistémica. Basado en esto, las recomendaciones para el manejo de melanoma EC IV fue considerado para 2 grupos: pacientes con buen PS, baja carga de enfermedad y tiempo lento a la progresión vs. pacientes con pobre PS, metástasis visceral diseminada y/o rápida progresión de enfermedad (**Tabla N° 25**).

Tabla N° 24. Secuenciamiento de tratamiento en pacientes según performance status (PS)

Pacientes con buen PS	Pacientes con pobre PS
- En pacientes con buen PS (y generalmente con baja carga de enfermedad y tiempo lento a la progresión), la inmunoterapia puede ser considerada antes que terapia dirigida (basado en el potencial de la inmunoterapia de proveer respuestas duraderas) independientemente del status BRAF (IA, ESMO). Se tiene estudios y un metaanálisis que reportan mayor OS (luego de 1 año) cuando se usa inmunoterapia en primera línea comparado con inhibidores BRAF en este grupo de pacientes. - Dentro de los agentes de inmunoterapia, la combinación NIVO/IPI (CheckMate 067) es considerado de elección por el panel. También se considera como opción la monoterapia con anti-PD-1 (Pembro, NIVO), ambas consideradas por el panel con similar efectividad y seguridad, siendo su elección basada en la experiencia médica o preferencias del paciente. - Los pacientes que alcanzan respuesta parcial (PR) o enfermedad estable (SD) con inmunoterapia pueden ser reevaluados para posible resección (equipo multidisciplinario).	- La selección del tratamiento depende del status de mutación BRAF y que fármaco ha recibido previamente. - En general, en los pacientes con pobre PS, alta carga de enfermedad, metástasis visceral (incluyendo metástasis del CNS activa) y/o rápida progresión de enfermedad, el panel recomienda terapia dirigida con inhibidores BRAF/MEK (si mutación BRAF está presente) como primera opción (IA, ESMO). - A la progresión con inhibidores BRAF/MEK en primera línea en pacientes con BRAF mutado, la inmunoterapia (monoterapia anti-PD-1 o combinación anti-PD-1/antiCTLA-4) se puede utilizar (si no fue recibido previamente y el PS es bueno) (IA, ESMO). Como terapia subsecuente, se puede utilizar Ipilimumab (si el paciente no fue expuesto previamente), IL-2 (generalmente requiere un centro de referencia con experiencia de manejo de IL-2 a altas dosis, y el paciente debe tener un buen PS antes de iniciar tratamiento) o quimioterapia. - En pobre PS y ausencia de mutación BRAF, el panel recomienda monoterapia anti-PD-1. A la progresión, si la terapia usada fue anti-PD-1



PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de
Enfermedades NeoplásicasDOCUMENTO TÉCNICO
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

Código: DT.DNCC.INEN.014

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020

Versión: V.01

4. Los pacientes con tumores que no responden a inmunoterapia (monoterapia o combinación), deben ser tratados como pacientes con pobre PS.
5. A la progresión con inmunoterapia, en los pacientes con BRAF mutado se recomienda utilizar inhibidores BRAF/MEK (IA, ESMO).

monoterapia, Ipilimumab es una opción (IIB, ESMO), así como NIVO/IPI (IVB, ESMO). Quimioterapia con Dacarbazina u otras drogas citotóxicas siguen siendo una alternativa como paliación (IIC, ESMO).

Fuente: Sullivan R, et al. An update on the Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on tumor immunotherapy for the treatment of cutaneous melanoma: version 2.0. BMC, 2018

6.6.7.2 Recomendaciones de las GPC sobre secuenciamiento

- a) Basados en los resultados positivos de los ensayos fase III que soportan la recomendación de inmunoterapia y terapia dirigida en primera línea, los mismos regímenes de primera línea (inmunoterapia, terapia dirigida) han sido incorporados en las GPC como opciones de segunda línea subsecuente. Debido a la falta de estudios fase III en estos escenarios (enfermedad metastásica previamente tratada), los regímenes tienen menor nivel de evidencia (por ejemplo: se consideran en segunda línea o subsecuente como categoría 2A en vez de categoría 1, NCCN) (25).
- b) Parámetros clínicos y de laboratorio pueden ser marcadores predictivos y pronósticos, como el ECOG, PS, niveles de LDH (asociado con progresión rápida de enfermedad y alta carga tumoral) y el número de sitios metastásicos. Estos son marcadores negativos predictivos y pronósticos para el uso de inmunoterapia y terapia dirigida (IA, ESMO) (26).
- c) En pacientes con mutación NRAS, debido a la eficacia limitada de los inhibidores MEK, se recomienda opciones de inmunoterapia en primera línea (similar a un melanoma BRAF WT). A la progresión se puede valorar continuar con inmunoterapia (IVC, ESMO) o utilizar inhibidores MEK. Como terapia subsecuente, se puede utilizar rechallenge con inmunoterapia (26).

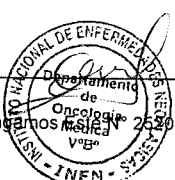
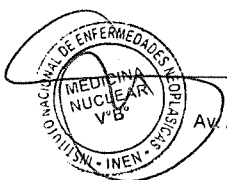
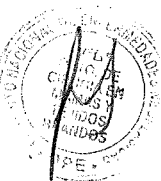
6.6.7.3 Consideraciones para decidir terapia sistémica para enfermedad irreseccable o metastásica (NCCN guidelines):

a) Combinación anti-PD-1/IPI vs. anti-PD-1 solo

- Tanto la monoterapia anti-PD-1 como la combinación de anti-PD-1/IPI pueden otorgar un control duradero de la enfermedad (25).
- La terapia de combinación está asociada con una mayor respuesta clínica, PFS y OS, y con una reducción de necesidad de una terapia subsecuente. Sin embargo, tiene una mayor frecuencia de irAEs serios.
- Por lo tanto, se prefiere la terapia de combinación en pacientes con buen performance status (PS) y con un adecuado soporte para recibir este tratamiento.

b) Consideraciones para la dosis de anti-PD-1/IPI y anti-PD-1 monoterapia

- La respuesta clínica para las dosis de anti-PD-1 (cada 2, 3 o 4 semanas) parecen ser similares, a pesar que no se tienen estudios disponibles. La elección del régimen dependerá de la preferencia del médico tratante para monitorizar al paciente.
- El uso de IPI 3 mg/kg con NIVO 1 mg/kg Q3W por 4 dosis, con subsecuente NIVO en monoterapia es un régimen aprobado por FDA.
- Un régimen alternativo que utiliza IPI 1 mg/kg con NIVO 3 mg/kg Q3W por 4 dosis, con subsecuente NIVO en monoterapia, está asociado con menores tasas de irAEs; no obstante, la eficacia a largo plazo y la toxicidad de este régimen no está definido.



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Sur 2520, Lima 34. Teléfono: 20116500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

Pág. N° 74



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO		Código: DT.DNCC.INEN.014	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

c) Consideraciones para seleccionar alguna de las 3 opciones de inhibidores BRAF/MEK

- No se tiene estudios comparativos disponibles para seleccionar entre los agentes de terapia en combinación con inhibidores BRAF/MEK.
- La toxicidad puede requerir modificaciones de dosis o intervalos de tratamiento.

6.6.7.4 Cuando discontinuar o cambiar terapia sistémica

- Se discontinúa terapia sistémica en caso de toxicidad inaceptable. Si se tiene enfermedad residual al momento de la discontinuación, se recomienda cambiar a un tipo diferente de terapia (25).
- Como el tiempo de promedio de respuesta varía entre 6 - 12 semanas dependiendo de la terapia, es razonable continuar con la inmunoterapia por un intervalo de tratamiento adicional (6 - 10 semanas) en algunos pacientes con crecimiento tumoral que toleran el tratamiento y se encuentran bien clínicamente.
- El cambio de terapia sistémica se recomienda cuando se confirma progresión verdadera durante o luego del uso de tratamiento con inmunoterapia. Además, en los pacientes tratados con terapia dirigida que han alcanzado un "máximo beneficio clínico" (pero no CR), el cambio a inmunoterapia (inhibidores de punto de control) puede ser considerado (25).
- La duración óptima de la terapia dirigida luego de alcanzar CR, PR o SD duradera no está definida (25).
- La duración óptima de la terapia anti-PD-1 no está definida (25).
- En los pacientes que reciben inmunoterapia, pueden ocurrir respuestas tardías. Cuando se confirma PD, es recomendado cambiar a un tipo diferente de terapia; sin embargo, en algunos casos (por ejemplo: pacientes BRAF WT) se debe valorar continuar la inmunoterapia a la progresión (teniendo siempre en cuenta la "pseudoprogresión", cuando se sospecha de PD al inicio de tratamiento). Luego de PD con terapia anti-PD-1, los pacientes con melanoma irresecable/metastásico BRAF WT pueden recibir Ipilimumab o regímenes que contienen Ipilimumab (2020, ASCO) (25,30).
- En los pacientes tratados con inmunoterapia que alcanzan CR, PR o SD, la posterior duración óptima de tratamiento luego de obtener una respuesta es desconocido. Algunos análisis exploratorios mostraron respuestas duraderas luego de discontinuación de inmunoterapia, así como tiempos definidos. Por ejemplo: en los ensayos aleatorios relevantes, Nivolumab podría continuar más allá de 2 años, mientras que Pembrolizumab se limitó a 2 años. Es posible y razonable usar cursos de terapia más cortos (como 1 año), pueden ser; sin embargo, no hay data de alta calidad (2020, ASCO) (30).

6.6.8 **TRATAMIENTO MÉDICO DEL MELANOMA UVEAL METASTÁSICO**

El melanoma uveal (UM), que representa aprox. el 5% de todos los melanomas y es el tumor primario intraocular más frecuente en adultos, es un criterio de exclusión de la mayoría de ensayos clínicos de nuevas terapias para melanoma, tanto para el escenario metastásico y adyuvante, por lo que no se realizan recomendaciones para terapia (2020, ASCO) (215).

Tiene un pobre pronóstico ya que aprox. la mitad de todos los pacientes desarrolla enfermedad metastásica (principalmente hígado, por diseminación hematógene). Los sitios más frecuentes de metástasis son: hígado, pulmones, piel/partes blandas y huesos. El ojo contralateral no tiene un riesgo incrementado de melanoma uveal (UM). Asimismo, la presencia de melanoma cutáneo no



DOCUMENTO TÉCNICO

TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

Código: DT.DNCC.INEN.014

Aprobado por: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020

Versión: V.01

incrementa el riesgo UM. En los pacientes con melanoma cutáneo, no se requiere screening oftalmológico para melanoma uveal. Raramente los melanomas uveales tienen mutaciones BRAF o KIT (215).

En general, no se tiene una terapia sistémica estándar con beneficio en la OS para UM metastásico; sin embargo, en ocasiones algunos pacientes pueden tener beneficio. Comparado con el melanoma cutáneo, UM tiene una muy baja carga mutacional tumoral (TMB). Se está valorando opciones como: inmunoterapia (anti-PD-1 en monoterapia, en combinación), agentes citotóxicos (regímenes similares a melanoma cutáneo) y terapia dirigida (Trametinib) (todas las alternativas de tratamiento son categoría **2A, NCCN**) (216).

6.6.9 RIESGO DE DESARROLLAR UN SEGUNDO MELANOMA PRIMARIO

Los pacientes curados de un melanoma primario inicial tienen un riesgo incrementado de desarrollar un segundo melanoma primario. Se han reportado frecuencias de 2 - 10% de pacientes con melanoma primario que desarrollan segundos melanomas primarios dentro de los 2 primeros años del diagnóstico inicial. Aprox. 1/3 de los segundos melanomas primarios son diagnosticados en el mismo tiempo o durante los primeros 3 meses de diagnóstico del primer melanoma, y alrededor de la mitad son diagnosticados dentro del primer año. En los pacientes que han desarrollado 2 melanomas primarios, el riesgo de desarrollar un tercero es alto (16% al año, 31% a los 5 años). Los segundos melanomas primario tienden a presentarse comúnmente en la misma región corporal de la lesión original, y son usualmente son de menor espesor que la lesión original. La probabilidad de desarrollar un segundo melanoma primario se incrementa con la presencia de nevi displásico/atípico y una historia familiar positiva de melanoma (217,218).

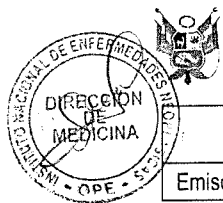
6.6.10 ESTUDIOS RECIENTES SOBRE INMUNOTERAPIA EN MELANOMA MALIGNO METASTÁSICO EN CNS

6.6.10.1 CheckMate 204

La metástasis del CNS son causas comunes de complicaciones neurológicas y muerte en pacientes con melanoma metastásico, Estudios previos de inmunoterapia monoterapia (anti CTLA-4, anti-PD-1) y en combinación (NIVO/IPI) han excluido pacientes con metástasis cerebrales no tratadas. El estudio CheckMate 204, fase II multicéntrico, evaluó el uso de NIVO (1 mg/kg) más IPI (3 mg/kg) Q3W por hasta 4 dosis (fase de inducción), seguido de NIVO (3 mg/kg) Q2W (fase de mantenimiento) hasta progresión o toxicidad inaceptable, en pacientes con melanoma metastásico con al menos una metástasis cerebral medible (diámetro tumoral 0.5 - 3 cm), no irradiada y sin síntomas neurológicos (n = 94). El objetivo primario fue la tasa de beneficio clínico intracraneal (definido como el porcentaje de pacientes con SD, PR o CR por al menos 6 meses). Objetivos secundarios fueron la tasa de beneficio clínico extracraneal (sistémica), ORR y PFS. Luego de una mediana de seguimiento de 14 meses, la tasa de beneficio clínico intracraneal fue 57% (IC 95%, 47 - 68), la tasa de CR fue 26%, la tasa de beneficio clínico extracraneal fue 56% (IC 95%, 46 - 67). Con respecto a los eventos adversos, se reportó eventos grado 3/4 en el 55% de pacientes (incluyendo del CNS en 7%) (199).

En el análisis por subgrupos, se mostró que la tasa de beneficio clínico fue mayor entre los pacientes con niveles de LDH por encima del límite superior normal que en pacientes por debajo en el límite superior normal (67% vs. 51%). Asimismo, una mayor tasa de beneficio clínico fue observada entre los pacientes con PD-L1 $\geq 5\%$ vs. $< 5\%$ (76% vs. 48%), siendo consistente con los resultados de estudios previos en enfermedad extracraneal (199).

La tasa de PFS a los 6 meses y 9 meses fueron 64.2% y 59.5%, respectivamente para evaluación intracraneal; 75.9% y 70.4% para evaluación extracraneal, y



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO		Código: DT.DNCC.INEN.014	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

61.1% y 56.6% para evaluación global. Con respecto a OS, una evaluación inicial a los 6 y 9 meses fueron 92.3% y 82.8%, respectivamente, y una tasa estimada de OS a 12 meses de 81.5% (199).

Como conclusión, NIVO/IPI tuvo beneficio clínico a nivel intracraneal, siendo concordante a nivel extracraneal, en los pacientes con melanoma y metástasis cerebral no tratada (IIA, ESMO). El perfil de seguridad de esta combinación fue similar a lo reportado en pacientes con melanoma que no tienen metástasis cerebral (199).

Actualización de CheckMate 204

En el congreso ASCO 2019, se presentó 2 cohortes: pacientes sin síntomas neurológicos o uso de corticoides ($n = 101$) y pacientes con síntomas neurológicos ($n = 18$) independientemente del uso de corticoides (uso de corticoides en 11 de 18 pacientes). Recibieron la terapia de combinación hasta por 24 meses. Luego de una mediana de seguimiento de 20.6 meses, la tasa de beneficio clínico fue 58.4% para la cohorte asintomática (en esta cohorte, la mayoría de respondedores (87%) mantenía la respuesta al momento del punto de corte). En la cohorte sintomática, sólo 11% (2/18 pacientes) recibieron las 4 dosis de la combinación, los otros recibieron una mediana de 1 dosis. De los respondedores, 75% (3/4) mantenían la respuesta, 1 de ellos estuvo tomando corticoides. Luego de una mediana de seguimiento de 5.2 meses, la tasa de respuesta intracraneal fue 16.7% y la tasa de beneficio clínico fue 22.2% en la cohorte asintomática (219).

Los autores mencionan que se necesitan más estudios para enfermedad sintomática, debido que este grupo es más difícil de tratar, y queda una preocupación real si el uso de corticoides podría reducir la efectividad de la inmunoterapia (219).

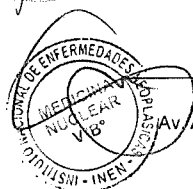
6.6.10.2 ABC trial (Anti-PD-1 Brain Collaboration)

El estudio ABC, fase II multicéntrico, evaluó el uso de inmunoterapia en pacientes con metástasis cerebral activa, neurológicamente asintomáticos, ECOG 0-2, sin terapia local previa para CNS ($n = 79$). Se dividió a los pacientes en 3 cohortes: cohorte A (NIVO 1 mg/kg + IPI 3 mg/kg Q3W por 4 dosis, luego NIVO 3 mg/kg Q2W), cohorte B (NIVO 3 mg/kg Q2W), y en los pacientes con metástasis cerebral en quienes la terapia local ha fallado, o quienes tuvieron síntomas neurológicos o enfermedad leptomenínea fueron enrolados a una cohorte no randomizada (cohorte C). El objetivo primario fue la tasa de respuesta intracraneal (ICR) (definida como la proporción de pacientes con CR o PR en metástasis intracraneal usando RECIST v1.1) a partir de la semana 12 (≥ 12 semanas). Se permitió pacientes con terapia previa con inhibidores BRAF. Como resultado, la tasa de respuesta intracraneal (ICR) fue alcanzada en el 46%, 20% y 6% de las cohortes A, B y C, respectivamente. Eventos adversos relacionados al tratamiento ocurrieron en 97%, 68% y 50% de las cohortes A, B y C, respectivamente. Eventos adversos grado 3/4 ocurrieron en 54%, 16% y 13% de las cohortes A, B y C. No hubo muertes relacionadas al tratamiento (220).

Por lo tanto, la combinación de NIVO/IPI y NIVO monoterapia son activas en melanoma con metástasis cerebral activa. Una gran proporción de pacientes alcanzaron una respuesta intracraneal con la combinación (220).

Actualización de ABC trial

En el congreso ESMO 2019, se presentó una actualización del estudio ABC, con evaluación del objetivo primario (ICR ≥ 12 semanas), así como la tasa de respuesta extracraneal (ECR), PFS, OS y seguridad como objetivos secundarios. Como resultados, la ICR fue 51%, 20% y 6% en las cohortes A, B



DOCUMENTO TÉCNICO
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

Código: DT.DNCC.INEN.014

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020

Versión: V.01

y C, respectivamente. La ECR fue 57%, 29% y 25% para las cohortes A, B y C, respectivamente. PFS y OS fueron mayores en la cohorte A (221).

Con mayor tiempo de seguimiento, la combinación de inmunoterapia en primera línea (NIVO/IPI) demostró ICR duradera en la mayoría de pacientes, sin nuevos eventos adversos. Además, se encuentra en marcha un estudio fase II (ABC-X trial), el cual está evaluando la adición de radioterapia estereotáctica (SRS) a la combinación de inmunoterapia (NIVO/IPI) (221).

VII. RESPONSABILIDADES

- 7.1 El Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos será el encargado de realizar el seguimiento de la vigencia del presente Documento Técnico y solicitará, a quien corresponda, su actualización.
- 7.2 La Dirección de Medicina deberá monitorear, coordinar y supervisar el cumplimiento del presente Documento Técnico en todas las unidades orgánicas asistenciales involucradas en el ámbito de aplicación del presente Documento Técnico.
- 7.3 El Departamento de Oncología Médica será el responsable de realizar la actualización del presente Documento Técnico con una frecuencia de cada 3 años a partir de la fecha de publicación y en un periodo menor considerando lo señalado en el numeral 6.4.3 del presente documento normativo.

VIII. ANEXOS

ANEXO N° 1: Guías de práctica clínica seleccionadas.

ANEXO N° 2: Clasificación de los tumores que surgen de melanocitos de acuerdo con la clasificación WHO 4ta edición (2018).

ANEXO N° 3: Estadía del melanoma maligno según AJCC 8va edición.

ANEXO N° 4: Regímenes de tratamiento médico adyuvante para melanoma maligno.

ANEXO N° 5: Regímenes de inmunoterapia para melanoma EC III irresecable o metastásico.

ANEXO N° 6: Regímenes de terapia dirigida (inhibidores BRAF/MEK) para melanoma EC III irresecable o metastásico.

ANEXO N° 7: Regímenes de terapia dirigida (inhibidores KIT) para melanoma EC III irresecable o metastásico.

ANEXO N° 8: Algoritmo de tratamiento melanoma EC III satélite clínico/en tránsito.

ANEXO N° 9: Algoritmo de tratamiento recurrencia local (satélite clínico/en tránsito).

ANEXO N° 10: Algoritmo de tratamiento en enfermedad metastásica.

ANEXO N° 11: Algoritmo de "terapia sistémica" para enfermedad metastásica/irresecable.

ANEXO N° 12: Evaluación de respuesta al tratamiento con imágenes.

ANEXO N° 13: Seguimiento.

DOCUMENTO TÉCNICO		Código: DT.DNCC.INEN.014
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO		
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación: 2020	Versión V.01

ANEXO N° 1. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA SELECCIONADAS

OEG	GPC	METODOLOGÍA	JERARQUIZACIÓN DE LA EVIDENCIA	AÑO DE PUBLICACIÓN	FECHA DE ÚLTIMA ACTUALIZACIÓN
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Cutaneous Melanoma. Version 3.2020.	Según nivel de evidencia y consenso con $\geq 85\%$ de los miembros del panel).	Categorías de evidencia y consenso 1, 2A, 2B y 3.	1996	Mayo 2020
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Cutaneous Melanoma: ESMO Clinical Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.	Procedimientos operativos estándar (SOP) de la ESMO para el desarrollo de pautas de práctica clínica.	Niveles de evidencia y grados de recomendación: Adaptado del sistema de calificaciones del Servicio de Salud Pública de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de EEUU	2019	Setiembre 2019
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	- Melanoma: assessment and management NICE guideline (2015). - Primary Excision Margins and Sentinel Lymph Node Biopsy in Cutaneous Melanoma (2017). - Surgical Management of Patients with Lymph Node Metastases from Cutaneous Melanoma of the Trunk or Extremities (2018). - Systemic Adjuvant Therapy for Adult Patients at High Risk for Recurrent Melanoma (2019).	Los pasos básicos en el proceso de desarrollo son: - Desarrollar preguntas clínicas. - Búsqueda sistemática de la evidencia. - Evaluar críticamente la evidencia. - Incorporar la evidencia económica en salud.	Realiza una "declaración de calificación" considerando: - La solidez de la evidencia sobre los beneficios y daños de la intervención - El grado de consenso. - Los costos y la rentabilidad de una intervención.	2019	Mayo 2019

DOCUMENTO TÉCNICO

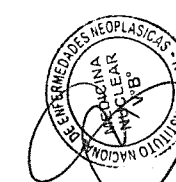
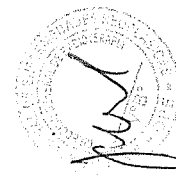
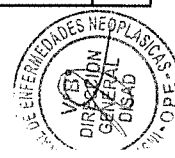
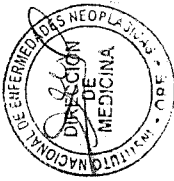
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

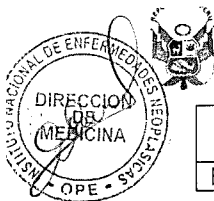
Código: DT.DNCC.INEN.014

Implementación: 2020
Versión V.01

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

• Surveillance of melanoma: assessment and management (2019). • Locoregional Management of In-transit Metastasis in Melanoma (2020).					
• Best Practices for Oncologic Pathology Secondary Review: Cutaneous Melanoma and Other Skin Cancers (2017). • Primary Excision Margins and Sentinel Lymph Node Biopsy in Cutaneous Melanoma (2017).	Cancer Care Ontario (CCO)	Programa en atención basada en evidencia (PEBC). Este proceso incluye una revisión sistemática, la interpretación de la evidencia por parte del grupo de trabajo, un borrador de recomendaciones, una revisión interna por expertos en contenido y metodología, así como una revisión externa por parte de los clínicos de Ontario y otras partes interesadas.	Adaptado de la Agencia para la Investigación en Salud y Calidad (AHRQ). Calidad de la evidencia alta, intermedia, baja e insuficiente. Descripción narrativa del riesgo de sesgo utilizando la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo para estudios individuales.	2014	Octubre 2017
• Sentinel Lymph Node Biopsy and Management of Regional Lymph Nodes in Melanoma (2017). • Systemic Therapy for Melanoma (2020).	American Society of Clinical Oncology (ASCO)	Se realizó una revisión sistemática de la literatura (1 meta-análisis y 34 ensayos randomizados) y se convocó a un panel de expertos.	Recomendaciones en base al consenso de expertos	2017	Marzo 2020
OEG: Organismo Elaborador de Guía. GPC: Guía de Práctica Clínica.					





PERÚ

Sector
Salud

DOCUMENTO TÉCNICO
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

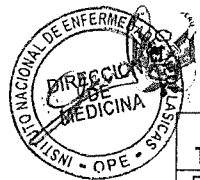
Código: DT.DNCC.014

Implementación: 2020

Versión: V.01

**ANEXO N° 2. CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES QUE SURGEN DE MELANOCITOS
DE ACUERDO CON LA CLASIFICACIÓN WHO 4TA EDICIÓN (2018)**

TIPO HISTOLÓGICO
Tumores melanocíticos en piel expuesta intermitentemente al sol
Melanoma con bajo CSD (melanoma de extensión superficial)
Léntigo simple y nevus melanocítico lentiginoso
Nevus de unión
Nevus compuesto
Nevus dérmico
Nevus displásico
Nevus spilus
Nevus de sitio especial (de la mama, axila, cuero cabelludo, oreja)
Nevus halo
Nevus de Meyerson
Nevus recurrente
Nevus penetrante profundo
Melanocitoma epiteloide pigmentado
Nevus combinado, incluyendo nevus combinado BAP1 inactivado/melanocitoma
Tumores melanocíticos en piel crónicamente expuesta al sol
Melanoma léntigo maligno
Melanoma desmoplásico
Tumores Spitz
Tumor Spitz maligno (melanoma Spitz)
Nevus Spitz
Nevus de células fusiformes pigmentadas (nevus de lámina)
Tumores melanocíticos en piel acral
Melanoma acral
Nevus acral
Tumores melanocíticos de mucosas y genitales
Melanoma de mucosas (genital, oral, sinonasal)
Melanoma lentiginoso mucosal
Melanoma nodular mucosal
Nevus genital
Tumores melanocíticos que surgen de nevus azul
Melanoma que surge de nevus azul
Nevus azul NOS
Nevus azul celular
Mancha mongólica
Nevus de Ito
Nevus de Ota
Tumores melanocíticos que surgen de nevus congénito
Melanoma que surge en nevus congénito gigante
Nevus melanocítico congénito
Nódulos proliferativos en nevus melanocítico congénito
Tumores melanocíticos oculares



PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



DOCUMENTO TÉCNICO
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

Código: DT.DNCC.014

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020

Versión: V.01

Melanoma uveal

Melanoma de células epiteloides

Melanoma de células fusiformes, tipo A

Melanoma de células fusiformes, tipo B

Melanoma conjuntival

Melanoma NOS

Melanosis adquirida conjuntival primaria con atipia/melanoma in situ

Nevus conjuntival

Melanomas nevoides, nodulares y metastásicos

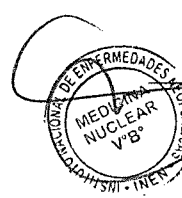
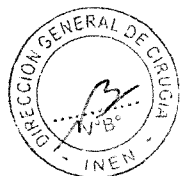
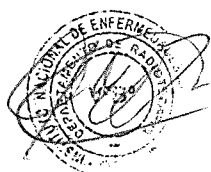
Melanoma nodular

Melanoma nevoide

Melanoma metastásico

CSD: daño cutáneo acumulativo

Fuente: Elder DE, Massi D, Scolyer R, et al. WHO Classification of Skin Tumours. Fourth Edition. IARC, 2018





PERÚ

Sector
SaludDOCUMENTO TÉCNICO
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

Código: DT.DNCC.014

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020

Versión: V.01

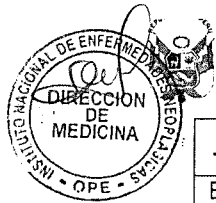
ANEXO N° 3. ESTADIAJE DEL MELANOMA MALIGNO SEGÚN AJCC 8VA EDICIÓN

CLASIFICACIÓN TNM AJCC 8VA EDICIÓN

Clasificación de las categorías y subcategorías de la 8va edición de la agrupación TNM para melanoma cutáneo

T: tumor primario	Espesor	Ulceración
TX: El espesor del tumor primario no puede ser evaluado (ejm.: diagnóstico por curetaje)	No aplicable	No aplicable
T0: No evidencia de tumor primario (ejm.: primario no conocido o melanoma completamente regresionado)	No aplicable	No aplicable
Tis: Melanoma in situ	No aplicable	No aplicable
T1 - T1a - T1b	≤ 1 mm < 0.8 mm < 0.8 mm 0.8 – 1.0 mm	Desconocido o no especificado Sin ulceración Con ulceración Con o sin ulceración
T2 - T2a - T2b	> 1.0 – 2.0 mm > 1.0 – 2.0 mm > 1.0 – 2.0 mm	Desconocido o no especificado Sin ulceración Con ulceración
T3 - T3a - T3b	> 2.0 – 4.0 mm > 2.0 – 4.0 mm > 2.0 – 4.0 mm	Desconocido o no especificado Sin ulceración Con ulceración
T4 - T4a - T4b	> 4.0 mm > 4.0 mm > 4.0 mm	Desconocido o no especificado Sin ulceración Con ulceración

N: número de compromiso ganglionar regional	Presencia de metástasis microsatélite, satélite y/o en tránsito
NX: Nodos regionales no evaluables (ejm.: biopsia SLN no realizado, nodos regionales previamente removidos por otra razón). Excepción: cuando no se detecta clínicamente metástasis regional en un melanoma pT1cM0, se asigna cN0 en lugar de pNX	No
N0: No metástasis regional detectada	No
N1: Tumor que envuelve 1 nodo o metástasis microsatélite, satélite o en tránsito sin ganglios tumorales	
- N1a: uno clínicamente oculto (ejm.: detectado por biopsia SLN) - N1b: uno clínicamente detectado - N1c: enfermedad ganglionar no regional	No No Si
N2: 2 o 3 ganglios tumorales o metástasis microsatélite, satélite o en tránsito con 1 ganglio tumoral	
- N2a: 2 o 3 clínicamente ocultos (ejm.: detectado por biopsia SLN) - N2b: 2 o 3, al menos uno de los cuales clínicamente detectado	No No



PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas

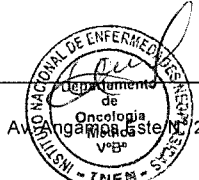
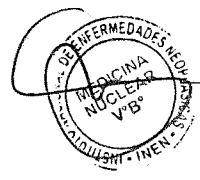


DOCUMENTO TÉCNICO		Código: DT.DNCC.014	
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO			
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

- N2c: 1 clínicamente oculto o clínicamente detectado	Si
N3: 4 o más ganglios tumorales o metástasis microsatélite, satélite o en tránsito con 2 o más ganglios tumorales, o cualquier número de nodos enmarañados sin o con metástasis microsatélite, satélite o en tránsito	
- N3a: 4 o más clínicamente ocultos (ejm: detectado por biopsia SLN)	No
- N3b: 4 o más, al menos uno de los cuales clínicamente detectado	No
- N3c: 2 o más clínicamente ocultos o clínicamente detectados y/o presencia de cualquier número de ganglios enmarañados	Si

M: metástasis a distancia	Niveles de LDH
M0: No evidencia de metástasis a distancia	No aplicable
M1: Evidencia de metástasis a distancia	
M1a: metástasis a distancia a piel, tejidos blandos incluyendo músculo, y/o ganglios no regionales - M1a (0) - M1a (1)	No registrado o no especificado No elevado Elevado
M1b: metástasis a distancia a pulmón con o sin sitios de metástasis de M1a - M1b (0) - M1b (1)	No registrado o no especificado No elevado Elevado
M1c: metástasis a distancia a sitios de metástasis no visceral con o sin sitios de metástasis de M1a o M1b - M1b (0) - M1b (1)	No registrado o no especificado No elevado Elevado
M1d: metástasis a distancia al sistema nervioso central (SNC) con o sin sitios de metástasis M1a, M1b o M1c - M1b (0) - M1b (1)	No registrado o no especificado Normal Elevado
LDH: Lactato deshidrogenasa sérica Sufijos de categoría M: (0) LDH no elevado, (1) LDH elevado No se usa sufijo si LDH no es registrada o no especificada	

AGrupación por Estadío Clínico Anatómico (cTNM)*			
Agrupación en estadios clínicos anatómicos de acuerdo a la AJCC 8va edición			
Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0



DOCUMENTO TÉCNICO
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

Código: DT.DNCC.014

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020

Versión: V.01

IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
III	Cualquier T, Tis	≥ N1	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

* El estadio clínico incluye microestadio del melanoma primario y la evaluación clínica/radiológica/patológica de la metástasis. Por convención, el estadio clínico debe ser usado luego de una biopsia del melanoma primario, con evaluación clínica de la metástasis regional y a distancia. Se debe notar que la evaluación patológica del melanoma primario es usada para la clasificación clínica y patológica. Las biopsias diagnósticas para evaluar posible metástasis regional y/o a distancia también son incluidas. Notar que solo se tiene un grupo de estadio clínico III de melanoma.

Fuente: AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition. American College of Surgeons, Chicago Illinois (2017)

AGRUPACIÓN POR ESTADÍO CLÍNICO PATOLÓGICO (pTNM)**

Agrupación en estadios clínicos patológicos de acuerdo a la AJCC 8va edición

Estadio	T	N	M
0+	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1a/b, T2a	N1a, N2a	M0
IIIB	T0	N1b, N1c	M0
	T1a/b, T2a	N1b/c, N2b	M0
	T2b, T3a	N1a/b/c, N2a/b	M0
IIIC	T0	N2b/c, N3b/c	M0
	T1a/b, T2a/b, T3a	N2c, N3a/b/c	M0



PERÚ

Sector
SaludINEN
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

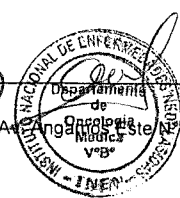
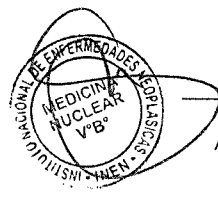
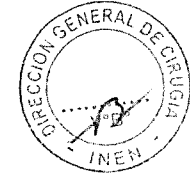
DOCUMENTO TÉCNICO		Código: DT.DNCC.014	
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO		Implementación: 2020	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Versión: V.01	

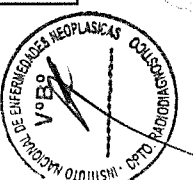
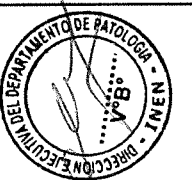
	T3b, T4a	Cualquier $\geq$ N1	M0
	T4b	N1a/b/c, N2a/b/c	M0
IIID	T4b	N3a/b/c	M0
IV	Cualquier T, Tis	Cualquier N	M1

** El estadio patológico incluye microestadio del melanoma primario, incluyendo cualquier información adicional del estadio desde la escisión amplia (quirúrgica) del espécimen que constituye el tratamiento quirúrgico del tumor primario e información patológica sobre el compromiso nodal regional luego de la biopsia SLN o disección ganglionar terapéutica por una disección de una enfermedad nodal regional clínicamente evidente.

† El estadio patológico 0 y patológico T1 sin metástasis regional o a distancia clínicamente detectada (pTis/pT1cN0cM0) no requiere evaluación patológica de ganglios linfáticos para completar el estadio patológico; usar cN0 para asignar el estadio patológico.

Fuente: AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition. American College of Surgeons, Chicago Illinois (2017)



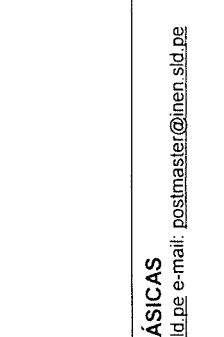
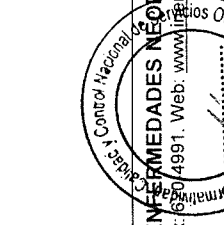
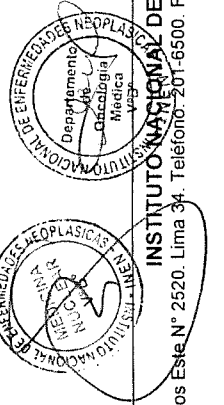
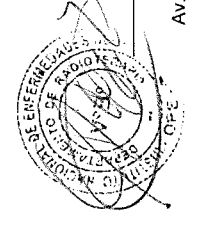


DOCUMENTO TÉCNICO	
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO	Código: DT.DNCC.014
Emissor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación: 2020 Versión: V.01

ANEXO N° 4. REGÍMENES DE TRATAMIENTO MÉDICO ADYUVANTE PARA MELANOMA MALIGNO

Opciones de tratamiento	Dosis	Estudios clínicos incluidos	Estudio	N°	Comparador	Magnitud del Beneficio Clínico	
						HR (IC 95%)	Comentario
Nivolumab (113)	240 mg EV Q2W o 480 mg EV Q4W hasta completar 1 año, progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable	EC IIIB, IIIC o IV completamente resecaados	CheckMate238	906	Ipilimumab 10 mg/kg Q3W por 4 dosis, luego Q12W hasta por 1 año	RFS a los 12 meses: 70.5% vs. 60.8% (HR: 0.65; IC: 97.56%, 0.51 - 0.83; P < 0.001)	- Eventos adversos grado 3/4 fueron reportados en 14% con NIVO vs. 45.9% con IPI. - El tratamiento fue discontinuado por cualquier evento adverso en 9.7% del grupo NIVO y 42.6% del grupo IPI, respectivamente.
Pembrolizumab (114)	200 mg EV Q3W hasta completar 1 año sin recurrencia de enfermedad, recurrencia o toxicidad inaceptable.	EC III completamente resecaados de alto riesgo (IIIA > 1 mm, IIIB/IIIC, no metástasis en tránsito)	KEYNOTE-054	1019	Placebo	- RFS a 1 año: 75.4% vs. 61.0% (HR: 0.57; IC: 98.4%, 0.43 - 0.74; P < 0.001) - RFS en PD-L1 (+): 77.1% vs. 62.6% (HR: 0.54; 0.42 - 0.69, P < 0.001)	- Los objetivos co-primarios fueron RFS en la población y RFS en el subgrupo PD-L1 positivos. - Eventos adversos grado ≥ 3 fue 14.7% con Pembro vs. 3.4% en placebo.
Dabrafenib/ Trametinib (115)	Dabrafenib 150 mg BID VO + 2 Trametinib mg/día VO, ambos hasta completar 1 año	EC III (IIIA > 1 mm, IIIB/IIIC) completamente resecaados con mutación BRAF V600E o V600K	COMBI-AD	870	Placebo	- RFS a los 3 años: 58% vs. 39% (HR: 0.47; 0.39 - 0.58; P < 0.001) - OS a los 3 años: 86% vs. 77% (HR: 0.57; 0.42 - 0.79, P = 0.0006)	- En OS, el valor P no alcanzó el valor especificado previamente (P = 0.00019). - Las tasas de DMFS y libre de la recaída fueron a favor de la combinación. - El perfil de seguridad de la combinación fue consistente con lo observado en el escenario metastásico.

BID: 2 veces al día; DMFS: sobrevida libre de metástasis a distancia; EV: endovenoso; HR: Hazard Ratio; IPI: Ipilimumab; NIVO: Nivolumab; RFS: sobrevida libre de recurrencia; OS: sobrevida global; Pembro: Pembrolizumab; Q2W: cada 2 semanas; Q3W: cada 3 semanas; Q4W: cada 4 semanas; Q12W: cada 12 semanas; VO: vía oral

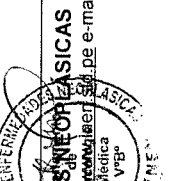
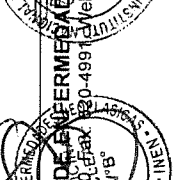
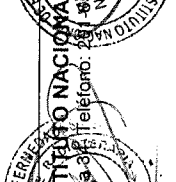
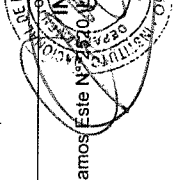
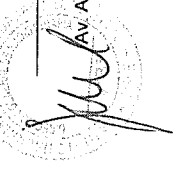
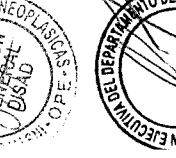
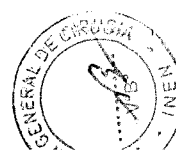




DOCUMENTO TÉCNICO		
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO		Código: DT.DNCC.014
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación: 2020	Versión: V.01

ANEXO N° 5. REGÍMENES DE INMUNOTERAPIA PARA MELANOMA EC III IRRESECCABLE O METASTÁSICO

Opciones de tratamiento	Dosis	Estudios clínicos incluidos	Estudio	N°	Comparador	Magnitud del Beneficio Clínico	
						HR (IC 95%)	Comentario
Pembrolizumab (119)	200 mg EV Q3W hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable	EC III irreseccable o metastásico, que han recibido $\leq$ 1 terapia sistémica	KEYNOTE-006	834	Ipilimumab 3 mg/kg Q3W	PFS: 47.3% vs. 26.5% (HR: 0.58, $P < 0.001$)	- Los objetivos primarios fueron PFS y OS. - La OS y ORR fueron a favor del grupo Pembro comparado con IPI. - Eventos adversos grado ≥ 3 fueron menores con Pembro vs. IPI (13.3% vs. 19.9%).
Nivolumab (117, 118)	240 mg EV Q2W o 480 mg EV Q4W hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable	EC III irreseccable o metastásico sin mutación BRAF y sin tratamiento previo	CheckMate 066	418	Dacarbazina 1000 mg/m ² Q3W	OS: 72.9% vs. 42.1% ($P < 0.0001$)	- PFS y ORR fueron a favor de NIVO comparado con Dacarbazina - El beneficio de sobrevida con NIVO vs. Dacarbazina fue observado en todos los subgrupos, independiente del status PD-L1. - Eventos grado 3/4 fueron menores con NIVO vs. quimioterapia (11.7% vs. 17.6%).
Nivolumab/Ipilimumab (118)	NIVO 1 mg/kg EV Q3W + IPI 3 mg/kg EV Q3W por 4 dosis. Luego de completar 4 dosis de la combinación, NIVO administrar NIVO 240 mg EV Q2W o 480 mg EV Q4W	EC III irreseccable o metastásico previamente no tratados	CheckMate 067	945	Ipilimumab 3 mg/kg Q3W por 4 ciclos	PFS: 11.5 meses con NIVO/IPI vs. 6.9 meses con NIVO vs. 2.9 meses con IPI (HR: 0.42, IC 99.5%, 0.31 - 0.57, $P < 0.001$)	- Los objetivos co-primarios fueron PFS y OS, pero sólo se reportó PFS. - En pacientes con tumores PD-L1 positivos, la mediana de PFS fue 14.0 meses con NIVO/IPI, pero en los pacientes con tumores PD-L1 negativos, la PFS fue mayor con NIVO/IPI que con NIVO monoterapia (11.2 meses vs. 5.3 meses). - Eventos grado 3/4 ocurrieron en 16.3% con NIVO, 55% con NIVO/IPI y 27.3% con IPI. - Una actualización a los 5 años de seguimiento mostró que NIVO/IPI y



DOCUMENTO TÉCNICO	Código: DT.DNCC.014	
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO		
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación: 2020	Version: V.01

								NIVO monoterapia mantienen el beneficio en mejoría de OS, PFS y ORR sobre IPI monoterapia. Asimismo, no hubo deterioro significativo en QoL durante o después del tratamiento con NIVO/IPI o NIVO monoterapia.

EV: endovenoso; HR: Hazard Ratio; IPI: Ipilimumab; NIVO: Nivolumab; PFS: supervivencia libre de progresión; ORR: tasa de respuesta objetiva; OS: supervivencia global; Pembro: Pembrolizumab; Q2W: cada 2 semanas; Q3W: cada 3 semanas; Q4W: cada 4 semanas; QoL: calidad de vida; VO: vía oral

EV: endovenoso; HR: Hazard Ratio; IPI: Ipilimumab; NIVO: Nivolumab; PFS: sobrevida libre de progresión, ORR: tasa de respuesta objetiva; OS: sobrevida global; Pembro: Pembrolizumab; Q2W: cada 2 semanas; Q3W: cada 3 semanas; Q4W: cada 4 semanas, QoL: calidad de vida, VO: vía oral


 INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
 Lima 31 de mayo de 2014

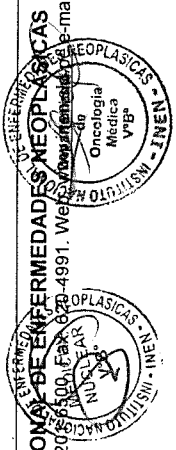
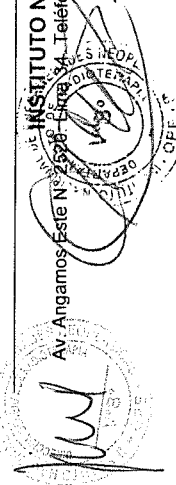
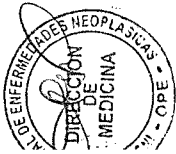
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
 Av. Angamos Este N° 2520 Lima 31, Perú. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe



DOCUMENTO TÉCNICO		
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO	Código: DT.DNCC.014	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación: 2020	Versión: V.01

ANEXO N° 6. REGÍMENES DE TERAPIAS DIRIGIDAS (INHIBIDORES BRAF/MEK) PARA MELANOMA EC III IRRESECCABLE O METASTÁSICO

Opciones de tratamiento	Dosis	Estadios clínicos incluidos	Estudio	N°	Comparador	Magnitud del Beneficio Clínico	
						HR (IC 95%)	Comentario
Dabrafenib/ Trametinib (120, 121)	Dabrafenib 150 mg BID VO y Trametinib 2 mg/día VO, continuar hasta progresión de enfermedad o toxicidad limitante	EC IIIC irreseccable o metastático con mutaciones BRAF V600E o V600K	COMBI-d	423	Dabrafenib 150 mg BID VO	PFS: 9.3 vs. 8.8 meses (HR: 0.75, IC 95%, 0.57 - 0.99, P = 0.03)	- La ORR y OS fueron a favor de la combinación, pero esta última no cruzó el límite de la eficacia - Eventos adversos fueron similares en ambos grupos. La tasa de cánceres cutáneos fue menor en el grupo de la combinación vs. Dabrafenib solo (2% vs. 9%), mientras que la pirexia ocurrió en más pacientes con la combinación (51% vs. 28%). - Un posterior análisis de OS reportó: 74% a 1 año y 52% a los 2 años en el grupo de la combinación vs. 68% y 42% en el grupo Dabrafenib solo.
							- PFS y ORR fueron a favor de la combinación. - Dentro de los eventos adversos, pirexia (53%), náuseas (35%), diarrea (32%) fueron más frecuentes con la combinación, y artralgia (51%), rash (43%), alopecia (39%) y diarrea (38%) con Vemurafenib. - Carcinoma de células escamosas y keratoacantoma ocurrió en 1% de los pacientes en el grupo de la combinación y 18% en el grupo Vemurafenib.
Vemurafenib/ Cobimetinib (122)	Vemurafenib 960 mg BID VO diario y Cobimetinib 60	EC IIIC irreseccable localmente	coBRIM	495	Vemurafenib 960 mg BID VO	OS a los 12 meses: 72% vs. 65% (HR: 0.69, IC 95%, 0.53 - 0.89, P = 0.005)	- ORR fue mayor en el grupo de la combinación (P < 0.001), incluyendo tasas de respuesta completa (CR) de



DOCUMENTO TÉCNICO		Código: DT.DNCC.014
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO		Implementación: 2020
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Versión: V.01

mg/día VO por 21 días seguido de 7 días de descanso, en un ciclo de 28 días, hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable	avanzado o metastásico BRAF V600 mutado y sin tratamiento previo					10% vs. 4% comparado con el grupo control. - Un análisis interino de OS a los 9 meses fue a favor de la combinación. - Tanto la combinación y Vemurafenib fueron asociados con una alta incidencia de eventos grado ≥ 3 (65% vs. 59%). El número de cánceres cutáneos secundarios disminuyó con la terapia de combinación. Los inhibidores MEK fueron asociados con condiciones oculares como retinopatía/desprendimiento de retina grado 1/2, reversibles.
Encorafenib 450 mg/día VO y Binimetinib 45 mg BID VO diarios, hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable	Localmente avanzado (EC IIIB, IIIC) o metastásico con mutación BRAF V600E o V600K	COLUMBUS	577	Encorafenib solo (300 mg/día VO) y Vemurafenib solo (960 mg BID VO)	PFS: 14.9 vs. 7.3 meses comparado con el grupo Vemurafenib (HR: 0.54, IC 95%, 0.41 - 0.71, P < 0.0001).	- La ORR fue 63%, 51% y 40% en el grupo de la combinación, Encorafenib y Vemurafenib, respectivamente. - Eventos adversos grado 3/4 con la combinación fueron: incremento de gamma glutamiltransferasa (9%), incremento de creatina fosfoquinasa (7%) e hipertensión (6%); en el grupo Encorafenib: síndrome mano-pie (14%), mialgias (10%) y artralgias (9%); con Vemurafenib: artralgia (6%) - Un análisis reportó los resultados de la mediana de OS: 33.6 vs. 19.6 meses (con Vemurafenib).

BID: 2 veces al día; HR: Hazard Ratio; PFS: sobrevida libre de progresión, ORR: tasa de respuesta objetiva; OS: sobrevida global; Pembro: VO: vía oral

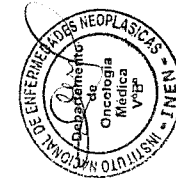
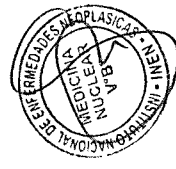
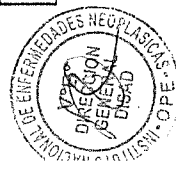
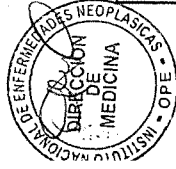


DOCUMENTO TÉCNICO		Código: DT.DNCC.014
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO		Implementación: 2020
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Versión: V.01

ANEXO N° 7. REGÍMENES DE TERAPIA DIRIGIDA (INHIBIDORES KIT) PARA MELANOMA EC III IRRESECCABLE O METASTÁSICO

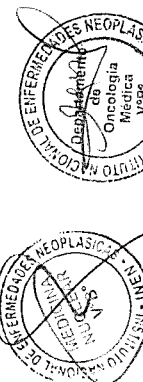
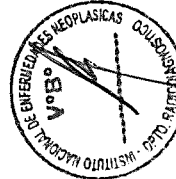
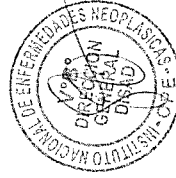
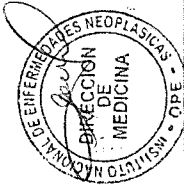
Opciones de tratamiento	Dosis	Estudios clínicos incluidos	Estudio	N°	Comparador	Magnitud del Beneficio Clínico	
						HR (IC 95%)	Comentario
Imatinib (54, 56)	400 mg/día VO, hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable. Nota: se permitió incrementar la dosis hasta 400 mg BID VO en progresión de enfermedad o no respuesta al tratamiento	Avanzado, subtipos mucosa, acral o CSD con mutación y/o amplificación del KIT	NCT00424515	25	-	PFS: 47.3% vs. 26.5% (HR: 0.58, P < 0.001)	- Del total de tumores, el 33% tuvo mutación KIT, el 46% amplificación del KIT, y 21% ambos. - La mejor ORR fue 29%, y la tasa de control de enfermedad fue 50%, variando significativamente según el status KIT (77% KIT mutado vs. 18% KIT amplificado) - Imatinib puede ser efectivo en tumores con mutación KIT, pero no si es KIT amplificado.
Nilotinib (196, 197)	400 mg BID VO hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable	Avanzado con mutación KIT	TEAM	42	Dacarbazina	ORR: 26.2%	- 47.6% alcanzaron enfermedad estable (SD). - La mediana de PFS y OS fue 4.2 meses y 18.0 meses para Nilotinib y Dacarbazina, respectivamente - Nilotinib tuvo mayor respuesta que Dacarbazina en este estudio.

BID: 2 veces al día; CSD: chronic sun damage; ORR: tasa de respuesta objetiva; OS: sobrevida global; PFS: sobrevida libre de progresión; SD: enfermedad estable.



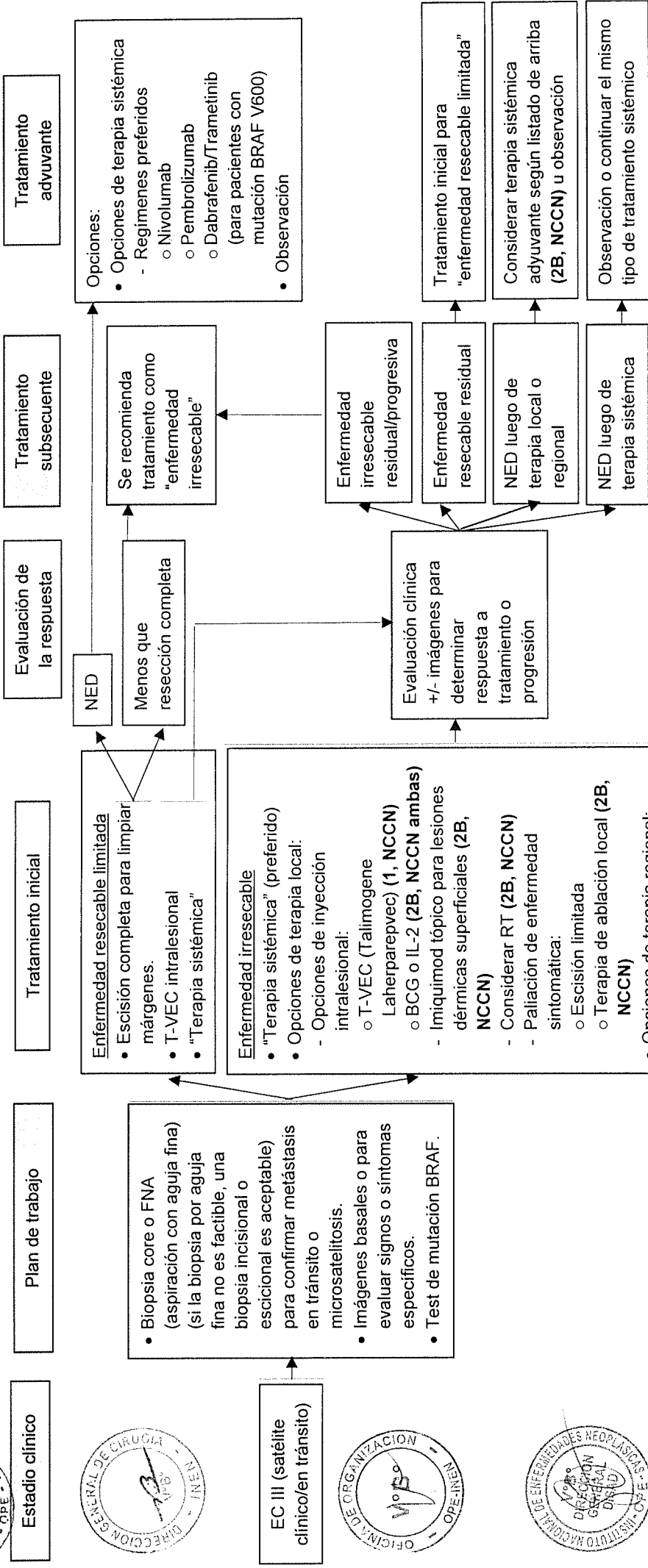
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este N° 2520, Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe



DOCUMENTO TÉCNICO		
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO		Código: DT.DNCC.014
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación: 2020	Versión: V.01

ANEXO N° 8. ALGORITMO DE TRATAMIENTO MELANOMA CUTÁNEO EC III SATÉLITE/EN TRÁNSITO



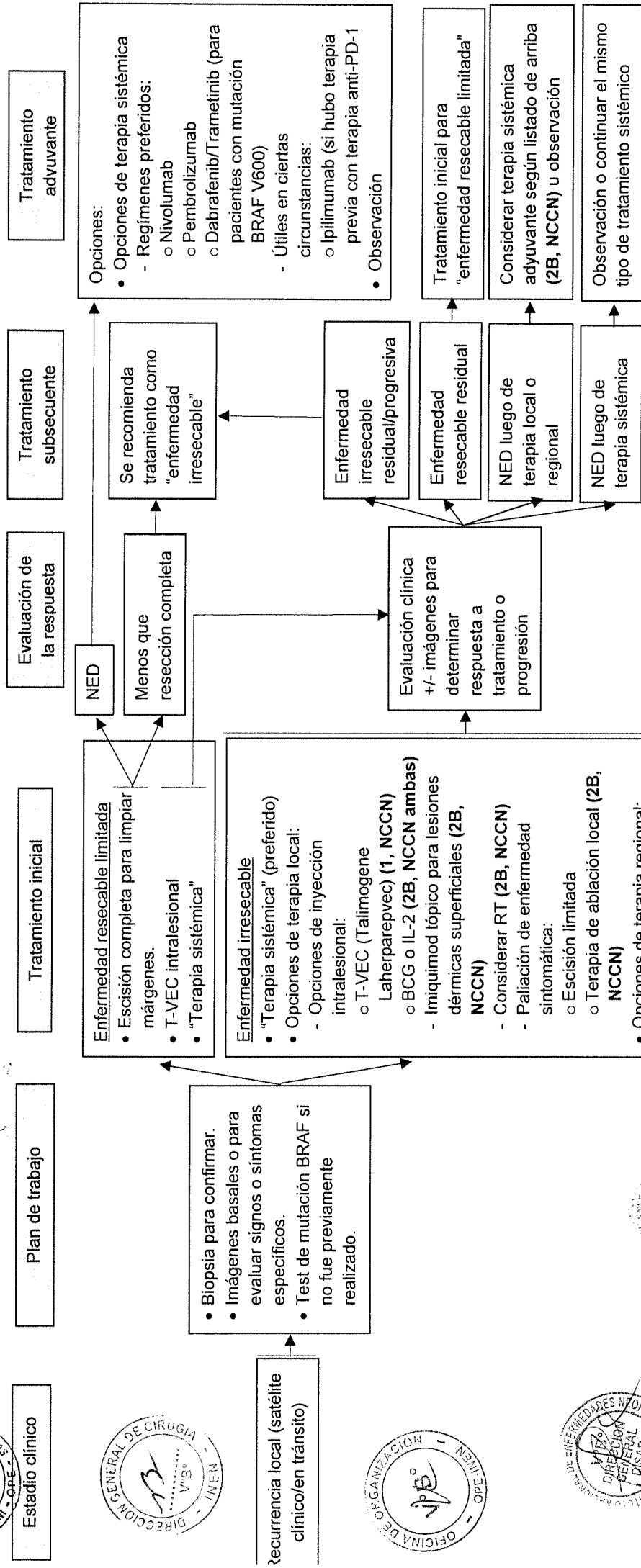
Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se indique lo contrario
Fuente: NCCN Guidelines. Cutaneous Melanoma. Version 3.2020

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

DOCUMENTO TÉCNICO	Código: DT.DNCC.INEN.014
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO	Implementación: 2020
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Versión: V.01

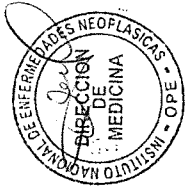
ANEXO N° 9. ALGORITMO DE TRATAMIENTO RECURRENCIA LOCAL (SATÉLITE CLÍNICO/EN TRÁNSITO)



Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se indique lo contrario
Fuente: NCCN Guidelines. Cutaneous Melanoma. Version 3.2020



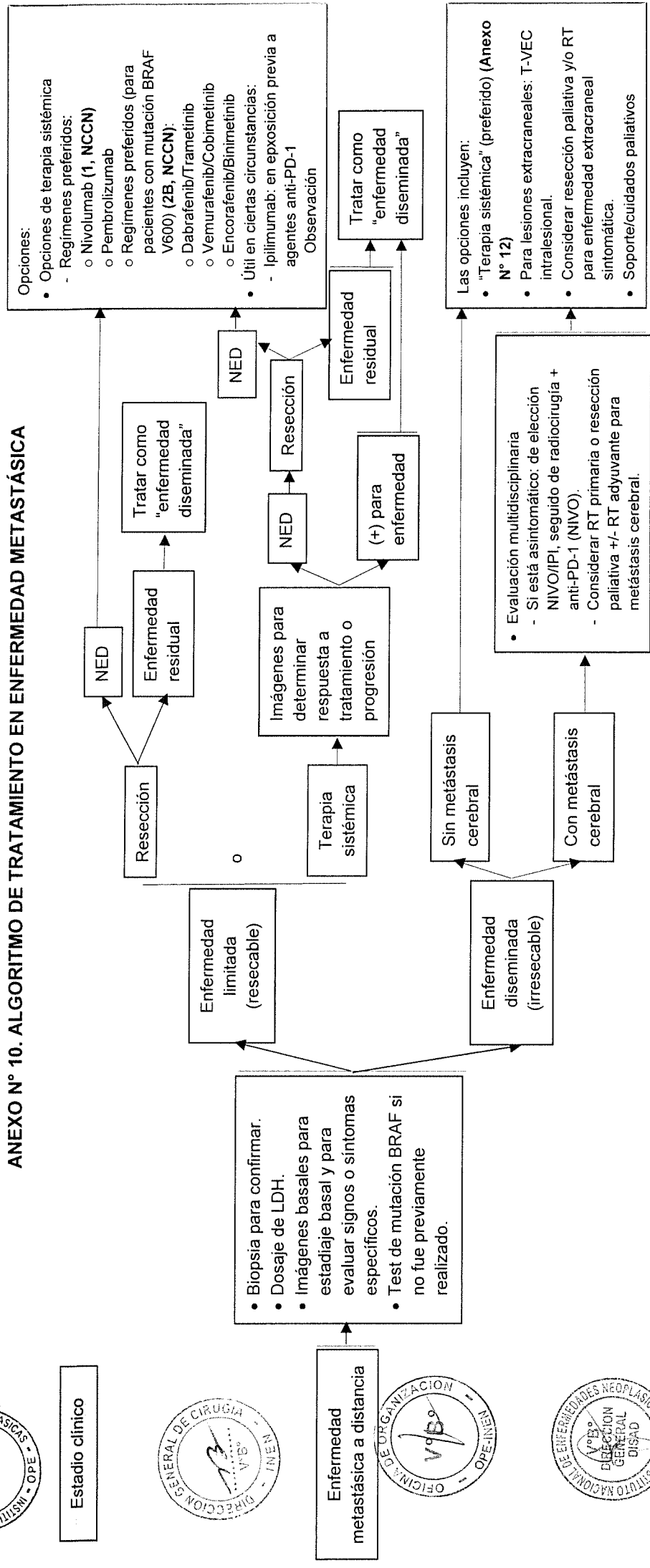
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520 Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe Email: postmaster@inen.sld.pe



Estadio clínico

DOCUMENTO TÉCNICO	
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO	Código: DT.DNCC.INEN.014
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación: 2020
	Versión: V.01

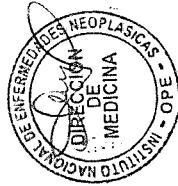
ANEXO N° 10. ALGORITMO DE TRATAMIENTO EN ENFERMEDAD METASTÁSICA



Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se indique lo contrario
Fuente: NCCN Guidelines. Cutaneous Melanoma. Version 3.2020

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES-NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe



Estadio clínico

DOCUMENTO TÉCNICO
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Código: DT.DNCC.INEN.014
Implementación: 2020
Versión: V.01

ANEXO N° 11. ALGORITMO DE "TERAPIA SISTÉMICA" PARA ENFERMEDAD METASTÁSICA O IRRESECCABLE

Primera línea de tratamiento

- Regímenes preferidos
 - Monoterapia anti-PD-1:
 - Nivolumab (1, NCCN)
 - Pembrolizumab (1, NCCN)
 - Terapia dirigida en combinación para pacientes con mutación BRAF V600, preferible si se necesita una respuesta clínica rápida:
 - Dabrafenib/Trametinib (1, NCCN)
 - Vemurafenib/Cobimetinib (1, NCCN)
 - Encorafenib/Binimetinib (1, NCCN)

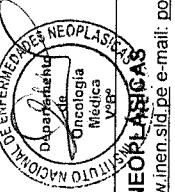
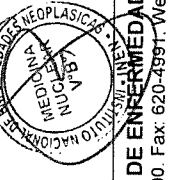
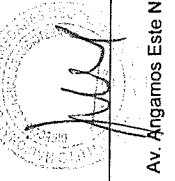
Enfermedad metastásica o irresecable

Tratamiento hasta progresión de enfermedad o máximo beneficio clínico de la terapia dirigida para mutación BRAF.

Segunda línea o tratamiento subsecuente

- Terapia sistémica
 - Regímenes preferidos:
 - Monoterapia anti-PD-1
 - Pembrolizumab
 - Nivolumab
 - Nivolumab/Ipilimumab
 - Terapia dirigida en combinación para pacientes con mutación BRAF V600, preferible si se necesita una respuesta clínica rápida:
 - Dabrafenib/Trametinib
 - Vemurafenib/Cobimetinib
 - Encorafenib/Binimetinib
 - Otros regímenes:
 - Ipilimumab
 - IL-2 a altas dosis
 - Útiles en ciertas circunstancias:
 - Ipilimumab/T-VEC intraslesional (2B, NCCN)
 - Agentes citotóxicos (quimioterapia)
 - Imatinib para tumores con mutaciones activadoras del KIT.
 - Larotrectinib o Entrectinib para tumores positivos para gen de fusión NTRK.
 - Binimetinib para tumores con mutación NRAS que han progresado a terapia con inhibidores de punto de control (2B, NCCN)
- Considerar soporte/tratamiento paliativo para pacientes con pobre performance status.

Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se indique lo contrario
Fuente: NCCN Guidelines. Cutaneous Melanoma. Version 3.2020



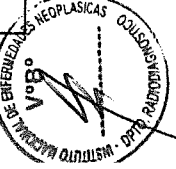
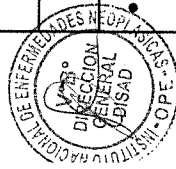
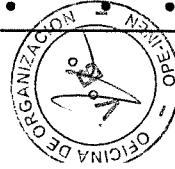
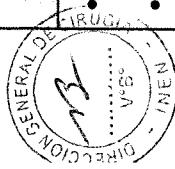
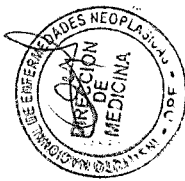
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

DOCUMENTO TÉCNICO		Código: DT.DNCC.INEN.014
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO		Implementación: 2020
DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Versión: V.01

ANEXO N° 12. EVALUACIÓN DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON IMÁGENES

Evaluación de respuesta al tratamiento con imágenes	Guía de práctica clínica
- Se debe incluir en la evaluación a RECISTv1.1, irRECIST (2014) /RECIST (2017), debido a que proporcionan una mejor evaluación del tratamiento y efecto de los agentes de inmunoterapia: - irRECIST incluye los términos: "pseudoprogresión" (PSPD) e "hiperprogresión" (HPD). - irRECIST incluye el término: "progresión de enfermedad no confirmada" (iUPD). - Para el tratamiento activo que no sea la resección quirúrgica completa, la evaluación de la respuesta es adecuada y debe incluir examen clínico y/o imágenes (CT transversales +/- imagen de cerebro). - Para pacientes que reciben tratamiento activo no quirúrgico, se recomienda la obtención de imágenes durante el tratamiento a intervalos clínicamente apropiados en los siguientes escenarios clínicos: - EC III (clínicamente satélite o en tránsito) primario o local, satélite, y/o recurrencia en tránsito. - Recurrencia nodal en lecho ganglionar previamente disecado que es irreseccable* o resecado incompletamente. - Enfermedad metastásica a distancia diseminada (irreseccable). - Los pacientes que terminan NED luego de cirugía, siguen las mismas recomendaciones de evaluación de imágenes en el Anexo "Seguimiento".	1. NCCN guidelines (Cutaneous Melanoma. Version 3. 2020. Principles of Imaging).

* La enfermedad puede ser técnicamente irreseccable (por ejm: compromiso de una estructura neurovascular mayor), o clínicamente irreseccable (por ejm: enfermedad ganglionar remota), donde la cirugía sola podría tener mínimo beneficio clínico.



DOCUMENTO TÉCNICO		Código: DT.DNCC.INEN.014
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO		Implementación: 2020
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Versión: V.01

ANEXO N° 13. SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON MELANOMA CUTÁNEO

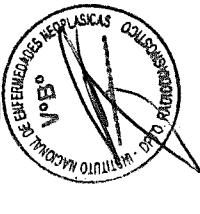
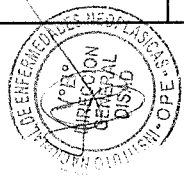
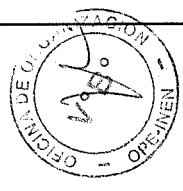
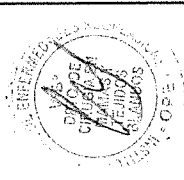
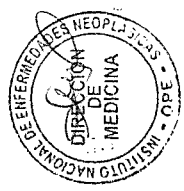
Examen físico y exámenes de laboratorio	Guía de Práctica Clínica
Exámenes de laboratorio de rutina para detectar recurrencia no está recomendado. El examen físico y plan de trabajo con imágenes dependerá del criterio médico y/o signos o síntomas de recurrencia. - Los pacientes con melanoma deben ser instruidos en evitar quemaduras solares, evitar la exposición prolongada a radiación solar o radiación UV artificial sin protección, y el autoexamen frecuente de la piel y ganglios linfáticos periféricos (IIIB, ESMO). - Los pacientes deben ser conscientes de que los miembros de la familia tienen un mayor riesgo de melanoma (IIIB, ESMO) (2019, NICE). - Durante el seguimiento, los pacientes son monitorizados clínicamente (examen completo de la piel y ganglios linfáticos regionales) para detectar recaída y reconocer tumores cutáneos adicionales, especialmente melanomas secundarios, tan pronto como sea posible (IIIB, ESMO) (2019, NICE). - No se tiene un consenso sobre la utilización de exámenes de laboratorio para pacientes con melanoma reseado, las recomendaciones varían desde las visitas de seguimiento cada 3 meses (2 - 4 meses) durante los 3 primeros años (3 meses durante el primer año de tratamiento) y luego cada 6 - 12 meses posterior a ello (2019, NICE). - No se recomienda análisis de rutina ni imágenes como parte del seguimiento en pacientes con melanoma EC IA, y en pacientes con EC IB-IIIB o IIC con SLNB negativo (2019, NICE). - No se recomienda análisis de rutina en pacientes con EC IIB-IV NED. - Si se recomienda algún análisis de sangre, el aumento de los niveles de la proteína S100 en suero es el análisis de sangre más preciso en el seguimiento de pacientes con melanoma (IVD, ESMO).	- NCCN guidelines. Cutaneous Melanoma. V3. 2020. Follow-up. - ESMO cutaneous Melanoma. Follow-up, long-term implications and survivorship. - NICE guidelines: Melanoma: assessment and management. Follow-up (2015), surveillance of melanoma (2019).
Seguimiento de recurrencia con imágenes para pacientes sin evidencia de enfermedad (NED)	Guía de Práctica Clínica
La duración e intervalo del seguimiento debe adaptarse al estadio y basarse en la evaluación de factores de riesgo para recurrencia. - La interpretación de las imágenes (CT transversales) debe ser valorada por el potencial de falsos positivos. Por lo tanto, se debe valorar: evitar realizar exámenes innecesarios, procedimientos invasivos, el potencial efecto acumulativo de radiación, la ansiedad del paciente, costos, así como las opciones de tratamiento disponibles cuando la recurrencia asintomática es detectada. - En pacientes con un ganglio equivoco al examen clínico, se debe considerar un seguimiento a corto plazo o imágenes adicionales (ecografía, CT, FDG PET/CT). - Una ecografía de ganglio linfático regional en pacientes con SLNB positivo en el cual no se realizó CLND debe ser	- NCCN guidelines (Cutaneous Melanoma. V3. 2020. Follow-up). - NICE guidelines: Melanoma: assessment and management. Follow-up (2015), surveillance of melanoma (2019).

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Apurimac s/n, Lima 2520. Línea gratuita 201-650015 Fax: 021-449811 Web: www.inen.pe e-mail: postm@inen.sld.pe

Ministerio de Salud
Dirección Nacional de Neoplasias
V°B°

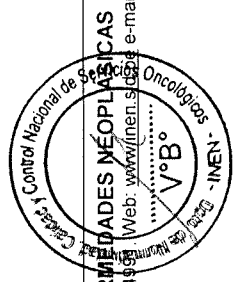
Control Nacional de Servicios Oncológicos



DOCUMENTO TÉCNICO		Código: DT.DNCC.INEN.014
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO		Implementación: 2020
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Versión: V.01

- considerada donde la experiencia es disponible. Podría ser apropiado una frecuencia de seguimiento (examen clínico, ecografía de seguimiento) consistente con los 2 estudios prospectivos randomizados (MSL T-II y DeCOG): cada 4 meses durante los 2 primeros años, luego cada 6 meses durante los años 3 a 5.
- EC 0 (in situ):
 - No se recomienda imágenes de rutina para evaluación de recurrencia asintomática o enfermedad metastásica.
 - EC IA-IIA (NED):
 - Está indicado imágenes (CT transversales) para evaluar signos o síntomas específicos.
 - No se recomienda imágenes de rutina (transversales) para detección de recurrencia asintomática o enfermedad metastásica.
 - EC II-IV (NED):
 - Está indicado imágenes (CT transversales +/- imagen cerebral) para evaluar signos o síntomas específicos.
 - Considerar imágenes (CT transversales +/- imagen cerebral) cada 3 - 12 meses por 2 años, luego cada 6 - 12 meses por otros 3 años para detectar enfermedad recurrente o metastásica (2B, NCCN).
 - Está recomendado un seguimiento más frecuente con MRI cerebral para pacientes con metástasis cerebral previa.
 - MRI cerebro periódicas por hasta 3 años puede ser apropiado para detectar metástasis cerebrales asintomáticas en pacientes de alto riesgo quienes tienen EC IIIC o mayor estadio sin metástasis del CNS previa.
 - No se tiene un consenso sobre el uso de radiografía de tórax en el seguimiento y monitoreo para pacientes con melanoma avanzado.
 - Considerar una imagen cerebral basal (MRI preferida) en pacientes asintomáticos si se planea terapia adyuvante.
 - No está recomendado imágenes de rutina para detección de recurrencia asintomática o enfermedad metastásica luego de 5 años.
 - Considerar incluir imágenes de cerebro como parte del seguimiento luego del tratamiento del melanoma maligno (2019, NICE).
 - Considerar CT de cerebro en lugar de MRI de cerebro en adultos como parte de seguimiento si se sospecha de metástasis CNS (2019, NICE).

Todas las recomendaciones son categoría 2A, NCCN a menos que se indique lo contrario





PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de
Enfermedades NeoplásicasDOCUMENTO TÉCNICO
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

Código: DT.DNCC.INEN.014

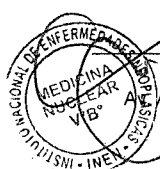
Elaborador: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020

Versión: V.01

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. GLOBOCAN 2018. Cancer Today. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Available from: <https://gco.iarc.fr/>
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin. 2016 Jan-Feb; 66(1):7-30. Available from: doi: 10.3322/caac.21332
3. Jemal A, Saraiya M, Patel P, et al. Recent trends in cutaneous melanoma incidence and death rates in the United States, 1992-2006. J Am Acad Dermatol. 2011 Nov; 65(5 Suppl 1): S17-25. e1-3. Available from: doi: 10.1016/j.jaad.2011.04.032
4. National Cancer Institute. Surveillance Epidemiology and End Results. 2008. Accessed April 18, 2014. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html#ref11>
5. Ekwueme DU, Guy GP Jr, Li C, et al. The health burden and economic costs of cutaneous melanoma mortality by race/ethnicity-United States, 2000 to 2006. J Am Acad Dermatol. 2011 Nov; 65(5 Suppl 1): S133-43. Available from: doi: 10.1016/j.jaad.2011.04.036
6. Naeyaert JM, Brochez L. Clinical practice. Dysplastic nevi. N Engl J Med. 2003 Dec 4; 349(23):2233-40. Available from: doi: 10.1056/NEJMcp023017
7. Rigel DS, Rivers JK, Kopf AW, et al. Dysplastic nevi. Markers for increased risk for melanoma. Cancer. 1989 Jan 15; 63(2):386-9. Available from: doi: 10.1002/1097-0142(19890115)63:2<386::aid-cnrcr2820630231>3.0.co;2-6
8. Evans RD, Kopf AW, Lew RA, et al. Risk factors for the development of malignant melanoma--I: Review of case-control studies. J Dermatol Surg Oncol. 1988 Apr; 14(4):393-408. Available from: doi: 10.1111/j.1524-4725.1988.tb03373.x
9. Williams ML, Sagebiel RW. Melanoma risk factors and atypical moles. West J Med. 1994 Apr; 160(4):343-50. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8023484>
10. Ivry GB, Ogle CA, Shim EK. Role of sun exposure in melanoma. Dermatol Surg. 2006 Apr; 32(4):481-92. Available from: 10.1111/j.1524-4725.2006.32101.x
11. Colantonio S, Bracken MB, Beecker J. The association of indoor tanning and melanoma in adults: systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol. 2014 May; 70(5):847-57. e1-18. Available from: doi: 10.1016/j.jaad.2013.11.050
12. Gordon D, Gillgren P, Eloranta S, et al. Time trends in incidence of cutaneous melanoma by detailed anatomical location and patterns of ultraviolet radiation exposure: a retrospective population-based study. Melanoma Res. 2015 Aug; 25(4): 348-56. Available from: doi: 10.1097/CMR.0000000000000170
13. Green AC, Wallingford SC, McBride P. Childhood exposure to ultraviolet radiation and harmful skin effects: epidemiological evidence. Prog Biophys Mol Biol. 2011 Dec; 107(3):349-55. Available from: doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2011.08.010
14. Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. N Engl J Med. 2004 Sep 2; 351(10):998-1012. Available from: doi: 10.1056/NEJMra041245
15. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol. 2009 Dec 20; 27(36): 6199-206. Available from: doi: 10.1200/JCO.2009.23.4799
16. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin. 2015 Jan-Feb; 65(1):5-29. Available from: doi: 10.3322/caac.21254
17. Oliveira Filho RS, Ferreira LM, Biasi LJ, et al. Vertical growth phase and positive sentinel node in thin melanoma. Braz J Med Biol Res. 2003 Mar; 36(3): 347-50. Available from: doi: 10.1590/s0100-879x2003000300009
18. Yonick DV, Ballo RM, Kahn E, et al. Predictors of positive sentinel lymph node in thin melanoma. Am J Surg. 2011 Mar; 201(3): 324-7; discussion 327-8. Available from: doi: 10.1016/j.amjsurg.2010.09.011
19. Sondak VK, Taylor JM, Sabel MS, et al. Mitotic rate and younger age are predictors of sentinel lymph node positivity: lessons learned from the generation of a probabilistic model. Ann Surg Oncol. 2004 Mar; 11(3):247-58. Available from: doi: 10.1245/aso.2004.03.044
20. Kesmodel SB, Karakousis GC, Botbyl JD, et al. Mitotic rate as a predictor of sentinel lymph node positivity in patients with thin melanomas. Ann Surg Oncol. 2005



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Angamos Este 19 de 2020. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 220-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

Pág. N° 100



PERÚ

Sector
SaludDOCUMENTO TÉCNICO
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

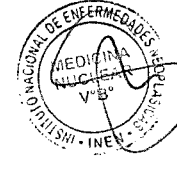
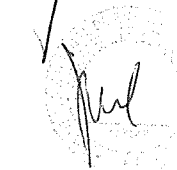
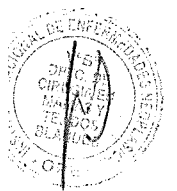
Código: DT.DNCC.INEN.014

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020

Versión: V.01

- Jun;12(6):449-58. Available from: doi: 10.1245/ASO.2005.04.027
21. Alcarraz C, Morante Z, Mas L, Neciosup S, et al. Características patológicas y factores pronósticos en melanoma cutáneo en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante los años 2009 - 2011. Volumen 6, Número 1, marzo 2016. Available from: http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/carcinos/v6n1_2016/pdf/a02v06n1.pdf
 22. Kibbi N, Kluger H, Choi JN. Melanoma: Clinical Presentations. Cancer Treat Res. 2016;167:107-29. Available from: doi: 10.1007/978-3-319-22539-5_4
 23. Castaneda CA, Torres-Cabala C, Castillo M, et al. Tumor infiltrating lymphocytes in acral lentiginous melanoma: a study of a large cohort of cases from Latin America. Clinical and Translational Oncology, 2017; 1478-1488. Available from: doi: 10.1007/s12094-017-1685-3
 24. Mihajlovic M, Vlajkovic S, Jovanovic P, et al. Primary mucosal melanomas: a comprehensive review. Int J Clin Exp Pathol. 2012; 5(8): 739-53. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23071856>
 25. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. NCCN Guidelines. Cutaneous Melanoma. Version 2.2020 – April 9, 2020. National Comprehensive Cancer Network. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf
 26. Michelin O, Van Akkooi AC, Ascierto P, et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 30: 1884–1901, 2019. Available from: doi: 10.1093/annonc/mdz411
 27. NICE pathways. Managing melanoma. National Institute for Health and Care Excellence. Melanoma. NICE Pathway last updated: 13 november 2019. Available from: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/melanoma/managing-melanoma.pdf>
 28. Cancer Care Ontario. Guidelines & Advice. Skin Cancer. Melanoma. Available from: <https://www.cancercareontario.ca/en/guidelines-advice/types-of-cancer/skin>
 29. Wong S, Faries M, Kennedy E, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy and Management of Regional Lymph Nodes in Melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. December 12, 2017; 36:399-413. Available from: doi: 10.1200/JCO.2017.75.7724
 30. Seth R, Messersmith H, Kaur V, et al. Systemic Therapy for Melanoma: ASCO guideline. March 31, 2020. Available from: doi: 10.1200/JCO.20.00198
 31. Elder DE, Massi D, Scolyer R, et al. WHO Classification of Skin Tumours. Fourth Edition. Volume 11. IARC, 2018. Available from: <https://www.iarc.fr/news-events/who-classification-of-skin-tumours/>
 32. Melanoma. NCI Dictionary of Cancer Terms. NIH. National Cancer Institute. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/melanoma>
 33. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC et al. Signatures of mutational processes in human cancer. Nature 2013; 500(7463): 415. Available from: doi: 10.1038/nature12477
 34. Green AC, Williams GM, Logan V, Strutton GM. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. J Clin Oncol 2011; 29(3): 257–263. Available from: 10.1200/JCO.2010.28.7078
 35. Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS, et al. Early Diagnosis of Cutaneous Melanoma. Revisiting the ABCD Criteria. JAMA 2004 Dec 8;292(22):2771-6. Available from: doi: 10.1001/jama.292.22.2771
 36. Grob JJ, Bonerandi JJ. The 'ugly duckling' sign: identification of the common characteristics of nevi in an individual as a basis for melanoma screening. Arch Dermatol 1998; 134(1): 103–104. Available from: doi: 10.1001/archderm.134.1.103-a
 37. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. Lancet Oncol 2002; 3(3): 159–165. Available from: doi: 10.1016/s1470-2045(02)00679-4
 38. Esteva A, Kuprel B, Novoa RA et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. Nature 2017; 542(7639): 115–118. Available from: doi: 10.1038/nature21056
 39. Whiteman DC, Pavan WJ, Bastian BC. The melanomas: a synthesis of epidemiological, clinical, histopathological, genetic, and biological aspects, supporting distinct subtypes, causal pathways, and cells of origin. Pigment Cell Melanoma Res 2011; 24(5): 879–897.



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Chacabambas N° 2520, Lima 34. Teléfono: 201 6400. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

Pág. N° 101



PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas

DOCUMENTO TÉCNICO

TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

Código: DT.DNCC.INEN.014

DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020

Versión: V.01

Available from: doi: 10.1111/j.1755-148X.2011.00880.x

40. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, et al. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol*. 2006 Sep 10; 24(26): 4340-6. Available from: doi: 10.1200/JCO.2006.06.2984
41. Hayward NK, Wilmott JS, Waddell N et al. Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. *Nature* 2017; 545(7653): 175-180. Available from: doi: 10.1038/nature22071
42. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med*. 2005 Nov 17; 353(20): 2135-47. Available from: doi: 10.1056/NEJMoa050092
43. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002 Jun 27; 417(6892):949-5. Available from: doi: 10.1038/nature00766
44. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010 Aug 26; 363(9):809-19. Available from: doi: 10.1056/NEJMoa1002011
45. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2012 Jul 12; 367(2):107-14. Available from: doi: 10.1056/NEJMoa1203421
46. Long GV, Eroglu Z, Infante J, et al. Long-Term Outcomes in Patients With BRAF V600-Mutant Metastatic Melanoma Who Received Dabrafenib Combined With Trametinib. *J Clin Oncol*. 2018 Mar 1; 36(7):667-673. Available from: doi: 10.1200/JCO.2017.74.1025
47. Klein O, Clements A, Menzies AM, et al. BRAF inhibitor activity in V600R metastatic melanoma. *Eur J Cancer*. 2013 Mar; 49(5): 1073-9. Available from: doi: 10.1016/j.ejca.2012.11.004
48. Menzer C, Menzies AM, Carlino MS, et al. Targeted Therapy in Advanced Melanoma With Rare BRAF Mutations. *J Clin Oncol*. 2019 Nov 20; 37(33): 3142-3151. Available from: doi: 10.1200/JCO.19.00489
49. Dahlman KB, Xia J, Hutchinson K, et al. BRAF(L597) mutations in melanoma are associated with sensitivity to MEK inhibitors. *Cancer Discov*. 2012 Sep; 2(9): 791-7. Available from: doi: 10.1158/2159-8290.CD-12-0097
50. Dankner M, Lajoie M, Moldoveanu D, et al. Dual MAPK Inhibition Is an Effective Therapeutic Strategy for a Subset of Class II BRAF Mutant Melanomas. *Clin Cancer Res*. 2018 Dec 15; 24(24): 6483-6494. Available from: doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3384
51. Hutchinson KE, Lipson D, Stephens PJ, et al. BRAF fusions define a distinct molecular subset of melanomas with potential sensitivity to MEK inhibition. *Clin Cancer Res*. 2013 Dec 15; 19(24): 6696-702. Available from: doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1746
52. Botton T, Yeh I, Nelson T, et al. Recurrent BRAF kinase fusions in melanocytic tumors offer an opportunity for targeted therapy. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2013 Nov; 26(6): 845-51. Available from: doi: 10.1111/pcmr.12148
53. Yao Z, Yaeger R, Rodrik-Outmezguine VS, et al. Tumours with class 3 BRAF mutants are sensitive to the inhibition of activated RAS. *Nature*. 2017 Aug 10; 548(7666):234-238. Available from: doi: 10.1038/nature23291
54. Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A, et al. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol*. 2013 Sep 10; 31(26): 3182-90. Available from: doi: 10.1200/JCO.2012.47.7836
55. Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok J, et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *JAMA*. 2011 Jun 8; 305(22): 2327-34. Available from: doi: 10.1001/jama.2011.746
56. Guo J, Si L, Kong Y, et al. Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification. *J Clin Oncol*. 2011 Jul 20; 29(21): 2904-9. Available from: doi: 10.1200/JCO.2010.33.9275
57. Johnson DB, Smalley KS, Sosman JA, et al. Molecular pathways: targeting NRAS in melanoma and acute myelogenous leukemia. *Clin Cancer Res*. 2014 Aug 15; 20(16): 4186-92. Available from: doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3270

Lima, 31 de agosto del 2020

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Lima 31, teléfono: 201-6500, fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

Pág. N° 102



PERÚ

Sector
SaludDOCUMENTO TÉCNICO
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

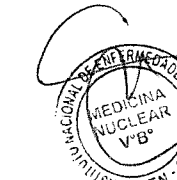
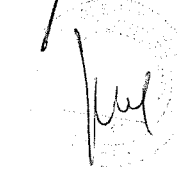
Código: DT.DNCC.INEN.014

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020

Versión: V.01

58. Devitt B, Liu W, Salemi R, et al. Clinical outcome and pathological features associated with NRAS mutation in cutaneous melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2011 Aug; 24(4): 666-72. Available from: doi: 10.1111/j.1755-148X.2011.00873.x
59. Dummer R, Schadendorf D, Ascierto PA, et al. Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Available from: *Lancet Oncol.* 2017 Apr; 18(4): 435-445. Available from: doi: 10.1016/S1470-2045(17)30180-8
60. Okamura R, Boichard A, Kato S, et al. Analysis of NTRK Alterations in Pan-Cancer Adult and Pediatric Malignancies: Implications for NTRK-Targeted Therapeutics. *JCO Precis Oncol.* 2018; 2018. Available from: doi: 10.1200/PO.18.00183
61. Drilon A, Laetsch TW, Kummar A, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018; 378:731-739. Available from: doi: 10.1056/NEJMoa1714448
62. Drilon A, Siena S, Ou SI, et al. Safety and Antitumor Activity of the Multitargeted Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor Entrectinib: Combined Results from Two Phase I Trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov.* 2017 Apr; 7(4): 400-409. Available from: doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-1237
63. Cancer Genome Atlas Network. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell.* 2015 Jun 18; 161(7): 1681-96. Available from: doi: 10.1016/j.cell.2015.05.044
64. Long GV, Wilmott JS, Capper D, et al. Immunohistochemistry is highly sensitive and specific for the detection of V600E BRAF mutation in melanoma. *Am J Surg Pathol.* 2013 Jan; 37(1): 61-5. Available from: doi: 10.1097/PAS.0b013e31826485c0
65. Schirosi L, Strippoli S, Gaudio F, et al. Is immunohistochemistry of BRAF V600E useful as a screening tool and during progression disease of melanoma patients? *BMC Cancer.* 2016 Nov 18; 16(1): 905. Available from: doi: 10.1186/s12885-016-2951-4
66. Torres-Cabala CA, Wang WL, Trent J, et al. Correlation between KIT expression and KIT mutation in melanoma: a study of 173 cases with emphasis on the acral-lentiginous/mucosal type. *Mod Pathol.* 2009 Nov; 22(11): 1446-56. Available from: doi: 10.1038/modpathol.2009.116
67. Requena C, Rubio L, Traves V, et al. Fluorescence in Situ Hybridization for the Differential Diagnosis Between Spitz Naevus and Spitzoid Melanoma. *Histopathology* 2012 Nov; 61(5): 899-909. Available from: doi: 10.1111/j.1365-2559.2012.04293.x
68. Lee J, Lian Ch. Molecular Testing for Cutaneous Melanoma: An Update and Review. *Arch Pathol Lab Med.* 2019 Jul; 143(7): 811-820. Available from: doi: 10.5858/arpa.2018-0038-RA
69. Qu K, Pan Q, Zhang X, et al. Detection of BRAF V600 Mutations in Metastatic Melanoma. *The Journal of Molecular Diagnostics*, Vol. 15, No 6, November 2013. Available from: doi: 10.1016/j.jmoldx.2013.07.003
70. Mourah S, Denis M, Escande F, et al. Detection of BRAF V600 Mutations in Melanoma: Evaluation of Concordance between the Cobas1 4800 BRAF V600 Mutation Test and the Methods Used in French National Cancer Institute (INCa) Platforms in a Real-Life Setting. *PLoS ONE*, 2014; 10(3): e0120232. Available from: doi: 10.1371/journal.pone.0120232
71. Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science.* 2018 Mar 23; 359(6382): 1350-1355. Available from: doi: 10.1126/science.aar4060
72. Udall M, Rizzo M, Kenny J, et al. PD-L1 diagnostic tests: a systematic literature review of scoring algorithms and test-validation metrics. *Diagn Pathol.* 2018 Feb 9; 13(1): 12. Available from: doi: 10.1186/s13000-018-0689-9
73. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Nov; 19(11): 1480-1492. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30700-9
74. Cristescu R, Mogg R, Ayers M, et al. Pan-tumor genomic biomarkers for PD-1 checkpoint blockade-based immunotherapy. *Science.* 2018 Oct 12; 362(6411). pii: eaar3593. Available from: doi: 10.1126/science.aar3593
75. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med* 2018; 378: 2093-2104.





PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas

DOCUMENTO TÉCNICO

TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

Código: DT.DNCC.INEN.014

Elaborador: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020

Versión: V.01

Available from: doi: 10.1056/NEJMoa1801946

76. Gubin MM, Schreiber RD. CANCER. The odds of immunotherapy success. Science. 2015 Oct 9; 350(6257): 158-9. Available from: doi: 10.1126/science.aad4140
77. Snyder A, Makarov V, Merghoub T et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. N Engl J Med 2014; 371(23): 2189–2199. Available from: doi: 10.1056/NEJMoa1406498
78. Marchant J, Mange A, Larrieux M, et al. Comparative evaluation of the new FDA approved THxID™-BRAF test with High Resolution Melting and Sanger sequencing. BMC Cancer. 2014 Jul 19; 14:519. Available from: doi: 10.1186/1471-2407-14-519
79. Qu K, Pan Q, Zhang X, et al. Detection of BRAF V600 mutations in metastatic melanoma: comparison of the Cobas 4800 and Sanger sequencing assays. J Mol Diagn. 2013 Nov; 15(6): 790-5. Available from: doi: 10.1016/j.jmoldx.2013.07.003
80. Saroufim M, Habib RH, Gerges R, et al. Comparing BRAF mutation status in matched primary and metastatic cutaneous melanomas: implications on optimized targeted therapy. Exp Mol Pathol. 2014 Dec; 97(3): 315-20. Available from: doi: 10.1016/j.yexmp.2014.09.008
81. Riveiro-Falkenbach E, Villanueva CA, Garrido MC, et al. Intra- and Inter-Tumoral Homogeneity of BRAF(V600E) Mutations in Melanoma Tumors. J Invest Dermatol. 2015 Dec; 135(12): 3078-3085. Available from: doi: 10.1038/jid.2015.229
82. Johnson DB, Menzies AM, Zimmer L, et al. Acquired BRAF inhibitor resistance: A multicenter meta-analysis of the spectrum and frequencies, clinical behaviour, and phenotypic associations of resistance mechanisms. Eur J Cancer. 2015 Dec; 51(18): 2792-9. Available from: doi: 10.1016/j.ejca.2015.08.022
83. AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition. American College of Surgeons, Chicago Illinois (2017)
84. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017 Nov; 67(6): 472-492. Available from: doi: 10.3322/caac.21409
85. Edge SB, Carducci M, Byrd DR. AJCC Cancer Staging Manual (ed 7). New York: Springer-Verlag New York, LLC; 2009
86. Thompson JF, Soong SJ, Balch CM, et al. Prognostic significance of mitotic rate in localized primary cutaneous melanoma: an analysis of patients in the multi-institutional American Joint Committee on Cancer melanoma staging database. J Clin Oncol. 2011 Jun 1; 29(16):2199-205. Available from: doi: 10.1200/JCO.2010.31.5812
87. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Multivariate analysis of prognostic factors among 2,313 patients with stage III melanoma: comparison of nodal micrometastases versus macrometastases. J Clin Oncol. 2010 May 10; 28(14): 2452-9. Available from: doi: 10.1200/JCO.2009.27.1627
88. Lyth J, Hansson J, Ingvar C, et al. Prognostic subclassifications of T1 cutaneous melanomas based on ulceration, tumour thickness and Clark's level of invasion: results of a population-based study from the Swedish Melanoma Register. Br J Dermatol. 2013 Apr; 168(4): 779-86. Available from: doi: 10.1111/bjd.12095
89. Azzola MF, Shaw HM, Thompson JF, et al. Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma: an analysis of 3661 patients from a single center. Cancer. 2003 Mar 15; 97(6): 1488-98. Available from: doi: 10.1002/cncr.11196
90. Frishberg D, Balch CM, Balzer BL, et al. CAP. Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Melanoma of the skin. Based on AJCC/UICC TNM, 7th edition. 2013. http://webapps.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2013/SkinMelanoma_13protocol_3300.pdf
91. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. J Clin Oncol. 2001 Aug 15; 19(16): 3622-34. Available from: doi: 10.1200/JCO.2001.19.16.3622
92. Cascinelli N, Belli F, Santinami M, et al. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Lima 8. Teléfono: 201-6500 Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

Pág. N° 104



PERÚ

Sector
Salud

DOCUMENTO TÉCNICO
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

Código: DT.DNCC.INEN.014

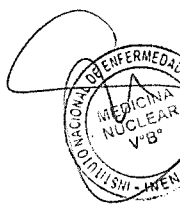
Elaborador: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020

Versión: V.01

melanoma: the WHO Melanoma Program experience. Ann Surg Oncol. 2000 Jul; 7(6): 469-74. Available from: doi: 10.1007/s10434-000-0469-z

93. Statius 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 Jun 15; 91(12): 2401-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11413531>
94. Khosrotehrani K, Van der Ploeg AP, Siskind V, et al. Nomograms to predict recurrence and survival in stage IIIB and IIIC melanoma after therapeutic lymphadenectomy. Eur J Cancer. 2014 May; 50(7): 1301-9. Available from: doi: 10.1016/j.ejca.2014.02.010
95. Romano E, Scordo M, Dusza SW, et al. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. J Clin Oncol. 2010 Jun 20; 28(18): 3042-7. Available from: doi: 10.1200/JCO.2009.26.2063
96. Garbe C, Paul A, Kohler-Späth H, et al. Prospective evaluation of a follow-up schedule in cutaneous melanoma patients: recommendations for an effective follow-up strategy. J Clin Oncol. 2003 Feb 1; 21(3): 520-9. Available from: doi: 10.1200/JCO.2003.01.091
97. Raskin L, Ludgate M, Iyer RK, et al. Copy number variations and clinical outcome in atypical spitz tumors. Am J Surg Pathol. 2011 Feb; 35(2): 243-52. Available from: doi: 10.1097/PAS.0b013e31820393ee
98. Clarke LE, Warf MB, Flake DD 2nd, et al. Clinical validation of a gene expression signature that differentiates benign nevi from malignant melanoma. J Cutan Pathol. 2015 Apr; 42(4): 244-52. Available from: doi: 10.1111/cup.12475
99. Neuman HB, Patel A, Ishill N, et al. A single-institution validation of the AJCC staging system for stage IV melanoma. Ann Surg Oncol. 2008 Jul; 15(7): 2034-41. Available from: doi: 10.1245/s10434-008-9915-0
100. Weide B, Elsässer M, Büttner P, et al. Serum markers lactate dehydrogenase and S100B predict independently disease outcome in melanoma patients with distant metastasis. Br J Cancer. 2012 Jul 24; 107(3): 422-8. Available from: doi: 10.1038/bjc.2012.306
101. Schüle SC, Eigentler TK, Garbe C, et al. Influence of (18)F-FDG PET/CT on therapy management in patients with stage III/IV malignant melanoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016 Mar; 43(3): 482-8. Available from: doi: 10.1007/s00259-015-3187-2
102. Schröder-Günther MA, Wolff RF, Westwood ME, et al. F-18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography (PET) and PET/computed tomography imaging in primary staging of patients with malignant melanoma: a systematic review. Syst Rev. 2012 Dec 13; 1:62. Available from: doi: 10.1186/2046-4053-1-62
103. Rodríguez Rivera AM, Alabbas H, Ramjaun A, et al. Value of positron emission tomography scan in stage III cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. Surg Oncol. 2014 Mar; 23(1): 11-6. Available from: doi: 10.1016/j.suronc.2014.01.002
104. Hanna AN, Sinnamon AJ, Roses RE, et al. Relationship between age and likelihood of lymph node metastases in patients with intermediate thickness melanoma (1.01-4.00 mm): A National Cancer Database study. J Am Acad Dermatol. 2019; 80: 433-440. Available from: doi: 10.1016/j.jaad.2018.08.022
105. Sinnamon AJ, Neurwith MG, Yalamanchi P, et al. Association Between Patient Age and Lymph Node Positivity in Thin Melanoma. JAMA Dermatol. 2017; 153: 866-873. Available from: doi: 10.1001/jamadermatol.2017.2497
106. Scolyer R, Balamurgan T, Busam K, et al. Invasive Melanoma, Histopathology Reporting Guide, 2nd Edition. Sydney, Australia: International Collaboration on Cancer Reporting; 2019. Available from: <http://www.iccr-cancer.org/datasets/published-datasets/skin/invasive-melanoma>
107. Prieto VG. Sentinel Lymph Nodes in Cutaneous Melanoma. Surgical Pathology 2 (2009) 553-563 Available from: doi: 10.1016/j.path.2009.08.003
108. Abrahamsen HN, Hamilton-Dutoit SJ, Larsen J, et al. Sentinel lymph nodes in malignant melanoma: extended histopathologic evaluation improves diagnostic precision. Cancer. 2004 Apr 15; 100(8): 1683-91. Available from: doi: 10.1002/cncr.20179
109. Hall BJ, Schmidt RL, Sharma RR, et al. Fine-needle aspiration cytology for the diagnosis of metastatic melanoma: systematic review and meta-analysis. Am J Clin Pathol. 2013

Av. Angamos Este No. 520 Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 20-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Pág. N° 105



PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas

DOCUMENTO TÉCNICO

TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

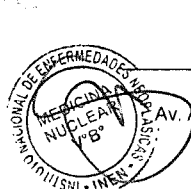
Código: DT.DNCC.INEN.014

Autor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020

Versión: V.01

- Nov; 140(5): 635-42. Available from: doi: 10.1309/AJCPWSDDHLLW40WI
110. Satzger I, Meier A, Zapf A, et al. Is there a therapeutic benefit of complete lymph node dissection in melanoma patients with low tumor burden in the sentinel node? *Melanoma Res.* 2014 Oct; 24(5): 454-61. Available from: doi: 10.1097/CMR.0000000000000081
111. Bamboat ZM, Konstantinidis IT, Kuk D, et al. Observation after a positive sentinel lymph node biopsy in patients with melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2014 Sep; 21(9): 3117-23. Available from: doi: 10.1245/s10434-014-3758-7
112. Leiter U, Stadler R, Mauch C, et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jun; 17(6): 757-767. Available from: doi: 10.1016/S1470-2045(16)00141-8
113. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. CheckMate 238 trial. *N Engl J Med.* 2017 Nov 9; 377(19): 1824-1835. Available from: doi: 10.1056/NEJMoa1709030
114. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. KEYNOTE-054 trial. *N Engl J Med.* 2018 May 10; 378(19): 1789-1801. Available from: doi: 10.1056/NEJMoa1802357
115. Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. COMBI-AD trial. *N Engl J Med.* 2017 Nov 9; 377(19): 1813-1823. Available from: doi: 10.1056/NEJMoa1708539
116. Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F, et al. Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol.* 2015 Sep 1; 33(25): 2780-8. Available from: doi: 10.1200/JCO.2014.58.3377
117. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Apr; 16(4): 375-84. Available from: doi: 10.1016/S1470-2045(15)70076-8
118. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. CheckMate 067 trial. *N Engl J Med.* 2015 Jul 2; 373(1): 23-34. Available from: doi: 10.1056/NEJMoa1504030
119. Schachter J, Ribas A, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet.* 2017 Oct 21; 390(10105): 1853-1862. Available from: doi: 10.1016/S0140-6736(17)31601-X
120. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med.* 2014 Nov 13; 371(20): 1877-88. Available from: doi: 10.1056/NEJMoa1406037
121. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med.* 2015 Jan 1; 372(1): 30-9. Available from: doi: 10.1056/NEJMoa1412690.
122. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2014 Nov 13; 371(20): 1867-76. Available from: doi: 10.1056/NEJMoa1408868
123. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 May; 19(5): 603-615. Available from: doi: 10.1016/S1470-2045(18)30142-6
124. Guo J, Si L, Kong Y, et al. Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification. *J Clin Oncol.* 2011 Jul 20; 29(21): 2904-9. Available from: doi: 10.1200/JCO.2010.33.9275
125. Adams G, Foote M, Brown S, et al. Adjuvant external beam radiotherapy after therapeutic groin lymphadenectomy for patients with melanoma: a dosimetric comparison of three-dimensional conformal and intensity-modulated radiotherapy techniques. *Melanoma Res.* 2017 Feb; 27(1): 50-56. Available from: doi: 10.1097/CMR.0000000000000304
126. Mattes MD, Zhou Y, Berry SL, et al. Dosimetric comparison of axilla and groin radiotherapy techniques for high-risk and locally advanced skin cancer. *Radiat Oncol*



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Aramburo N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

Pág. N° 106



PERÚ

Sector
Salud

DOCUMENTO TÉCNICO
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO
Elaborado por: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Código: DT.DNCC.INEN.014

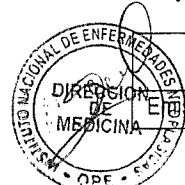
Implementación: 2020

Versión: V.01

127. J. 2016 Jun; 34(2): 145-55. Available from: doi: 10.3857/roj.2015.01592
Farshad A, Burg G, Panizzon R, et al. A retrospective study of 150 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma and the efficacy of radiotherapy using Grenz or soft X-rays. Br J Dermatol. 2002 Jun; 146(6): 1042-6. Available from: doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.04750.x
128. Harwood AR. Conventional fractionated radiotherapy for 51 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1983 Jul;9(7):1019-21. Available from: doi: 10.1016/0360-3016(83)90391-7
129. Hedblad MA, Mallbris L. Grenz ray treatment of lentigo maligna and early lentigo maligna melanoma. J Am Acad Dermatol. 2012 Jul; 67(1): 60-8. Available from: doi: 10.1016/j.jaad.2011.06.029
130. Christie DR, Tiver KW. Radiotherapy for melanotic freckles. Australas Radiol. 1996 Aug; 40(3): 331-3. Available from: doi: 10.1111/j.1440-1673.1996.tb00413.x
131. Agrawal S, Kane JM 3rd, Guadagnolo BA, et al. The benefits of adjuvant radiation therapy after therapeutic lymphadenectomy for clinically advanced, high-risk, lymph node-metastatic melanoma. Cancer. 2009 Dec 15; 115(24): 5836-44. Available from: doi: 10.1002/cncr.24627
132. Guadagnolo BA, Prieto V, Weber R, et al. The role of adjuvant radiotherapy in the local management of desmoplastic melanoma. Cancer. 2014 May 1; 120(9): 1361-8. Available from: doi: 10.1002/cncr.28415.
133. Strom T, Caudell JJ, Han D, et al. Radiotherapy influences local control in patients with desmoplastic melanoma. Cancer. 2014 May 1; 120(9): 1369-78. Available from: doi: 10.1002/cncr.28412
134. Foote MC, Burmeister B, Burmeister E, et al. Desmoplastic melanoma: the role of radiotherapy in improving local control. ANZ J Surg. 2008 Apr; 78(4): 273-6. Available from: doi: 10.1111/j.1445-2197.2008.04436.x
135. Ang KK, Peters LJ, Weber RS, et al. Postoperative radiotherapy for cutaneous melanoma of the head and neck region. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1994 Nov 15; 30(4): 795-8. Available from: doi: 10.1016/0360-3016(94)90351-4
136. Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J, et al. Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2015 Sep; 16(9): 1049-1060. Available from: doi: 10.1016/S1470-2045(15)00187-4
137. Creagan ET, Cupps RE, Ivins JC, et al. Adjuvant radiation therapy for regional nodal metastases from malignant melanoma: a randomized, prospective study. Cancer. 1978 Nov; 42(5): 2206-10. Available from: doi: 10.1002/1097-0142(197811)42:5<2206::aid-cncr2820420518>3.0.co;2-s
138. Beadle BM, Guadagnolo BA, Ballo MT, et al. Radiation therapy field extent for adjuvant treatment of axillary metastases from malignant melanoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 Apr 1; 73(5): 1376-82. Available from: doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.06.1910
139. Lee RJ, Gibbs JF, Proulx GM, et al. Nodal basin recurrence following lymph node dissection for melanoma: implications for adjuvant radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000 Jan 15; 46(2): 467-74. Available from: doi: 10.1016/s0360-3016(99)00431-9
140. Chang DT, Amdur RJ, Morris CG, et al. Adjuvant radiotherapy for cutaneous melanoma: comparing hypofractionation to conventional fractionation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 Nov 15; 66(4): 1051-5. Available from: doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.05.056
141. Bibault JE, Dewas S, Mirabel X, et al. Adjuvant radiation therapy in metastatic lymph nodes from melanoma. Radiat Oncol. 2011 Feb 6; 6:12. Available from: doi: 10.1186/1748-717X-6-12
142. Strojjan P, Jancar B, Cemazar M, et al. Melanoma metastases to the neck nodes: role of adjuvant irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Jul 15; 77(4): 1039-45. Available from: doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.06.071
143. Overgaard J, Gonzalez Gonzalez D, Hulshof MC, et al. Randomised trial of hyperthermia as adjuvant to radiotherapy for recurrent or metastatic malignant melanoma. European Society for Hyperthermic Oncology. Lancet. 1995 Mar 4; 345(8949): 540-3. Available



PERÚ

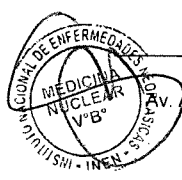
Sector
SaludInstituto Nacional de
Enfermedades NeoplásicasDOCUMENTO TÉCNICO
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO
Autor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Código: DT.DNCC.INEN.014

Implementación: 2020

Versión: V.01

- from: doi: 10.1016/s0140-6736(95)90463-8
144. Overgaard J, von der Maase H, Overgaard M. A randomized study comparing two high-dose per fraction radiation schedules in recurrent or metastatic malignant melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1985 Oct; 11(10): 1837-9. Available from: 10.1016/0360-3016(85)90042-2
 145. Sause WT, Cooper JS, Rush S, et al. Fraction size in external beam radiation therapy in the treatment of melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991 Mar; 20(3): 429-32. Available from: doi: 10.1016/0360-3016(91)90053-7
 146. Huguenin PU, Kieser S, Glanzmann C, et al. Radiotherapy for metastatic carcinomas of the kidney or melanomas: an analysis using palliative end points. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998 May 1;41(2):401-5. Available from: doi: 10.1016/s0360-3016(98)00021-2
 147. Shaw E, Scott C, Souhami L, et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 May 1;47(2):291-8. Available from: doi: 10.1016/s0360-3016(99)00507-6
 148. Minniti G, D'Angelillo RM, Scaringi C, et al. Fractionated stereotactic radiosurgery for patients with brain metastases. *J Neurooncol.* 2014 Apr; 117(2): 295-301. Available from: doi: 10.1007/s11060-014-1388-3.
 149. Rajakesari S, Arvold ND, Jimenez RB, et al. Local control after fractionated stereotactic radiation therapy for brain metastases. *J Neurooncol.* 2014 Nov;120(2):339-46. Available from: doi: 10.1007/s11060-014-1556-5
 150. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Aug; 18(8): 1049-1060. Available from: doi: 10.1016/S1470-2045(17)30441-2
 151. Olivier KR, Schild SE, Morris CG, et al. A higher radiotherapy dose is associated with more durable palliation and longer survival in patients with metastatic melanoma. *Cancer.* 2007 Oct 15; 110(8): 1791-5. Available from: doi: 10.1002/cncr.22988
 152. Gerszten PC, Burton SA, Quinn AE, et al. Radiosurgery for the treatment of spinal melanoma metastases. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2005; 83(5-6): 213-21. Available from: doi: 10.1159/000091952
 153. Stinauer MA, Kavanagh BD, Schefter TE, et al. Stereotactic body radiation therapy for melanoma and renal cell carcinoma: impact of single fraction equivalent dose on local control. *Radiat Oncol.* 2011 Apr 8; 6: 34. Available from: doi: 10.1186/1748-717X-6-34
 154. Sahgal A, Roberge D, Schellenberg D, et al. The Canadian Association of Radiation Oncology scope of practice guidelines for lung, liver and spine stereotactic body radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2012 Nov; 24(9): 629-39. Available from: doi: 10.1016/j.clon.2012.04.006
 155. Wang XS, Rhines LD, Shiu AS, et al. Stereotactic body radiation therapy for management of spinal metastases in patients without spinal cord compression: a phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Apr; 13(4): 395-402. Available from: doi: 10.1016/S1470-2045(11)70384-9
 156. Seung SK, Curti BD, Crittenden M, et al. Phase 1 study of stereotactic body radiotherapy and interleukin-2--tumor and immunological responses. *Sci Transl Med.* 2012 Jun 6; 4(137): 137ra74. Available from: doi: 10.1126/scitranslmed.3003649
 157. Singh D, Chen Y, Hare MZ, et al. Local control rates with five-fraction stereotactic body radiotherapy for oligometastatic cancer to the lung. *J Thorac Dis.* 2014 Apr; 6(4): 369-74. Available from: doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.12.0
 158. Kroeze SG, Fritz C, Hoyer M, et al. Toxicity of concurrent stereotactic radiotherapy and targeted therapy or immunotherapy: A systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2017 Feb; 53: 25-37. Available from: doi: 10.1016/j.ctrv.2016.11.01
 159. Bang A, Wilhite TJ, Pike LRG, et al. Multicenter Evaluation of the Tolerability of Combined Treatment With PD-1 and CTLA-4 Immune Checkpoint Inhibitors and Palliative Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017 Jun 1; 98(2): 344-351. Available from: doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.02.003
 160. Barker CA, Postow MA, Khan SA, et al. Concurrent radiotherapy and ipilimumab immunotherapy for patients with melanoma. *Cancer Immunol Res.* 2013 Aug; 1(2): 92-8.



DOCUMENTO TÉCNICO
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

Código: DT.DNCC.INEN.014

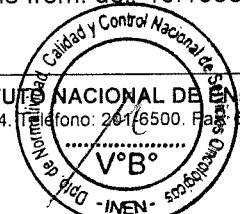
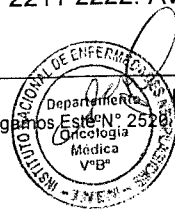
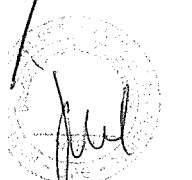
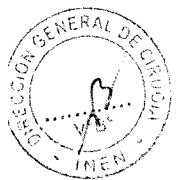
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020

Versión: V.01

Available from: doi: 10.1158/2326-6066.CIR-13-0082

161. Anker CJ, Ribas A, Grossmann AH, et al. Severe liver and skin toxicity after radiation and vemurafenib in metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2013 Jun 10; 31(17): e283-7. Available from: doi: 10.1200/JCO.2012.44.7755
162. Peuvrel L, Ruellan AL, Thillays F, et al. Severe radiotherapy-induced extracutaneous toxicity under vemurafenib. *Eur J Dermatol* 2013; 23: 879-881
163. Anker CJ, Kennet F, et al. Avoiding Severe Toxicity From Combined BRAF Inhibitor and Radiation Treatment: Consensus Guidelines from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016 Jun 1; 95(2): 632-646. Available from: doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.01.038
164. Ahmed KA, Stallworth DG, Kim Y, et al. Clinical outcomes of melanoma brain metastases treated with stereotactic radiation and anti-PD-1 therapy. *Ann Oncol*. 2016 Mar; 27(3): 434-41. Available from: doi: 10.1093/annonc/mdv622
165. Hiniker SM, Reddy SA, Maecker HT, et al. A Prospective Clinical Trial Combining Radiation Therapy with Systemic Immunotherapy in Metastatic Melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016 Nov 1; 96(3): 578-88. Available from: doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.07.00
166. Williams NL, Wuthrick EJ, Kim H, et al. Phase 1 Study of Ipilimumab Combined With Whole Brain Radiation Therapy or Radiosurgery for Melanoma Patients With Brain Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 Sep 1; 99(1): 22-30. Available from: doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.05.028
167. Romano E, Scordo M, Dusza SW, et al. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. *J Clin Oncol*. 2010 Jun 20; 28(18):3042-7. Available from: doi: 10.1200/JCO.2009.26.2063
168. Margolin K1, Ernstoff MS, Hamid O, et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012 May; 13(5):459-65. Available from: doi: 10.1016/S1470-2045(12)70090-6
169. Pehamberger H, Soyer HP, Steiner A, et al. Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 1998 Apr; 16(4): 1425-9. Available from: doi: 10.1200/JCO.1998.16.4.1425
170. 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 Jan; 14(1): 7-1. Available from: doi: 10.1200/JCO.1996.14.1.7
171. Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J, et al. A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clin Cancer Res*. 2004 Mar 1; 10(5): 1670-7. Available from: doi: 10.1158/1078-0432.ccr-1103-3
172. Eggermont AM, Suci S, Santinami M, et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet*. 2008 Jul 12; 372(9633): 117-26. Available from: doi: 10.1016/S0140-6736(08)61033-8
173. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. Available from: doi: 10.1200/JCO.2000.18.12.2444
174. Eggermont AM, Suci S, Testori A, et al. Long-term results of the randomized phase III trial EORTC 18991 of adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation in resected stage III melanoma. *J Clin Oncol*. 2012 Nov 1; 30(31): 3810-8. Available from: doi: 10.1200/JCO.2011.41.3799
175. Ives NJ, Suci S, Eggermont AM, et al. Adjuvant interferon-α for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2017 Sep; 82:171-183. Available from: doi: 10.1016/j.ejca.2017.06.006
176. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. MSLT-II trial. *N Engl J Med*. 2017 Jun 8; 376(23): 2211-2222. Available from: doi: 10.1056/NEJMoa1613210





PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas

DOCUMENTO TÉCNICO

TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

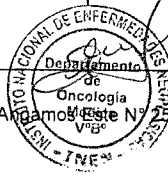
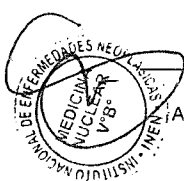
Código: DT.DNCC.INEN.014

Elaborador: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020

Versión: V.01

177. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015 May; 16(5): 522-30. Available from: doi: 10.1016/S1470-2045(15)70122-1
178. YERVOY® (ipilimumab) injection, for intravenous use. 2018. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125377s096lbl.pdf
179. Eggermont A, Blank Ch, Mandalà M, et al. EORTC 1325-MG/Keynote 054: Pembrolizumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma: New recurrence-free survival results from the EORTC 1325-MG/Keynote 054 double-blinded phase III trial at three-year median follow-up. Available from: doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.10000
180. Maio M, Lewis K, Demidov L, et al. Adjuvant vemurafenib in resected, BRAFV600 mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Apr; 19(4): 510-520. Available from: doi: 10.1016/S1470-2045(18)30106-2
181. Hauschild A, Dummer R, Santinami M, et al. Long-term benefit of adjuvant dabrafenib + trametinib (D+T) in patients (pts) with resected stage III BRAF V600-mutant melanoma: Five-year analysis of COMBI-AD. *Journal of Clinical Oncology* 38, no. 15_suppl (May 20, 2020) 10001-10001. Published online May 25, 2020. Available from: doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.10001
182. Chesney J, Puzanov I, Collichio F, et al. Randomized, Open-Label Phase II Study Evaluating the Efficacy and Safety of Talimogene Laherparepvec in Combination With Ipilimumab Versus Ipilimumab Alone in Patients With Advanced, Unresectable Melanoma. *J Clin Oncol.* 2018 Jun 10; 36(17): 1658-1667. Available from: doi: 10.1200/JCO.2017.73.7379
183. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010 Aug 19; 363(8): 711-23. Available from: doi: 10.1056/NEJMoa1003466
184. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2011 Jun 30; 364(26): 2517-26. Available from: doi: 10.1056/NEJMoa1104621
185. Ascierto PA, Del Vecchio M, Robert C, et al. Ipilimumab 10 mg/kg versus ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 May; 18(5): 611-622. Available from: doi: 10.1016/S1470-2045(17)30231-0
186. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Aug; 16(8): 908-18. Available from: doi: 10.1016/S1470-2045(15)00083-2
187. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. KEYNOTE-006 trial. *N Engl J Med.* 2015 Jun 25; 372(26): 2521-32. Available from: doi: 10.1056/NEJMoa1503093
188. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. CheckMate 066 trial. *N Engl J Med.* 2015 Jan 22; 372(4): 320-30. Available from: doi: 10.1056/NEJMoa1412082
189. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2019; 381:1535-1546. Available from: 10.1056/NEJMoa1910836
190. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 2011 Jun 30; 364(26): 2507-16. Available from: doi: 10.1056/NEJMoa1103782
191. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2012 Jul 28; 380(9839): 358-65. Available from: doi: 10.1016/S0140-6736(12)60868-X
192. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este N° 2520, Lima 234. Teléfono: 201-6550 Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

Pág. N° 110

DOCUMENTO TÉCNICO
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

Código: DT.DNCC.INEN.014

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020

Versión: V.01

randomised controlled trial. Lancet. 2015 Aug 1; 386(9992): 444-51. Available from: doi: 10.1016/S0140-6736(15)60898-4

193. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018 Oct; 19(10): 1315-1327. Available from: doi: 10.1016/S1470-2045(18)30497-2

194. Robert C, Grob J, Stroyakovskiy D, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. N Engl J Med 2019; 381: 626-636. Available from: doi: 10.1056/NEJMoa1904059

195. Practice Update Editorial Team. SMR 2019: After 5 Years, Cobimetinib + Vemurafenib Continues to Provide Long-Term Clinical Benefit in BRAF V600-Mutated Metastatic Melanoma. Available from: <https://www.practiceupdate.com/content/smrnbsp2019-after-5-years-cobimetinib-vemurafenib-continues-to-provide-long-term-clinical-benefit-in-braf-v600-mutated-metastatic-melanoma/93399>

196. Lee SJ, Kim TM, Kim YJ, et al. Phase II Trial of Nilotinib in Patients With Metastatic Malignant Melanoma Harboring KIT Gene Aberration: A Multicenter Trial of Korean Cancer Study Group (UN10-06). Oncologist. 2015 Nov; 20(11): 1312-9. Available from: doi: 10.1634/theoncologist.2015-0161

197. Guo J, Carvajal RD, Dummer R, et al. Efficacy and safety of nilotinib in patients with KIT-mutated metastatic or inoperable melanoma: final results from the global, single-arm, phase II TEAM trial. Ann Oncol. 2017 Jun 1; 28(6): 1380-1387. Available from: doi: 10.1093/annonc/mdx079

198. Long GV, Atkinson V, Lo S, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. Lancet Oncol. 2018 May; 19(5): 672-681. Available from: doi: 10.1016/S1470-2045(18)30139-6.

199. Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. N Engl J Med. 2018 Aug 23; 379(8): 722-730. Available from: doi: 10.1056/NEJMoa1805453

200. Long GV, Trefzer U, Davies MA, et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2012 Nov; 13(11): 1087-95. Available from: doi: 10.1016/S1470-2045(12)70431-X

201. McArthur GA, Maio M, Arance A, et al. Vemurafenib in metastatic melanoma patients with brain metastases: an open-label, single-arm, phase 2, multicentre study. Ann Oncol. 2017 Mar 1; 28(3): 634-641. Available from: doi: 10.1093/annonc/mdw641

202. Davies MA, Saiag P, Robert C, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017 Jul; 18(7): 863-873. Available from: doi: 10.1016/S1470-2045(17)30429-1

203. Shoushtari AN, Munhoz RR, Kuk D, et al. The Efficacy of Anti-PD-1 Agents in Acral and Mucosal Melanoma. Cancer, 122(21), 3354-3362. Available from: doi:10.1002/cncr.30259

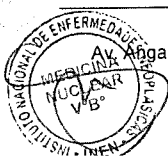
204. Namikawa K, Yamazaki N. Targeted Therapy and Immunotherapy for Melanoma in Japan. Curr Treat Options Oncol. 2019; 20(1): 7. Available from: doi: 10.1007/s11864-019-0607-8

205. Coras N. Melanoma maligno cutáneo y mucoso en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins: un estudio clínico, histopatológico durante el periodo enero 2002 a diciembre 2011. Lima: UNMSM, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2012. Available from: <http://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/cybertesis/11417>

206. Chi Z, Li S, Sheng X, et al. Clinical presentation, histology, and prognoses of malignant melanoma in ethnic Chinese: a study of 522 consecutive cases. BMC Cancer, 2011; vol. 11, no. 1, p. 85.

207. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. NEJM, 2005; vol. 353, no. 20, pp. 2135-2147, 2005.

208. Furney S, Turajlic S, Stamp G, et al. Genome sequencing of mucosal melanomas reveals that they are driven by distinct mechanisms from cutaneous melanoma. Journal of





PERÚ

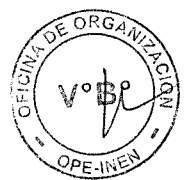
Sector
SaludInstituto Nacional de
Enfermedades NeoplásicasDOCUMENTO TÉCNICO
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL MELANOMA MALIGNO

Código: DT.DNCC.INEN.014

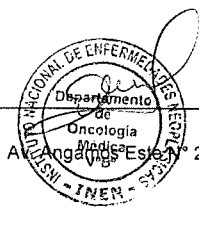
Elaborador: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación: 2020

Versión: V.01



- Pathology, 2013; vol. 230, no. 3, pp. 261–269
209. Furney S, Turajlic S, Stamp G, et al. Mutational burden of acral melanoma revealed by whole-genome sequencing and comparative analysis. *Pigment Cell & Melanoma Research*, 2014; vol. 27, no. 5, pp. 835–838
 210. Tang B, Yan X, Sheng X, et al. Safety and clinical activity with an anti-PD-1 antibody JS001 in advanced melanoma or urologic cancer patients, *Journal of Hematology & Oncology*, 2019; vol. 12, no. 1, p. 7.
 211. Guo J, Sheng X, Si L, et al. A phase Ib study of JS001, a humanized IgG4 mAb against programmed death-1 (PD-1) combination with axitinib in patients with metastatic mucosal melanoma, *Journal of Clinical Oncology*. ASCO poster, 2018; vol. 36, no. 15, p. 9528.
 212. Chi Z, Tang B, Sheng X, et al. A phase II study of JS001, a humanized PD-1 mAb, in patients with advanced melanoma in China, *Journal of Clinical Oncology*. ASCO poster, 2018; vol. 36, no. 15, p. 9539.
 213. Zhao L, Yang Y, Ma B, et al. Factors Influencing the Efficacy of Anti-PD-1 Therapy in Chinese Patients with Advanced Melanoma. *Journal of Oncology Volume 2019*, Article ID 6454989, 8 pages. Available from: doi.org/10.1155/2019/6454989
 214. Sullivan R, Atkins M, Kirkwood J, et al. An update on the Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on tumor immunotherapy for the treatment of cutaneous melanoma: version 2.0. *Journal for Immunotherapy of Cancer* (2018) 6: 44. Available from: 10.1186/s40425-018-0362-6
 215. Helgadottir H, Höiom V. The genetics of uveal melanoma: current insights. *Appl Clin Genet*. 2016; 9: 147–155. Available from: doi: 10.2147/TACG.S69210
 216. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uveal Melanoma. Version 1.2019 – June 14, 2019. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uveal.pdf
 217. Ferrone CR, Ben Porat L, Panageas KS, et al. Clinicopathological features of and risk factors for multiple primary melanomas. *JAMA*. 2005 Oct 5; 294(13): 1647-54. Available from: doi: 10.1001/jama.294.13.1647
 218. Caini S, Boniol M, Botteri E, et al. The risk of developing a second primary cancer in melanoma patients: a comprehensive review of the literature and meta-analysis. *J Dermatol Sci*. 2014 Jul; 75(1): 3-9. Available from: doi: 10.1016/j.jdermsci.2014.02.007
 219. Dembeck L. CheckMate 204: New First-Line Therapy for Asymptomatic Melanoma Brain Metastases? *ASCO Melanoma, Skin Cancer*. June 10, 2019. Available from: https://www.cancernetwork.com/asco-melanoma/checkmate-204-new-first-line-therapy-asymptomatic-melanoma-brain-metastases
 220. Long GV, Atkinson V, Lo S, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *ABC trial*. *Lancet Oncol*. 2018 May; 19(5): 672-681. Available from: doi: 10.1016/S1470-2045(18)30139-6
 221. Long GV, Atkinson V, Lo S, et al. Long-term outcomes from the randomized Ph 2 study of nivolumab (nivo) or nivo+ipilimumab (ipi) in patients (pts) with melanoma brain metastases (mets): Anti-PD1 Brain Collaboration (ABC). *Annals of Oncology* (2019) 30 (suppl_5): v533-v563. Available from: https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-2019-congress/Long-term-Outcomes-from-the-Randomized-Ph-2-Study-of-Nivolumab-nivo-or-Nivo-Ipilimumab-ipi-in-Patients-pts-with-Melanoma-Brain-Metastases-mets-Anti-PD1-Brain-Collaboration-ABC



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEoplásicas

Av. Angamos Este 2520, Lima 34. Teléfono: 201-6600. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

Pág. N° 112

