
ICO-ICS

PRAXIS

para el tratamiento médico-quirúrgico y con irradiación de los tumores cutáneos

Actualización junio de 2025

Actualización: junio de 2025

Revisión interna: junio de 2025

Revisión externa: julio de 2025

ISBN: 978-84-128170-5-8

Creative Commons:



Se recomienda referenciar esta guía de la siguiente manera:

Grupo de trabajo ICO-ICSPraxis para el tratamiento médico-quirúrgico y con irradiación de los tumores cutáneos. Barcelona 2025. Institut Català d'Oncologia. ([enlace](#)).

Profesionales a los que va dirigida la guía

Profesionales de la red oncológica catalana, oncólogos médicos, oncólogos radioterápicos, dermatólogos y farmacéuticos.

Previsión sobre la actualización de la guía

Se prevé revisar y actualizar las recomendaciones establecidas en esta guía, según los criterios empleados en el momento de su elaboración, cada tres años o cuando se disponga de nueva evidencia que implique un cambio en la práctica clínica diaria.

ICO-ICSPraxis para el tratamiento médico-quirúrgico y con irradiación de los tumores cutáneos.

Justificación y objetivos

Actualmente, se están produciendo cambios importantes en el ámbito del tratamiento oncológico con la introducción de nuevos fármacos y nuevas dianas terapéuticas. Por esta razón, resulta necesario asegurar la utilización óptima de los recursos disponibles, en base a la mejor evidencia posible. El principal reto en este contexto consiste en la evaluación de estas nuevas estrategias terapéuticas y tecnológicas con criterios de eficiencia, junto con un esfuerzo continuo de evaluación de los resultados.

En este escenario, resulta clave alcanzar un liderazgo clínico sólido mediante un modelo basado en el consenso profesional y en la capacidad de colaboración entre diferentes centros. Las guías de práctica clínica (GPC) constituyen un instrumento fundamental para ofrecer una atención basada en la evidencia clínica, que contribuya a mantener la equidad terapéutica entre los pacientes. Por tanto, el desarrollo, la implantación y la evaluación de resultados de las GPC se consideran herramientas idóneas para una atención fundamentada en la evidencia.

Además, las GPC constituyen una herramienta esencial para favorecer el diálogo terapéutico con el paciente, permitiendo una toma de decisiones compartida. En este ámbito, dichas guías se denominarán ICO-ICSPraxis.

Los principales objetivos de la ICO-ICSPraxis son los siguientes:

- Desarrollar y difundir esta ICO-ICSPraxis para homogeneizar el tratamiento de los tumores cutáneos más prevalentes.
- Disminuir la variabilidad terapéutica entre los pacientes tratados en los distintos centros participantes.
- Implementar y evaluar los resultados de la terapéutica en pacientes con tumores cutáneos tratados de acuerdo con las recomendaciones de esta guía.

Identificación de la población de estudio

Pacientes adultos diagnosticados de tumores cutáneos.

Equipo de Desarrollo de la guía

Autores

Mónica Argués Pinel. Oncóloga Radioterápica. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitari Sant Joan de Reus.

Aram Boada García. Dermatólogo. Servicio de Dermatología. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona.

Marta Bonet Beltrán. Oncóloga Radioterápica. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

Cristina Bugés Sánchez. Oncóloga Médica. Servicio de Oncología Médica. ICO-Badalona.

David Conde Estévez. Farmacéutico Especialista. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital del Mar. Barcelona.

Cristina Fernández López. Farmacéutica Especialista. Servicio de Farmacia Hospitalaria. ICO-L'Hospitalet.

Luis Antonio Fernández Morales. Oncólogo Médico. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari Parc Taulí. Sabadell.

Xènia Fernández Sala. Farmacéutica Especialista. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital del Mar. Barcelona.

Carla Ferrández Pulido. Dermatóloga. Servicio de Dermatología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Marta Gilabert Sotoca. Farmacéutica Especialista. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

Ane Jaka Moreno. Dermatóloga. Servicio de Dermatología. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona.

Marc Juárez Lozano. Oncólogo Radioterápico. Servicio de Oncología Radioterápica. ICO-L'Hospitalet.

Margarita Majem Tarruella. Oncóloga Médica. Servicio de Oncología Médica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

José Luis Manzano Mozo. Oncólogo Médico. Servicio de Oncología Médica. ICO-Badalona.

Anabel Mañes García. Oncóloga Radioterápica. Servicio de Oncología Radioterápica. ICO-Badalona.

Joaquim Marcoval Casaus. Dermatólogo. Servicio de Dermatología. Hospital Universitari de Bellvitge. Hospitalet de Llobregat.

Jordi Marruecos Querol. Oncólogo Radioterápico. Servicio de Oncología Radioterápica. ICO-Girona.

Rosa María Martí Laborda. Dermatóloga. Servicio de Dermatología. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

Juan Jesús Martín Liberal. Oncólogo Médico. Servicio de Oncología Médica. ICO-L'Hospitalet.

Francisca Martínez Madueño. Oncóloga Médica. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari Sant Joan de Reus.

Carlos Molina Casabán. Farmacéutico Especialista. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitari Sant Joan de Reus.

Estela Moreno Martínez. Farmacéutica Especialista. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Marta Munné García. Farmacéutica Especialista. Servicio de Farmacia Hospitalaria. ICO-Badalona.

Eva Muñoz Counello. Oncóloga Médica. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Begoña Navalpotro Yagüe. Oncóloga Radioterápica. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Lina María Nitola-Mendoza. Medicina Familiar y Comunitaria, Máster y Fellowship en Cuidados Paliativos. Servicio de Curas Paliativas. ICO-Badalona.

Maite Antonio Rebollo. Servicio de Oncogeriatría. ICO-L'Hospitalet.

Susana Redondo Capafons. Farmacéutica Especialista. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Corporació Sanitaria Parc Taulí. Sabadell.

Alberto Rodrigo Cáceres. Oncólogo Médico. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

Jordi Rubió Casadevall. Oncólogo Médico. Servicio de Oncología Médica. ICO-Girona.

Núria Sabaté Frías. Farmacéutica Especialista. Servicio de Farmacia Hospitalaria. ICO-Girona.

Pablo Sánchez Sancho. Farmacéutico Especialista. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

Joana Vidal Barrull. Oncóloga Médica. Servicio de Oncología Médica. Hospital del Mar. Barcelona.

Coordinación

Olalla Montero Pérez. Coordinadora del proyecto ICO-ICSPraxis. Farmacéutica Especialista. Servicio de Farmacia Hospitalaria ICO.

José Luis Manzano Mozo. Oncólogo Médico. Servicio de Oncología Médica. ICO-Badalona.

Soporte Editorial

Marta Fontanet Bassas. Soporte Técnico y de gestión. Servicio de Farmacia ICO.

Colaboradores

Grupo de Diagnóstico por la Imagen

José Alberto Hidalgo Pérez. Radiólogo. Servicio de Radiología. Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. IDI Girona. **Sergi Juanpere Martí.** Radiólogo. Servicio de Radiología. Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. IDI Girona. **Paula Cecilia Notta González.** Especialista en Medicina Nuclear. Servicio de Medicina Nuclear. IDI Metropolitana Sud.

Red de Atención Farmacéutica.

Miembros

Hospital de Palamós: Marta Mullera, Silvia Armengol, Núria Bosacoma. **Hospital de Figueras:** Virginia Gol y Ferran Bosacoma. **Corporación Blanes-Calella:** Julia García, P Pena y Eva Martínez. **IAS:** Dolores Malla y Rosa Sacrest. **ICO-Girona:** Jordi Rubió, David Gallardo, María López, Nuri Quer, Gemma Viñas. **Hospital de Olot:** Irina Aguilar y Pilar Alemany. **Hospital Municipal de Badalona:** Nieves Muro y Begoña Pascua. **Hospital Esperit Sant:** E. Fernández y Miriam Maroto. **Hospital de Mataró:** M. Plensa, Laia Pérez y Laura Puntí. **ICO-Badalona:** Javier Grau, Marta Munné, Juan Manuel Sancho y Elisabeth Mompradé. **Hospital Garraf y Hospital Vilafranca:** M. Castany, Antoni Asensio, Yolanda Calafell, Gloria Alba y Marcel·la Camps. **Hospital de Igualada:** Silvia Mendiola y Fermí Capdevila. **CSI:** Ferran Losa y Berta Gracia. **ICO DiR:** Maica Galán, Sandra Fontanals, Mercedes Martínez Villacampa y Elena Cabezudo. **Hospital de Martorell:** Mónica Estelrich, Eva Sánchez y Marta Martí. **Hospital Universitari Joan XXIII:** María Vuelta, Laura Canadell y Josep Sarrà. **Hospital de Tortosa:** Esther Julian. **Hospital Pius de Valls:** Josep Torrent. **Hospital Sant Pau i Santa Tecla:** Laia Martínez y Adrià Riera. **Hospital del Vendrell:** Cristina Gómez. **Plan Director de Oncología:** Josep Alfons Espinàs. **CatSalut:** Míriam Vidal, Jordi Peláez, Ariadna Pérez, Josep Llop, Mònica Palacios y Miquel Cotaina. **ICO Corporativo:** Agustí Albalat, Cristina Ibáñez, Javier Martínez, Olalla Montero, Montse Rey y Francesc Soler.

Revisores externos

Sebastian Podlipnik. Dermatólogo. Servicio de Dermatología. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona.

Iván Márquez Rodas. Oncólogo Médico. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Vanessa Jerviz Guía. Oncóloga Radioterápica. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

Responsables del área de evidencia

Francesc Soler Rotllant. Dirección del Servicio de Farmacia. Institut Català d'Oncologia.

Ricard Mesía Nin. Dirección Servicio de Oncología Médica. Institut Català d'Oncologia.

Josep Tabernero Caturla. Dirección del Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari Vall d'Hebron y Vall d'Hebron Institut d'Oncologia (VHIO). Barcelona.

Responsable de Dirección

Joan María Brunet Vidal. Director General. Institut Català d'Oncologia.

Maica Galán Guzmán. Directora Clínica. Red ICO-L'Hospitalet, Tarragona y Terres de l'Ebre. Institut Català d'Oncologia.

Xavier Grau Cat. Director Clínico. Red de Badalona. Institut Català d'Oncologia.

Jordi Rubió Casadevall. Director Clínico. Red de Girona. Institut Català d'Oncologia.

Conflicto de intereses

Los autores han realizado una declaración de conflicto de intereses.

No ha habido ninguna financiación externa y las entidades financieras del ICO-ICS no han influido en las recomendaciones emitidas en esta guía.

Revisión de la literatura: fuentes consultadas

Fuentes para localizar otras GPC

National Guideline Clearinghouse	Enlace a National Guideline Clearinghouse
Guíasalud	Enlace a Guíasalud
Guidelines International Network (GIN)	Enlace a Guidelines International Network
GPC del NICE	Enlace a GPC del NICE
The Scottish Intercollegiate Guidelines (SIGN)	Enlace a The Scottish Intercollegiate Guidelines
Tripdatabase	Enlace a Tripdatabase
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Enlace a National Comprehensive Cancer Network
Cancer Care Ontario	Enlace a Cancer Care Ontario
ESMO	Enlace a la ESMO
ASCO	Enlace a la ASCO
Agency for Health Research and Quality (AHRQ)	Enlace a la Agency for Health Research and Quality

Bases de datos

- Cochrane Library: <http://www.cochrane.org/>
- PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

Metodología de revisión sistemática de la evidencia científica y gradación de la evidencia

Las distintas preguntas clínicas relacionadas con la patología se distribuyen entre los autores.

Por lo general, los fundamentos de las recomendaciones se clasifican utilizando dos escalas complementarias: el nivel de evidencia y el grado de la recomendación.

Niveles de evidencia según la ESMO¹

Nivel	Tipo de evidencia
I	Evidencia como mínimo de un ensayo clínico de calidad metodológica, aleatorizado, controlado, con poco potencial de sesgo o metaanálisis de ensayos clínicos bien diseñados sin heterogeneidad.
II	Ensayos clínicos aleatorizados pequeños o grandes, pero de poca calidad metodológica (potencialmente sesgados) o metaanálisis de este tipo de ensayos o ensayos con heterogeneidad.
III	Estudios prospectivos de cohortes.
IV	Estudios retrospectivos de cohortes o estudios de casos control.
V	Estudios sin grupo de control, informes de casos y opiniones de expertos.

Grados de recomendación según la ESMO

Grado	Origen de la evidencia
A	Nivel de evidencia alto por eficacia con un beneficio clínico sustancial. Altamente recomendable.
B	Nivel de evidencia alto o moderado por eficacia, pero con un beneficio clínico limitado. Generalmente recomendado.
C	Evidencia insuficiente en cuanto a la eficacia o el beneficio, no compensa los riesgos o las desventajas (acontecimientos adversos y costes). Opcional.
D	Nivel de evidencia moderado (o evidencia no consistente) por carencia de eficacia o resultado final adverso. Generalmente no recomendado.
E	Nivel de evidencia alto (o evidencia consistente) por carencia de eficacia o resultado final adverso. No se debe recomendar.

Listado de abreviaturas

AA	Acontecimiento adverso
AAD	<i>American Academy of Dermatology</i>
AAG	Acontecimiento adverso grave
AEDV	Academia Española de Dermatología y Venereología
AHRQ	<i>Agency for Health Research and Quality</i>
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
BSGC	Biopsia selectiva del ganglio centinela
CBC	Carcinoma basocelular
CBCm	Carcinoma basocelular metastásico
CCM	Carcinoma de células de Merkel
CE	Carcinoma escamoso
CEC	Carcinoma escamoso cutáneo
CMM	Cirugía micrográfica de Mohs
cN0	Afectación ganglionar clínica
DFSP	Dermatofibrosarcoma protuberans
DGC	Disección ganglionar completa
DR	Duración de la respuesta
EEC	Extensión extracapsular
EGFR	Receptor del factor de crecimiento epidérmico
EMA	Agencia Europea del Medicamento
FEC-GM	Factor estimulador de colonias granulocíticas y macrófagos
GC	Ganglio centinela
GIN	<i>Guidelines International Network</i>
GPC	Guía de práctica clínica
iHH	Inhibidores de la vía Hedgehog
IDI	Instituto Diagnóstico por la Imagen
IFN- α	Interferón-alfa
IL-2	Interleucina-2
INMC	Consorcio internacional en melanoma neoadyuvante
LA	Localmente avanzado
LDH	Lactato deshidrogenasa
LDN	Linfadenectomía linfática de disección nodal
MCPyV	Poliomavirus de células de Merkel
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NRp	No respuesta patológica
PCA	Porcentaje de cambio anual
PD-1	Receptor 1 de muerte celular programada
PD-L1	Ligando 1 de muerte celular programada
PET-TC	Tomografía computarizada con tomografía por emisión de positrones
pN1	Afectación ganglionar patológica
QTRT	Quimiorradioterapia

Listado de abreviaturas

RCE-HF	Radiocirugía estereotáctica hipofraccionada
RCE	Radiocirugía estereotáctica
RCp	Respuesta patológica completa
RCp	Respuesta completa patológica
RMp	Respuesta mayor patológica
RPp	Respuesta parcial patológica
RT	Radioterapia
RTA	Radioterapia adyuvante
RTHC	Radioterapia holocranial
SBRT	Radioterapia estereotáctica extracranal
SEAP	Sociedad Española de Anatomía Patológica
SEM	Supervivencia específica por melanoma
SG	Supervivencia global
SIGN	<i>The Scottish Intercollegiate Guidelines</i>
SLA	Supervivencia libre de acontecimientos
SLE	Supervivencia libre de enfermedad
SLMD	Supervivencia libre de metástasis a distancia
SLP	Supervivencia libre de progresión
SLR	Supervivencia libre de recaída
SNC	Sistema nervioso central
SNS	Sistema Nacional de Salud
TCE	Tasa de control de la enfermedad
TFD	Terapia fotodinámica
TIL	Linfocito infiltrante de tumor
TNF	Factor de necrosis tumoral
TNM	Sistema de estadificación tumor, ganglio linfático, metástasis
TRG	Tasa de respuesta global
TRO	Tasa de respuesta objetiva
T-VEC	Talimogén laherparepvec
UV	Ultravioleta
VGI	Valoración Geriátrica Integral

Índice

A. Introducción	13
A.1 Descripción de la entidad clínica objeto de la GPC	13
A.2 Identificación de la población objeto de estudio.....	13
A.3 Epidemiología del cáncer de piel	13
B. Melanoma.....	15
B.1 Conceptos generales.....	15
B.2 Enfermedad localizada	16
B.2.1 Tratamiento local	16
B.2.2 Tratamiento adyuvante.....	22
B.2.3 Tratamiento neoadyuvante.....	27
B.3 Enfermedad metastásica o localmente avanzada irresecable.....	39
B.3.1 Tratamiento farmacológico	39
B.3.2 Enfermedad oligometastásica	56
B.3.3 Enfermedad locorregional irresecable	59
B.3.4 Melanoma con afectación cerebral	61
B.3.5 Melanoma uveal	67
C. Carcinoma de células de Merkel.....	73
C.1 Conceptos generales.....	73
C.2 Enfermedad localizada (estadios clínicos I/II)	74
C.2.1 Cirugía del tumor primario	74
C.2.2 Radioterapia.....	75
C.2.3 Radioterapia adyuvante	75
C.3 Enfermedad locorregional (estadio III)	77
C.3.1 Cirugía de la enfermedad regional	77
C.4 Tratamiento sistémico adyuvante.....	85
C.5 Enfermedad avanzada o localmente avanzada irresecable.....	86
C.5.1 Tratamiento farmacológico	86
C.5.2 Radioterapia de la enfermedad irresecable	94
D. Carcinoma de células escamosas	96
D.1 Conceptos generales.....	96
D.2 Enfermedad localizada	98
D.2.1 Tratamiento local	98
D.2.2 Tratamiento adyuvante.....	102
D.3 Enfermedad avanzada o localmente avanzada irresecable.....	105
D.3.1 Tratamiento con quimioterapia paliativa y terapia dirigida	105
D.3.2 Tratamiento con inmunoterapia.....	107
D.3.3 Tratamiento con radioterapia	107

E. Carcinoma basocelular	115
E.1 Conceptos generales.....	115
E.2 Enfermedad localizada	118
E.2.1 Tratamiento tópico y terapias destructivas.....	118
E.2.2 Tratamiento quirúrgico	119
E.2.3 Tratamiento con radioterapia	119
E.3 Enfermedad avanzada y metastásica.....	121
E.3.1 Tratamiento quirúrgico	121
E.3.2 Tratamiento médico	121
E.3.3 Tratamiento con radioterapia	124
F. Dermatofibrosarcoma protuberans	131
F.1 Enfermedad localizada	131
F.2 Enfermedad metastásica o localmente avanzada o recurrente e irreesecable	132
H. Valoración oncogeriátrica	133
I. Cuidados paliativos	134
I.1 Derivación a Cuidados Paliativos	134
I.2 Control sintomático.....	135
Anexo I. Datos imprescindibles en la biopsia de melanoma primario.....	137
Anexo II. Estadificación del melanoma cutáneo	140
Anexo III. Estadificación clínica y patológica del melanoma cutáneo	143
Anexo IV. Estadificación del carcinoma escamoso	144
Anexo V. Escalas más utilizadas en la valoración geriátrica.	146
Anexo VI. Propuesta de circuito de valoración geriátrica	147
Anexo VII. Herramientas de cribado	147
Anexo VIII. Técnicas de radioterapia en CEC y CBC	150
Anexo IX. Seguimiento	151
Anexo X. Esquemas de tratamiento	152
Anexo XI. Propuesta de indicadores para evaluar el seguimiento de los resultados.....	153
Bibliografía	154

A. Introducción

A.1 Descripción de la entidad clínica objeto de la GPC

El denominado cáncer de piel engloba un grupo de tumores malignos localizados en la piel y derivados de distintos linajes celulares que la componen. Esta ICO-ICSPraxis se centra en el tratamiento de los cánceres cutáneos de mayor incidencia y relevancia clínica: melanoma, carcinoma basocelular (CBC), carcinoma escamoso (CE), carcinoma de células de Merkel (CCM) y dermatofibrosarcoma protuberans.

Se excluyen de este documento los linfomas cutáneos primarios, algunos sarcomas cutáneos como el angiosarcoma, o aquellos con expresión más sistémica como el sarcoma de Kaposi, así como otros tumores muy infrecuentes como los derivados de anexos cutáneos o glándulas sudoríparas.

A.2 Identificación de la población objeto de estudio

Pacientes adultos diagnosticados de cáncer de piel con histología de CE, CBC, CCM, melanoma o dermatofibrosarcoma protuberans.

A.3 Epidemiología del cáncer de piel

La epidemiología del cáncer de piel, tanto melanoma como no melanoma, varía entre países, en función de la exposición solar y del fototipo de la población. Los datos epidemiológicos globales pueden consultarse en GLOBOCAN o en las monografías *Cancer Incidence in Five Continents* de la International Agency for Research on Cancer.²⁻³

En esta ICO-ICSPraxis se presentan datos epidemiológicos específicos del ámbito local.

Incidencia

Según estimaciones del Plan Director de Oncología de Cataluña para el año 2022, el melanoma representó el 1,9 % de todos los casos en hombres y el 3,3 % en mujeres. En esa misma estadística se excluye el cáncer cutáneo no melanoma debido a la dificultad histórica de registro de esta localización tumoral.

Un estudio transversal de cohortes realizado en 19 hospitales catalanes entre 2008 y 2017 estimó una tasa cruda de incidencia de melanoma de 10,85 casos por 100.000 habitantes-año en 2008 y de 13,93 casos en 2017. La edad media en el momento del diagnóstico fue de 60,9 años, con una distribución del 51 % en mujeres y 49 % en hombres. Se observó una tendencia creciente significativa, con un porcentaje de cambio anual (PCA) del 4,9 % (IC95%: 2,7–7,0).⁴ Estos datos se correlacionan con un estudio poblacional realizado con datos del Registro de Cáncer de Girona, con una tasa cruda de 13,17 casos en el período 2009–2013 y un PCA del 2,42 (IC95%: 1,0–3,8).⁵ En ambos estudios, el incremento de la incidencia se observa especialmente en melanomas *in situ* y de bajo índice de Breslow.

Los datos de incidencia del cáncer de piel no melanoma, especialmente del CBC y CE, son más difíciles de estimar, ya que, debido a su carácter indolente, en muchas ocasiones se han tratado sin confirmación histológica. Existen pocas publicaciones al respecto, particularmente en el ámbito catalán. Además, dado que es en los últimos años cuando se ha empezado a registrar correctamente, el aumento observado en la incidencia podría deberse en parte a la mejora del registro, más que a

cambios reales en los factores de riesgo. En la *Tabla 1* se presentan los datos correspondientes al cáncer de piel no melanoma en Girona, extraídos de una de las escasas publicaciones epidemiológicas disponibles sobre esta neoplasia.⁶

Tabla 1. Edad media en el momento del diagnóstico e incidencia del cáncer de piel no melanoma en Girona (2008-2012)

	CBC	CBC	CE	CE	CM*	CM*	DFSP*	DFSP*
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Edad media	69	68	77	79	76	81	44	38
Incidencia (tasa cruda)	97,9	94,8	36,6	20,9	0,37	0,26	0,43	0,58

CBC = carcinoma basocelular; CE = carcinoma escamoso; CCM = carcinoma de células de Merkel; DFSP = dermatofibrosarcoma protuberans

* Las tasas corresponden al período comprendido entre 2003-2012.

Mortalidad

Según las estimaciones del Plan Director de Oncología de Cataluña para 2022, la tasa cruda de mortalidad por melanoma en Cataluña fue de 2,7 casos por cada 100.000 habitantes en hombres y de 1,8 casos en mujeres.

También pueden obtenerse datos de mortalidad mediante la herramienta ARIADNA del Centro Nacional de Epidemiología – Instituto de Salud Carlos III.⁷ Los indicadores disponibles en esta aplicación se basan en el procesamiento anual de las causas de defunción, desglosado por sexo, provincia y municipio, a partir de los certificados de defunción proporcionados por el Instituto Nacional de Estadística.

La mortalidad estimada para las cuatro provincias de Cataluña y por sexo en 2022, expresada como tasa cruda por 100.000 habitantes y sin intervalos de confianza disponibles, fue, en mujeres, de 1,97 en Barcelona, 1,00 en Girona, 1,90 en Tarragona y 1,84 en Lleida. En hombres fue, respectivamente, de 2,14; 1,50; 2,63 y 1,76. Los datos de cáncer cutáneo no melanoma son más complejos de corroborar en cuanto a su exactitud, dado que no siempre se indican o especifican como causa de muerte.

Supervivencia

Los datos poblacionales publicados de pacientes diagnosticados de melanoma en Girona durante el período 2009–2013 muestran una supervivencia observada del 78,4 % (IC95%: 74,4–82,7) y una supervivencia relativa del 87,9 % (IC95%: 83,4–92,6), sin estratificación por estadios.⁵

Los resultados del estudio internacional basado en registros poblacionales CONCORD-3, con participación de los registros catalanes, muestran diferentes supervivencias según los tipos morfológicos de melanoma. Así, la supervivencia neta a 5 años en pacientes diagnosticados en el período 2010–2014 fue del 96,8 % para el melanoma de extensión superficial, 97,8 % para el lentigo maligno melanoma, 60,6 % para el melanoma nodular y 82,9 % para el melanoma acral.⁸

B. Melanoma

B.1 Conceptos generales

El melanoma cutáneo es el tumor de piel más agresivo, representa únicamente un 5–10 % de los cánceres cutáneos, y es responsable del 90 % de las muertes por cáncer cutáneo. Aunque el melanoma deriva de los melanocitos epidérmicos, también puede originarse en otros órganos como en las mucosas, las meninges o el ojo.⁹

La incidencia del melanoma está aumentando a nivel mundial, principalmente debido a la latencia prolongada tras la exposición solar excesiva, causa principal en el 95 % de los casos. Destacan por su alta incidencia Australia y Nueva Zelanda, con 40 casos por 100.000 personas/año. En Europa, la incidencia global se sitúa entre 14 y 18 casos por 100.000 habitantes, cifras similares a las observadas en América del Norte. Por el contrario, es poco frecuente en países asiáticos y africanos.¹⁰

Otros factores de riesgo relevantes son el número de nevus benignos, el fototipo cutáneo, el daño actínico acumulado, la inmunosupresión crónica y una historia familiar de melanomas.¹¹ Por tanto, la mejor medida preventiva es evitar la exposición solar.¹²

La estadificación del melanoma se basa en el sistema de estadificación tumor, ganglio linfático, metástasis (TNM, por sus siglas en inglés) del American Joint Committee on Cancer (AJCC), cuya 8.^a edición fue publicada en 2017. El 90 % de los melanomas se diagnostican como tumores primarios sin evidencia de diseminación a distancia, con una supervivencia a 10 años del 90 %.¹³

Los principales factores pronósticos son el índice de Breslow, la presencia de ulceración, el índice mitótico, la satelitosis y las metástasis en tránsito. Otros factores que empeoran el pronóstico incluyen la edad avanzada, el sexo masculino, y la localización del tumor primario en cabeza y cuello.^{14,15,16(p20)} Dado que el melanoma puede metastatizar por vía linfática o vía hematogena, aproximadamente dos terceras partes de las metástasis se localizan en las regiones de drenaje ganglionar locorregional. Esto explica la aparición de metástasis en tránsito, satelitosis o micrometástasis en los ganglios locorregionales, detectables mediante una biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC).¹⁷

El pronóstico de melanoma en enfermedad avanzada está bien definido por el tipo y el número de órganos afectados, la presencia o ausencia de metástasis cerebrales, así como por la presencia o ausencia de la elevación de lactato deshidrogenasa (LDH). El subtipo histológico de melanoma también tiene implicaciones pronósticas. Por ejemplo, el melanoma desmoplásico presenta bajo riesgo de afectación ganglionar y mejor supervivencia específica que el melanoma de extensión superficial. Los melanomas acrales presentan peor pronóstico que otros subtipos, y los melanomas nodulares se asocian a una menor supervivencia independientemente del estadio y del grosor del tumor primario.¹⁸

Para una estadificación adecuada, debe realizarse una minuciosa exploración física completa, incluyendo mucosas, con especial atención a la detección de lesiones satélites o metástasis en tránsito.¹⁹ También es fundamental examinar cuidadosamente las regiones ganglionares. La ecografía es una herramienta diagnóstica esencial tanto para la estadificación como para el seguimiento de áreas ganglionares sospechosas.

Es obligatorio realizar una BSGC en melanomas con un índice de Breslow superior a 1 mm, así como en lesiones de menor grosor pero con factores histológicos de mal pronóstico.²⁰⁻²¹

Las pruebas de imagen recomendadas para la estadificación inicial incluyen la tomografía computarizada (TC) toracoabdominal o la tomografía computarizada con tomografía por emisión de positrones (PET-TC), y debe añadirse una resonancia magnética cerebral en melanomas de alto riesgo (estadios IIB-III) y en enfermedad metastásica. En estadios I-IIA no se recomiendan pruebas de imagen rutinarias en pacientes asintomáticos. La PET-TC es preferible por su mayor sensibilidad y especificidad en comparación con la TC convencional.²²

El *Cancer Genome Atlas* (TCGA) identificó 4 subtipos moleculares de melanoma: con mutación en BRAF, con mutación en NRAS, con mutación en NF1 y triple wild type (WT). El análisis de la mutación en BRAF es obligatorio en estadios III-IV, ya que condiciona la elección terapéutica. La mutación más frecuente es la V600E (80 %), seguida de V600K (15 %).

Las mutaciones en NRAS están presentes en un 15-20 % de los casos de melanoma, siendo la más común la mutación en el codón Q61 (90 % de los casos). Por su parte, mutaciones en C-KIT se detectan en un 10-15 % de los melanomas acrales o de mucosas. Las mutaciones con mayor sensibilidad a los inhibidores de KIT se localizan en los exones 11 o 13, mientras que las mutaciones en el exón 17 no responden a estos tratamientos.

Aunque no existen fármacos específicamente aprobados para el tratamiento en mutaciones en C-KIT, imatinib y nilotinib han mostrado un beneficio clínico limitado en estudios clínicos seleccionados.²³⁻²⁶

B.2 Enfermedad localizada

B.2.1 Tratamiento local

B.2.1.1 Cirugía del tumor primario

Extirpación – biopsia

En el caso del melanoma cutáneo, el tratamiento inicial del tumor primario consiste en la extirpación-biopsia completa ante la mera sospecha clínica (clínica o dermatoscópica) de melanoma. Para la valoración clínica se recomienda la dermatoscopia realizada por un médico experimentado en el diagnóstico de lesiones pigmentadas. La extirpación completa es fundamental para que el patólogo disponga de la totalidad del tumor en una sola pieza quirúrgica, lo cual permite no solo confirmar el diagnóstico de melanoma, sino también valorar el subtipo histológico y todos los parámetros pronósticos histopatológicos necesarios para orientar siguientes decisiones clínicas y asegurar una estadificación adecuada. Se recomienda realizar esta biopsia con márgenes de 1-3 mm y cerrar el defecto quirúrgico mediante sutura directa, evitando el uso de colgajos para no alterar el drenaje linfático de la zona, especialmente si se prevé una futura BSGC.²⁷⁻³¹

En el caso de tumores localizados en las extremidades, la NCCN recomienda planificar la biopsia excisional en huso, orientada longitudinalmente y paralela a los vasos linfáticos subyacentes, para facilitar la futura ampliación de márgenes.³⁰

En localizaciones especiales (cara, manos o pies) o en caso de lesiones de gran tamaño, cuya extirpación completa implicaría un gran defecto quirúrgico, puede optarse por una o varias biopsias parciales, mediante sacabocados o afeitado profundo, técnica que permite valorar si existen áreas más gruesas del melanoma, a pesar de que tanto la biopsia incisional como el afeitado ofrecen peor fiabilidad que la biopsia excisional en el diagnóstico del melanoma. La zona a biopsiar en caso de

toma parcial debe elegirse en base a las características clínicas y dermatoscópicas de la lesión, procurando incluir el área de mayor grosor tumoral (índice de Breslow primario más alto).^{28,30-31} No se ha demostrado que realizar inicialmente una biopsia parcial empeore el pronóstico.^{27,29}

Ante la sospecha de melanoma subungueal, debe biopsiarse la matriz ungueal, procedimiento que requiere experiencia en cirugía ungueal.³⁰

Es muy relevante tomar fotografías clínicas y dermatoscópicas de la lesión antes de la extirpación, tanto como registro iconográfico como herramienta útil ante posibles discrepancias clinicopatológicas relacionadas con el índice de Breslow u otras características histopatológicas relevantes.²⁸

La solicitud de biopsia debe incluir información relevante: historia de cambios en la lesión, localización anatómica, edad y sexo del paciente, antecedentes personales de melanoma, traumatismos previos o intentos terapéuticos sobre la lesión. Debe indicarse el tipo de biopsia realizada y, en el caso de biopsias parciales, debe especificarse la proporción extraída en la muestra. Si existen áreas focalmente sospechosas dentro de una lesión mayor, pueden marcarse en un diagrama o fotografía.^{28,31}

B.2.1.1.1 Datos histopatológicos que deben constar en el informe de la biopsia del tumor primario.

De acuerdo con la evidencia científica y las guías internacionales, la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP) y la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV) han elaborado una guía que recomienda que en el informe anatomopatológico del melanoma primario consten los datos indicados en el Anexo I.³²

B.2.1.1.2 Ampliación de márgenes

La ampliación de márgenes en un segundo tiempo quirúrgico, una vez conocidos los datos histopatológicos pronósticos, constituye el estándar de tratamiento del melanoma primario.

La escisión quirúrgica definitiva debe realizarse preferentemente en un plazo de 4 a 6 semanas tras al diagnóstico inicial, salvo que se haya realizado una biopsia parcial. En ese caso, como el melanoma no ha sido totalmente extirpado, se recomienda completar la extirpación lo antes posible para evitar una posible diseminación del tumor.²⁷

Cuando está indicada la BSGC, esta debe realizarse antes de la ampliación de márgenes, para no modificar el drenaje linfático. Ambos procedimientos se realizan en el mismo acto quirúrgico.²⁷

La ampliación de los márgenes se mide en centímetros, de forma simétrica a ambos lados, desde el borde externo de la cicatriz de la extirpación-biopsia. En profundidad, la resección debe incluir epidermis, dermis y tejido celular subcutáneo, hasta la fascia muscular, que debe permanecer intacta. El corte debe ser vertical y perpendicular a la superficie de la piel. Los márgenes deben medirse clínicamente y no histopatológicamente: el margen de escisión inicial (de la extirpación-biopsia) debe incluirse dentro del margen de seguridad total. En el caso del melanoma *in situ* no existe evidencia sobre los márgenes ni la profundidad óptima, pero parece que alcanzar el tejido celular subcutáneo es suficiente.^{28,31,33} Si se ha realizado una biopsia parcial del melanoma, los márgenes deben medirse desde el límite clínico del tumor primario, también de forma bilateral.

Tal como se ha comentado, según la NCCN, en los melanomas localizados en las extremidades la ampliación de márgenes debe realizarse en dirección longitudinal y paralela a los vasos linfáticos subyacentes.³⁰

La extensión ideal de los márgenes quirúrgicos sigue siendo un tema controvertido, especialmente en melanomas de grosor intermedio.³⁴ Los márgenes de escisión quirúrgica según el grosor del tumor se han evaluado en diversos ensayos controlados aleatorizados, que evaluaron la anchura de la escisión, pero no la profundidad. Diversos ensayos clínicos aleatorizados han evaluado márgenes estrechos (1-2 cm) frente a márgenes amplios (3-5 cm), considerando resultados como SG, supervivencia específica por melanoma y recurrencia local. Sin embargo, ningún estudio ha comparado directamente márgenes quirúrgicos de 1 cm frente a 2 cm en melanomas de espesor intermedio (≥ 1 mm a 4 mm) o grueso (> 4 mm), en términos de recurrencia o supervivencia. Esto deja sin resolver la cuestión de si un margen de 1 cm es adecuado y seguro para todos los melanomas, independientemente de su índice de Breslow.

Además, las definiciones de recurrencia local a menudo son inconsistentes o no se expresan claramente, y el impacto en la supervivencia del paciente no está claro, por lo que los datos de recurrencia local deben interpretarse con precaución. La verdadera recurrencia local se define como la nueva aparición del melanoma sobre la cicatriz quirúrgica. Si el melanoma reaparece cerca de la cicatriz, pero fuera de los límites de la escisión original, se considera una metástasis linfática satelital, también conocida como 'satelitosis'. En algunos ensayos, estas dos situaciones se han combinado erróneamente bajo el mismo concepto de recurrencia local.³¹

Actualmente, el ensayo MelMarT-II compara de forma aleatorizada la utilización de márgenes de 1 cm (brazo experimental) frente a márgenes de 2 cm (brazo control) en melanomas en estadios IIA, IIB y IIC según la clasificación del AJCC. Está previsto valorar el seguimiento a 10 años.³⁴⁻³⁵

Con todo ello, y a la espera de los resultados del ensayo MelMarT-II, la ampliación de márgenes recomendada en función de la evidencia actual sería la siguiente:

Tabla 2. Márgenes laterales recomendados para la ampliación quirúrgica del melanoma según el índice de Breslow.

Índice de Breslow	Márgenes laterales recomendados
0	0,5 cm*
≤ 1 mm	1 cm
1,01-2 mm	1-2 cm**
2,01-4 mm	2 cm**
> 4 mm	2 cm***

* Véase la sección sobre el tratamiento del lentigo maligno.

** Algunas guías, incluyendo la europea, sugieren que un margen de 1 cm es suficiente para todos los melanomas invasivos con un índice de Breslow ≤ 2 mm. Otras guías recomiendan un margen de 1 cm para todos los melanomas invasivos hasta 4 mm de grosor.

***Algunas guías recomiendan márgenes de hasta 3 cm para tumores más gruesos.

Si es posible, la reparación del defecto quirúrgico de la ampliación de márgenes también debe realizarse con cierre directo. Sin embargo, cuando el tamaño del defecto o su localización lo impidan, puede requerirse el uso de injertos o colgajos, aunque se consideran opciones de último recurso.

En ocasiones el tratamiento quirúrgico del tumor primario debe adaptarse a las peculiaridades anatómicas de algunas localizaciones, al tamaño tumoral, así como al estado general y comorbilidades del paciente.³¹

En el caso de melanomas faciales localizados en zonas anatómicas difíciles como el pabellón auricular o los párpados, puede valorarse una reducción de los márgenes requeridos, ajustándolos al tamaño del tumor y a la localización.³¹ En estos casos, la cirugía micrográfica de Mohs (CMM) sería una opción a considerar (véase el subapartado D.2.1 Cirugía micrográfica de Mohs).²⁸

El tratamiento de los melanomas digitales, incluyendo el subconjunto de melanomas subungueales, a menudo implica una amputación parcial. Sin embargo, al igual que con las lesiones faciales, no hay evidencia disponible que permita determinar si una cirugía más conservadora ofrecería resultados comparables. El tratamiento debe buscar un equilibrio entre la adecuada escisión del melanoma con los márgenes más apropiados para la localización y las características del melanoma, manteniendo al mismo tiempo la preservación funcional óptima.^{31,36}

Peculiaridades del tratamiento del lentigo maligno

El lentigo maligno es un melanoma *in situ* de incidencia creciente, que se observa generalmente en la cabeza y el cuello de pacientes de edad avanzada y, con frecuencia, presenta márgenes clínicos mal delimitados, incluso con dermatoscopia, debido a la posible extensión subclínica. Por ello, si el tamaño y la localización lo permiten, se recomienda una ampliación de márgenes hasta 1 cm, a pesar de ser un melanoma *in situ*. Como alternativa, puede considerarse la CMM, ya sea en su forma clásica en fresco o mediante técnicas modificadas (en parafina, “Mohs diferido”, técnica del “espagueti”, etc., véase el subapartado D.2.1 Cirugía micrográfica de Mohs). En estos casos siempre es útil realizar una delimitación preoperatoria de márgenes mediante dermatoscopia o, si se dispone, microscopía confocal de reflectancia.^{27,29,37}

Con cierta frecuencia, el lentigo maligno afecta varias zonas anatómicas faciales y alcanza tamaños considerables. En esos casos de difícil manejo quirúrgico, con una reconstrucción de alta morbilidad en una zona sensible como la cara, la radioterapia (RT) sería otra opción terapéutica. Asimismo, en lentigos malignos extensos, especialmente en pacientes de edad avanzada o con comorbilidades, también se ha utilizado con éxito la inmunoterapia tópica con imiquimod. De todos modos, tanto la RT como imiquimod tópico presentan tasas de recidiva significativamente superiores a las de la cirugía.

Peculiaridades del tratamiento del melanoma desmoplásico

En melanomas desmoplásicos con características de alto riesgo (definidos por un índice de Breslow > 4 mm, nivel de Clark V, neurotropismo extenso/invasión perineural, localización en cabeza y cuello o márgenes de resección profundos o justos) puede indicarse radioterapia adyuvante (RTA) tras la cirugía.³¹

Aunque la cirugía es el tratamiento de elección, la RT también puede emplearse en casos excepcionales en los que el paciente rechace la cirugía o sea inoperable. En estas circunstancias, puede utilizarse como tratamiento único o en combinación con una extirpación quirúrgica parcial

para eliminar la masa tumoral. Asimismo, la inmunoterapia y las terapias dirigidas están ampliando las opciones terapéuticas en este tipo de melanoma (véase el subapartado B.3.4).

En todas estas situaciones, donde no es posible aplicar las normas generales, es fundamental la presentación y discusión en comités multidisciplinares, tales como el Comité de Melanoma o el Comité de Tumores Cutáneos, según la organización de cada centro.

Estadificación del melanoma cutáneo

Para el melanoma cutáneo se aplica el sistema de estadificación de la AJCC, cuya última versión corresponde a la 8.^a edición de 2017.³⁸⁻³⁹ Este sistema se basa en el estudio de las características del tumor primario (T), la enfermedad locorregional (N) y la presencia de metástasis a distancia (M) (véase Anexo II).

Es importante distinguir entre *estadificación clínica* y *estadificación patológica* (véase Anexo III). La estadificación clínica se realiza inicialmente con los datos obtenidos de la biopsia excisional del tumor primario, la exploración clínica y, si es necesario, pruebas de imagen para descartar enfermedad a distancia. Cabe destacar que la estadificación clínica no subdivide el estadio III.

La estadificación patológica incorpora la información obtenida tras la ampliación de márgenes del tumor primario, la BSGC y, en su caso, la disección ganglionar completa. En esta clasificación, los melanomas con afectación locorregional se dividen en estadios IIIA, IIIB, IIIC y IIID, en función de las características del tumor primario, el número y tipo de afectación ganglionar y la presencia de satelitosis o metástasis en tránsito.

Biopsia selectiva del ganglio centinela

Una vez extirpado el tumor primario, y en función de los factores pronósticos del informe anatomo-patológico, se valorará la indicación de la BSGC.

La BSGC consiste en la evaluación histológica de aquellos ganglios linfáticos que reciben el drenaje de forma directa desde la lesión primaria a través de un vaso aferente.¹⁷ Esta técnica fue introducida en los años 90 para evitar la morbilidad asociada a las disecciones ganglionares electivas que no habían demostrado beneficios en la supervivencia.⁴⁰ La BSGC se indica para completar la estadificación en aquellos casos de melanoma con riesgo de diseminación ganglionar locorregional, pero en los que no hay evidencia clínica o por pruebas de imagen de ésta o a distancia. La indicación de la BSGC se realizará en aquellos pacientes con un riesgo de afectación ganglionar $\geq 5-10\%$, lo que equivale a indicarla en pacientes con estadio clínico IB (T1b) o superior, y a considerar su indicación excepcionalmente en algunos casos de melanoma T1a con un grosor $> 0,5$ mm, con factores de mal pronóstico (edad ≤ 42 años; localización en cabeza y cuello; invasión linfovascular y/o un índice mitótico ≥ 2 mitosis/mm²).^{27,41}

El valor de la BSGC se evaluó en el ensayo clínico MSLT-1.⁴² El estudio aleatorizaba a los pacientes con melanoma cutáneo de entre 1,2 y 3,5 mm de grosor a completar el tratamiento mediante únicamente ampliación de márgenes (grupo observación) o ampliación de márgenes más BSGC (grupo BSGC). En los pacientes que presentaban una BSGC positiva se completaba el tratamiento con una linfadenectomía selectiva. Los pacientes del grupo observación que presentaban adenopatías palpables durante el seguimiento eran tratados con la linfadenectomía terapéutica. El objetivo primario del estudio era demostrar una mejoría en la supervivencia específica por melanoma (SEM) en el grupo con BSGC. Los resultados finales del ensayo fueron publicados en 2014 y no demostraron

un aumento de la supervivencia en los pacientes sometidos a BSGC.⁴³ La SEM a 10 años fue del $81,4 \pm 1,5\%$ en el grupo BSGC y del $78,3 \pm 2,0\%$ en el grupo observación ($p = 0,18$). La utilización de la BSGC por tanto no impactaba en la supervivencia específica, aunque sí en la supervivencia libre de enfermedad (SLE). A los 10 años era de $71,3 \pm 1,8\%$ en el grupo de BSGC frente al $64,7 \pm 2,3\%$ en el grupo observación ($p = 0,01$). También resultaba indudable el valor pronóstico que el resultado de la BSGC tiene en la supervivencia de los pacientes. En el grupo sometido a BSGC, la SEM a 10 años era del $62,1 \pm 4,8\%$ en el grupo con ganglio centinela (GC) positivo frente al $85,1 \pm 1,5\%$ en el grupo con GC negativo ($p < 0,001$).

El papel de la BSGC en pacientes con melanomas finos (< 1 mm) o gruesos (> 4 mm) ha sido evaluado en distintos estudios, que en su mayoría confirman los hallazgos del MSLT-1: la técnica no mejora la supervivencia, pero ofrece una información pronóstica relevante.⁴⁴⁻⁴⁵ Un resultado positivo en la BSGC cambia la estadificación de un melanoma de estadio clínico I-II a un estadio patológico III, lo que implica cambios en el manejo del paciente: posibilidades de recibir tratamiento adyuvante y modificaciones en la frecuencia y tipo de pruebas de seguimiento.

Manejo de los pacientes con BSGC positiva

La disección ganglionar completa (DGC) del área o lecho ganglionar del ganglio centinela, también denominada linfadenectomía selectiva fue durante años el procedimiento estándar realizado en pacientes con micrometástasis en el GC. Sin embargo, el papel de la linfadenectomía en este contexto ha sido reevaluado a raíz de la publicación de dos ensayos clínicos: el del grupo alemán de oncdermatología (DeCOG-SLT) y el MSLT-II.⁴⁶⁻⁴⁷ Ambos estudios compararon a pacientes con melanoma y GC positivo sometidos bien a linfadenectomía selectiva o bien a seguimiento ecográfico, con linfadenectomía diferida en caso de sospecha de afectación de otros ganglios durante el seguimiento (grupo observación).

En el ensayo del DeCOG-SLT el 68 % de los pacientes en el grupo de observación y el 65 % del grupo con DGC estaban libres de metástasis a distancia después de cinco años de seguimiento.⁴⁸ En el estudio MSLT-II, el 86 % de los pacientes de ambos grupos de estudio seguían con vida después de tres años de seguimiento.⁴⁶ Por otra parte, tanto el estudio MSLT-II como el estudio DeCOG-SLT confirmaron un mejor control regional de la enfermedad en los pacientes tratados con DGC inmediata (del 77 % frente al 92 % a 3 años; $p < 0,001$ en MSLT-II). Sin embargo, este beneficio se acompañó de una morbilidad posoperatoria significativamente superior, con tasas de linfedema del 24,2 % frente al 6,3 % en los grupos con y sin DGC inmediata, respectivamente. Además, en el estudio MSLT-II, el porcentaje de pacientes con metástasis en ganglios no centinelas fue del 20 % a los cinco años, lo que implica que se evitó realizar DGC en el 80 % de los pacientes del grupo observación.

En consecuencia, y a la luz de los resultados sólidos de estos dos ensayos, la disección ganglionar completa en pacientes con micrometástasis en el GC debe abandonarse como práctica sistemática. Cabe destacar que determinados subgrupos de pacientes fueron excluidos de estos estudios: pacientes con extensión extracapsular de la micrometástasis, > 3 GC metastásicos, > 2 regiones ganglionares afectadas, invasión vascular, microsatelítosis o inmunosupresión. Por tanto, en estos grupos la evidencia disponible es limitada.⁴⁹ Sin embargo, tampoco existe evidencia previa de que la linfadenectomía mejore la supervivencia en estos pacientes.

Debe destacarse que los ensayos clínicos pivotales que permitieron la aprobación del tratamiento adyuvante en estadios III se realizaron en pacientes que habían sido sometidos a disección ganglionar completa.⁵⁰⁻⁵³ Sin embargo, estudios retrospectivos han demostrado resultados similares en pacientes que no fueron sometidos a DGC.⁵⁴⁻⁵⁵

Manejo de los pacientes con enfermedad ganglionar detectada clínica o radiológicamente

En pacientes con enfermedad ganglionar detectada en la exploración física o por pruebas de imagen, el tratamiento estándar hasta la fecha ha consistido en la disección ganglionar completa con tratamiento adyuvante posterior.²⁷ No obstante, el reciente desarrollo de la neoadyuvancia podría modificar esta indicación en un futuro próximo.

Manejo de los pacientes con satelitosis o metástasis en tránsito

En función de la localización, el número y el tamaño de las lesiones satélites o metástasis en tránsito, pueden emplearse diferentes abordajes terapéuticos. Entre ellos incluyen la cirugía, las terapias ablativas como la crioterapia, el láser, la electroquimioterapia o la RT, el uso de imiquimod tópico o interleucina-2 (IL-2) intralesional. Finalmente, los tratamientos sistémicos como la inmunoterapia o la terapia diana también pueden usarse en esta situación clínica, y en los casos de enfermedad limitada a una extremidad también podría considerarse la perfusión hipertérmica de miembro aislado con melfalán con o sin factor de necrosis tumoral (TNF, por sus siglas en inglés).⁵⁶

B.2.1.3 Radioterapia

El tratamiento local del melanoma es la escisión quirúrgica. La RT del tumor primario rara vez está indicada.²⁷ En pacientes de edad avanzada o frágiles, o cuando el procedimiento quirúrgico implique una desfiguración grave, la RT puede realizarse con intención curativa. Esta opción podría considerarse en casos de lentigo maligno que cumplan dichos criterios.⁵⁷

Las dosis óptimas no están bien establecidas, algunas pautas posibles son:³⁰

- 64–70 Gy en 32–35 fracciones durante 6–7 semanas.
- 50–57,5 Gy en 20–23 fracciones durante 4–5 semanas.

B.2.2 Tratamiento adyuvante

B.2.2.1 Radioterapia

Estudios retrospectivos, han demostrado que la RTA reduce las recaídas ganglionares, aunque no tiene impacto sobre la supervivencia.⁵⁸⁻⁶³

El estudio aleatorizado ANZMTG 01.02/TROG 02.01 comparó la RTA frente a la observación después de la linfadenectomía en pacientes con alto riesgo de recaída ganglionar.⁶⁴ El alto riesgo de recaída ganglionar se definió por la presencia de alguno de los siguientes factores: ≥ 1 ganglios parótideos afectados, ≥ 2 ganglios cervicales o axilares, ≥ 3 ganglios inguinales; presencia de diseminación tumoral extranodal o un diámetro máximo del ganglio linfático metastásico ≥ 3 cm (en ganglios cervicales) o ≥ 4 cm (en ganglios axilares o inguinales). Se incluyeron pacientes de 16 hospitales de Australia, Nueva Zelanda, Países Bajos y Brasil: 123 pacientes en el grupo de RTA (48 Gy en 20 fracciones) y 127 en el grupo de observación. El objetivo primario era evaluar la tasa de recaída ganglionar. Con una mediana de seguimiento de 40 meses (rango: 27-55), el riesgo de recaída

ganglionar se redujo significativamente en el grupo de RTA (20 casos en el grupo de RT frente a 34 en el grupo de observación ($HR = 0,56$ [IC95%: 0,32-0,98]; $p = 0,041$), pero no se observaron diferencias en la supervivencia libre de recaída (SLR) (70 frente a 73; $HR = 0,91$ [IC95%: 0,65-1,26]; $p = 0,56$) o en la supervivencia global (SG) (59 frente a 47 muertes ($HR = 1,37$ [IC95%: 0,94-2,01]; $p = 0,12$).

En 2015 se publicó la actualización de los datos de recaída y supervivencia de este estudio, así como la evaluación de calidad de vida y toxicidad tardía.⁶⁵ Con una mediana de seguimiento de 6 años, se mantenía el mejor control locorregional en el grupo de RTA; 23 (21 %) recaídas frente a 39 (36 %) en el grupo de observación ($HR = 0,52$ [IC95%: 0,31-0,88]; $p = 0,023$). No se encontraron diferencias en la SG entre ambos grupos ($HR = 1,27$ [IC95%: 0,89-1,79]; $p = 0,21$) ni en la SLR ($HR = 0,89$ [IC95%: 0,65-1,22]; $p = 0,51$). El mayor control locorregional se asoció a una toxicidad significativa: el 22 % de los pacientes que recibieron RT desarrollaron toxicidad de grado 3-4.

B.2.2.2 Terapia dirigida

El tratamiento del melanoma ha cambiado drásticamente en la última década con la incorporación de la terapia dirigida (inhibidores BRAF-MEK) y los inhibidores de punto de control inmunológico. Estas nuevas opciones de tratamiento se han convertido en pilares de la práctica clínica habitual en pacientes con melanoma de alto riesgo y enfermedad metastásica.⁶⁶⁻⁷⁰

En los estadios I-III, el tratamiento de elección continúa siendo la cirugía. El riesgo de recaída posquirúrgica está directamente relacionado con el estadio de la enfermedad. Tras la cirugía del melanoma localizado, más del 70 % de los pacientes con estadio III (la mayoría dentro de los dos primeros años de la cirugía), y entre el 20 % y el 25 % de los pacientes con estadio II presentarán una recaída de la enfermedad, muchos de los cuáles fallecerán a causa de su melanoma durante los 5 años siguientes de su diagnóstico.^{39,71}

El desarrollo del tratamiento adyuvante ha supuesto una mejora significativa en el pronóstico y la evolución de los pacientes con melanoma en estadios localizados. Antes de los estudios sobre la adyuvancia con inhibidores de punto de control inmunológico, el tratamiento habitual consistía en la administración de interferón alfa (IFN- α) durante un año, lo que suponía una elevada toxicidad.⁷²

En pacientes con melanoma de alto riesgo resecado, el tratamiento adyuvante con ipilimumab demostró un beneficio claro en SG y SLR.²⁹ Desde entonces, se ha producido un avance notable con la aprobación de nuevos fármacos para este escenario clínico, especialmente en pacientes con melanoma estadio III, que previamente presentaban tasas de recurrencia cercanas al 70 % antes de los 5 años.^{53,73}

Actualmente, varios fármacos cuentan con aprobación de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para su uso adyuvante en pacientes con melanoma, en función del estadio y del estatus mutacional de BRAF. En España, sin embargo, solo se encuentran reembolsados en el Sistema Nacional de Salud (SNS) los tratamientos con inhibidores de punto de control inmunológico anti-PD-1, independientemente del estado mutacional del tumor.

A continuación, se detallan los estudios pivotales que han permitido la aprobación de estos tratamientos en los distintos escenarios de adyuvancia:

Pembrolizumab en estadios IIB y IIIC: Keynote-716⁷⁴⁻⁷⁵

Estudio dirigido a una población con melanoma con resección completa de estadio IIB (T3b o T4a) o IIIC (T4b), según la 8.^a edición, sin afectación ganglionar confirmada por BSGC. Se realizó un estudio comparativo de pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas con placebo de control durante un año.

Con un total de 976 pacientes aleatorizados y tras casi 40 meses de seguimiento, no se alcanzó la mediana de supervivencia libre de metástasis a distancia (SLMD) en ninguno de los grupos evaluados. Sin embargo, se observó un beneficio estadísticamente significativo a favor de pembrolizumab (HR = 0,59 [IC95%: 0,44-0,79]), con una mediana estimada de 84,4 meses para pembrolizumab frente a 74,7 meses para placebo.

La SLR no se alcanzó en ninguno de los grupos evaluados. Sin embargo, la tasa estimada de SLR a los 36 meses fue del 76,2 % para pembrolizumab frente al 63,4 % para placebo (HR = 0,62 [IC95%: 0,49-0,79]).

Analizando por estadios, en el estadio IIB, la mediana de SLR tampoco se alcanzó en ninguno de los grupos, con una tasa estimada a los 36 meses del 79,7 % para pembrolizumab y del 66,5 % para placebo (HR = 0,58 [IC95%: 0,43-0,79]). En el estadio IIIC, la tasa estimada de SLR a los 36 meses fue del 71,4 % para pembrolizumab y del 58 % para placebo (HR = 0,61 [IC95%: 0,45-0,82]; $p = 0,00046$).

Pembrolizumab en estadio III: Keynote 054⁷⁶

Estudio diseñado para una población con melanoma con resección completa de estadio IIIA (con afectación > 1 mm en ganglio centinela), IIIB y IIIC (AJCC 7.^a edición) y que hubieran recibido una linfadenectomía regional completa en las 13 semanas previas al inicio del tratamiento. Se hizo un estudio comparativo de pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas durante un año con placebo. Tras 5 años de seguimiento, se obtuvieron unos resultados de SLR en la población tratada con pembrolizumab del 55,4 % (IC95%: 50,8-59,8) frente al 38,3 % (IC95%: 33,9-42,7) para el grupo de placebo con una HR = 0,62 (IC95%: 0,51-0,72). En cuanto a la SLMD, se obtuvo un valor de 60,6 % (IC95%: 56,0-64,9) para el grupo de pembrolizumab frente al 44,5 % (IC95%: 39,9-48,9) para el grupo placebo con una HR = 0,62 (IC95%: 0,52-0,75). En los datos de pacientes con mutación en BRAF se observó un mantenimiento del beneficio con una HR = 0,58 (IC95%: 0,41-0,81). Estos datos se ven reflejados independientemente de la expresión de PD-L1 y del estadio.

En base a estos resultados se valora pembrolizumab como tratamiento adyuvante para pacientes con melanoma resecado en estadio III. Esta indicación ha sido evaluada por la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Sistema Integral de Salud de Cataluña (CFT-SISCAT) del CatSalut y el acuerdo está actualmente publicado con una decisión de uso según criterios clínicos.⁷⁷

Debe tenerse en cuenta que, aunque la ficha técnica de pembrolizumab y su reciente aprobación para todos los estadios III resecados no especifica detalles sobre la afectación ganglionar en los casos de estadio IIIA, el ensayo KN054 solo incluyó pacientes con afectación ganglionar en los casos de estadio IIIA. No existe, por tanto, evidencia sólida con afectación < 1 mm. Además, existe evidencia tanto retrospectiva como prospectiva en casos con afectación ganglionar mínima (especialmente < 0,2 mm) en los que el pronóstico es comparable al de los estadios IB, y la adyuvancia con inmunoterapia podría no tener un adecuado balance beneficio-riesgo.

Nivolumab en estadios III y IV resecables: Checkmate-238

Ensayo de Fase III que comparó nivolumab frente a ipilimumab en pacientes con melanoma de estadio IIIB/IIIC o IV resecado. El tratamiento se administró durante un año o hasta progresión o toxicidad inaceptable.^{52,78} Se estratificó a los pacientes por estadio y expresión de PD-L1. Se trata del único estudio no comparado con placebo, ya que se compara con ipilimumab, siendo este el único fármaco que hasta el momento había demostrado beneficio con respecto a placebo.

Tras una media de seguimiento de 84 meses, la SLR fue de 61,1 meses para nivolumab (IC95%: 42,9-NA) frente a 24,2 meses para ipilimumab (IC95%: 16,6-35,1) con una HR = 0,74 (IC95%: 0,62-0,88) para nivolumab. En cuanto a la SLMD en pacientes con estadio III, no se alcanzó la mediana en el brazo de nivolumab (IC95%: 70,5-NA) frente a 84 meses para ipilimumab (IC95%: 44,9-NA) con una HR = 0,82 (IC95%: 0,66-1,01) para nivolumab, sin diferencias estadísticamente significativas.

En los pacientes con mutación BRAF, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SLMD, con una HR = 0,80 (IC95%: 0,80-1,06). En cuanto a la SG, no se detectaron diferencias de efecto entre los subgrupos, si bien las medianas no se alcanzaron.

Estos resultados demuestran un beneficio en la SLR con nivolumab en pacientes con melanoma de estadio III-IV resecado, con un perfil de toxicidad más favorables que el observado con ipilimumab.

Terapia adyuvante con dabrafenib + trametinib en pacientes con melanoma resecado con mutación en BRAF (COMBI-AD)⁷⁹⁻⁸⁰

Ensayo clínico de Fase III diseñado para pacientes con melanoma resecado de estadio III con mutación en BRAF. Se aleatorizó a los pacientes en dos grupos de tratamiento: dabrafenib + trametinib frente a placebo durante un mínimo de 12 meses o hasta progresión o toxicidad inaceptable.

Tras una mediana de seguimiento de 100 meses en el brazo de tratamiento y 85 en el brazo de placebo, no se alcanzó la mediana de SG en ninguno de los dos brazos (HR = 0,80 [IC95%: 0,62-1,02]; $p = 0,063$). Se observó un beneficio claro en la SLR en el brazo de tratamiento con una HR = 0,52 (IC95%: 0,43-0,63) y en la SLMD con una HR = 0,56 (IC95%: 0,44-0,71).

En cuanto a las terapias administradas tras la recaída, el 37 % de los pacientes del grupo placebo fueron tratados con terapia dirigida y el 29 % del grupo experimental con inmunoterapia.⁷³

Aunque esta combinación cuenta con la aprobación de la EMA como tratamiento adyuvante en pacientes con melanoma de estadio III resecado y mutación BRAF, actualmente no está incluida en la financiación del Sistema Nacional de Salud en España.

Están en marcha otros estudios de combinación, como los que investigan anti-LAG3 (NCT05002569) o vacunas inmunomoduladoras (NCT05155254).

Tabla 3. Ensayos que incluyen población con cáncer de piel resecable.

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)	
76	Eggermont AMM et al. NEJM, 2022	Estudio Fase III, multicéntrico, doble ciego. Estadio IIIA, IIIB y IIIC.	1.019	Pembrolizumab vs. placebo 200 mg/3 s Duración: 1 año.	Objetivo primario					Toxicidad G3-5: 14,7 % (pembrolizumab) vs. 3,4 % (placebo).
					SLR a 5 años (%)	55,4 % (50,8–59,8)	38,3 % (33,9–42,7)		0,61 (0,51–0,72)	
78	Ascierto PA et al. Ann Oncol, 2023	Estudio Fase III, multicéntrico, doble ciego. Estadio IIIB/IIIC o IV.	906	Nivolumab 3 mg/kg/2 s Ipilimumab 10 mg/3 s 4 dosis (10 mg/kg/12 s) Duración: 1 año.	Objetivo primario					Toxicidad G3-4: 14,4 % (nivolumab) vs. 45,9 % (ipilimumab) Discontinuación tto. por AA 9,7 % (nivolumab) vs. 42,6 % (ipilimumab).
					SLR a 7 años (%)	45 % (40–50)	38 % (33–42)		0,74 (0,62–0,88)	
75	Luke JJ et al. J Clin Oncol, 2024	Estudio Fase III multicéntrico, doble ciego. Estadio IIB (T3b o T4a) o IIC (T4b).	976	Pembrolizumab vs. placebo 200 mg/3 s Duración: 1 año.	Objetivo primario					Toxicidad G3-4: 17,2 % (pembrolizumab) vs. 5,1 % (placebo).
					SLR estimada a 3 años (%)	76,2 %	63,4 %		0,62 (0,49–0,79)	
Long GV et al NEJM, 2024	Estudio Fase III, multicéntrico, doble ciego. Estadio III.	870	Dabrafenib + trametinib vs. placebo Duración: 1 año.	Objetivo secundario						
				SLM estimada a 3 años (%)	84,4 %	74,7 %		0,59 (0,44–0,79)		
				Objetivo primario						
				SLR (meses)	93,1 (47,9–NA)	16,6 (12,7–22,1)		0,52 (0,43–0,63)		
Objetivos secundarios										
					SLM (meses)	NA	114,6 (49,8–NA)		0,56 (0,44–0,71)	
					SG (meses)	NA (120,7–NA)	NA	0,06	0,80 (0,62–1,01)	

AA = acontecimiento adverso; NA = no alcanzado; SG = supervivencia global; SLM = supervivencia libre de metástasis; SLR = supervivencia libre de recaída; tto. = tratamiento

B.2.3 Tratamiento neoadyuvante

El tratamiento neoadyuvante ofrece múltiples ventajas en comparación con la terapia adyuvante. En primer lugar, permite reducir el volumen de la enfermedad metastásica. En dos modelos preclínicos murinos con cáncer de mama, la inmunoterapia administrada en el contexto neoadyuvante demostró mayor eficacia para erradicar metástasis a distancia que la inmunoterapia adyuvante.⁸¹ De dichos modelos tratados con anti-PD-1, los ratones que recibieron la terapia en fase neoadyuvante mostraron mayor supervivencia y una reducción más significativa del volumen tumoral a distancia, en comparación con aquellos tratados de forma adyuvante. Entre los primeros hallazgos se observó un aumento en los niveles de linfocitos CD8+ en los modelos sometidos a tratamiento neoadyuvante. Este fenómeno, asociado a una elevada carga tumoral, se correlacionó con una mejor respuesta inmunitaria y una mayor supervivencia. Bajo esta premisa, se ha propuesto que el tratamiento neoadyuvante en presencia de altos volúmenes tumorales favorece la presentación antigenica, lo que potencia la activación de linfocitos T.⁸²⁻⁸³ En cambio, la resección precoz del tumor primario seguida de inmunoterapia adyuvante con anticuerpos anti-PD-1 tiene como resultado la escasa presencia de antígenos específicos capaces de modular una respuesta inmunitaria con los linfocitos CD8+. En estudios de melanoma, se ha observado un aumento de la clonalidad de los linfocitos T tras la inmunoterapia neoadyuvante, lo cual se ha interpretado como un reflejo de la expansión intratumoral de los linfocitos T, asociada a una mejora en la SLR.⁸⁴

Otra de las ventajas del tratamiento neoadyuvante es que permite evaluar de forma temprana la respuesta patológica al tratamiento realizado, lo que comporta un importante valor pronóstico y puede orientar la necesidad o no de terapia adyuvante posterior. Datos retrospectivos de 6 estudios clínicos realizados en pacientes tratados de forma neoadyuvante, ya sea con anti-PD-1 o con inhibidores de BRAF-MEK, han mostrado que la respuesta patológica completa se asocia de forma consistente a la SLR y a la SG. Esta correlación es especialmente robusta en los tratamientos basados en anti-PD-1, lo que ha llevado a proponer el uso de la respuesta patológica como objetivo primario en los estudios de neoadyuvancia. Esto permitiría asociar el tratamiento adyuvante en aquellos pacientes con pobre respuesta al tratamiento, y evitar la adyuvancia en aquellos con muy buena respuesta patológica.⁸⁵

Si bien la terapia dirigida neoadyuvante ofrece respuestas rápidas y completas, presenta tasas de recurrencia más altas que la inmunoterapia. A largo plazo, la inmunoterapia neoadyuvante ha demostrado mejores tasas de supervivencia y un menor riesgo de recaídas tardías (posteriores a los 12-18 meses).⁸⁶

Entre las principales limitaciones del tratamiento neoadyuvante se encuentran el riesgo de progresión de la enfermedad durante su administración, estimado entre un 3 % y un 32 %, el deterioro del estado general del paciente durante el tratamiento, así como el posible retraso de la cirugía en el contexto de toxicidades relacionadas.⁸⁷

Estudios de neoadyuvancia

A fecha de elaboración de esta guía, se han identificado 56 estudios sobre tratamiento neoadyuvante en melanoma, 4 estudios de Fase III, con resultados recientemente disponibles en dos de ellos (NADINA y PIVOTAL); y 52 estudios de Fase II, con resultados disponibles de 50.

A continuación, se exponen los objetivos primarios de estos estudios, una descripción del abordaje neoadyuvante con inmunoterapia, desde los estudios de Fase I hasta los estudios que han servido de base para las aprobaciones, así como la incorporación de los inhibidores de BRAF-MEK en este contexto.

Objetivos del tratamiento neoadyuvante

Además de los objetivos comunes en los estudios sobre melanoma, tales como la supervivencia (SLR, SG, supervivencia específica por melanoma, SLMD), la respuesta radiológica y la toxicidad, en los estudios de neoadyuvancia destaca la respuesta patológica completa como un objetivo primario, dado su valor como predictor de supervivencia.

El Consorcio internacional en melanoma neoadyuvante (INMC, por sus siglas en inglés), ha propuesto una estandarización de los criterios de respuesta patológica, mostrando una consistencia entre distintos estudios de neoadyuvancia.⁸⁸ Según los criterios del INMC, la respuesta completa patológica (RCp) se define como la ausencia de tumor en la lesión tratada; la respuesta casi completa se refiere a una presencia de tumor viable ≤ 10 % en la lesión; una respuesta parcial patológica (RPp) se define como > 10 % pero ≤ 50 % de células tumorales viables; y la no respuesta patológica (NRp) corresponde a > 50 % de células tumorales viables en el lecho tumoral.

A estos criterios de respuesta se le ha de añadir el criterio de respuesta mayor patológica (RMp), que incluye tanto los pacientes con respuesta completa como la respuesta casi completa patológica.

Un metaanálisis de estudios en fase temprana de neoadyuvancia promovidos por el INMC, confirmó la validez de la respuesta patológica como un marcador subrogado de SLR y la SG.

Inmunoterapia. Estudios de Fase I-II

Pembrolizumab

Huang et al. evaluaron el uso neoadyuvante de pembrolizumab en una dosis única (200 mg), seguida de resección completa a las 3 semanas en una cohorte de 29 pacientes con melanoma resecable en estadio III/IV. El objetivo primario del estudio era la caracterización del perfil de seguridad y la respuesta inmunológica. El 30 % de los pacientes alcanzó una RCp o superior a las tres semanas de tratamiento. La supervivencia libre de progresión (SLP) al año fue del 63 %. En el último seguimiento a 24 meses de la cirugía, aquellos pacientes que habían alcanzado la RC permanecían libres de recaída. Los autores observaron un incremento de linfocitos CD8 a los 7 días del inicio del tratamiento, lo que sugiere que el bloqueo del eje receptor 1 de muerte programada (PD-1) aumenta la respuesta innata antitumoral.⁸⁹

Nivolumab frente a ipilimumab + nivolumab

En un estudio aleatorizado de Fase II realizado en el MD Anderson Cancer Center, se compararon tres ciclos de nivolumab (3 mg/kg) con la combinación de ipilimumab (3 mg/kg) y nivolumab (1 mg/kg) como tratamiento neoadyuvante en 23 pacientes con melanoma estadio III o estadio IV oligometastásico. Con el objetivo de valoración de respuesta, la combinación de anti-PD-1 y anti-CTL4 alcanzó un 45 % de RCp, pero con una toxicidad de grado 3 del 73 %; mientras que la monoterapia obtuvo una tasa de RCp del 25 %, con una toxicidad grado III del 8 %. El estudio fue interrumpido de forma temprana por la presencia de progresiones en el brazo de nivolumab. Se evidenció una elevada infiltración linfocitaria en el brazo de combinación, mientras que en los respondedores a nivolumab se observó una mayor clonalidad y diversidad de linfocitos T.⁹⁰

OpACIN: nivolumab con ipilimumab (Fase IB)

El estudio de Fase Ib evaluó el tratamiento neoadyuvante con dos ciclos de ipilimumab (3 mg/kg) y nivolumab (1 mg/kg), seguido de cirugía y posteriormente dos ciclos adicionales de la misma combinación como tratamiento adyuvante. Este esquema se comparó con el abordaje estándar de cirugía seguida de cuatro ciclos de adyuvancia con la misma combinación inmunoterápica en una cohorte de 20 pacientes con melanoma en estadio III y afectación ganglionar clínicamente palpable. En el grupo neoadyuvante, el 78 % (7 de 9 pacientes) alcanzó respuesta patológica, incluyendo 3 RCp. La SLR a los 5 años fue del 70 % en el brazo de tratamiento neoadyuvante, en comparación con el 60 % con el tratamiento adyuvante, mientras que la SG a 5 años fue del 90 % y 70 %, respectivamente. La toxicidad de grado III-IV alcanzó el 90 % en ambos grupos de tratamiento. Un análisis de sangre periférica mostró una mayor expansión clonal de linfocitos T en el grupo tratado con neoadyuvancia, lo que sugiere una respuesta inmunitaria antitumoral más potente en comparación con el tratamiento adyuvante.^{84,91}

OpACIN-neo: nivolumab + ipilimumab (Fase II)

El estudio de Fase II comparó el análisis de toxicidad de tres esquemas neoadyuvantes en una serie de 86 pacientes. El brazo A ($n = 30$) recibió un esquema neoadyuvante de dos ciclos de ipilimumab 3 mg/kg y 1 mg/kg de nivolumab. El brazo B recibió dos ciclos de 1 mg/kg de ipilimumab y 3 mg/kg de nivolumab, y el brazo C recibió dos ciclos de ipilimumab a dosis de 3 mg/kg seguido de dos ciclos de nivolumab a dosis de 3 mg/kg.

La toxicidad de grado III-IV fue del 40 % en el brazo A (tasa de RCp del 80 %), del 20 % en brazo B (tasa de RCp del 77 %) y del 50 % en el brazo C (tasa de RCp del 65 %). Tras un seguimiento de 25 meses, sólo un paciente de los 64 pacientes que habían alcanzado la RCp presentó recaída.⁹²

Se presentaron datos a largo plazo en los estudios OpACIN y OpACIN-neo. Con una mediana de seguimiento de 4 años, ninguno de los pacientes del estudio OpACIN que habían alcanzado una RC ($n = 79$) habían recaído. Por otro lado, en el estudio OpACIN-neo ($n = 86$), la SLR a los dos años fue del 84 % en la población total, del 97 % en quienes lograron la RCp y del 36 % en los no respondedores ($p < 0,001$). En el análisis de biomarcadores, tanto una alta carga mutacional como una elevada expresión génica de interferón gamma se asociaron con un mayor número de RCp y con menores tasas de recurrencia.⁹³

PRADO (Fase II)

El estudio PRADO de Fase II ($n = 99$) constaba de una cohorte de extensión del ensayo OpACIN-neo, cuyo objetivo era determinar si podía evitarse la linfadenectomía en pacientes que alcanzaban una RCp, tras dos ciclos de tratamiento neoadyuvante con la combinación ipilimumab (1 mg/kg) y nivolumab (3 mg/kg) en pacientes con melanoma de estadio IIIB-D. Los objetivos primarios del estudio eran la tasa de RCp y la SLR a los dos años, tanto en los pacientes que alcanzaban RCp como en los no respondedores.

En el caso de alcanzar una RCp, tras el tratamiento neoadyuvante, los pacientes fueron sometidos únicamente a seguimiento clínico, sin realizarse linfadenectomía ni tratamiento adyuvante posterior. En aquellos con RPp, se practicó linfadenectomía. Los pacientes sin respuesta patológico fueron tratados con linfadenectomía y completaron 52 semanas de tratamiento adyuvante con nivolumab, o con inhibidores de BRAF-MEK en caso de pacientes con mutación en BRAF, considerándose además RTA según el criterio del investigador.⁹⁴

La tasa RGp fue del 72 %, con un 49 % de RCp, y un 12 % de RCp casi completas. La toxicidad de grado III-IV fue del 22 %. En el 60 % de los pacientes se evitó la linfadenectomía, siendo este el primer estudio en demostrar la posibilidad de desescalar el tratamiento quirúrgico mediante el uso de tratamiento neoadyuvante. La SLR a los 24 meses fue del 93 % en los pacientes que alcanzaron una RMp (RCp o RCp casi completa), del 64 % en los que presentaron una RPp y del 71 % en aquellos sin respuesta patológica.

Relatimab + nivolumab

El estudio de Fase II, NCT02519322, evaluó en pacientes con enfermedad resecable (estadio III) u oligometastásica (estadio IV) un esquema de tratamiento que consistía en dos ciclos de relatimab (160 mg) y nivolumab (480 mg) cada 4 semanas, seguido de cirugía, y posteriormente 10 ciclos adicionales de la misma combinación como tratamiento adyuvante. El objetivo primario del estudio fue la tasa de RCp. La combinación obtuvo una RCp del 57 % de los pacientes, y una tasa de RGp del 70 % en los 30 pacientes tratados. No se observaron toxicidades de grado III-IV en el régimen de neoadyuvancia.

La SLR a 1 y 2 años fue del 100 % y 92 %, respectivamente, en aquellos pacientes que alcanzaron algún grado de respuesta patológica, frente al 88 % y 55 %, respectivamente, en aquellos sin RCp ($p = 0,005$). La respuesta patológica se asoció a un mayor infiltrado basal de células inmunes, así como con una disminución de los macrófagos M2 durante el tratamiento. Si bien la neoadyuvancia no mostró toxicidades importantes, durante la fase adyuvante se observó una toxicidad de grado II-IV en el 26 % de los pacientes, incluyendo un 23 % de casos de insuficiencia suprarrenal irreversible.⁹⁵

SWOG 1801 (pembrolizumab neoadyuvante frente a pembrolizumab adyuvante)

El estudio S1801 era un estudio de Fase II, aleatorizado, multicéntrico en pacientes con melanoma resecable en estadios de IIIB a IVC, que comparaba dos estrategias terapéuticas. En un brazo se administraron tres dosis de pembrolizumab en adyuvancia, seguidas de cirugía y 15 dosis adicionales como tratamiento adyuvante. En otro brazo, se realizó primero la cirugía, seguida de tratamiento adyuvante con pembrolizumab durante un año. Se reclutaron un total de 313 pacientes. El objetivo primario del estudio era la supervivencia libre de acontecimientos (SLA), como objetivos secundarios se evaluaron la SLR y la SG. La SLA a los dos años fue del 72 % (IC95%: 64-80) en el brazo neoadyuvante en comparación con el 49 % (IC95%: 41-59) en el brazo adyuvante (HR = 0,58 [IC95%: 0,39-0,87]; $p = 0,04$). La tasa de acontecimientos adversos graves (AAG) de grado III-IV fue similar entre ambos grupos (12 % frente a 14 %).⁸⁶

Inmunoterapia. Estudios de Fase III

Recientemente se han presentado dos estudios de Fase III de tratamiento neoadyuvante en melanoma: NADINA y PIVOTAL.

El estudio NADINA es un ensayo clínico de Fase III con un total de 423 pacientes con melanoma de estadio III, macroscópico y resecable. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir dos ciclos de tratamiento neoadyuvante con ipilimumab y nivolumab, seguidos de cirugía, frente a un brazo control que consistió en cirugía seguida de 12 ciclos de tratamiento adyuvante con nivolumab. En el brazo neoadyuvante, únicamente los pacientes con RPp o sin respuesta patológica recibieron tratamiento adicional tras la cirugía con dabrafenib + trametinib en caso de mutación en BRAF, o con nivolumab en ausencia de mutación.

Con una mediana de seguimiento de 10 meses, la SLA estimada a los 12 meses fue del 83,7 % (IC99,9%: 73,8–94,8) en el brazo neoadyuvante frente al 57,2 % (IC99,9%: 45,1–72,7) en el brazo adyuvante (HR = 0,32 [IC99,9%: 0,15–0,66]; $p < 0,0001$).

En el grupo neoadyuvante, el 59 % de los pacientes obtuvo una RMp, el 8 % una RP, y el 26,4 % no presentó respuesta, con una tasa de progresión del 2,4 %. La SLR estimada a los 12 meses fue del 95 % en pacientes que alcanzaron una RMp, del 76,1 % en los que alcanzaron una RPp, y del 57 % en los que no respondieron al tratamiento neoadyuvante. La toxicidad de grado III-IV fue del 29,7 % en el brazo neoadyuvante frente al 14,7 % en el brazo adyuvante.⁹⁶

El estudio PIVOTAL, es un estudio de Fase III que evaluó el esquema Daromun, que combina la administración intralesional de una IL-2 y del TNF conjugado con el anticuerpo L19. Esta combinación había demostrado eficacia en estudios preclínicos y en estudios de Fase II, con tasas de respuesta global del 68 % y RC del 23 %.

Un total de 246 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir neoadyuvante con Daromun (una inyección intralesional semanal durante cuatro semanas) seguido de cirugía dentro de las cuatro semanas posteriores, o bien cirugía sin tratamiento previo. Todos los pacientes presentaban melanoma con afectación locorregional cutánea o ganglionar; el 60 % tenía lesiones cutáneas o subcutáneas y el 33 % había recibido tratamiento sistémico con anterioridad. Tras la cirugía, el tratamiento adyuvante se administró según criterio del investigador.

Con una mediana de seguimiento de 21 meses, la SLR, mostró una reducción del 41 % en el riesgo de recaída o muerte con el esquema neoadyuvante (HR = 0,59 [IC95%: 0,41–0,86]; $p = 0,005$), y una reducción del 40 % en el riesgo de aparición de metástasis a distancia (HR = 0,60 [IC95%: 0,37–0,95]; $p = 0,029$). El tratamiento con Daromun presentó un perfil de seguridad manejable, con acontecimientos adversos (AA) de carácter local.⁹⁷ Se requiere un mayor tiempo de seguimiento para disponer de datos maduros de SG.

Actualmente se encuentra en marcha el estudio de Fase III NEO-DREAM, diseñado con características y objetivos similares al estudio PIVOTAL, y planteado como un estudio confirmatorio a nivel global.

Tabla 4. Inmunoterapia en neoadyuvancia.

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)	
96	NADINA Blank CU et al. N Engl J Med 2024	Fase III, multicéntrico, aleatorizado, 1:1	423	Exptal.: 2 ciclos de ipilimumab neoadyuvante + nivolumab seguidos de cirugía. Si RP o no respuesta recibieron tto. adyuvante Ctrl.: cirugía seguida de 12 ciclos de nivolumab adyuvante.	Objetivo primario					Pacientes con melanoma macroscópico resecable en estadio III. Mediana de seguimiento de 9,9 m.
					SLA	83,7 %; (IC99,9%: 73,8–94,8)	57,2 %; (IC99,9%: 45,1–72,7)	< 0,001	0,32; (IC99,9%: 0,15–0,66)	
97	PIVOL Hauschild A, et al. J Clin Oncol 2024	Fase III, abierto, multicéntrico	256	Exptal. (127): 4 inyecciones intratumorales/sem. de Daromun seguidas de cirugía (semana 5 a 8) ** Terapia intralesional Daromun (L19IL2 y L19TNF). Ctrl. (129): cirugía sola dentro de las 4 semanas posteriores a la aleatorización.	Objetivo primario					Melanoma resecable, estadio III LA.
					SLR meses	16,7	6,9	0,005	0,59 (0,41–0,86)	
89	Huang et al. Nat Med 2019	Fase Ib Estadio III-IV	27	Pembrolizumab dosis única previo a la cirugía (3 semanas antes). Seguido de 1 año de pembrolizumab adyuvante.	Objetivo primario					
					Tasa RP	≥ 30 % RCp a las 3 semanas de tto. SLP a 1 año: 63 %. Seguimiento (24 m): 100 % libre de recaída (en pacientes con RC).				

Tabla 4. Inmunoterapia en neoadyuvancia.

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones	
					parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)		
86	Patel et al. N. Engl. J. Med. 2023	Fase II Estadio IIIB/IV	311	Aleatorización 1:1 Brazo A (154): pembrolizumab neoadyuvante (3 dosis) seguido de cirugía + pembrolizumab adyuvante (1 año). Brazo B (159): cirugía + pembrolizumab adyuvante (1 año).	Objetivo primario						Brazo A: 25 % RCp. Toxicidad grado 3 del 8 %. Brazo B: 45 % RCp. Toxicidad grado 3 del 73 %.
					Tasa SLA a 2 años	72 %	49 %	0,04	0,58		
90	Armania et al. Nat Med. 2018	Fase II Estadio IIIB/C-IV	23	Aleatorización 1:1 Brazo A: nivo 3 mg/kg (4 dosis) seguido nivo. adyuvante (6 m). Brazo B: ipi 3 mg/kg + nivo. 1 mg/kg (3 dosis) seguido nivo. adyuvante (6 m).	Objetivo primario						Brazo A: toxicidad grado 3 del 8 %. Brazo B: toxicidad grado 3 del 73 %.
					Tasa RCp	25 %	45 %				
93	OpACIN-neo Rozeman et al. 2021	Fase II Estadio III	86	Aleatorización 1:1:1 Brazo A (n = 30): 2 ciclos neoadyuvancia ipi. 3 mg/kg + 1 mg/kg de nivo. Brazo B (n = 30): 2 ciclos de neoadyuvancia ipi. 1 mg/kg + nivo. 3 mg/kg Brazo C (n = 25): 2 ciclos neoadyuvancia ipi. 3 mg/kg seguido de 2 ciclos de nivo 3 mg/kg.	Objetivos primarios						
					Tasa de toxicidad inmunológica grado III-IV.	Brazo A: 40 % Brazo B: 20 % Brazo C: 50 %					
					Tasa SLR a 2 años	84 % todos los pacientes 97 % pacientes que alcanzaron RCp 36 % no respondedores ($p < 0,001$)					
					Tasa RP	Brazo A: 80 % RCp Brazo B: 77 % RCp Brazo C: 65 % RCp					

Tabla 4. Inmunoterapia en neoadyuvancia.

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)	
⁹⁴	PRADO Reijers ILM et al. Nature 2022	Fase II Estadio IIIB-D	99	2 ciclos neoadyuvancia ipi. 1 mg/kg y nivo. 3 mg/kg. Si RC: controles. Si RPp: linfadenectomía. Si no presenta RP: linfadenectomía + 52 sem. de adyuvancia con nivo. (iBRAF-MEK, en caso de pacientes con mutación), pudiendo añadirse RTA a criterio del investigador.	Objetivos primarios					Toxicidad grado III-IV del 22 % Se evitó la linfadenectomía en un 60 % de los pacientes.
					Tasa de RCp	RP global 72 % (49 % RCp, 12 % RCp casi completa)				
⁹⁵	Armania et al. Nature 2022	Fase II Estadio IIIB-IV	30	Nivolumab 480 mg + relatlimab 160 mg.	Objetivos primarios					
					Tasa RP	57 % RCp (70 % respuestas globales)				
					Tasa SLR a 1 y 2 años con respuesta patológica	100 % y 92 %				
					Tasa SLR a 1 y 2 años sin respuesta patológica	88 % y 55 %				

Ctrol. = control; Exptal. = experimental; LA = localmente avanzado; RC = respuesta completa; RCp = respuesta completa patológica; RMp = respuesta mayor patológica; RP = respuesta parcial; RPp = respuesta parcial patológica; SLA = supervivencia libre de acontecimientos; SLMD = supervivencia libre de metástasis a distancia; SLR = supervivencia libre de recaídas; tto. = tratamiento.

Terapia dirigida (inhibidores de BRAF-MEK)

La evidencia de los inhibidores de BRAF y MEK en el contexto neoadyuvante del melanoma resecable proviene de estudios de Fase II. De forma global, se han observado altas tasas de RC, si bien a largo plazo no se han documentado datos consistente de SLE duradera, debido a la aparición de recurrencias tardías (después de 12-18 meses), situación que no ha sido observada con la inmunoterapia.⁸⁵

En el estudio de Fase II COMBI-NEO, Amaría *et al.* evaluaron 21 pacientes con melanoma en estadios III o IV oligometastásicos, tratados con dabrafenib y trametinib durante 8 semanas en régimen neoadyuvante, seguidos de cirugía y 44 semanas adicionales del mismo tratamiento como adyuvancia. Se comparó este esquema con el estándar de cirugía seguida de 52 semanas de adyuvancia. El estudio fue interrumpido de forma prematura tras evidenciarse una SLE significativamente superior en el brazo de la neoadyuvancia (19,7 meses) frente al brazo de adyuvancia (2,9 meses). En el brazo de neoadyuvancia se alcanzó una tasa de RCp del 58 % y una RPp del 17 %. No se notificaron toxicidades de grado IV, y las de grado III fueron poco frecuentes (7 %). Se trata del primer estudio en demostrar beneficio clínico del uso de terapia dirigida en el contexto neoadyuvante del melanoma resecable.⁹⁸

El estudio de Fase II NEOCOMBI evaluó en un único brazo la combinación de dabrafenib + trametinib durante 12 semanas en 35 pacientes con melanoma resecable en estadios IIIB-C, seguida de 40 semanas de tratamiento adyuvante con la misma combinación. Con una mediana de seguimiento de 27 meses, el 49 % de los pacientes alcanzó una RCp, el 20 % RPp (incluyendo una RCp casi completa y 6 RPp) y el 31 % no presentó respuesta patológica, sin evidenciarse progresión durante el periodo de tratamiento. La mediana de la SLR fue de 30,6 meses en los pacientes con RCp y de 18 meses en los que alcanzaron RPp. Al finalizar el estudio, se había documentado recurrencia en el 57 % de los pacientes: un 47 % de los cuales presentó RCp y un 67 % presentó RPp. El tratamiento fue bien tolerado, con una tasa de toxicidad de grado III-IV del 29 %.⁹⁹

Este estudio, el más extenso hasta la fecha en el ámbito de terapia dirigida en neoadyuvancia, mostró una SLR favorable a corto plazo (77 % a 1 año y 43 % a 2 años); sin embargo, en comparación con los datos del estudio COMBI-AD (88 % y 67 % a 1 y 2 años, respectivamente) no se evidenció una ventaja significativa de la terapia dirigida en este escenario.

Finalmente, el estudio REDUCTOR es un ensayo de Fase II de brazo único que evaluó la resecabilidad de melanomas localmente avanzados (LA) en estadio III irresecables y en estadios IV oligometastásicos tras 8 semanas de tratamiento neoadyuvante con dabrafenib y trametinib en 21 pacientes. La cirugía fue factible en el 86 % de los casos. Se observó una tasa de RCp del 28,6 % y una SLR de 9,9 meses en los pacientes que pudieron ser intervenidos quirúrgicamente.¹⁰⁰

Tabla 5. Estudios de Fase II sobre el tratamiento neoadyuvante con terapia dirigida.

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)	
99	Neo-COMBI Long GV et al. Lancet Oncol. 2019	Fase II, brazo único	35	Dabrafenib 50 mg c/12 h + trametinib 2 mg/día durante 52 semanas (12 sem. neoadjuvancia + 40 sem. adyuvancia). Mediana de seguimiento: 27 meses.	Objetivo primario					
					Tasa de RCp	49 % (31–66)				
					Objetivos secundarios					
					Tasa de respuesta (semana 12)	30 (86 %)				
					RC	16 (46 %) (29–63)				
					RP	14 (40 %) (24–58)				
98	COMBI-NEO Amaria RN et al. Lancet Oncol. 2018	Fase II, aleatorizado	21	Aleatorización (1:2): cirugía + adyuvancia vs. dabrafenib/trametinib (8 sem. tto. neoadyuvante seguido de 44 sem. de tto. adyuvante). Mediana de seguimiento de 18,2 meses.	Objetivo primario					
					SLA (meses)	19,7 (16,2–NE)	2,9 (1,7–NE)	p < 0,0001	0,016 (0,00012–0,14)	
					Objetivos secundarios					
					Tasa respuesta patológica	Grupo Exptal: RCp: 58 % RPp: 17 %				
100	REDUCTOR Blankenstein SA et al. Ann Surg 2021	Fase II, brazo único	21	Dabrafenib 50 mg c/12 h + trametinib 2 mg/día durante 8 semanas. Mediana de seguimiento: 50 meses.	Objetivo primario					
					Mediana de la supervivencia sin recurrencia	9,9 m (7,52–NA)				

Ctrl. = Control; Exptal. = Experimental; LA = localmente avanzado; NA = no alcanzada; NE = no evaluable; RC = respuesta completa; RCp = respuesta completa patológica; RMp = respuesta mayor patológica; RP = respuesta parcial; SLA = supervivencia libre de acontecimientos; tto. = tratamiento;

Recomendaciones para el melanoma localizado, localmente avanzado y de estadio IV resecado

Tratamiento local

El tratamiento de elección del tumor primario es la resección quirúrgica (*nivel de evidencia IA*).

- En un primer tiempo se recomienda una extirpación-biopsia completa del tumor con unos márgenes de 1 a 3 mm. En un segundo tiempo, se debe realizar una ampliación de márgenes según los factores pronósticos del tumor primario, procedimiento que debe coincidir, si está indicada, con la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC).
- En localizaciones especiales como cara, manos o pies, o en lesiones de gran diámetro, puede optarse inicialmente por una o varias biopsias parciales mediante sacabocados o afeitado profundo (*nivel de evidencia IIIB*), y proseguir posteriormente como se indica en el apartado anterior.
- Una vez descartada la enfermedad a distancia, se indicará la BSGC a partir de estadio T2a (*nivel de evidencia IA*). Su indicación se realizará de forma individualizada en T1b y en determinados casos de T1a con factores de muy mal pronóstico (*nivel de evidencia IVB*).
- En el caso de léntigo maligno, el tratamiento de elección es la cirugía con 1 cm de margen o la cirugía con control de márgenes, como la cirugía micrográfica de Mohs (*nivel de evidencia IB*). En léntigos malignos muy extensos pueden considerarse otros tratamientos como la radioterapia o los tratamientos tópicos (*nivel de evidencia VB*). Las dosis recomendadas de radioterapia son 60-70 Gy en 30-35 fracciones, 50-57,5 Gy en 20-23 fracciones o 35 Gy en 5 fracciones para lesiones < 3cm.

En pacientes con una BSGC positiva, no está indicada la disección ganglionar completa, pudiendo sustituirse por seguimiento clínico y ecográfico del lecho ganglionar (*nivel de evidencia IA*).

Tratamiento adyuvante

Se recomienda, siempre que sea posible, incluir a los pacientes con estadios IIB hasta IV resecado en ensayos clínicos. Si no es posible, se recomienda tratamiento adyuvante en los siguientes casos:

- En estadios IIB, IIC y IIIA (cuando el ganglio centinela presenta afectación > 1 mm) y estadio IIIB, el tratamiento recomendado es pembrolizumab hasta progresión o toxicidad inaceptable, con un máximo de un año de tratamiento (*nivel de evidencia IA*).
- En estadios IIIC y IIID se recomienda el tratamiento con nivolumab o pembrolizumab hasta progresión o toxicidad inaceptable, con un máximo de un año de tratamiento (*nivel de evidencia IA*). Pembrolizumab y nivolumab se consideran alternativas terapéuticas equivalentes.
- En estadio IV resecado se recomienda nivolumab hasta progresión o toxicidad inaceptable, con un máximo de un año de tratamiento (*nivel de evidencia IA*).

- En pacientes con alto riesgo de recurrencia locoregional por afectación ganglionar extensa (≥ 1 ganglio parótideo, ≥ 2 ganglios cervicales o axilares, ≥ 3 ganglios inguinales, y si ganglio cervical o axilar ≥ 3 cm y/o ganglio inguinofemoral ≥ 4 cm), invasión extracapsular y márgenes quirúrgicos positivos, se puede valorar de forma individualizada, y con el único objetivo de control locoregional, el uso de radioterapia (*nivel de evidencia IB*). Las dosis recomendadas son 60-66 Gy en 30-33 fracciones, 48 Gy en 20 fracciones o 30 Gy en 5 fracciones en pacientes frágiles.

Metástasis en tránsito y/o satélites

El manejo de estos pacientes debe ser valorado de manera individualizada en un comité multidisciplinar. Las distintas opciones terapéuticas son: la cirugía, la radioterapia, la quimioterapia regional en extremidades, la electroquimioterapia o la quimioterapia intralesional (*nivel de evidencia IIIB*).

En determinados pacientes puede recomendarse el tratamiento sistémico, siguiendo en estos casos las recomendaciones para melanoma metastásico.

Tratamiento neoadyuvante

Se recomienda, siempre que sea posible, incluir a los pacientes con estadios III clínicos en ensayos clínicos. De no ser posible, el tratamiento de elección será la cirugía mediante linfadenectomía completa, valorándose posteriormente un tratamiento adyuvante (*nivel de evidencia IA*).

B.3 Enfermedad metastásica o localmente avanzada irresecable

B.3.1 Tratamiento farmacológico

Tratamiento del melanoma irresecable en estadios III y IV

El abordaje terapéutico del melanoma irresecable en estadio III y IV se ha visto altamente revolucionado por la introducción de la inmunoterapia y la terapia dirigida. Ambas estrategias han demostrado una supervivencia notablemente mejorada en comparación con el uso de regímenes de quimioterapia.

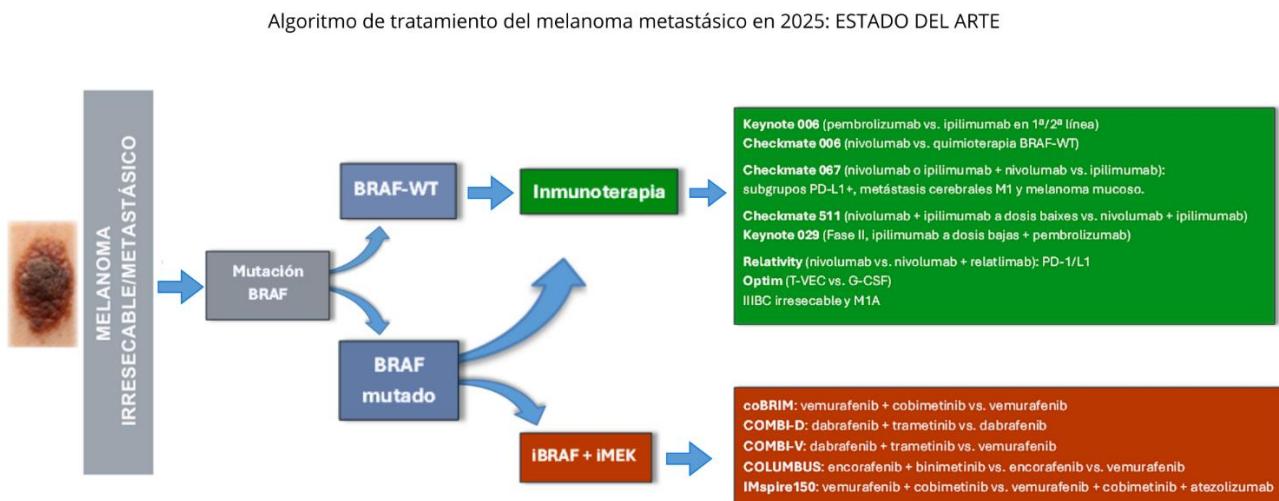
Varios ensayos de Fase II y III han demostrado que las nuevas inmunoterapias, las terapias dirigidas y los regímenes combinados aportan resultados sobresalientes, obteniendo una proporción considerable de pacientes con respuestas duraderas y supervivencias prolongadas.

Además, se han desarrollado opciones terapéuticas de segunda y tercera línea basadas en agentes con actividad demostrada y regímenes combinados, que han ampliado las opciones terapéuticas disponibles para el abordaje del melanoma avanzado irresecable o metastásico.

Figura 1. Factores clínicos que hay que considerar en la toma de decisiones para el tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma metastásico o irresecable.



Figura 2. El algoritmo propuesto para el tratamiento de primera línea del melanoma metastásico o irresecable puede resumirse de la siguiente forma:



Algoritmo 1: tratamiento de primera línea del melanoma metastásico o irresecable (elaboración propia).

Tratamiento de primera línea en melanoma BRAF-WT

Los tratamientos considerados estándar actualmente para el abordaje de primera línea del melanoma irresecable o metastásico en estadios III/IV con mutación en BRAF-WT son el tratamiento con un fármaco de bloqueo de PD-1 en monoterapia (nivolumab o pembrolizumab), la combinación de un inhibidor de PD-1 con un inhibidor de CTLA-4 (nivolumab + ipilimumab), y la combinación de un inhibidor de PD-1 con un anticuerpo dirigido frente a LAG-3 (nivolumab + relatlimab).

La superioridad de nivolumab frente a dacarbazine (DTIC) como tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma BRAF-WT se demostró en el ensayo prospectivo y aleatorizado CheckMate 066, con una HR de muerte = 0,42 (IC99%: 0,25–0,73; $p < 0,001$), así como con una HR de muerte o progresión de la enfermedad = 0,43 (IC95%: 0,34–0,56; $p < 0,001$).¹⁰¹

La superioridad del bloqueo de PD-1 (nivolumab o pembrolizumab) frente a ipilimumab se demostró en dos ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados: el estudio CheckMate 067 y el estudio KEYNOTE-006. En el estudio CheckMate 067, la HR de muerte de nivolumab frente a ipilimumab fue de 0,65 (IC95%: 0,52–0,76; $p < 0,001$). En el estudio KEYNOTE-006, el HR de muerte de pembrolizumab administrado a una dosis de 10 mg/kg cada 2 semanas frente a ipilimumab fue de 0,63 ($p < 0,001$), y para la administración de pembrolizumab a una dosis de 10 mg/kg cada 3 semanas frente a ipilimumab fue de 0,69 (IC95%: 0,6–0,84; $p < 0,001$).¹⁰²

En base a los resultados obtenidos en estos ensayos, el tratamiento con un inhibidor de PD-1 se considera una de las opciones terapéuticas estándar en primera línea para todos los pacientes con melanoma irresecable y metastásico, independientemente del estado mutacional de BRAF. Esta indicación ha sido evaluada por la CFT-SISCAT del CatSalut y su uso está aprobado bajo criterios clínicos.¹⁰³⁻¹⁰⁴ Sin embargo, en el caso de ipilimumab en monoterapia en primera línea de tratamiento, existe un acuerdo publicado con decisión de uso excepcional.¹⁰⁵

El beneficio de añadir ipilimumab a nivolumab fue evaluado en el ensayo CheckMate 067, donde se observaron tasas de respuesta numéricamente más altas, mayor duración de la respuesta (DR), un tiempo más prolongado hasta la necesidad de terapias posteriores, un mayor porcentaje de pacientes vivos tras la suspensión del tratamiento, así como una mayor SLP y SG en comparación con la monoterapia. Con un seguimiento de 6,5 años, la mediana de SG fue de 72,1 meses para la combinación nivolumab + ipilimumab, 36,9 meses para nivolumab en monoterapia y 19,9 meses para ipilimumab. No se alcanzó la mediana de supervivencia específica por melanoma, 58,7 y 21,9 meses, respectivamente.¹⁰⁶ Las tasas de SG a 6,5 años fueron del 57 %, 43 % y 25 % en pacientes con tumores con mutación BRAF y del 46 %, 42 % y 22 % en pacientes con tumores BRAF-WT, respectivamente.¹⁰⁷ En los pacientes que interrumpieron el tratamiento, la mediana del intervalo sin tratamiento fue de 27,6, 2,3 y 1,9 meses, respectivamente. Desde el análisis del tratamiento a 5 años, no se observaron nuevas señales de seguridad. Los mismos resultados también se confirmaron en un seguimiento de 7,5 años, donde la SG, la SLP y la SEM siguieron siendo superiores en los brazos de tratamiento que contenían nivolumab en comparación con ipilimumab.

En la actualización de datos adicional del ensayo CheckMate 067, la mediana de la duración de la respuesta no se alcanzó en el grupo de nivolumab + ipilimumab (NA [IC95%: 69,1-NA]), fue de 90,8 meses (IC95%: 45,7-NA) en el grupo de nivolumab y de 19,2 meses (IC95% 8,8-47,4) en el grupo de ipilimumab. Tal como estaba previsto en el diseño del estudio, los dos brazos que contenían nivolumab no pudieron compararse debido a una potencia insuficiente.¹⁰⁸ A pesar de que todos los criterios de valoración favorecieron numéricamente a la combinación de nivolumab + ipilimumab, la magnitud de la ganancia en SG se considera limitada, y se señala la necesidad de identificar biomarcadores que permitan seleccionar de forma más precisa a los pacientes que podrían beneficiarse de dicha combinación. PD-L1, aunque es un biomarcador imperfecto, con un punto de corte del 1 %, podría servir como base para orientar la discusión con los pacientes sobre el posible beneficio de la combinación frente a la monoterapia. Sin embargo, los análisis de curvas ROC (*receiver operating characteristic*) indican que PD-L1 solo mejora marginalmente la capacidad de predicción respecto a la asignación aleatoria, lo cual limita su valor clínico. En cuanto al perfil de toxicidad, el 95 % de los pacientes tratados con la combinación nivolumab + ipilimumab experimentaron AA relacionados con el tratamiento de cualquier grado, siendo el 55 % de grado 3 o 4. En el brazo tratado con ipilimumab, la toxicidad total fue del 86,2 %, y del 82,1 % en el de nivolumab. El 36 % de los pacientes interrumpieron el tratamiento con la combinación debido a toxicidad, siendo el 29 % de ellos por toxicidades de grado 3 o 4.

En relación con las toxicidades de grados 3-4 claramente atribuibles al régimen de combinación, la mayoría de ellas (el 86 % y el 100 %) se resolvieron con tratamiento esteroideo, a excepción de las toxicidades endocrinas (46 %), que se pudieron manejar mediante terapia sustitutiva hormonal. El 68 % de los pacientes que interrumpieron el tratamiento por toxicidad experimentó una respuesta objetiva según los criterios RECIST 1.1. No se notificaron muertes relacionadas con

toxicidad en el ensayo CA209-067. En los ensayos CA209-004 (de Fase I) y CA209-69 (de Fase II), se registraron un total de 4 muertes atribuibles al régimen de combinación, lo que representa una mortalidad inferior al 0,3 %, considerando el total de más de 1.180 pacientes tratados con esta combinación en el desarrollo del melanoma.¹⁰⁹⁻¹¹¹ A pesar de la alta tasa de toxicidad del régimen de combinación, los datos de calidad de vida reportados por los pacientes mediante los cuestionarios validados EORTC QLQ-C30 y EQ-5D no mostraron cambios significativos en comparación con el valor basal en ninguno de los tres grupos de tratamiento.

Con el objetivo de reducir la incidencia de toxicidades de grados III-V asociadas a la combinación de nivolumab + ipilimumab, se diseñó el estudio de Fase IIIB/IV Checkmate 511, en el que se aleatorizaron 360 pacientes para recibir un régimen experimental con nivolumab 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg frente al esquema estándar de nivolumab 1 mg/kg e ipilimumab 3 mg/kg cada tres semanas durante cuatro ciclos. Tras un seguimiento de 12 meses, el esquema de dosis reducida de ipilimumab mostró una incidencia de toxicidad de grados III-V del 34 %, en comparación con el 48 % observado con el esquema de dosis altas de ipilimumab, sin pérdida de eficacia en cuanto a las tasas de respuesta y a la SLP.¹¹²

Ante la ausencia de un biomarcador sólido, ciertos parámetros clínicos podrían funcionar como biomarcadores potenciales para una mejor selección de pacientes que podrían beneficiarse de la combinación de nivolumab + ipilimumab. En pacientes con metástasis cerebrales de melanoma sin tratamiento previo, esta combinación demostró una tasa de respuesta intracraneal del 59 % en comparación con el 21 % observado con nivolumab en monoterapia; la tasa de SG a 5 años también favoreció a la combinación (55 % frente al 40 %). La presencia de niveles elevados de LDH también se ha asociado a mejores resultados con nivolumab + ipilimumab en comparación con nivolumab como agente único. En el seguimiento a 5 años del ensayo CheckMate 067, las tasas de SG a 5 años entre los pacientes con niveles elevados de LDH fueron del 38 %, 28 % y 15 % en los grupos de nivolumab + ipilimumab, nivolumab e ipilimumab, respectivamente. Esta diferencia es aún más pronunciada en pacientes con un nivel de LDH superior al doble del límite normal con tasas de SG a cinco años del 28 %, 14 % y 7 %, respectivamente. Finalmente, en pacientes con melanoma de mucosas, los datos de un análisis combinado indican que la combinación de nivolumab + ipilimumab se asocia a una SLP de 5,9 meses y una tasa de respuesta del 36 %, superiores a los observados con monoterapia.

Esta indicación ha sido evaluada por la CFT-SISCAT del CatSalut, y el acuerdo correspondiente se encuentra publicado estableciendo las condiciones de su uso conforme a criterios clínicos.¹¹³

La combinación relatlimab + nivolumab ha sido evaluada en el ensayo aleatorizado RELATIVITY-047, en el que se comparó su administración frente a nivolumab en monoterapia, en pacientes con melanoma metastásico o irresecable. La combinación demostró una mediana de SLP de 10,1 meses frente a 4,6 meses con nivolumab en monoterapia (HR = 0,75 [IC95%: 0,62-0,92]; $p = 0,006$).¹¹⁴ La tasa de SLP a los 12 meses fue del 47,7 % en el grupo de relatlimab + nivolumab frente al 36 % en el grupo de nivolumab. En todos los subgrupos analizados, la tasa de SLP favoreció a la combinación de nivolumab + relatlimab frente a nivolumab, observándose en pacientes con expresión de PD-L1 < 1 % ($n = 209$) un beneficio con una HR = 0,68 (IC95%: 0,53-0,86).¹¹⁵ Los AA relacionados con el tratamiento de grados 3-4 se registraron en el 18,9 % de los pacientes tratados con la combinación relatlimab + nivolumab frente al 9,7 % en el grupo de nivolumab.

En julio de 2022, la EMA aprobó el uso de la combinación de relatlimab + nivolumab para el tratamiento del melanoma metastásico o irresecable con expresión de PD-L1 < 1 %. Sin embargo, en el momento de la realización de esta guía, dicha combinación de relatlimab + nivolumab se encuentra excluida de la financiación por parte del SNS.

Por todo ello, y dada la existencia de diferentes opciones terapéuticas de primera línea para pacientes con melanoma metastásico o irresecable BRAF-WT, la elección del tratamiento debe individualizarse y basarse en varios parámetros. Entre ellos se incluyen la terapia adyuvante recibida previamente, el momento de la recurrencia en relación con dicha terapia (durante o después), el estado de resecabilidad, la idoneidad para recibir un tratamiento con inmunoterapia, el estado general del paciente, la carga tumoral, la presencia de metástasis cerebrales, la velocidad de progresión y los síntomas asociados, el subtipo de melanoma (cutáneo, uveal, mucoso), el nivel de LDH, la expresión de PD-L1, así como las comorbilidades y preferencias del paciente.

Por tanto, la decisión final del tratamiento de primera línea, entre un anti-PD-1 en monoterapia (nivolumab o pembrolizumab) o una combinación (nivolumab + ipilimumab, nivolumab + relatlimab) debe tomarse de manera individualizada, teniendo en cuenta todos estos factores clínicos y biológicos comentados.

Tabla 6. Principales resultados de los ensayos pivotales en primera línea para pacientes con melanoma metastásico o irresecable BRAF-WT.

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones	
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)		
116	Checkmate 066 Robert C, et al. J of Clin Oncol.	Fase III	418	Nivolumab Brazo Control: DTIC Enmienda del protocolo: cruce a nivolumab Solo pacientes BRAF-WT.	Objetivo primario					*(6,9 meses, Checkmate 067) TRG a 5 años: OR = 4,43 (2,75–7,13)	
					SG mediana (meses)	37,7 (25,4–51,6)	11,2 (9,6–13)	< 0,0001	0,5 (0,4–0,63)		
					Objetivos secundarios						
					SLP mediana (meses)	5,1 (3,5–12,2)	2,2 (2,1–2,5)	< 0,0001	0,4 (0,33–0,54)		
117	Keynote 006 Long GV, et al. Annals of Oncol. 2024	Fase III	834	Pembrolizumab Brazo Ctrl.: ipilimumab 34 % tratamiento 2ª línea 36 % mutación en BRAF.	Objetivo primario						
					SG mediana (meses)	32,7 (24,5–41,6)	15,9 (13,3–22)	< 0,05	0,71 (0,6–0,85)		
					Objetivos secundarios						
					TRG	37,6 %	11,9 %				
107	Checkmate 067 Wolchock et al. J Clin Oncol. 2021	Fase III	1.296	Nivolumab + ipilimumab Brazo Ctrl: ipilimumab 31,5 % mutación en BRAF.	Objetivo primario						
					SG mediana (meses)	72,1 (38,2–NA)	19,9 (16,8–24,6)	< 0,0001	0,52 (0,4–0,64)		
					SLP mediana (meses)	11,5 (8,7–19,3)	2,9 (2,8–3,2)	< 0,0001	0,79 (0,65–0,51)		
					Objetivos secundarios						
					TRG a 6,5 años	58 %	19 %				

Tabla 6. Principales resultados de los ensayos pivotales en primera línea para pacientes con melanoma metastásico o irresecable BRAF-WT.

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones			
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	n	HR (IC95%)				
115 Relativity 047 Long GV, et al. NEJM Evid 2023	Fase II/III	714	Nivolumab + relatlimab Brazo Control: nivolumab 38,3 % mutación en BRAF.		Objectivo primario								
					SLP mediana (meses)	10,2 (6,4–14,8)	4,6 (3,5–6,4)	0,006	0,78 (0,64–0,94)				
					Objetivos secundarios								
					TRG	153 (43 %)	117 (32,6 %)	< 0,05			TRG: OR = 1,6 (1,2–2,2).		
					SG mediana (meses)	NA (34,2–NA) (tasa SG a 3 años: 55,8 %)	34,1 (25,2–NA)	0,059	0,8 (0,64–1,01)				

Ctrl. = Control; DTIC = dacarbazina; Exptal. = Experimental; NA = no alcanzada; RC = respuesta completa; SG = supervivencia global; SLP = supervivencia libre de progresión; TRG = tasa de recaída global.

Tratamiento de segunda línea en melanoma BRAF-WT

La selección del tratamiento de segunda línea para pacientes con melanoma metastásico o irresecable depende de la estrategia utilizada en la primera línea y de las opciones terapéuticas disponibles tras la progresión. La inclusión en ensayos clínicos debe considerarse como primera opción siempre que se encuentren disponibles y se basen en un régimen básico adecuado.

Para el melanoma BRAF-WT, las opciones aprobadas de segunda línea son muy limitadas.¹¹⁸⁻¹¹⁹ En pacientes con melanoma avanzado principalmente refractario al tratamiento con agente anti-PD-1 en monoterapia, la combinación de ipilimumab + nivolumab puede considerarse una opción preferente, tal como se evidenció en el ensayo de Fase II SWOG S1616.¹²⁰ En este ensayo, el tratamiento con ipilimumab + nivolumab se asoció a una mejora estadísticamente significativa en la SLP, en comparación con ipilimumab en monoterapia (HR = 0,63 [IC90%: 0,41-0,97]; $p = 0,04$). Las tasas de respuesta objetiva (TRO) fueron del 28 % frente al 9 %, respectivamente.¹²¹ Otro estudio retrospectivo de Fase II confirmó el beneficio de la combinación de ipilimumab + nivolumab frente a ipilimumab en monoterapia con una tasa de respuestas del 31 % con la combinación frente al 13 % con la monoterapia.¹²² En los casos en que no sea posible considerar la combinación tras la progresión a un agente anti-PD-1 en monoterapia, el uso de ipilimumab a dosis de 3 mg/kg puede ser una alternativa, con una TRO del 13 % y una mediana de SG de 9 meses.

La indicación de ipilimumab en monoterapia en pacientes previamente tratados ha sido evaluada por la CFT-SISCAT del CatSalut, y el acuerdo correspondiente se encuentra actualmente publicado con una decisión de uso basada en criterios clínicos.¹²³

En determinados casos, como i) toxicidad asociada a inmunoterapia con anti-PD-1 que contraindique el uso en segunda línea, ii) evidencia de hiperprogresión; o iii) presencia de enfermedad sintomática con elevada carga tumoral, puede considerarse el uso de la quimioterapia con esquemas como DTIC, carboplatino + paclitaxel o temozolomida. No obstante, ninguno de estos regímenes ha demostrado un beneficio significativo en términos de SG.

En un ensayo de Fase II de terapia con linfocitos infiltrantes de tumores (TIL, por sus siglas en inglés), el tratamiento con lifileucel mostró respuestas duraderas en pacientes con melanoma metastásico previamente tratado y con opciones de tratamiento limitadas. Los pacientes recibieron un régimen de linfodepleción no mieloablativa, seguido de una única infusión de lifileucel y hasta seis dosis de IL-2 a altas dosis. La TRO fue del 36 %, con dos RC y 22 RP. La tasa de control de la enfermedad (TCE) fue del 80 % y la mediana de DR no se alcanzó después de una mediana de seguimiento de 18,7 meses (rango: 0,2-34,1). En el subgrupo de pacientes con enfermedad refractaria primaria después de un tratamiento previo anti-PD-L1, la TRO y la DCR fueron del 41 % y el 81 %, respectivamente. El perfil de seguridad observado fue consistente con los AA conocidos de la linfodepleción no mieloablativa y la IL-2.¹²⁴

En un ensayo abierto de Fase III, 168 pacientes (86 % con enfermedad refractaria a anti-PD-1) con melanoma irresecable en estadios IIIC-IV (según la 7.^a edición del AJCC) fueron aleatorizados 1:1 para recibir TIL o ipilimumab. En el grupo TIL, se procedió a la resección de una lesión de melanoma (2-3 cm) para el crecimiento *ex vivo* y la expansión de células T residentes. Posteriormente, se administró quimioterapia linfodeplectiva (ciclofosfamida + fludarabina) seguida de una infusión $\geq 5 \times 10^9$ TIL e IL-2 a altas dosis. Tras una mediana de seguimiento de 33 meses, la mediana de SLP fue de 7,2 meses en el grupo TIL frente a 3,1 meses en el grupo ipilimumab (HR = 0,50 [IC95%: 0,35-0,72]; $p < 0,001$). La TRO fue del 49 % para el grupo TIL y del 21 % en el grupo

ipilimumab, alcanzando una RC el 20 % y el 7 %, respectivamente. La mediana de SG fue de 25,8 meses en el grupo TIL y de 18,9 meses en el grupo de ipilimumab (HR = 0,83 [IC95%: 0,54–1,27]; $p = 0,39$). Se produjeron AA de grado ≥ 3 relacionados con el tratamiento en todos los pacientes tratados con TIL y en el 57 % de los pacientes tratados con ipilimumab.¹²⁵

Líneas de tratamiento posteriores

Las líneas de tratamiento posteriores no están actualmente basadas en evidencia. En casos seleccionados, pueden considerarse opciones como el retratamiento o la inclusión en ensayos clínicos. La quimioterapia sigue siendo una alternativa con finalidad paliativa o como tratamiento puente. Sin embargo, dada la importante necesidad no cubierta en pacientes con melanoma metastásico o irresecable en progresión después de recibir las terapias disponibles, la participación en un ensayo clínico debe contemplarse como la opción preferente.¹²⁶

Tratamiento de primera línea en melanoma con mutación en BRAF-WT/NRAS

Las opciones terapéuticas de primera línea basadas en inmunoterapia para pacientes con melanoma metastásico o irresecable con mutación en NRAS son equivalentes a las utilizadas en pacientes con enfermedad BRAF-WT/NRAS-WT. No obstante, en casos en los que no se obtiene beneficio con el tratamiento anti-PD-1 en primera línea, puede considerarse el uso de binimetinib en monoterapia. En el ensayo de Fase III NEMO evaluó binimetinib frente a dacarbazina, demostrando una mediana de SLP de 2,8 meses (IC95%: 2,8–3,6) en el grupo de binimetinib frente a 1,5 meses (1,5–1,7) en el grupo de dacarbazina (HR = 0,62 [IC95%: 0,47–0,80]; p unilateral < 0,001).¹²⁷ Los AA de grados 3-4 observados en al menos el 5 % de los pacientes fueron: un aumento de la creatina-cinasa (19 % en el grupo de binimetinib frente a 0 % en el grupo de dacarbazina), hipertensión (7 % frente al 2 %, respectivamente), anemia (2 % frente al 5 %, respectivamente), y neutropenia (1 % frente al 9 %, respectivamente).

Melanoma con mutación en BRAF

En los últimos años, la supervivencia de los pacientes con melanoma cutáneo metastásico ha mejorado considerablemente gracias a la incorporación de nuevos tratamientos dirigidos y a la inmunoterapia.

El tratamiento de la enfermedad avanzada debe ir precedido de la determinación del estado mutacional de BRAF, ya que esta mutación está presente en el 40–60 % de los melanomas y es imprescindible para valorar el enfoque terapéutico.

Actualmente, se dispone de tratamientos dirigidos frente a la vía de MAP quinasa mediante inhibidores BRAF y MEK, así como de inmunoterapia (anti-PD-1 y anti-CTLA-4). Los pacientes con mutación en BRAF pueden beneficiarse tanto de la terapia dirigida como de la inmunoterapia, siendo recomendable individualizar la secuencia terapéutica más adecuada en cada caso.

1. Terapia molecular dirigida

1.1 Inhibidores específicos de BRAF: vemurafenib o dabrafenib

Tanto dabrafenib como vemurafenib demostraron en ensayos clínicos de Fase III un incremento de la supervivencia en comparación con el tratamiento estándar en el momento de su desarrollo, la dacarbacina. Sin embargo, la mediana de SLP con estos tratamientos en monoterapia se situaba en torno a los 5–6 meses, lo que evidenciaba el desarrollo de resistencias al tratamiento.

A pesar de que su uso ha disminuido en favor de las combinaciones con inhibidores de MEK (iMEK), la indicación de estos fármacos ha sido evaluada por la CFT-SISCAT del CatSalut, y el acuerdo se encuentra actualmente publicado con una decisión de uso según criterios clínicos.¹²⁸⁻¹²⁹

1.2 Combinaciones de inhibidor de BRAF + inhibidor de MEK

La combinación de un inhibidor de BRAF (iBRAF) y un iMEK ha demostrado una eficacia superior respecto al uso de cualquiera de estos agentes por separado, por lo que la combinación se ha convertido en un tratamiento estándar para en pacientes con melanoma avanzado con mutación BRAF.

Actualmente, existen 3 combinaciones de inhibidores de BRAF-MEK: encorafenib + binimetonib, dabrafenib + trametinib y vemurafenib + cobimetinib.

Encorafenib + binimetonib: el estudio COLUMBUS fue el ensayo pivotal de Fase III que demostró la superioridad de la combinación encorafenib + binimetonib frente a la monoterapia con inhibidores de BRAF.

Estudio COLUMBUS

El estudio COLUMBUS es un estudio de Fase III, multicéntrico, aleatorizado y abierto que compara la combinación de encorafenib (450 mg una vez al día) más binimetonib (45 mg dos veces al día) frente a encorafenib (300 mg una vez al día) o vemurafenib (960 mg dos veces al día). Se aleatorizaron un total de 577 pacientes con melanoma avanzado con mutación en BRAF y ECOG PS 0-1, sin tratamiento sistémico previo o que habían recibido inmunoterapia. El objetivo primario del estudio fue comparar la SLP entre la combinación encorafenib + binimetonib y vemurafenib, evaluada mediante revisión central independiente.

La combinación mostró una mediana de SLP de 14,9 meses frente a 7,3 meses con la monoterapia. La TRO en el grupo de combinación fue del 64 %. En análisis posteriores con mayor tiempo de seguimiento, se reportó una mediana de SG de 33,6 meses con encorafenib + binimetonib y una tasa de SG a 5 años del 35 %.^{70,130}

Esta indicación ha sido evaluada por la CFT-SISCAT del CatSalut, y el acuerdo se encuentra publicado con una decisión de uso según criterios clínicos.¹³¹

Dabrafenib + trametinib: la eficacia de la combinación dabrafenib + trametinib está respaldada por dos ensayos clínicos aleatorizados pivotales de Fase III (MEK115306 COMBI-D y MEK 116513 COMBI-V).

Estudio MEK115306 (COMBI-D)

El estudio MEK115306 es un estudio de Fase III, multicéntrico, aleatorizado, controlado y doble ciego, que comparó la combinación de dabrafenib (150 mg dos veces al día) + trametinib (2 mg una vez al día) frente a dabrafenib en monoterapia. Los pacientes fueron estratificados según el nivel de LDH y tipo de mutación V600 (E o K). La población de estudio fueron pacientes con melanoma cutáneo irresecable o metastásico sin tratamiento previo para melanoma avanzado que presentaran las mutaciones V600 E o K de BRAF. Se permitieron pacientes con metástasis cerebrales asintomáticas (M1c).

En este estudio, la mediana de SLP (objetivo primario del estudio) fue prolongada con la combinación: 11 meses frente a 8,8 meses (HR = 0,67 [IC95%: 0,53–0,84]; $p = 0,0004$) y la mediana de SG fue de 25,1 meses frente a 18,7 meses (HR = 0,71 [IC95%: 0,55–0,92]; $p = 0,0107$) a favor de la combinación.

Los resultados a 3 años de seguimiento muestran una SLP del 22 % con la combinación frente al 12 % en el brazo de monoterapia y una SG del 44 % frente al 32 %, respectivamente.¹³²⁻¹³³

Estudio MEK116513 (COMBI-V)

El estudio MEK116513 es un estudio de Fase III, multicéntrico, aleatorizado, controlado y abierto que comparó la administración de dabrafenib (150 mg dos veces al día) y trametinib (2 mg una vez al día) con vemurafenib (960 mg dos veces al día). Los pacientes se estratificaron según el nivel de LDH y el subtipo de mutación BRAF V600 (E o K). La población de estudio fue similar a la del estudio MEK115306, e incluyó pacientes con melanoma cutáneo irresecable (estadio III) o metastásico (estadio IV), no tratados previamente para la enfermedad y con mutación V600 E o K. También se permitieron pacientes con metástasis cerebrales asintomáticas.

Los resultados demostraron una SG al año del 72 % en el grupo de combinación frente al 65 % con vemurafenib (HR = 0,69). La mediana de la SLP fue de 11,4 meses con dabrafenib + trametinib frente a 7,4 meses con vemurafenib. Asimismo, la TRO fue superior con la combinación 64 % frente al 51 %.¹³⁴⁻¹³⁶

Esta indicación ha sido evaluada por la CFT-SISCAT del CatSalut y el acuerdo se encuentra actualmente publicado con una decisión de uso según criterios clínicos.¹³⁷

Vemurafenib + cobimetinib: la eficacia de esta combinación para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600 se ha establecido a partir del estudio de Fase Ib NO25395 (BRIM 7) y el ensayo clínico aleatorizado pivotal de Fase III confirmatorio GO28141 (coBRIM).

Estudio GO28141 (coBRIM)

El estudio de Fase III (coBRIM) evaluó la combinación de vemurafenib + cobimetinib frente a vemurafenib en monoterapia en una población de pacientes similar a la de los dos ensayos aleatorizados de combinación de dabrafenib + trametinib. Se trata de un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, que incluyó pacientes con melanoma metastásico (estadio IV) o LA irresecable (estadio IIIC) con mutación BRAF V600, sin tratamiento previo para la enfermedad avanzada.

Este estudio alcanzó su objetivo primario, demostrando una mejora significativa en la SLP, con una mediana de 12,3 meses para la combinación frente a 7,2 para la monoterapia (HR = 0,58 [IC95%: 0,46–0,72]; $p < 0,01$). Esta mejora fue consistente en todos los subgrupos analizados. La TRO fue del 70 % (15,8 % RC y 53,8 % RP). La mediana de SG fue de 22,3 meses en el grupo de combinación frente a 17,4 meses en el grupo de monoterapia (HR = 0,65 [IC95%: 0,49–0,87]; $p < 0,001$).¹³⁸⁻¹³⁹

Esta indicación ha sido evaluada por la CFT-SISCAT del CatSalut, y el acuerdo se encuentra publicado con una decisión de uso según criterios clínicos.¹⁴⁰

Los datos de eficacia de las diferentes combinaciones de inhibidores BRAF/MEK son comparables entre sí, si bien existen diferencias en cuanto a su perfil farmacocinético y su toxicidad.

2. Inmunoterapia

Véase la sección correspondiente al melanoma avanzado BRAF-WT, tratamiento de primera línea.^{101,106,141-143}

Actualmente, existen tres ensayos clínicos relevantes (DREAMseq, EBIN y SECOMBIT) que comparan la inmunoterapia frente a la terapia dirigida como tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma metastásico con mutación en BRAF V600.¹⁴⁴⁻¹⁴⁵

El ensayo DREAMseq (EA6134) tuvo como objetivo determinar la mejor secuencia terapéutica entre la terapia dirigida (dabrafenib + trametinib) con inhibidores de BRAF/MEK y la inmunoterapia con anti-PD-1 y anti-CTLA-4 en melanoma metastásico con mutación en BRAF V600 (nivolumab + ipilimumab).¹⁴⁴ Los pacientes elegibles se estratificaron según su estado funcional (ECOG 0 o 1) y niveles de LDH, y posteriormente aleatorizados para recibir una de las dos estrategias. En caso de progresión de la enfermedad, los pacientes pasaban a la terapia alternativa. Los pacientes tratados con nivolumab + ipilimumab alcanzaron una tasa de SG a dos años del 71,8 % (IC95%: 62,5 %-79,1 %) en comparación con el 51,5 % (IC95%: 41,7 %-60,4 %) en los que iniciaron con terapia dirigida, diferencia que fue estadísticamente significativa ($p = 0,0095$). La mediana de la SLP mostró una tendencia favorable a la inmunoterapia como tratamiento inicial ($p \log\text{-rank} = 0,054$). En cuanto a toxicidad, los AA de grado ≥ 3 fueron del 60 % en el grupo de inmunoterapia y del 52 % en el grupo de terapia dirigida. La DR fue mayor en el grupo de inmunoterapia, con una mediana no alcanzada, frente a 12,7 meses (IC95%: 8,2-NA; $p < 0,001$) en el grupo de terapia dirigida. La superioridad en SG de la secuencia iniciada con inhibidores de puntos de control inmunitario se hizo evidente a partir del mes 10.

El ensayo SECOMBIT aleatorizó a pacientes con melanoma metastásico con mutación BRAF V600 en tres estrategias terapéuticas diferentes:¹⁴⁵ terapia dirigida (iBRAF/iMEK) seguida de inmunoterapia; inmunoterapia como primera línea; o una estrategia secuencial en la que los pacientes recibieron terapia dirigida durante 8 semanas, seguida de inmunoterapia, y tras progresión, reintroducción de terapia dirigida.

Tras una mediana de seguimiento de 32,2 meses, no se había alcanzado la mediana de SG en ninguno de los grupos, pero las tasas de SG a 2 años fueron del 65 % (IC95%: 54 %-76 %), 73 % (IC95%: 62 %- 84 %) y 69 % (IC95%: 59 %-80 %), respectivamente. La SLP fue de 10,1 meses en el grupo de inmunoterapia inicial, 12,9 meses en el grupo de terapia dirigida inicial y 15 meses en la estrategia secuencial. A los 3 años, las tasas de SG fueron del 54 % (IC95%: 41 %-67 %), 62 % (IC95%: 48 %-76 %) y 60 % (IC95%: 58 %-72 %) en cada grupo, respectivamente. Estos datos sugieren que iniciar el tratamiento con inmunoterapia o una estrategia secuencial mejora la SG en comparación con iniciar el tratamiento con terapia dirigida.

El estudio EBIN evaluó la secuencialidad de la combinación de nivolumab + ipilimumab y encorafenib + binimetinib en pacientes con melanoma metastásico con mutación de BRAF. Se compararon dos estrategias: terapia dirigida seguida de inmunoterapia o inmunoterapia desde el inicio. La mediana de SLP fue de 9 meses en ambos grupos (HR = 0,87 [IC90%: 0,67-1,12]; $p = 0,360$)

y la SG a 2 años fue del 68 % en el grupo de terapia dirigida seguida de inmunoterapia y del 74 % en el grupo que inició con inmunoterapia. Un análisis de subgrupos reveló que los pacientes con metástasis hepáticas evolucionaron mejor con terapia dirigida inicial ($HR = 0,49$ [IC95%: 0,29–0,84]; $p = 0,013$), mientras que en aquellos sin metástasis hepáticas la inmunoterapia desde el inicio fue superior.

En conclusión, los ensayos DREAMseq y SECOMBIT han demostrado que el inicio con inmunoterapia combinada mejora significativamente la SG en comparación con la terapia dirigida inicial en pacientes con melanoma metastásico con mutación de BRAF V600. El ensayo EBIN sugiere que la terapia dirigida inicial podría beneficiar a pacientes con alta carga tumoral o metástasis hepáticas, mientras que la inmunoterapia sigue siendo la estrategia principal para la mayoría de los pacientes. El orden de administración del tratamiento es un factor clave en la optimización de los resultados.

Tabla 7. Tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma metastásico o irresecable con mutación BRAF

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones	
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)		
70	COLUMBUS	Fase III, multicéntrico, aleatorizado, Abierto.	577	Encorafenib (E) + binimetinib (B) (n = 192). Vemurafenib (V) (n = 191). Encorafenib (E) (n = 194).	Objectivo primario					AA de cualquier tipo (grado 3 o 4) (%): 32 % vs. 31 %.	
					Mediana SLP (m)	E + B: 14,9 (11,0–18,5)	V: 7,3 (5,6–8,2)	< 0,0001	0,54 (0,41–0,71)		
					Tasa SLP a 5 años	23 %	10 %				
					Objetivos secundarios						
					Mediana SG (m)	E + B: 33,6	V: 16,9				
					Tasa SG a 5 años	35 %	21 %				
132	COMBI-d Long GV, et al. N Engl J Med. 2014	Fase III, multicéntrico, aleatorizado, controlado, abierto.	423	Dabrafenib + trametinib (n = 211). Dabrafenib + placebo (n = 212).	Objectivo primario					AA de cualquier tipo (grado 3 o 4) (%): 32 % vs. 31 %.	
					Mediana SLP (m)	11 (8,0–13,9)	8,8 (5,9–9,3)	0,0004	0,67 (0,53–0,84)		
					Objetivos secundarios						
					SG (m)	25,1 (19,2–NE)	18,7 (15,2–23,7)	0,0107	0,71 (0,55–0,92)		
					SGe al año (%)	73,5 (66,8–79,0)	67,7 (60,8–73,5)	0,0107	0,71 (0,55–0,92)		
					SGe a 2 años (%)	51,4 (44,1–58,2)	42,1 (35,2–48,8)	0,0107	0,71 (0,55–0,92)		
					TRO (%)	69	53	0,0014			
					DR (m)	12,9 (9,4–9,5)	10,6 (9,1–3,8)				

Tabla 7. Tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma metastásico o irresecable con mutación BRAF

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones	
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)		
136	COMBI-V Robert C et al. N Engl J Med. 2015	Fase III, multicéntrico, aleatorizado, controlado, abierto.	704	Dabrafenib + trametinib (n = 352). Vemurafenib (n = 352).	Objetivos primarios					*Actualización 03/2015.	
					SGe al año (análisis intermedio) meses	72 (67–77)	65 (59–70)				
					SG (meses)*	25,6 (22,6–NE)	18,0 (15,6–0,7)	< 0,001	0,66 (0,53–0,81)		
					Objetivos secundarios						
					SLP (meses)	11,4 (9,9–14,9)	7,3 (5,8–7,8)	< 0,001	0,56 (0,46–0,69)		
					TRO (%)	64	51	0,0005	13 (5,7–20,2)		
					DR (meses)	13,8 (11–NE)	7,5 (7,3–9,3)				
					AA de cualquier tipo (grado 3 o 4) (%)						
139	COBRIM Ascierto PA, et al. Lancet Oncol. 2016	Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	495	Cobimetinib + vemurafenib (n = 247). Placebo + vemurafenib (n = 248).	Objetivo primario					*Actualización 03/2015.	
					SLP (meses)	12,3 (9,5–13,4)	7,2 (5,6 – 7,5)	< 0,0001	0,58 (0,46; 0,72)		
					Objetivos secundarios						
					SG (meses)	22,3 (20,3–NE)	17,4 (15,0–19,8)	0,0050	0,70 (0,55–0,90)		
					TRO (%)	69,6	50,0	< 0,0001			

Tabla 7. Tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma metastásico o irresecable con mutación BRAF

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)	
¹⁴⁵	SECOMBIT Ascierto PA, et al. 2023 J Clin Oncol. Off J Am Soc Clin Oncol.	Fase II, multicéntrico, aleatorizado, abierto.	209	A: encorafenib + binimetiñib. Tras progresión: ipilimumab + nivolumab (n = 69). B: ipilimumab + nivolumab. Tras progresión: encorafenib + binimetiñib (n = 71). C: encorafenib + binimetiñib seguido de ipilimumab + nivolumab. Tras progresión: encorafenib + binimetiñib (n = 69).	Objectivo primario					*Análisis exploratorios.
				TSG a 2 años (%)	A: 65 (54–76) B: 73 (62–84) C: 69 (59–80)				B vs. A: 0,73 (0,42–1,26)* C vs. A: 0,81 (0,48–1,37)*	
				Objetivos secundarios						
				TSG a 3 años (%)	A: 54 % (41–67) B: 62 % (48–76) C: 60 % (58–72)					
				TSLP (%)	A 2 años: A: 46 (34 – 58) B: 65 (54 – 76) C: 57 (45 – 69) A 3 años: A: 41 (29–53) B: 53 (43–63) C: 54 (42–66)				B vs. A: 0,71 (0,44–1,14)*	
									C vs. A: 0,74 (0,46–1,18)*	
				Mejor índice de RG (%)	Primer tratamiento: A: 87,0 B: 44,9 C: 82,4 Segundo tratamiento: A: 25,7 B: 57,9 C: 62,2					

Tabla 7. Tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma metastásico o irresecable con mutación BRAF

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones	
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)		
¹⁴⁴ DREAMseq Atkins MB, et al. 2023 <i>J Clin Oncol. Off J Am Soc Clin Oncol.</i>	Fase III, multicéntrico, aleatorizado, abierto.	265	A: nivolumab + ipilimumab (n = 133). Tras progresión, seguido de C: dabrafenib + trametinib (n = 27). B: dabrafenib + trametinib (n = 132). Tras progresión, seguido de D: nivolumab + ipilimumab (n = 46).		Objectivo primario					* Se presentaron datos sobre 115 de los 145 pacientes que presentaron progresión de la enfermedad. De este total, el 52 % recibió tto. tras progresión dentro de este ensayo: - Brazo A: 48 %. - Brazo B: 55 %.. AA ≥ grado 3 (%): A: 59,5, B: 53,1, C: 53,8, D: 50,0.	
					TSG a 2 años (%)	Inicio brazo A: 71,8 (62,5–79,1) Inicio brazo B: 51,5 (41,7–60,4)		0,010			
					Objetivos secundarios						
					TSG a 3 años (%)	Inicio brazo A: 66,2 (56,0–74,6) Inicio brazo B: 42,8 (32,9–52,4)					
					TRO (%)	A: 46,0 (36,6–55,6) B: 43,0 (33,8–52,6)		0,69			
						C: 47,8 (26,8–69,4) D: 29,6 (12,7–47,2)					
					DR (meses)	A: NE (29,6–NE) B: 12,7 (8,2–NE)		< 0,001			
						A: 11,8 (5,9–33,5) B: 8,5 (6,5–11,3)		0,054			
					SLP (meses)	C: 9,9 (8,3–20,6) D: 2,9 (2,6–8,9)					

AA = acontecimiento adverso; **DR** = duración de la respuesta; **E + B** = encorafenib + binimetinib; **HR** = hazard ratio, **n** = número de pacientes; **NE** = no evaluable; **SG** = supervivencia global; **SGe** = supervivencia global estimada; **SLP** = supervivencia libre de progresión; **TRO** = tasa de respuesta objetiva; **TSG** = tasa de supervivencia global; **TSPL** = tasa de supervivencia libre de progresión; **tto.** = tratamiento; **V** = vemurafenib.

B.3.2 Enfermedad oligometastásica

Algunos pacientes con melanoma de estadio IV pueden presentar una enfermedad oligometastásica resecable. Hasta la fecha, y a pesar de la ausencia de ensayos clínicos de Fase III aleatorizados, el tratamiento estándar para este subgrupo de pacientes ha sido el tratamiento local de las metástasis, mediante cirugía o la RT estereotáctica.^{41,146,147} No obstante, el riesgo de recaída en este subgrupo de pacientes es elevado, y se calcula que la SLR después de la cirugía oscila entre 5 y 7 meses.¹⁴⁸⁻¹⁵⁰

El ensayo clínico CheckMate 238 comparó el tratamiento de nivolumab adyuvante frente a ipilimumab en pacientes con melanoma resecado en estadios IIIB-IV.¹⁵¹ Este ensayo incluyó a 906 pacientes, de los cuales un 18 % presentaban metástasis en el momento del diagnóstico (11 % en estadio IV-A y 7 % en estadio IV B/C, según la 7.^a edición del AJCC). Se objetivó una reducción del riesgo relativo de recaída con nivolumab frente a ipilimumab del 30 % (HR = 0,70 [IC95%: 0,45–1,10]). Por tanto, después del tratamiento quirúrgico de los pacientes con melanoma oligometastásico se recomienda completar un año de tratamiento adyuvante con nivolumab.

Sin embargo, los ensayos clínicos de tratamiento adyuvante no han conseguido demostrar un impacto en la SG y, como se ha comentado, no existen ensayos clínicos aleatorizados que comparen el beneficio del tratamiento local como primera estrategia terapéutica en pacientes con melanoma oligometastásico frente a un tratamiento sistémico inicial (con o sin cirugía de rescate o tratamiento consolidativo con radioterapia). En consecuencia, también puede plantearse el inicio con tratamiento con inmunoterapia o terapia dirigida con inhibidores de BRAF/MEK en pacientes con melanoma con mutación de BRAF V600 (véase el subapartado B.3.1 correspondiente al tratamiento de primera línea del melanoma avanzado).

Radioterapia en la enfermedad oligometastásica

Los pacientes con melanoma oligometastásico *de novo*, ya sea sincrónico o metacrónico, son aquellos con 1-5 lesiones metastásicas según el consenso de la ESTRO-EORTC.¹⁵²

En estos estadios, los tratamientos locales ablativos como la cirugía, la radioterapia estereotáctica corporal (SBRT, por sus siglas en inglés) o la radiofrecuencia, pueden mejorar el control local y la supervivencia, además de permitir retrasar el inicio del tratamiento sistémico (en casos de oligorecurrencia u oligoprogresión) o permitir su mantenimiento (en oligopersistencias). Dado que la evidencia es limitada, estas estrategias deben individualizarse y la decisión de optar por un tratamiento radical deberá valorarse siempre de forma multidisciplinar en un comité de tumores.

La radiocirugía estereotáctica (RCE) permite administrar una dosis muy alta de radiación sobre un volumen objetivo, definido estereotácticamente, en una única sesión, preservando el tejido sano adyacente.

La SBRT administra dosis altas por fracción (tratamiento hipofraccionado) con gran precisión, en 2-10 fracciones durante una o tres semanas. Se requiere una inmovilización estricta y reproducible, y deben minimizarse los movimientos de órganos, especialmente los provocados por la respiración.

El estudio aleatorizado de Fase II SABR-COMET describió una mejora significativa en la supervivencia a 5 años de pacientes oligometastásicos tratados con SBRT tras el tratamiento estándar (42,3 % frente a 17,7 %; $p = 0,006$).¹⁵³ Se incluyeron 99 pacientes con tumor primario controlado y de 1 a 5 metástasis susceptibles de tratamiento con SBRT. Se estratificaron según

el número de metástasis (1–3 o 4–5) y se aleatorizaron a recibir tratamiento paliativo estándar (brazo 1) o tratamiento estándar más SBRT (brazo 2). Se incluyeron tumores primarios de mama ($n = 18$), pulmón ($n = 18$), colorrectal ($n = 18$), próstata ($n = 16$) y otros ($n = 29$, incluyendo melanoma). Las metástasis extracraneales incluyeron pulmón, hígado, hueso y suprarrenales. La SLP a 5 años no se alcanzó en el brazo 1 (3,2 % a los 4 años) y fue del 17,3 % en el brazo 2 ($p = 0,001$). No se reportaron AA de grado 2 a 5 ni diferencias en la calidad de vida.

En pacientes con melanoma, la SBRT también puede desempeñar un papel en el tratamiento de la enfermedad oligometastásica *de novo*, residual o en oligoprogresión tras terapia sistémica, aunque únicamente se dispone de estudios retrospectivos y series de pacientes.

Franceschini *et al.* analizaron retrospectivamente 31 pacientes con 1–3 lesiones metastásicas de melanoma (51,6 % pulmonares, 25,8 % hepáticas y 22,6 % ganglionares).¹⁵⁴ El control local a 12 y 24 meses fue del 96,6 % y 82,8 %, respectivamente. La mediana de la SLP fue de 5,8 meses y la SG a 1 y 2 años fue del 41 % y 21 %. La respuesta a la SBRT se relacionó significativamente con la supervivencia ($p = 0,019$).

Klemen *et al.* concluyeron que el tratamiento local ablativo, incluyendo la SBRT, para oligoprogresiones tras inmunoterapia, ofrece tasas de SLP a 3 años del 31 % y supervivencia específica a 5 años del 60 %.¹⁵⁵

Trentesaux *et al.* reportaron recientemente su experiencia en una serie de 69 pacientes tratados con SBRT por 1–3 lesiones metastásicas de melanoma, con un control local al año del 94,2 %. La SG a 1, 2 y 3 años fue del 87 %, 74,0 % y 61,0 %, respectivamente. Esta mejora en la supervivencia se atribuye a que el 68 % de los pacientes recibió terapia sistémica combinada con SBRT. No se reportaron toxicidades de grado 3–4.¹⁵⁶

En un estudio prospectivo con una cohorte de 393 pacientes con 500 metástasis espinales, incluyendo 38 lesiones de melanoma (8 %), tratadas con SBRT en una sola fracción de 12,5 a 25 Gy, se reportó alivio del dolor en el 86 % de los pacientes y control tumoral en el 90 %. Las metástasis óseas de melanoma mostraron una respuesta comparable a la de otras histologías.¹⁵⁷

Se seguirán los protocolos técnicos de cada Servicio de Oncología Radioterápica en función del volumen de irradiación, localización de la lesión y cercanía a órganos de riesgo.

Regímenes de SBRT para metástasis vertebrales:

- 16–24 Gy en 1 fracción durante 1 día.
- 20–24 Gy en 2 fracciones durante 1 semana.
- 24–27 Gy en 3 fracciones durante 1 semana.
- 25–40 Gy en 5 fracciones durante 2 semanas.

Regímenes de SBRT para otras localizaciones extracraneales:

- 48–60 Gy en 3 fracciones durante 1 semana.
- 48–60 Gy en 4–5 fracciones durante 2 semanas.
- 60 Gy en 8 fracciones durante 3 semanas.

Combinación de radioterapia y tratamientos sistémicos

Existen pocos estudios que exploren la combinación de RT con inhibidores de BRAF. Se ha descrito radiosensibilización *in vitro* de líneas celulares RAF positivas con vemurafenib, probablemente debido al arresto del ciclo celular en fase G1.¹⁵⁸ Se han reportado AAG y reacciones *recall* con la combinación de RT + vemurafenib o dabrafenib en monoterapia, pero no con la combinación de inhibidores de BRAF y MEK.¹⁵⁹ Se debe tener precaución con las posibles interacciones entre la RT y las terapias dirigidas, ya que existe el potencial de incrementar la toxicidad, especialmente cuando se utilizan dosis más altas por fracción de radiación.

Se recomienda suspender la administración de inhibidores de BRAF y/o MEK ≥ 3 días antes y después de la RT fraccionada, y ≥ 1 día antes y después de RCE (o de otros regímenes de alta dosis por fracción).^{41,160}

La RT tiene un impacto en el microambiente inmunológico tumoral y puede potenciar los efectos de los inhibidores de puntos de control inmunitario cuando se administran de forma conjunta. Existen datos preclínicos que demuestran este efecto sinérgico tanto en el campo de irradiación como fuera de este (efecto abscopal).¹⁶¹

El efecto abscopal se evaluó en un estudio retrospectivo de 47 pacientes tratados con RT e ipilimumab.¹⁶² Las lesiones índice localizadas fuera del campo de irradiación se redujeron en un 11 % antes de la RT, comparado con un 25 % después de la RT. En el 68 % de los casos, la RT se asoció a una mejora en la tasa de respuesta de la lesión índice ($p = 0,006$). En el análisis multivariante, un mayor número de fracciones de RT fue predictor de respuesta.

En un estudio prospectivo con 22 pacientes tratados con ipilimumab y que 5 días después iniciaban RT paliativa, la combinación fue bien tolerada, sin toxicidades inesperadas. Con una mediana de seguimiento de 55 semanas, el 50 % de los pacientes presentaron una respuesta objetiva, incluyendo RC, RP y enfermedad estable. Tres pacientes (27,3 %) alcanzaron una RC, y otros tres (27,3 %) presentaron RP.¹⁶³

En un estudio de Fase II con 20 pacientes tratados con nivolumab en combinación con SBRT (24 Gy en 3 fracciones), se observó una tasa de respuesta global (TRG) del 45 % en lesiones fuera del campo de irradiación, con 3 RC y 6 RP. Todos los pacientes con RC en lesiones no irradiadas mostraron también respuesta local completa en la lesión irradiada. Tres pacientes experimentaron AA de grado 3 (infopenia, gastroenteritis y penfigoide ampolloso). No se produjeron AA de grado 4 o 5.¹⁶⁴

Otro estudio de Fase II con 94 pacientes (24 con melanoma) no pudo demostrar beneficio en SLP ni en SG con la adición de SBRT a los inhibidores de puntos de control inmunitario.¹⁶⁵

Hasta que no se disponga de más evidencia, la combinación de RT con inmunoterapia, aunque parece segura, presenta una eficacia incierta y debe valorarse de forma individualizada en cada paciente en el marco de los comités multidisciplinares.

B.3.3 Enfermedad locorregional irresecable

El tratamiento de elección en pacientes con enfermedad locorregional es la cirugía. Si no es posible realizar una escisión quirúrgica completa, se recomienda el tratamiento sistémico con inmunoterapia con (anti-PD-1 con o sin anti-CTLA-4) o tratamiento dirigido con inhibidores de BRAF/MEK. En determinados casos seleccionados, se puede optar por el tratamiento con RT. También pueden considerarse otros tratamientos locales o regionales, aunque algunos de ellos no están aprobados en nuestro país.

Tratamiento sistémico

En los principales estudios pivotales, tanto con inmunoterapia con inhibidores de puntos de control como con tratamiento dirigido con inhibidores de BRAF/MEK, se incluyeron pacientes con melanoma irresecable con extensión locorregional.^{101,166-170}

Aunque todas las opciones de tratamiento sistémico son válidas (*véase el subapartado B.3.1 correspondiente al tratamiento de primera línea del melanoma avanzado*), hay que tener en cuenta algunas consideraciones antes de tomar una decisión terapéutica:

- En caso de metástasis en tránsito de bajo volumen, el riesgo elevado de toxicidades asociadas a ciertos regímenes combinados (nivolumab + ipilimumab o nivolumab + relatlimab) puede superar el beneficio en comparación con el tratamiento con inmunoterapia en monoterapia (nivolumab o pembrolizumab).
- En pacientes que hayan presentado progresión del melanoma durante un tratamiento adyuvante (o poco después), se deben considerar fármacos de una clase terapéutica distinta.
- En caso de obtener respuesta al tratamiento sistémico, puede reconsiderarse una cirugía de rescate de la lesión residual, siempre que sea viable una cirugía oncológica completa.

Radioterapia paliativa en la enfermedad avanzada

La RT puede aliviar los síntomas provocados por las metástasis del melanoma, como el dolor óseo o local, la compresión medular, el sangrado o el edema.

Metástasis cutáneas (en tránsito) o linfáticas

Pueden causar dolor, hemorragias o compresión de estructuras vecinas.

El tratamiento de elección, siempre que sea posible, es la cirugía. Como alternativas, se dispone de quimioterapia regional (en extremidades), tratamiento sistémico, terapia intralesional o RT.

El estudio aleatorizado RTOG 83-05, que comparó diferentes fraccionamientos para el tratamiento de metástasis cutáneas satélites o ganglionares de melanoma maligno, reportó una TRG del 59 % y una tasa de TRC del 24 %.¹⁷¹ Aunque no se observaron diferencias significativas entre el brazo de 32 Gy en fracciones semanales de 8 Gy ni en el de 50 Gy en fracciones diarias de 2,5 Gy, otras series retrospectivas han descrito una mayor tasa de respuestas con tratamientos más hipofraccionados.¹⁷²

Metástasis óseas

Se estima que entre el 3 % y el 7 % de los pacientes con melanoma maligno desarrollan metástasis óseas, lo que representa hasta un 17 % de las metástasis en el melanoma metastásico.¹⁷³

La RT es eficaz para el control del dolor, con RC en el 23 % de los casos y una TRG del 60 %.

Existen múltiples ensayos clínicos aleatorizados, aunque la mayoría incluyen metástasis óseas de diferentes histologías tumorales. Una revisión sistemática de 27 ensayos aleatorizados demostró que una fracción única de 8 Gy es tan efectiva como múltiples fracciones para aliviar el dolor.¹⁷⁴

Sin embargo, los pacientes que recibieron una única dosis de RT tuvieron 2,6 veces más probabilidades de requerir reirradiación que aquellos tratados con fraccionamientos múltiples.

Esquemas de RT para metástasis óseas con intención analgésica:

- 8 Gy en una sola dosis
- 20 Gy en 5 fracciones diarias de 4 Gy
- 30 Gy en 10 fracciones de 3 Gy

Si la lesión presenta un gran componente de partes blandas o existe riesgo de fractura, y el estado general del paciente lo permite, debe considerarse un tratamiento con dosis totales más elevadas y fraccionadas.¹⁷⁵

Metástasis viscerales

Las metástasis viscerales pueden provocar dolor o sangrado, y la RT puede aliviar estos síntomas.¹⁷² En una serie retrospectiva de pacientes con metástasis de melanoma maligno tratadas con RT, se describió que las dosis altas por fracción podrían ser más beneficiosas para las metástasis pulmonares, hepáticas, abdominales, pélvicas y mediastínicas.¹⁷⁵ La tasa de respuesta fue mayor con dosis fraccionadas > 4 Gy en comparación con dosis ≤ 4 Gy (72 % frente a 27 %). La elección del esquema debe individualizarse en función de la situación clínica del paciente y la proximidad a órganos críticos.

Esquemas de RT para metástasis viscerales con intención paliativa o hemostática:

- 8 Gy en una sola dosis
- 20 Gy en 5 fracciones diarias de 4 Gy
- 30 Gy en 10 fracciones de 3 Gy.

Tratamiento con fármacos locales

Talimogén laherparepvec

Talimogén laherparepvec (T-VEC) es un agente basado en el virus herpes simple tipo 1 genéticamente modificado para inducir la producción intratumoral del factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (FEC-GM), lo que desencadena una respuesta inmunitaria local y la posterior lisis de las células tumorales.

Su eficacia fue evaluada en un ensayo clínico de Fase III en pacientes seleccionados con melanoma irresecable de estadios IIIB-IV, aleatorizados para recibir tratamiento con T-VEC intralesional o inyección subcutánea de FEC-GM.¹⁷⁶ Los pacientes debían presentar al menos una lesión cutánea,

subcutánea o ganglionar (o agrupación de lesiones) > 10 mm de diámetro, enfermedad medible y metástasis a distancia limitada. El tratamiento locorregional con T-VEC demostró resultados estadísticamente significativos, con una tasa de respuestas duraderas del 16,3 % frente al 2,1 % con FEC-GM (*odds ratio [OR]* 8,9; IC95%: 2,7–29,2; $p < 0,001$) y una TRG del 25,4 % frente al 5,7 % ($p < 0,001$). Un análisis exploratorio por subgrupos mostró mejores respuestas en pacientes con enfermedad menos avanzada.

Actualmente, T-VEC cuenta con aprobación para el tratamiento del melanoma LA irresecable tanto por la FDA como por la EMA. No obstante, en el momento en que se llevó a cabo el ensayo pivotal, ninguna de las terapias sistémicas que actualmente se consideran de elección estaba aún disponible. Por tanto, el comparador (FEC-GM) no puede considerarse un estándar de tratamiento válido.

En el momento de la redacción de la guía, este fármaco cuenta con una resolución de no financiación en nuestro país, emitida por la Dirección General de Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia

Interleucina 2

Otro tratamiento intralesional ampliamente estudiado es la inyección de IL-2. Estudios observacionales prospectivos y ensayos de Fase II han reportado tasas de RC que pueden alcanzar hasta el 70 % en pacientes con tumores con extensión locorregional irresecable.¹⁷⁷⁻¹⁷⁸ Sin embargo, no existe ningún estudio de Fase III que haya demostrado un beneficio de este tratamiento frente a los tratamientos estándar.

Otros tratamientos locales

Otros tratamientos locales como la electroquimioterapia o el tratamiento tópico con imiquimod han sido evaluados en pequeños estudios o series de casos.¹⁷⁹⁻¹⁸¹ Algunos de ellos sugieren que pueden inducir RP o RC en pacientes con metástasis cutáneas, pero su eficacia no ha sido confirmada en ensayos clínicos prospectivos aleatorizados. Por este motivo, el uso de estas opciones para el tratamiento local del melanoma irresecable puede recomendarse en casos seleccionados, pero siempre tras la valoración en comité multidisciplinar, especialmente con fines paliativos o cuando la cirugía no es factible.

B.3.4 Melanoma con afectación cerebral

Más del 30 % de los pacientes con melanoma avanzado presentan metástasis cerebrales en el momento del diagnóstico, y hasta un 60 % desarrollarán enfermedad cerebral durante el curso de la enfermedad.¹⁸²⁻¹⁸³ La presencia de metástasis cerebrales empeora significativamente el pronóstico y complica el abordaje terapéutico, por lo que se considera un reto clínico que requiere un enfoque multidisciplinar, combinando en muchos casos tratamiento local (cirugía o radioterapia) con tratamiento sistémico (inhibidores de BRAF/MEK o inmunoterapia).

A pesar de la elevada prevalencia y del impacto clínico de las metástasis cerebrales, la mayoría de los ensayos clínicos pivotales en melanoma avanzado excluyen a los pacientes con enfermedad cerebral activa. Por este motivo, la evidencia disponible para el tratamiento de este subgrupo proviene principalmente de ensayos clínicos de Fase II.

Tratamiento sistémico de metástasis cerebrales

El ensayo clínico de Fase II COMBI-MB analizó la combinación de dabrafenib (150 mg/12 h) + trametinib (2 mg/24 h) en 125 pacientes, dividiendo a los pacientes en 4 cohortes:¹⁸⁴

Cohorte A (n = 76): pacientes con mutación BRAF V600E, metástasis cerebrales asintomáticas que no habían recibido terapia local previa y ECOG 0-1; **Cohorte B (n = 16):** pacientes con mutación BRAF V600E y metástasis cerebrales asintomáticas que habían recibido terapia local previa y ECOG 0-1; **Cohorte C (n = 16):** pacientes con mutaciones BRAF V600D/K/R, metástasis cerebrales asintomáticas, con o sin terapia local previa y ECOG 0-1; **Cohorte D (n = 17):** pacientes con mutaciones BRAF V600D/K/R, metástasis cerebrales sintomáticas, con o sin terapia local previa y ECOG 0-2.

Se obtuvo una respuesta intracranal en el 58 % de la Cohorte A (incluyendo un 4 % de RC), 56 % de la Cohorte B, 44 % de la Cohorte C y 59 % de la Cohorte D. La mediana de la duración de la respuesta intracranal fue de 6,5 meses, 7,3 m, 8,3 meses y 4,5 meses en las cohortes de la A a la D, respectivamente, aproximadamente la mitad de lo observado en pacientes con melanoma en estadio IV sin enfermedad cerebral. La supervivencia al año fue del 46 %, 69 %, 44 % y 44 %, respectivamente, en cada cohorte.

Dentro de las combinaciones con terapia dirigida, cabe destacar el estudio de Fase II E-BRAIN/GEM1801, que reclutó a 25 pacientes con metástasis cerebrales asintomáticas y 23 pacientes con metástasis cerebrales sintomáticas, tratados con la combinación encorafenib + binimetinib. Aquellos que alcanzaron la RP o estabilización tras la primera evaluación fueron candidatos a radioterapia. Después de dos meses de tratamiento la tasa de respuesta intracranal fue del 71 %, con un 10 % de RC; la mediana de la SLP y SG intracranal fue de 8,5 meses y 16 meses, respectivamente.¹⁸⁵

El papel de la inmunoterapia en el tratamiento de las metástasis cerebrales de melanoma se evaluó por primera vez en 2012 en un ensayo de Fase II con ipilimumab 10 mg/kg/3 sem.¹⁸⁶ Se reclutaron 72 pacientes en dos cohortes: **Cohorte A (n = 51)**, pacientes asintomáticos sin tratamiento con corticoesteroides, y **Cohorte B (n = 21)**, pacientes con metástasis cerebrales sintomáticas. La SLP fue de 2,7 y 1,3 meses en la cohorte A y B, respectivamente, y la SG de 7 y 3,7 meses, respectivamente. Posteriormente, otro estudio de Fase II evaluó la eficacia de pembrolizumab en monoterapia en 23 pacientes con metástasis cerebrales.¹⁸⁷ Aunque la respuesta intracranal fue del 30 %, la SLP fue únicamente de 2 meses.

Posteriormente, se estudió la actividad de ipilimumab (3 mg/kg) + nivolumab (1 mg/kg) en dos estudios de Fase II.

El estudio CheckMate 204 reclutó a 119 pacientes con melanoma y metástasis cerebrales, ECOG 0-1, que no requerían tratamiento con corticoides.¹⁸⁸⁻¹⁸⁹ Inicialmente, se incluyeron solo pacientes asintomáticos (**Cohorte A, n = 101**), pero finalmente también se reclutaron un subgrupo de pacientes sintomáticos (**Cohorte B, n = 18**). El objetivo primario era el beneficio clínico intracranal, definido como el porcentaje de pacientes con enfermedad estable al menos 6 meses, RP o RC. Se reportó un beneficio clínico intracranal del 58 % (incluyendo un 26 % de respuestas intracraneales completas) en la Cohorte A y del 18 % en la Cohorte B. Con un seguimiento a 3 años, la SLP intracranal en la Cohorte A fue del 54,1 % y la SG del 71,9 %, mientras que en la Cohorte B fueron del 18,9 %, respectivamente.

El otro estudio de Fase II publicado es el ensayo australiano ABC, que reclutó 76 pacientes con melanoma con metástasis cerebrales divididos en tres cohortes:¹¹⁰ 51 pacientes asintomáticos sin tratamiento previo fueron aleatorizados 1:1 para recibir ipilimumab 3 mg/kg + nivolumab 1 mg/kg (Cohorte A) o nivolumab 3 mg/kg en monoterapia (Cohorte B), y una tercera cohorte de 16 pacientes (Cohorte C) con metástasis cerebrales previamente tratadas, sintomáticas o con enfermedad leptomenígea, que recibieron nivolumab 3 mg/kg. El objetivo primario del estudio era la respuesta intracraneal a las 12 semanas, que fue del 51 % en la Cohorte A frente al 20 % en la Cohorte B, y del 6 % en la Cohorte C. La SLP intracraneal también fue claramente superior en la cohorte de pacientes tratados con nivolumab + ipilimumab, en comparación con nivolumab en monoterapia. Con la última actualización presentada en ASCO 2021, la SLP intracraneal a los 5 años fue del 46 % en la Cohorte A frente al 15 % y 6 % en las cohortes B y C, respectivamente. La SG a los 5 años fue del 51 % en la Cohorte frente al 34 % en Cohorte B y el 13 % en la Cohorte C.¹⁹⁰

Recientemente se ha publicado el ensayo clínico de Fase II TRICOTEL, en el que se ha evaluado el papel de la triple terapia con vemurafenib + cobimetinib + atezolizumab en pacientes con melanoma con mutación en BRAF V600E y metástasis cerebrales no tratadas previamente. La tasa de respuesta intracraneal fue del 42 % con un riesgo de toxicidad ≥ 3 del 68 %. Actualmente, este tratamiento no está aprobado por la EMA ni está financiado por el Sistema Español Nacional de Salud.

La revisión de los estudios publicados sugiere que la combinación de ipilimumab (3 mg/kg) + nivolumab (1 mg/kg) es el tratamiento de elección para pacientes con metástasis cerebrales asintomáticas, independientemente del estado mutacional de BRAF.¹⁴⁶⁻¹⁴⁷ En pacientes sintomáticos, tanto la SLP como la SG son claramente inferiores en todos los estudios de pacientes con metástasis cerebrales.

Tratamiento con radioterapia en metástasis cerebrales

Un aspecto muy importante en el abordaje terapéutico de los pacientes con melanoma avanzado es el tratamiento de las metástasis en el sistema nervioso central (SNC). La afectación del SNC se produce en un 40–60 % de los pacientes con melanoma de estadio IV en algún momento del curso de la enfermedad, con una mediana de supervivencia de 3 a 6 meses según las series clásicas.¹⁹¹

El objetivo primario del tratamiento del melanoma con metástasis en el SNC es prevenir o retrasar la aparición de síntomas neurológicos focales, el deterioro cognitivo y mantener una calidad de vida satisfactoria, mejorando así la supervivencia en la mayoría de los casos.¹⁹²

Se disponen de opciones de tratamiento local como la cirugía o la RT, así como tratamientos sistémicos con actividad en el SNC, ya sea de forma exclusiva o combinada. Sin embargo, faltan estudios de Fase III que comparen la efectividad de estas estrategias terapéuticas, y la mayoría de los estudios disponibles incluyen pacientes con otras histologías tumorales, siendo escasos los estudios específicos en melanoma. Por este motivo, no se pueden establecer recomendaciones firmes sobre cuál debe ser la estrategia de primera línea en todos los casos, y la mejor opción deberá determinarse en el contexto de un comité multidisciplinar.¹⁹³

La decisión del tratamiento dependerá del número de lesiones y su tamaño, de los síntomas que provoquen en el paciente, del estado funcional, de la presencia de mutaciones y de la posibilidad de realizar tratamiento dirigido.

Cirugía

En 1990, Patchell *et al.* realizaron un estudio aleatorizado que comparó la cirugía seguida de radioterapia holocraneal (RTHC) frente a RTHC exclusiva en pacientes con metástasis cerebrales únicas.¹⁹⁴ Solo 3 de los 48 pacientes incluidos presentaban melanoma. El grupo tratado con cirugía seguida de RTHC mostró una menor tasa de recaídas locales y una SG significativamente superior (40 semanas frente a 15 semanas; $p < 0,01$), además de un mayor tiempo de independencia funcional.

Desde la publicación del estudio de Patchell *et al.*, la evidencia disponible sobre la resección quirúrgica de metástasis cerebrales se ha basado principalmente en series retrospectivas, especialmente en pacientes con melanoma. En general, la intervención quirúrgica se considera en los siguientes escenarios:

- Cuando se requiere confirmación histológica del diagnóstico.
- Como primera opción terapéutica en casos de afectación sintomática del SNC, especialmente ante efecto masa, hemorragia o hidrocefalia obstructiva, por el beneficio clínico inmediato que puede aportar.
- En el caso de lesiones únicas de gran tamaño (> 3 cm) localizadas en áreas no eloquentes del cerebro o de lesiones más pequeñas con potencial sintomático.
- La idoneidad de la resección quirúrgica debe valorarse siempre en el contexto de un comité oncológico multidisciplinar.¹⁹²⁻¹⁹³

Radioterapia posoperatoria

Aunque la extensión de la resección quirúrgica se ha asociado a mayor control local, estudios prospectivos han reportado tasas de recurrencia local de hasta el 50 % tras cirugía exclusiva.¹⁹⁵⁻¹⁹⁶ La administración de RT posoperatoria ha demostrado reducir significativamente el riesgo de recaída local.

En 1998, Patchell *et al.* aleatorizaron a 95 pacientes con metástasis cerebrales únicas tratados con resección quirúrgica completa (confirmada por resonancia magnética posoperatoria) para recibir RTHC posoperatoria o seguimiento exclusivo. La RTHC redujo significativamente las recurrencias locales (18 % frente a 32 %; $p < 0,001$) y la probabilidad de mortalidad por causa neurológica, sin observarse diferencias significativas entre los grupos en la SG ni en el tiempo de independencia funcional.¹⁹⁷

Posteriormente, Mahajan *et al.* realizaron un estudio aleatorizado con 132 pacientes con 1-3 metástasis cerebrales tratados con cirugía (estratificados por histología, incluyendo melanoma) para recibir radiocirugía u observación.¹⁹⁸ Se observó una mejora en la tasa libre de recaída local de la cavidad quirúrgica a los 12 meses del 43 % en el grupo de observación frente al 72 % en el grupo tratado con RC (RR [riesgo relativo] = 0,46; IC95%: 0,24-0,88; $p = 0,015$). La histología del tumor primario no influyó en la tasa de control local, que en los 27 pacientes con melanoma fue del 66 % a los 12 meses (IC95%: 46-94 %).

El estudio NCCTG N107C demostró una reducción significativa del deterioro cognitivo a los 6 meses en pacientes tratados con RC del lecho quirúrgico en comparación con aquellos tratados con RTHC (52 % frente a 85 %; $p < 0,001$), sin diferencias en la SG (RR = 1,07; IC95%: 0,76-1,5; $p = 0,7$).¹⁹⁹

En otro estudio aleatorizado con 215 pacientes con M1 cerebrales exclusivamente por melanoma, se comparó RTHC frente a observación tras tratamiento local con cirugía y/o RCE.²⁰⁰ No se observaron diferencias significativas ni en las recaídas intracraneales a distancia a los 12 meses (42 % frente a 50,5 %; OR = 0,71; IC95%: 0,41–1,23; $p = 0,22$), ni en la SG ni en el tiempo hasta el deterioro funcional.

En series actuales que utilizan estrategias de tratamiento multimodal, las tasas de control local tras la cirugía alcanzan entre el 80 % y el 93 %.²⁰¹

- Se recomienda completar la cirugía con irradiación focal del lecho tumoral para mejorar el control local.²⁰²⁻²⁰³

Dosis y técnica de irradiación:^{192-193,195-196,198-199}

- RCE: 12–20 Gy en dosis única para cavidades quirúrgicas < 5 cm.
- RCE-HF: 18–24 Gy en 3 fracciones para cavidades quirúrgicas > 5 cm.

Radioterapia exclusiva

Radiocirugía estereotáctica o radiocirugía estereotáctica hipofraccionada (RCE-HF).

Son técnicas de irradiación altamente conformadas que permiten administrar dosis muy elevadas al volumen tumoral objetivo, minimizando la exposición del tejido sano circundante, con una finalidad ablativa.

Aunque no se han publicado ensayos clínicos aleatorizados que comparen de forma directa el control local y la calidad de vida entre la cirugía y la RCE en pacientes con metástasis cerebrales (M1 SNC) de melanoma, la RCE ha demostrado un buen control local, con tasas del 80 % y 60 % a los 6 y 12 meses, respectivamente, y tasas de SG del 70 % y 15 % a los 6 y 12 meses.²⁰⁴⁻²⁰⁵

La adición de RTHC tras RCE, si bien puede reducir la tasa de recurrencias intracraneales, no mejora la SG y se asocia a un deterioro de las funciones neurocognitivas.^{196,206-207}

Se recomienda la radioterapia focal estereotáctica:

- En lesiones sintomáticas y/o asintomáticas cuando se presentan en número limitado (entre 1 y 4 lesiones) y < 3 cm.²⁰²⁻²⁰³
- Puede considerarse su uso en presencia de entre 5 y 10 lesiones, siempre que el volumen total de tejido cerebral irradiado se mantenga dentro de determinados límites (< 15 mL).

La elección de la técnica y de la dosis de irradiación dependerá del tamaño de las lesiones, su localización y la disponibilidad técnica del centro.²⁰⁸

- RCE: 15–24 Gy en dosis única. Indicada en lesiones < 3–4 cm.^{192,202,208}
- RCE-HF: 24–27 Gy en 3 fracciones o 25–35 Gy en 5 fracciones. Indicada en lesiones ≥ 4 cm.²⁰⁹⁻²¹⁰

Radioterapia holocraneal

El papel de la RTHC está disminuyendo frente a las técnicas altamente conformadas como la RCE y la RCE-HF, así como ante la disponibilidad de nuevas terapias sistémicas, a pesar de que no existen estudios aleatorizados que comparen directamente la RTHC con la terapia sistémica o el tratamiento de soporte. Por tanto, no se recomienda su uso como tratamiento estándar.

En un ensayo clínico aleatorizado con 518 pacientes (incluyendo 22 con tumores cutáneos), la RTHC con preservación del hipocampo demostró preservar mejor la función cognitiva que la RTHC convencional, sin comprometer los resultados oncológicos ($RR = 0,74$; IC95%: 0,58–0,95; $p = 0,02$).²¹¹ La RTHC con preservación del hipocampo disminuye la probabilidad de deterioro en la función ejecutiva a los 4 meses, así como en el aprendizaje y la memoria a los 6 meses.²¹¹

Se valorará el uso de RTHC:

- En pacientes con ≥ 5 lesiones del SNC sintomáticas, con intención paliativa, una vez considerado el estado funcional general, la posibilidad de tratamiento sistémico y su supervivencia.
- Se recomienda la administración concomitante de memantina, así como el uso de técnicas conformadas con preservación del hipocampo para minimizar el deterioro cognitivo.^{202,211-212}

Dosis total recomendada:

- RTHC: 20–30 Gy en 5–10 fracciones de 2,5–3 Gy.

Combinación de radioterapia y tratamientos sistémicos

La evidencia del posible efecto sinérgico entre la RT y la inmunoterapia procede fundamentalmente de ensayos clínicos de Fase I-II y de cohortes retrospectivas, con una considerable heterogeneidad en los resultados y en los criterios de inclusión de pacientes.²¹³

En un metaanálisis que incluyó 32 estudios retrospectivos y un ensayo de Fase I, Petrelli *et al.* analizaron datos de pacientes con melanoma maligno en un 87 % de los casos, tratados con distintas técnicas de radioterapia: RCE o RCE-HF (56,9 %), RTHC exclusiva (19,4 %) o combinada con RCE (23,7 %). El tratamiento combinado de inmunoterapia + radioterapia se asoció a una mejora significativa de la supervivencia en comparación con la radioterapia exclusiva ($RR = 0,54$; IC95%: 0,44–0,67).²¹⁴ Asimismo, la administración de RT previa o de forma concomitante con la inmunoterapia obtuvo mejores resultados que la secuencial posterior ($RR = 0,54$; IC95%: 0,44–0,67).

Estos hallazgos han sido confirmados en otros metaanálisis posteriores.²¹⁵⁻²¹⁶

B.3.5 Melanoma uveal

El melanoma que se origina en el tracto uveal ocular es una forma rara de la enfermedad, con una biología y un fenotipo clínico claramente diferenciados respecto a los melanomas cutáneos más comunes.

El tratamiento del melanoma uveal primario con RT, enucleación u otras modalidades, permite alcanzar tasas de control local superiores al 90 % de los casos. Sin embargo, más del 40 % de los pacientes desarrollará finalmente metástasis a distancia, siendo el hígado el órgano afectado con mayor frecuencia.²¹⁷

A pesar de presentar una alta sospecha de metástasis cuando se identifican nuevas lesiones, se recomienda confirmar histológicamente la presencia de metástasis, dado que el melanoma uveal presenta, en general, una baja carga mutacional, lo que sugiere la implicación de mecanismos epigenéticos como impulsores principales de la progresión tumoral. No obstante, hasta un 2 % de los melanomas uveales pueden presentar un fenotipo hipermutado debido a mutaciones germinales inactivadoras en MBD4 y pérdida somática del alelo de tipo salvaje en el cromosoma 3. En estos casos, se ha observado una mayor tasa de respuesta al tratamiento con inmunoterapia, lo que respalda la realización de estudios de secuenciación tumoral en el momento de la recaída de la enfermedad.²¹⁸ Además, con la aprobación regulatoria de tebentafusp por parte de la FDA y la EMA, se recomienda realizar la tipificación HLA de la línea germinal en el momento del diagnóstico de la enfermedad avanzada, con el fin de identificar a aquellos pacientes portadores del alelo HLA-A*02:01, potenciales candidatos a beneficiarse de este tratamiento.

Tratamiento del melanoma uveal localmente avanzado

Las estrategias terapéuticas locorregionales en el melanoma uveal LA incluyen desde la resección o ablación de sitios de recurrencia oligometastásica hasta abordajes arteriales intrahepáticos.²¹⁹

La metastasectomía puede ofrecer un beneficio clínico relevante en pacientes cuidadosamente seleccionados, especialmente en aquellos con un largo intervalo libre de enfermedad desde el diagnóstico inicial hasta la aparición de metástasis y con un número limitado de lesiones. La resección de metástasis hepáticas ya sea de forma aislada o combinada con técnicas ablativas como la ablación por microondas, la radiofrecuencia o la ablación arterial hepática con infusión de quimioterapia (HAIC, por sus siglas en inglés), ha sido evaluada en diversos estudios de cohortes. Una revisión sistemática de estos datos indica una mediana de SG de entre 10 y 35 meses en pacientes tratados quirúrgicamente, frente a 9-15 meses en aquellos que recibieron quimioterapia sistémica o tratamiento de soporte.²²⁰

Las terapias arteriales hepáticas aprovechan la dependencia relativa de las metástasis respecto al hígado no maligno a través de la arteria hepática para su suministro vascular, e incluyen modalidades como la HAIC, la administración de microesferas radiactivas para radioterapia interna selectiva, la inmunoembolización, la quimioembolización transarterial y la perfusión hepática aislada o perfusión hepática percutánea. Aunque se han publicado múltiples estudios retrospectivos y prospectivos, estos presentan importantes sesgos de selección, así como una elevada heterogeneidad en las características de los pacientes incluidos y en la evaluación clínica de la respuesta. En consecuencia, se observa una amplia variabilidad en los resultados, con tasas de respuesta que oscilan entre el 10 % y el 38 %, y una mediana de SLP entre 4,9 y 6,6 meses. Cabe destacar la elevada complejidad técnica de estos procedimientos, lo cual limita su aplicabilidad como estrategia terapéutica generalizada.²²¹

Tratamiento sistémico del melanoma uveal metastásico

Hasta enero de 2022, no existía ninguna terapia sistémica con aprobación regulatoria específica para el tratamiento del melanoma uveal metastásico. Estos pacientes han presentado históricamente un pronóstico desfavorable debido a la eficacia limitada de las opciones terapéuticas disponibles. Diversos tratamientos sistémicos han sido evaluados en este contexto, si bien la mayoría de los estudios clínicos realizados no han sido aleatorizados.

La quimioterapia, tanto en monoterapia como en combinación, ha demostrado escasa eficacia en pacientes con melanoma uveal metastásico. La tasa de respuesta objetiva (TRO) ha oscilado entre el 0 % y el 8 % con agentes alquilantes como dacarbazina o temozolomida, y hasta un 10 % con fotemustina.²²²⁻²²⁴ La inhibición de MEK, que mostró actividad en estudios preclínicos, fue posteriormente evaluada en tres ensayos clínicos aleatorizados que investigaron el uso de selumetinib, un inhibidor alostérico de MEK1/2, en esta población.

El estudio de Fase III SUMIT, que comparó dacarbazina frente a selumetinib, no logró demostrar diferencias significativas en SLP (mediana 2,8 vs. 1,8 meses, HR = 0,78 [IC95%: 0,48-1,27]; $p = 0,32$), ni mostrar mejoras en la SG con la inhibición de MEK en pacientes con esta enfermedad.²²⁵

A pesar de la eficacia de la inmunoterapia en el contexto del melanoma cutáneo, su actividad en el melanoma uveal metastásico es limitada. La monoterapia con inhibidores de CTLA-4 o PD-1 ha mostrado escasa efectividad en este grupo de pacientes.²²⁶⁻²²⁷ No obstante, dos ensayos Fase II que evaluaron la combinación de ipilimumab (anti-CTLA-4) y nivolumab (anti-PD-1) reflejaron una SG a 12 meses del 52 %, una mediana de SG de 12,7 meses y una TRO del 11,5 %. Sin embargo, la toxicidad de esta combinación se asocia a una toxicidad relevante: más del 40 % de los pacientes experimentó AA inmunomediados de grado 3-4. Sin embargo, se considera una opción estándar en pacientes sin contraindicación para la combinación y con HLA-A*02:01 negativo o no tipificado.²²⁸⁻²³¹

El avance terapéutico más relevante hasta la fecha en esta entidad ha sido el desarrollo de tebentafusp, una inmunoterapia biespecífica dirigida a linfocitos T. Su eficacia fue demostrada en el ensayo Fase III IMCgp100-202, en el que 378 pacientes con melanoma uveal metastásico no tratado previamente y HLA-A*02:01 positivo fueron aleatorizados (2:1) para recibir tebentafusp o tratamiento a elección del investigador (pembrolizumab, ipilimumab o dacarbazina).²³² Se observó una mejora significativa en la SG con tebentafusp: la mediana estimada de duración de la SG fue de 21,7 meses vs. 16,0 meses con la terapia elegida por el investigador y la SG a 1 año fue del 73 % vs. 59 % (HR = 0,51 [IC95%: 0,37-0,71]; $p < 0,001$). La diferencia en la SLP fue más moderada, siendo para tebentafusp (mediana 3,3 vs. 2,9 meses en el grupo control; 31 % vs. 19 % a los 6 meses; HR = 0,73 [IC95%: 0,58-0,94]; $p = 0,01$); la tasa de respuesta fue del 9 % frente al 5 %, respectivamente. Los AA observados con tebentafusp incluyeron la liberación de citoquinas (cualquier grado en el 89 % de los pacientes; grado 3-4 en el 1 %) y toxicidades cutáneas atribuibles a la diana melanocitaria gp100 positivos (erupción de cualquier grado en el 83 % de los pacientes; grado 3-4 en el 18 %). Estas toxicidades disminuyeron en frecuencia e intensidad tras las primeras tres o cuatro dosis. Se recomienda la observación durante 16 horas durante los primeros tres ciclos de tratamiento para facilitar el tratamiento de la hipotensión mediada por citocinas.²³³⁻²³⁴

Actualmente, tebentafusp está financiado por el Sistema Nacional de Salud para el tratamiento del melanoma uveal irresecable o metastásico en pacientes adultos con HLA-A*02:01 positivo.

Tabla 8. Melanoma uveal

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones	
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)		
²³²	IMCgp 100-202 Hassel JC et al. N Engl J Med. 2023	Fase III, aleatorizado, abierto.	378	Tebentafusp 20 µg día 1,30 µg día 8 seguido de 68 µg semanal (n = 252) Pembrolizumab 2 mg/kg o 200 mg cada 21 días, ipilimumab 3 mg/kg cada 21 días (máx. 4 dosis) o dacarbazina 1.000 mg/m ² cada 21 días a elección del investigador (n = 126).	Objetivo primario						HLA-A*02:01 positivo.
				SG al año	73,2 %	58,5 %	< 0,0001	0,51 (0,37-0,71)			
				Objetivos secundarios							
				SLP al año	14,1 %	6,2 %	0,0139	0,73 (0,58-0,94)			
				TRO	10,3 % (IC95%: 6,9-14,8)	4,8 % (IC95%: 1,8-10,1)					
				DR (mdna. IC95%, m)	9,9 (5,6-22,1)	9,7 (2,7-NA)					
				TTR (mdna. IC95%, m)	2,9 (1,2-22,2)	4,1 (2,0-11,8)					
²²³	SUMIT Carvajal RD, et al. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2018	Fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo.	129	Selumetinib 75 mg 2 veces al día + dacarbazina 1.000 mg/m ² cada 21 días (n = 97). Placebo + dacarbazina 1.000 mg/m ² cada 21 días (n = 32).	Objetivo primario					SG a 37 % de madurez.	
				SLP (mediana, meses)	2,8	1,8	0,32	0,78 (0,48-1,27)			
				Objetivos secundarios							
				SG	NA	NA	0,40	0,75 (0,30-1,46)			
				TRO	3 (3 %)	0 (0 %)	0,36				

Tabla 8. Melanoma uveal

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados				
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)
235	Alliance A091201 Luke JJ et al. Clin Cancer Res 2019	Fase aleatorizado, abierto.	46	Cabozantinib (n = 31). Temozolamida o dacarbazina (n = 15).	Objetivo primario				
					SLP a los 4 meses	10 (32,3 %)	4 (26,7 %)	0,350	
					Objetivos secundarios				
					SLP (mdna. IC95%, días)	60 (56–162)	59 (56–152)	0,964	0,99 (0,51–1,86)
					SG (mdna. IC95%, días)	191 (6,4 m) (168–314)	218 (7,3 m) (170–NA)	0,580	1,21 (0,62–2,34)
222	Schmitel A, et al. Ann Oncol Off J Eur Soc Clin Oncol. 2006	Fase II, aleatorizado, abierto.	48	Gemcitabina 1.000 mg/m ² + treosulfano 3.500 mg/m ² día 1 y 8 cada 28 días (n = 24). Treosulfano 3.500 mg/m ² día 1 y 8 cada 28 días (n = 24).	Objetivo primario				
					TR (RP + estabilización enfermedad)	8 (33 %)	3 (13 %)	0,073	
					Objetivos secundarios				
					SLP (mdna. IC95%, meses)	3 (1,1–4,9)	2 (1,7–2,3)	0,008	
					SG	NA	NA		

DR = duración de la respuesta; mdna. = mediana; NA = no alcanzado; RP = respuesta parcial; SG = supervivencia global; SLP = supervivencia libre de progresión; TR = tasa de respuesta;

TRO = tasa de respuesta objetiva; TTR = tiempo de respuesta.

Recomendaciones para el tratamiento del melanoma metastásico o localmente avanzado irresecable

Se recomienda, siempre que sea posible, incluir a los pacientes en ensayos clínicos.

En ausencia de esta posibilidad, se recomienda:

Melanoma metastásico o irresecable con mutación BRAF-WT/NRAS

La inmunoterapia basada en inhibidores de PD-1 (nivolumab, pembrolizumab o la combinación ipilimumab + nivolumab) es el tratamiento de elección en primera línea, independientemente del estado mutacional de BRAF (*nivel de evidencia IA*).

- Pembrolizumab y nivolumab se consideran alternativas terapéuticas equivalentes.
- El uso de la combinación ipilimumab + nivolumab se recomienda en aquellos pacientes con buen estado general y con una enfermedad de alto riesgo (niveles elevados de lactato deshidrogenasa, número y localización de metástasis, tiempo hasta recaída, entre otros).

Si los pacientes han recibido nivolumab o pembrolizumab como primera línea, el tratamiento con ipilimumab en segunda línea es una opción válida (*nivel de evidencia IA*).

El empleo de quimioterapia citotóxica, tanto en primera línea (*nivel de evidencia IIC*) como en segunda línea (*nivel de evidencia IVC*), es menos recomendable, ya que su actividad es limitada y no se ha demostrado impacto sobre la supervivencia global.

En pacientes con mutación en NRAS, las recomendaciones de tratamiento de primera línea con inmunoterapia son idénticas a las de aquellos con enfermedad NRAS-WT.

Melanoma metastásico o irresecable con mutación BRAF

El tratamiento de primera línea puede basarse en inmunoterapia con anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab o ipilimumab + nivolumab), con las mismas consideraciones clínicas mencionadas anteriormente (*nivel de evidencia IA*).

Adicionalmente, pueden emplearse combinaciones de inhibidores de BRAF e inhibidores de MEK (iBRAF + iMEK) como tratamiento en primera línea. Las combinaciones disponibles incluyen: dabrafenib + trametinib (*nivel de evidencia IA*), encorafenib + binimetinib (*nivel de evidencia IA*) y vemurafenib + cobimetinib (*nivel de evidencia IA*). Estas tres combinaciones se consideran alternativas terapéuticas equivalentes.

Se considera preferente iniciar tratamiento con inmunoterapia frente a iBRAF + iMEK en pacientes sin síntomas o sin necesidad urgente de respuesta (*nivel de evidencia IA*).

Si los pacientes han recibido nivolumab o pembrolizumab como primera línea, el tratamiento con ipilimumab en segunda línea es una opción válida (*nivel de evidencia IA*), así como los iBRAF + iMEK (*nivel de evidencia IA*).

El uso de fármacos citotóxicos basados en quimioterapia no se recomienda como terapia de primera (*nivel de evidencia IIC*) o de segunda línea (*nivel de evidencia IVC*), por su baja eficacia y ausencia de impacto sobre la supervivencia global.

Recomendaciones para el tratamiento del melanoma metastásico o localmente avanzado irresecable

Enfermedad oligometastásica

En pacientes con 1-5 lesiones metastásicas, pueden considerarse de manera individualizada tratamientos locales ablativos como la cirugía (*nivel de evidencia IVC*) o la radioterapia estereotáctica extracranial (*nivel de evidencia IVB*).

En pacientes con estadio IV resecado, se recomienda el tratamiento con nivolumab hasta progresión o toxicidad inaceptable, con un máximo de un año de tratamiento (*nivel de evidencia IA*).

Melanoma con afectación cerebral

Estos pacientes han de ser valorados en un comité multidisciplinar.

- En pacientes sintomáticos:
 - En presencia de mutación BRAF, puede considerarse tratamiento con iBRAF + iMEK o tratamiento local.
 - En pacientes con mutación BRAF-WT, debe priorizarse el tratamiento local, seguido de tratamiento sistémico según las recomendaciones previas.
- En pacientes asintomáticos:
 - Si son candidatos a tratamiento local, este debe ser la opción de elección. En ausencia de enfermedad extracraneal, debe valorarse tratamiento adyuvante según las recomendaciones para enfermedad oligometastásica (*nivel de evidencia IA*).
 - En presencia de enfermedad extracraneal, se recomienda seguir las recomendaciones generales para melanoma metastásico.
 - Si no son tributarios de tratamiento local, se recomienda tratamiento sistémico con la combinación ipilimumab + nivolumab, independientemente del estado mutacional de BRAF (*nivel de evidencia IA*)

Melanoma uveal

Se recomienda la inclusión de estos pacientes en ensayos clínicos si se encuentran disponibles.

Es imprescindible conocer el estado del antígeno leucocitario humano HLA-A*02:01.

- En pacientes HLA-A*02:01 positivos, se recomienda el tratamiento con tebentafusp hasta progresión o toxicidad inaceptable (*nivel de evidencia IA*).
- En ausencia de dicho alelo, se recomienda tratamiento con la combinación ipilimumab + nivolumab (*nivel de evidencia IA*).

C. Carcinoma de células de Merkel

C.1 Conceptos generales

El CCM fue descrito por primera vez por Toker en 1972.²³⁶ Se atribuye su origen a las células de Merkel, que se considera que funcionan como mecanorreceptores de la piel, aunque también se ha propuesto su posible origen a partir de células madre dérmicas pluripotentes.²³⁷

Su presentación clínica responde a la regla del AEIOU. Habitualmente se diagnostica como un nódulo dérmico solitario, asintomático, indurado, de color eritemato-violáceo con crecimientos rápido, infiltración local a través de los vasos linfáticos dérmicos y formación de lesiones satélites. Los pacientes con mayor riesgo son personas inmunodeprimidas y mayores de 50 años, con edad media en el momento del diagnóstico de 75-77 años. Es más frecuente en zonas de piel expuestas a radiación ultravioleta, siendo la cabeza y el cuello la localización más común, con casi el 50 % de los tumores.²³⁸

Desde el punto de vista histológico, presenta características de tumor neuroendocrino, con expresión inmunohistoquímica de enolasa, neurofilamento, cromogranina y sinaptofisina específicos de neurona, además de CK20. Se han descrito tres variantes histológicas: tipo de células intermedias, tipo de células pequeñas, tipo trabecular.²³⁹

Se asocia a la exposición solar, pero en 2008 también se identificó su relación causal con el poliomavirus de células de Merkel (MCPyV, por sus siglas en inglés), detectado en el 80 % de los CCM, con diferencias regionales.²⁴⁰ Aunque el mecanismo etiológico vírico no se conoce completamente, en los casos de MCPyV positivos el tumor mantiene la expresión de genes de transformación temprana, el antígeno T grande y el antígeno T pequeño, que actúan como oncoproteínas virales.²⁴¹

Se definen dos tipos de MCC: MCPyV positivos y MCPyV negativos, situados en los extremos del espectro mutacional descrito por el *The Cancer Genome Atlas* (TCGA).²⁴² Los casos MCPyV positivos presentan un pronóstico más favorable.²⁴³

Casi la mitad de los pacientes son diagnosticados en estadio local.²⁴⁴ Según los datos recogidos en la clasificación TNM (8.^a ed.) de la International Union Against Cancer, la supervivencia global observada a 5 años es del 62,6 % en estadio I, 54,6 % en estadio IIA, 34,6 % en estadio IIB, 40,3 % en estadio IIIA, 26,8 % en estadio IIIB y 13,5 % en estadio IV.²⁴⁵

Además del TNM, se han identificado otros factores pronósticos histológicos: el espesor del tumor, el tamaño, la localización anatómica, el patrón de crecimiento (nodular versus infiltrativo), la presencia de invasión linfovacular, la elastosis solar y la infiltración linfocitaria CD8+.²⁴⁶⁻²⁴⁷ En el ámbito de marcadores virales, un alto cociente de copias virales por célula de MCPyV se asocia a mejor pronóstico.²⁴⁸ El CCM sin etiología viral presenta peor pronóstico, especialmente si se acompaña de mutaciones en TP53.²⁴²

En este documento, siguiendo la clasificación TNM de la AJCC (7.^a edición), se considerará *enfermedad localizada* (estadios I-II) la que presente ausencia de afectación ganglionar clínica (cN0), y *enfermedad locorregional* (estadio III) la que presente afectación ganglionar clínica o patológica (pN1), incluyendo la afectación del ganglio centinela positivo (GC+).

C.2 Enfermedad localizada (estadio clínico I/II)

C.2.1 Cirugía del tumor primario

No existen estudios prospectivos y aleatorizados que definan el tratamiento quirúrgico óptimo del CCM. Las recomendaciones actuales para el tratamiento quirúrgico del tumor primario se basan en estudios retrospectivos con bajo nivel de evidencia, pero con un consenso amplio entre expertos.

Al tratarse de un tumor de rápido crecimiento, la extirpación quirúrgica ha sido el tratamiento inicial más común del CCM. La mayoría de las guías clínicas recomiendan la extirpación del tumor primario con un margen lateral de 1-2 cm de piel clínicamente sana.²⁴⁹⁻²⁵⁰ Algunos estudios recomiendan márgenes laterales de 2 cm, especialmente en tumores > 2 cm de diámetro.²⁵¹⁻²⁵³ Sin embargo, la tendencia es recomendar márgenes más estrechos, ya que no se han asociado a un mayor riesgo de recurrencia o mortalidad y permiten la reconstrucción del defecto quirúrgico evitando retrasos en el inicio de la RTA.²⁵⁴⁻²⁵⁵

La resección debe realizarse en profundidad hasta la fascia muscular subyacente, con examen histológico completo de los márgenes periféricos. En caso de que se haya realizado una biopsia excisional previa, la ampliación de márgenes se calculará desde los límites de la cicatriz quirúrgica previa.

Cirugía micrográfica de Mohs (véase el subapartado D.2.1 Cirugía micrográfica de Mohs)

Estudios retrospectivos basados en registros estadounidenses han comparado la supervivencia de pacientes tratados con CCM frente a la extirpación amplia, si bien la metodología de estos análisis es discutible y los resultados son contradictorios.²⁵⁶⁻²⁵⁷ La mayoría de las guías sugieren que la CMM puede estar especialmente indicada en tumores localizados en la región facial, cuando la extirpación amplia pueda comprometer de forma significativa la función o el resultado estético.²⁵⁰

Biopsia selectiva del ganglio centinela

Debe realizarse antes de proceder a la extirpación amplia del tumor primario o de la ampliación de márgenes tras una biopsia excisional simple, para no alterar la detección isotópica del ganglio o ganglios centinela.

Debido a que un 30-40 % de los pacientes sin adenopatías regionales palpables pueden presentar invasión ganglionar microscópica, la BSGC está actualmente recomendada para todos los tumores primarios en el momento de la extirpación quirúrgica amplia.²⁵⁸⁻²⁶¹ Aunque se ha sugerido que la BSGC podría no estar indicada en tumores < 1 cm, algunos estudios muestran que la positividad de la BSGC es independiente del diámetro del tumor primario.^{244,262} Por lo tanto, se recomienda realizar la BSGC en todos los pacientes sin ganglios regionales afectados y candidatos a cirugía.²⁶³

Cirugía de la enfermedad regional

En este estadio, el objetivo principal del tratamiento quirúrgico es la extirpación completa de todas las lesiones (tumor primario, satelítosis, metástasis en tránsito y metástasis linfáticas regionales), siempre que sea posible, en continuidad.

C.2.2 Radioterapia

El CCM se ha considerado clásicamente un tumor radiosensible, motivo por el cual la RT ha sido una modalidad de tratamiento ampliamente utilizada, especialmente en el contexto adyuvante.²⁶⁴

La evidencia actual procede fundamentalmente de estudios retrospectivos, estudios prospectivos no aleatorizados y revisiones sistemáticas de los mismos. La mayoría coinciden en mostrar una asociación entre la administración de RT y un aumento en el control locorregional, así como de la SLR. No obstante, en la interpretación de los resultados se deben tener en cuenta las limitaciones inherentes a dichos diseños de estudio.

La cirugía constituye la primera opción terapéutica para el CCM. Existen estudios retrospectivos como el publicado por Liang de 2015, donde se observó una peor SG en aquellos pacientes que recibieron tratamiento no quirúrgico en comparación con los que fueron sometidos a cirugía (HR = 4,4 [IC95%: 1,62–11,94], análisis univariado).²⁶⁵

El estudio más grande publicado que compara los resultados de los pacientes operados con los tratados con RT exclusiva es el de Wright de 2018, que analizó una base de datos nacional con 1.227 pacientes en cada grupo (IQ vs RT).²⁶⁶ La cirugía mejoró la SG tanto en los pacientes con estadio I/II como en estadio III, con supervivencias a 5 y 8 años del 61 % y 42 % en el grupo quirúrgico frente al 32 % y 25 % en el caso de la RT. Aunque se realizó un emparejamiento por *propensity score*, existían diferencias significativas entre ambos grupos: los pacientes operados tenían un nivel socioeconómico más alto, tumores más pequeños, una mayor proporción fueron tratados en hospitales académicos y el tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue corto.

En pacientes no candidatos a cirugía o que la rechacen, la RT es una buena opción como tratamiento primario, con potencial para mejorar tanto la supervivencia cáncer-específica como la SG.^{267–270}

La dosis de radioterapia exclusiva radical en pacientes inoperables, que rechacen cirugía o con enfermedad irresecable: 60–66 Gy.

C.2.3 Radioterapia adyuvante

C.2.3.1 Radioterapia sobre el lecho quirúrgico

Diversos estudios, aunque son retrospectivos, han mostrado que la administración de RT tras la cirugía del CCM reduce el número de recaídas locales y regionales, prolonga la SLR en determinados casos y puede mejorar la SG.^{271–274}

Una de las publicaciones principales que demuestra el beneficio de la RTA fue el metaanálisis de Lewis, publicado en 2006, que concluye que la combinación de ambos tratamientos, cirugía i radioterapia adyuvante, puede reducir de forma significativa el riesgo de recaída local (HR = 0,27 [IC95%: 0,17–0,44]; $p < 0,001$) y regional (HR = 0,34 [IC95%: 0,22–0,52]; $p < 0,001$).²⁷¹ Este efecto beneficioso fue especialmente evidente en pacientes con lesiones pequeñas (< 2 cm) y solo con enfermedad local (estadio I). Otros estudios de factores pronósticos determinan que la presencia de tumor residual, la enfermedad recurrente, el tamaño del tumor (> 1 cm o > 2 cm) y el número de ganglios afectados actuarían como factores desfavorables que animarían más al uso de la RTA.²⁷³

El beneficio de la RT postoperatoria parece maximizarse en presencia de factores de alto riesgo, como márgenes positivos, tamaño tumoral > 1 cm y/o invasión linfovascular. En un estudio llevado a cabo en 2021 por Wong *et al.* con una base de datos nacional norteamericana con 1.858 pacientes con CCM en estadio I/II, se concluyó que aquellos pacientes que recibieron RTA siguiendo las pautas de la NCCN tuvieron una ventaja en la SG a 5 años (75,7 % vs. 68,2 %; $p > 0,005$).²⁷⁵ Sin embargo, esta ventaja desapareció cuando se administró RTA a pacientes sin indicación según dichas guías.

C.2.3.2 RTA sobre el lecho quirúrgico ± áreas ganglionares regionales

El papel de la RTA en enfermedad localmente avanzada con afectación ganglionar es controvertido. La evidencia, procedente principalmente de estudios retrospectivos, no siempre ofrece datos estratificados para estadio III. Un estudio de cohortes con 6.908 pacientes demostró un beneficio de la RTA en los pacientes en estadios I y II, sin embargo no consiguió demostrar un aumento de la supervivencia (ni con RT ni con QT) en los pacientes en estadio III.²⁷⁶ Sin embargo, un estudio poblacional que analizó la dosis de irradiación administrada en 1.625 pacientes con alto riesgo observó que el rango de 50–55 Gy en fracciones de 1,8–2 Gy se asoció a mayor SG respecto a dosis inferiores ($HR = 1,53$ [IC95%: 1,17–1,99]; $p = 0,002$).²⁷⁷ Otro análisis más reciente del National Cancer Database con 2.735 pacientes también sugirió que dosis < 50 Gy se asocian a una peor SG a 3 años ($p < 0,0001$) y mayor riesgo de mortalidad frente a dosis entre 50 Gy y 57 Gy.²⁷⁸

Otro estudio, también retrospectivo en el que se evaluaron 171 pacientes, obtuvo una mejora del control locorregional y de la SG en pacientes con afectación ganglionar patológica o clínicamente positivos tratados con RT posoperatoria tras la escisión con márgenes amplios (márgenes de 1-2 cm).²⁷⁹

Cuando sea factible, el lecho tumoral, el tejido en tránsito y las áreas de drenaje regional deberían englobarse en el mismo volumen (por ejemplo, en los tumores de cabeza y cuello).

A continuación, se resumen las indicaciones, dosis total y fraccionamiento recomendado en el tratamiento adyuvante con RT del lecho tumoral:

Indicaciones

La RT puede considerarse opcional si la resección presenta márgenes libres y no concurren factores de riesgo como: tumor > 1 cm, inmunosupresión, localización en cabeza y cuello e invasión linfovascular (véase la sección Tratamiento radioterápico). La RT debe administrarse las 8 semanas posteriores a la cirugía, ya que la administración temprana de RT se asocia a un mejor control locorregional de la enfermedad.^{276,280-281}

Se requiere un bolus para asegurar una dosis adecuada en piel. Se recomienda utilizar una ampliación del margen alrededor del lecho quirúrgico de 5 cm, teniendo en cuenta la anatomía del paciente.

Dosis recomendadas (en fracciones de 2 Gy): la evidencia de las dosis de tratamiento es escasa y surge de la práctica clínica habitual plasmada en múltiples estudios retrospectivos.

- Márgenes negativos: 50–56 Gy.
- Márgenes cercanos: 56–60 Gy.
- Márgenes positivos no ampliables: 60–66 Gy.

C.3 Enfermedad locorregional (estadios III)

C.3.1 Cirugía de la enfermedad regional

El objetivo principal del tratamiento quirúrgico en este estadio es la extirpación completa de las lesiones (tumor primario, satelitosis, metástasis en tránsito y metástasis linfáticas regionales), siempre que sea factible y, preferiblemente, en continuidad.

Metástasis ganglionares detectadas por BSGC

Existen estudios retrospectivos en los que la linfadenectomía realizada tras una BSGC positiva reduce la mortalidad específica por CCM.²⁸² Por lo tanto, si la BSGC es positiva la mayoría de las guías recomiendan vaciamiento ganglionar regional. En caso de detectarse ≥ 1 ganglio afectado y/o extensión extracapsular, debe considerarse RTA sobre la región afectada (véase la sección Tratamiento radioterápico).

Metástasis ganglionares palpables

Ante la presencia de adenopatías palpables sospechosas de metástasis, se recomienda obtener confirmación histológica mediante punción aspirativa con aguja fina (PAAF o biopsia excisional).²⁵⁰ No existen estudios aleatorizados que comparen la linfadenectomía regional frente a RT con finalidad curativa, pero la mayoría de guías recomiendan practicar linfadenectomía seguida de RTA cuando esté indicada. En pacientes con contraindicación quirúrgica, la RT exclusiva con intención curativa es una alternativa válida (véase la sección Tratamiento radioterápico).

Cuando no se haya realizado la extirpación previa del tumor primario, se procederá a su resección con márgenes de 1-2 cm, independientemente del diámetro tumoral, y posteriormente se valorará la RTA del lecho quirúrgico (véase la sección Tratamiento radioterápico).

Satelitosis y metástasis en tránsito

Debe practicarse extirpación amplia de todas las lesiones siempre que sea factible.

Si el tumor primario no ha sido previamente resecado, se recomienda extirpación con 2 cm de margen, independientemente del diámetro de la lesión.

La realización de BSGC debe considerarse cuando no se detecten adenopatías regionales en la exploración clínica o en la PET-TC de estadiaje.

C.3.1.1 Radioterapia adyuvante tras BSGC positiva

La administración de RTA puede ser considerarse en pacientes en los que la BSGC ha sido realizada como procedimiento de estadificación en estadios clínicos I-II y que presenten ganglios microscópicamente positivos tras el procedimiento.

Una BSGC positiva se ha asociado a una disminución de la SG y específica de la enfermedad según indican algunos análisis de bases de datos poblacionales de gran tamaño y estudios institucionales de cohortes retrospectivas.²³⁹

A esto se añade que ningún estudio prospectivo ha analizado el resultado de la disección ganglionar completa en pacientes con CCM y afectación ganglionar, ya sea detectada microscópica o clínicamente. Solo se puede mencionar un estudio prospectivo institucional con 163 pacientes, en

el que no hubo diferencias significativas en la supervivencia específica de la enfermedad a 5 años, la SLE y la SLR ganglionar entre los pacientes con enfermedad ganglionar microscópica detectada mediante BSGC sometidos a DGC frente a RTA.²⁸³

Un análisis retrospectivo de la National Cancer Database con 447 pacientes con CCM y BSGC positiva no observó una mejora significativa de la SG tras completar la linfadenectomía en comparación con la observación (HR = 0,62 [IC95%: 0,33–1,16]), si bien se indicó que el estudio tenía una potencia estadística insuficiente.²⁸⁴ Por otra parte, la RTA aumentó significativamente la supervivencia (HR = 0,48 [IC95%: 0,28–0,82]), mientras que la observación (HR = 3,54 [IC95%: 1,36–9,18]) y la linfadenectomía sola (HR = 2,54 [IC95%: 1,03–6,27]) se asociaron a una peor SG en comparación con la combinación de linfadenectomía más RTA.

Una serie de casos retrospectiva basada en solo 71 pacientes con diagnóstico de CCM i BSGC positiva no demostró una mejora significativa de la SLR ni en la SG, ni en la supervivencia cáncer-específica mediante linfadenectomía en comparación con la RTA.²⁸⁵

Otro estudio más reciente de la National Cancer Database analizó datos de 962 pacientes tratados entre los años 2012-2019, todos ellos clínicamente cM0, pero con positividad patológica tras BSGC.²⁸⁶ Se comparó RTA frente a linfadenectomía mediante un análisis estadístico ponderado por el inverso de la probabilidad utilizando covariables, seguido de un modelo de riesgos proporcionales de Cox para el análisis de supervivencia. La mayoría (63 %) fueron tratados con linfadenectomía, mientras que solo un 18 % recibió RTA exclusiva y un 19 % linfadenectomía seguida de RTA. En este análisis, ninguna modalidad de tratamiento se asoció a una mejor supervivencia (RTA frente a linfadenectomía: HR = 0,842 [IC95%: 0,621–1,142]; p = 0,269; linfadenectomía + RTA frente a linfadenectomía: HR = 1,029 [IC95%: 0,775–1,367]; p = 0,844), resultado que se mantuvo tras equilibrar los pesos (RTA frente a linfadenectomía: HR = 0,837 [IC95%: 0,614–1,142]; p = 0,262; linfadenectomía + RTA frente a linfadenectomía: HR = 1,085 [IC95%: 0,801–1,470]; p = 0,599).

Estos resultados, aunque basados en un nivel de evidencia de moderado a bajo, junto con el alto riesgo de diseminación linfática del CCM, apoyan la recomendación de administrar RTA en pacientes con metástasis microscópica en la BSGC.

C.3.1.2 Radioterapia adyuvante tras linfadenectomía pN+

En pacientes con afectación ganglionar macroscópica, la indicación de RTA debe evaluarse individualmente en comité multidisciplinar, debido a la limitada evidencia disponible.

En la enfermedad estadio III por afectación ganglionar macroscópica, generalmente se recomienda la RTA tras linfadenectomía regional, especialmente en casos de afectación ganglionar múltiple y/o extensión extracapsular. No obstante, el nivel de evidencia es bajo, ya que los datos proceden de estudios retrospectivos mono institucionales que incluyen pacientes desde estadio I hasta III, en los que no siempre se analiza de forma separada la cohorte en estadio III.

En el estudio retrospectivo de Kang *et al.*, que analizó 62 pacientes (20 de los cuales en estadio III), ninguno presentó recaída tras RTA posterior a la cirugía, con una mediana de seguimiento de 44 meses. En la cohorte total, la RT regional mejoró significativamente la SLR regional a 2 años (84 % vs. 43 %; p < 0,001).²⁸⁷ De forma similar, en el estudio retrospectivo de Strom *et al.* la RTA también mejoró la SLR a 3 años en la cohorte de pacientes con ganglios positivos (76,2 frente al 48,1 %; p = 0,035).²⁷⁹

Los resultados sobre el beneficio de la RTA regional son variables. Algunos estudios muestran una mejoría en la supervivencia en estadios I-II, pero no en estadio III (N+).²⁷⁶ Strom *et al.* observaron que la SG solo mejoraba en pacientes con N+ clínico o patológico, pero no en los N0.²⁷⁹ Otros estudios, en cambio, demuestran que el beneficio de la RTA se puede aplicar tanto a los pacientes con N+ como a los N0.²⁸⁸

Las dosis recomendadas son de 50–60 Gy administradas en fracciones de 1,8–2 Gy, 5 sesiones por semana.²⁷⁸

Actualmente, las guías de la NCCN recomiendan la RTA sobre las áreas ganglionares en casos con > 1 adenopatía afectada y/o presencia de extensión extracapsular (EEC).

C.3.1.3 Radioterapia definitiva sobre la enfermedad nodal

La evidencia actual sobre el mejor tratamiento para la enfermedad regional es escasa y de calidad retrospectiva. Además, muchos de los estudios de pacientes con CCM y afectación nodal no reportan datos específicos sobre el tratamiento regional. Parece claro que los pacientes se benefician de un tratamiento regional dirigido (ya sea cirugía o radioterapia), pero no hay claras diferencias entre estos en cuanto a nivel de control local o supervivencia cáncer-específica.

El estudio retrospectivo de 2007 de Jabbour *et al.* con 82 pacientes afectados de CCM mostraba en su análisis multivariante que el tratamiento de la enfermedad regional (cirugía, RT o una combinación de ambas) se asociaba a un tiempo más prolongado hasta la primera recurrencia.²⁸⁹

Bathia *et al.* analizaron en 2016 la base de datos nacional norteamericana con más de 6.000 pacientes afectados de CCM, observando que la SG se veía favorecida en aquellos pacientes con estadios I-II que recibían cirugía + RT en comparación con aquellos que solo recibían cirugía o RT.²⁷⁶ Sin embargo, en aquellos pacientes con afectación nodal (estadio III) no se observaban diferencias estadísticamente significativas en la SG entre los pacientes que recibían cirugía, cirugía + RT o RT en monoterapia.

Diversas investigaciones retrospectivas como la de Lee *et al.* respaldan la falta de diferencias entre la cirugía y la RT nodal en pacientes cN0 con BSGC positiva.²⁸³ En este estudio se analizaron 163 pacientes con BSGC positiva tratados con linfadenectomía y 26 tratados con RT sobre las cadenas ganglionares, con una supervivencia cáncer-específica a 5 años del 71 % vs. 64 % ($p = 1$), SLE del 52 % vs. 61 % ($p = 0,8$), SLR nodal del 71 % vs. 93 % ($p = 0,3$), y supervivencia libre de metástasis del 65 % vs. 75 % ($p = 0,3$), respectivamente.

Otro ejemplo es el del estudio de Pérez *et al.* donde se investigaron 71 pacientes cN0 con BSGC positiva, de los cuales a 11 pacientes se les realizó linfadenectomía, 40 RT, y 20 recibieron linfadenectomía + RT. En los casos en los que se realizó linfadenectomía, esta fue negativa en hasta un 90 %.²⁸⁵ La afectación media nodal en el ganglio centinela fue del 10 %, 20 % y 30 %, respectivamente. No se observaron diferencias en la SG ni en la supervivencia cáncer-específica ($p = 0,072$ y $p = 0,63$, respectivamente) ni en el desarrollo de metástasis ($p = 0,68$), con un control regional del 100 % para la linfadenectomía, del 93 % para la RT, y 94 % para la linfadenectomía + RT. Además, 6 pacientes presentaron infecciones posoperatorias y 3 linfedema sintomático, ninguno de los cuales en el grupo de RT regional.

La potencial equidad en cuanto a objetivos oncológicos de la cirugía y RT puede ser útil en los casos de pacientes cN0 con una BSGC positiva. En aquellas situaciones en las que el paciente tenga que recibir RTA sobre el lecho quirúrgico del tumor se podría evitar la linfadenectomía y realizar RT sobre el área de drenaje con BSGC positiva.

A continuación, se resumen las indicaciones, dosis total y fraccionamiento recomendados para el tratamiento adyuvante con RT de la enfermedad regional.

En general, no se recomienda administrar RTA en casos de BSGC negativa. Sin embargo, debe valorarse la RT cuando la BSGC sea negativa en los siguientes casos:

- Posible disminución de la precisión de la BSGC debido a alteraciones en el drenaje linfático (linfedema por cirugías previas o enfermedades oncohematológicas).
- Alto riesgo de falsos negativos por drenaje linfático aberrante o por la existencia de múltiples estaciones ganglionares centinelas.
- Pacientes con inmunosupresión grave en los que la linfoescintigrafía haya identificado estas situaciones de riesgo.

Tabla 9. Estudios en CCM localizado

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)	
²⁶⁶	Wright et al. Am J Surg. 2018	Estudio de base de datos nacional de cáncer desde 2004 a 2014. Se emparejaron pacientes tratados con RT con pacientes tratados con cirugía.	1.227 + 1.227	RT definitiva (1.227). Cirugía ± RT (1.227).	Objetivo primario					Pese a un análisis de pacientes emparejados por puntuación de propensión, persistía un sesgo de selección importante; además, las dosis de RT fueron variables.
²⁷⁰	Sridharan et al. J Natl Compr Canc Netw. 2016	Análisis de base de datos SEER de pacientes con CCM (1988-2012).	4.543	Cirugía oncológica (3.757). RT (2.024).	Objetivo primario					
					Evaluar el impacto de factores clínicos y terapéuticos del CCM y su influencia en supervivencia.	Pacientes no operados, la RT asociada a mejor SCE a 5 años (73 % vs. 54 %)				
					Objetivo secundario	Determinar en una cohorte más reciente (2006-2012) factores pronósticos.	RT asociada a mejor SCE y SG		0,05 (SCE) 0,002 (SG)	

Tabla 9. Estudios en CCM localizado

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)	
271	Lewis et al. Arch Dermatol. 2006	Metaanálisis.	1.254	Cirugía exclusiva. Cirugía + RT.	Objetivo primario					Tras la exclusión de estudios de casos, la cirugía + RT mostró beneficio en la SG (HR = 0,63; p = 0,02) y en la SCE (HR = 0,62; p = 0,04).
288	Servy et al. Ann Oncol. 2016	Análisis retrospectivo, multicéntrico (1997-2013).	87	Cirugía + BSCG (18 recibieron RT ganglionar).	Determinar el efecto de RTA sobre el lecho tumoral.	Reducción en recurrencia local y regional en el tratamiento combinado.		< 0,001 (recurrencia local y regional)	0,27 (0,17-0,44) 0,34 (0,22-0,52)	
274	Ghadjar et al. In J Radiat Oncol Biol Phys. 2011	Análisis retrospectivo, multicéntrico (1988-2009).	180	Cirugía exclusiva (n = 49). Cirugía + RT (131-118) RT radical (n = 13).	Objetivo primario					
					Evaluar el rol de la RTA sobre el lecho primario vs. cirugía exclusiva.	RTA asociada a mejor SLRL (93 % vs. 64 %). SLRR (76 % vs. 27 %) SLMD (70 % vs. 42 %), SLP (59 % vs. 4 %).		< 0,001 (SLRL) < 0,001 (SLRR) < 0,001 (SLP)	Ausencia de diferencias en SG (56 vs. 46%; p = 0,2)	

Tabla 9. Estudios en CCM localizado

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)	
290	Mojica et al. J Clin Oncol. 2007	Análisis de base de datos SEER de pacientes con CCM (1973-2002).	1.487	Cirugía exclusiva (n = 1.010). Cirugía + RT (n = 477).	Objetivo primario					Diferencias significativas entre grupos: los pacientes que recibieron RT presentaban estadios mayores; aquellos que no recibieron RT tenían una edad media superior.
					Establecer el efecto de la RTA en el CCM.	Pacientes tratados con cirugía + RT presentaron mayor SG mediana (63 m vs. 45 m).		0,0002		
275	Wong et al. J Surg Res. 2021	Análisis retrospectivo del NCDB (2006-2017) de estadios I y II.	2.330	RT indicada y recibida (n = 1.062). RT indicada pero no recibida (n = 796). RT no indicada pero recibida (n = 203). RT ni indicada ni recibida (n = 269).	Objetivo primario					
					Observar concordancia entre práctica clínica y guías NCCN.	SG a 5 años mayor en pacientes que recibieron RT según las guías NCCN. Ausencia de beneficio en la supervivencia en pacientes que recibieron RT fuera de las guías NCCN.		< 0,003, 0,478		

Tabla 9. Estudios en CCM localizado

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo RT (n)	Grupo LDN (\pm RT) (n)	p	HR (IC95%)	
²⁸⁴	Cramer et al. Am J Surg 2020	Estudio retrospectivo de base poblacional del NCDB.	447	Observación LDN RT LDN + RT	Objetivo primario					La RTA estuvo asociada a una mayor SG en comparación a la LDN sola, y la LDN + RT fue superior a la cirugía sola y a la observación.
					SG a 3 años	RT (n = 216)	LDN (n = 64)	NA	0,48 (0,28-0,82)	
²⁸⁶	Ma et al. Ann Surg Oncol. 2023	Estudio retrospectivo de base poblacional del NCDB.	962	LDN RT LDN + RT	Objetivo primario					Pacientes con CCM con micrometástasis BSGC+.
					SG - RT vs. LDN: - LDN + RT vs. LDN	RT (n = 173)	LDN (n = 606) LDN vs LDN + RT (n = 183)	p = 0,262 p = 0,599	0,837 (0,614-1,142) 1,085 (0,801-1,470)	

AMV = análisis multivariante; BSGC = biopsia selectiva del ganglio centinela; CCM = carcinoma de células de Merkel; LDN = linfadenectomía de disección nodal; NA = no alcanzado; NCDB = National Cancer Database; RT = radioterapia; RTA = radioterapia adyuvante; SCE = supervivencia cáncer-específica; SF2 = fracción de supervivencia a 2 Gy; SG = supervivencia global; SLMD = supervivencia libre de metástasis a distancia; SLP = supervivencia libre de progresión, SLRL = supervivencia libre de recaída local; SLRR = supervivencia libre de recaída regional.

C.4 Tratamiento sistémico adyuvante

El papel de la quimioterapia adyuvante en pacientes con CCM resecado sigue siendo incierto y controvertido. Aunque no existen ensayos clínicos aleatorizados, los estudios retrospectivos realizados antes de la era de los inhibidores de puntos de control inmunitarios no han demostrado un beneficio en la SG con el uso de quimioterapia sistémica adyuvante.

En pacientes con enfermedad locorregional, no se recomienda el tratamiento adyuvante con quimioterapia ni quimiorradioterapia (QTTRT) debido a la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados. Esta recomendación se apoya en estudios retrospectivos como uno llevado a cabo con 4.815 pacientes.²⁹¹ Se incluyeron pacientes operados con márgenes positivos y tamaño tumoral > 3 cm, tratados con QTTRT y RT. En ambas situaciones, se observó un beneficio en la supervivencia en comparación con cirugía exclusiva (HR = 0,62 [IC95%: 0,47–0,81]; HR = 0,80 [IC95%: 0,70–0,92]; respectivamente).

Sin embargo, en otro estudio retrospectivo de la National Cancer Database con 6.908 pacientes, no se observó beneficio de la quimioterapia adyuvante en pacientes con enfermedad de alto riesgo resecada.²⁷⁶ El riesgo de efectos secundarios es significativamente mayor con una comorbilidad atribuida a la quimioterapia estimada entre el 4 % y 8 %. Además, existe la preocupación de los efectos inmunosupresores de la quimioterapia que podría provocar la progresión del CCM.²⁹²⁻²⁹⁴

En el caso de aparición de metástasis satélite o en tránsito (estadiaje patológico IIIB, T1-4, N2-3, M0), detectadas en la histología postquirúrgica, se recomienda cirugía y/o RT o inclusión en ensayos clínicos, mientras que la quimioterapia adyuvante no está recomendada.²⁹⁵

El papel de la inmunoterapia, tanto en el escenario neoadyuvante como adyuvante, se encuentra actualmente en investigación. Se esperan resultados definitivos de ensayos prospectivos aleatorizados que evalúan el bloqueo de PD-L1.

En el estudio CheckMate 358 de Fase I-II, se evaluó nivolumab en el escenario neoadyuvante administrando dos dosis de 240 mg con 2 semanas de intervalo antes de la resección quirúrgica.²⁹⁶ De los 36 pacientes que se sometieron a cirugía, 17 presentaron una RCp confirmada y 18 presentaron una RP radiológica. Con una mediana de seguimiento de 20 meses, ninguno de los pacientes con RCp experimentó una recaída de la enfermedad. Se necesitan estudios adicionales para confirmar el papel de la inmunoterapia neoadyuvante y el alcance de la cirugía o la RT posoperatoria en pacientes con RCp.

En el contexto adyuvante, los resultados preliminares de un estudio abierto de Fase II, prospectivo, aleatorizado sugieren un beneficio en términos de SLE para el inhibidor de PD-1, nivolumab (480 mg cada 4 semanas durante 1 año) en pacientes con lesiones completamente resecadas. Sin embargo, es necesario esperar a los resultados finales de los ensayos prospectivos aleatorizados en curso para determinar los verdaderos beneficios del bloqueo adyuvante de PD-L1.²⁹⁷

C.5 Enfermedad avanzada o localmente avanzada irresecable

C.5.1 Tratamiento farmacológico

Tratamiento farmacológico de la enfermedad locorregional irresecable o enfermedad avanzada

Se considera *enfermedad avanzada* tanto a los tumores localmente avanzados no susceptibles de tratamiento local como a la enfermedad metastásica diseminada a distancia, incluyendo tanto el escenario de primera línea como de líneas posteriores.

- Estadios IIIB: T1-T4, N1b-3, M0
- Estadios IV: T0-T4, N0-3, M1

Los estadios avanzados son frecuentes: hasta un 37 % de los pacientes presentan enfermedad ganglionar y entre un 6-12 % presentan metástasis a distancia en el momento del diagnóstico.

La SG a 5 años se estima en:²⁹⁸

- N-: SG 64 %
- N+: SG 39 %
- M1: SG 18 %

Quimioterapia

Hasta la introducción de la inmunoterapia, no existía ningún tratamiento estándar. Los tratamientos con quimioterapia se extrapolaron de los utilizados en carcinomas neuroendocrinos de otras localizaciones, especialmente el carcinoma microcítico de pulmón. Los mejores resultados se han obtenido con regímenes que incluyen compuestos de platino. Los fármacos y combinaciones más utilizados son:

- Carboplatino (CBDCA) o cisplatino (CDDP) + etopósido (VP-16).
- Ciclofosfamida + adriamicina + vincristina (esquema CAV).
- Paclitaxel
- Ciclofosfamida + adriamicina.

La elección del esquema debe individualizarse en función de las características del paciente.

Los resultados proceden de dos revisiones sistemáticas sobre quimioterapia en el CCM y se limitan a series de casos e incluso casos publicados individualmente, publicaciones en congresos, ensayos en curso y literatura indexada, con diferentes esquemas de quimioterapia, tanto en primera como en segunda línea, y en grupos de pacientes muy heterogéneos (enfermedad localmente avanzada irresecable y enfermedad metastásica).^{293,299} En general, la quimioterapia ofrece tasas de respuesta elevadas, pero de corta duración:

- Tasa de respuestas en primera línea: 46-59 %, alcanzando un 69 % en enfermedad localmente avanzada irresecable.
- Tasa de respuesta en segunda línea: 8-23 %.
- Mediana de SLP: 3-5 meses.
- Mediana de SG: 9 meses en enfermedad metastásica y 24 meses en enfermedad localmente avanzada.
- Duración de la respuesta en primera línea: variable según las series (3, 6, 10 meses).

El uso de la quimioterapia se limita a pacientes con enfermedad localmente avanzada irresecable o metastásica en segunda línea, o en primera línea cuando la inmunoterapia no esté indicada debido a comorbilidades, del tipo y carga tumoral, necesidad de una respuesta rápida, progresión bajo inmunoterapia u otras razones clínicas. En pacientes frágiles, la decisión terapéutica debe individualizarse cuidadosamente.

Inmunoterapia

La interacción entre el sistema inmunitario y la célula tumoral está bien establecida. Se han identificado características tumorales que podrían predecir una mejor respuesta a la inmunoterapia, aunque siguen en investigación otros posibles biomarcadores, como la expresión de PD-L1, el estado del MCPyV, la carga mutacional tumoral o la infiltración de linfocitos T CD8.³⁰⁰⁻³⁰²

En la actualidad, el CCM irresecable en estadios III y IV tiene un pronóstico desfavorable. Dado el beneficio demostrado de la inmunoterapia en este contexto, se recomienda su uso como tratamiento de primera o segunda línea, siempre que no existan contraindicaciones.³⁰³ Como ya se ha comentado en otros apartados de esta guía, pueden considerarse la quimioterapia, la radioterapia paliativa y el mejor tratamiento de soporte en función de la situación clínica. Siempre que sea posible, la participación en ensayos clínicos debe priorizarse como primera opción.

El desarrollo más importante referente a fármacos anti-PD-1 ha sido con los siguientes agentes, que han demostrado elevadas tasas de respuesta objetiva, tanto a tratamientos de primera línea como de segunda, además de respuestas duraderas y beneficio a largo plazo:

- Avelumab (anti-PD-L1) — aprobado por la FDA y la EMA.
- Pembrolizumab (anti-PD-1) — aprobado por la FDA y no por la EMA en el momento de la redacción de la presente guía.
- Retifanlimab (anti-PD-1) — aprobado por la FDA y la EMA.
- Nivolumab (anti-PD-1) — no aprobado por la FDA ni la EMA en el momento de la redacción de la presente guía).

La duración óptima del tratamiento con inhibidores de punto de control no se conoce aún y requiere de mayores estudios.^{295,300}

En casos de enfermedad oligometastásica, como recurrencias operables o lesiones a distancia únicas, el tratamiento de elección también es con inhibidores del puntos de control sistémicos, pero en pacientes con buen estado general y casos seleccionados, se podría considerar la intervención quirúrgica o la irradiación estereotáctica.²⁹⁵

Avelumab

Avelumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano dirigido al ligando inmunoregulador de la superficie celular PD-L1. Su unión al ligando PD-L1 bloquea la interacción con los receptores PD-1 y B7-1, lo que interrumpe la señal inmunosupresora inducida por dicha vía y restaura la actividad citotóxica de los linfocitos T.

La evidencia clínica de avelumab en el CCM metastásico procede principalmente del ensayo clínico pivotal EMR100070-003 (estudio JAVELIN 200), desarrollado en dos cohortes: la Cohorte A ($n = 88$), en pacientes tratados previamente con quimioterapia, y la Cohorte B ($n = 116$), en pacientes naïve de tratamiento (este último exclusivamente con enfermedad metastásica).^{300,301,304-306}

En segunda línea, avelumab ha demostrado actividad en el CCM, con una tasa de respuesta objetiva del 33 % (IC95%: 23,3 %–43,8 %), con un 11,4 % de RC, y una mediana de duración de la respuesta de 40,5 meses (IC95%: 18 meses–NA) a 44 meses de seguimiento. La mediana de SG alcanzada para estos pacientes fue de 12,6 meses (IC95%: 7,5–17,1).

En primera línea, con una mediana de seguimiento de 54,3 meses, la TRO fue del 71,4 % y la mediana de SG fue de 20,3 meses (IC95%: 12,4–42,0). En los pacientes que alcanzaron una RC confirmada, el tratamiento pudo mantenerse durante 6–12 meses adicionales.

Los datos de seguridad de avelumab proceden del ensayo de Fase II JAVELIN 200 en pacientes con CCM y del estudio EMR100070-001 de Fase I ($n = 1.452$, tumores sólidos diversos), con un análisis agregado de toxicidad. El 2 % de los pacientes interrumpió el tratamiento por AA.

Para facilitar la interpretación de los resultados en el contexto de la enfermedad y su tratamiento actual, se realizó un estudio observacional retrospectivo con pocos pacientes para conocer la eficacia de la quimioterapia en primera y segunda línea o posteriores en el CCM, tanto en EE. UU. como en Europa.³⁰⁷⁻³⁰⁸ La tasa de respuesta duradera (> 6 meses) con quimioterapia en el estudio observacional fue del 0 % en ambos entornos y del 29,1 % con avelumab en el estudio pivotal.

En segunda línea con quimioterapia se evidenció una mediana de SG entre 4-5 meses con TRO del 20 % en EE. UU. y del 8,8 % en Europa. En primera línea con quimioterapia se evidenció una mediana de SG aproximada de 10 meses, con TRG aproximada del 30 %.

No se han identificado posibles biomarcadores predictivos de respuesta.

En resumen, avelumab es una opción terapéutica adecuada con respuestas relevantes y duraderas.

La experiencia clínica es limitada en pacientes con metástasis cerebrales activas, enfermedades autoinmunes no controladas, trasplantes, inmunodepresión grave o infección crónica por virus de hepatitis B o C; en estos casos, el uso debe individualizarse tras una cuidadosa evaluación riesgo-beneficio.

En términos de seguridad, avelumab es un fármaco bien tolerado, con baja tasa de interrupciones de tratamiento y toxicidad acorde con la esperada en la inmunoterapia, claramente inferior a la observada con quimioterapia.

No hay ensayos aleatorizados que comparan directamente la quimioterapia y la inmunoterapia. Aunque las tasas de respuestas son similares, la duración de la respuesta es significativamente mayor con inmunoterapia.

Pembrolizumab

Otro agente que ha mostrado buenos resultados en esta patología ha sido pembrolizumab. Se trata de un anticuerpo monoclonal IgG4 humanizado que se une de forma selectiva al receptor PD-1 en la superficie de los linfocitos T, que se ha estudiado como tratamiento de primera línea en pacientes con CCM.

La evidencia observada de pembrolizumab se basa en el ensayo clínico KEYNOTE-017.³⁰⁹⁻³¹⁰ Se trata de un ensayo clínico de Fase II, en el que se incluyeron 50 pacientes sin tratamiento sistémico previo y tratados con pembrolizumab hasta un máximo de 2 años, a dosis de 2 mg/kg cada 3 semanas.

De los 50 pacientes reclutados, la mediana de edad fue de 70,5 años y el 64 % presentaba tumores positivos para poliomavirus. La TRO fue del 59 % en los tumores positivos para poliomavirus y del 53 % en los tumores negativos para poliomavirus.

El objetivo primario del estudio fue la TRO. Se observó una TRO del 58 % con un 30 % de RC. El seguimiento fue de 31,8 meses. La mediana de la SLP fue de 16,8 meses y la SLP a 3 años del 39,1 %. La mediana de la SG no se alcanzó, pero la SG a 3 años fue del 59,4 %. En cuanto a la seguridad, el 98 % de los pacientes presentaron algún tipo de AA, aunque solo el 30 % presentó toxicidad de grado 3 (principalmente pericarditis y derrame pleural).

En este estudio y en el análisis posterior a 3 años, se demostró que el estado funcional ECOG 0, un mayor porcentaje de reducción tumoral, la finalización del tratamiento a 2 años y una baja proporción de neutrófilos/linfocitos se asociaron a una respuesta y supervivencia mayor. La expresión de PD-L1 y el estado viral no mostraron correlación con la TRO, la SLP o la SG. La mediana de la duración de la respuesta a los 3 años no se alcanzó (en los 29 respondedores).

En resumen, KEYNOTE-017 es el primer estudio con tratamiento anti-PD1 y mayor seguimiento en CCM, confirmando un beneficio significativo en la TRO, SLP y SG, con respuestas prolongadas y un perfil de toxicidad manejable.

Nivolumab

Nivolumab también se ha estudiado en enfermedad avanzada. Es un anticuerpo monoclonal IgG4 humanizado dirigido contra PD-1, evaluado tanto en monoterapia como en combinación con ipilimumab (anticuerpo monoclonal IgG1κ anti-CTLA-4 completamente humanizado).

En combinación con ipilimumab, se evaluó en un ensayo aleatorizado, abierto, de Fase II, en el que se incluyeron 50 pacientes ($n = 25$ en cada brazo), de los cuales 26 habían recibido tratamiento previo con anti-PD-L1. Los pacientes se aleatorizaron para recibir tratamiento con nivolumab (240 mg IV cada 2 semanas) + ipilimumab (1 mg/kg IV cada 6 semanas) \pm SBRT: SBRT 24 Gy en tres fracciones en la semana 2). El objetivo primario fue la TRO, que fue del 72 % en el brazo A (nivolumab + ipilimumab) con un 40 % de RC frente a una TRO del 48 % en el brazo B (nivolumab + ipilimumab + SBRT) con un 12 % de RC, pero no se alcanzó la significación estadística ($p = 0,26$). En el subgrupo sin tratamiento previo, la TRO fue del 100 % (41 % con RC) mientras que en pacientes pretratados fue del 31 % (15 % de RC).

Como conclusión, la SBRT no influyó en la TRO, ya que no se observaron diferencias significativas entre los dos brazos. La mediana de la duración de la respuesta no se alcanzó en el grupo sin tratamiento previo, mientras que fue de 10,8 meses en pacientes pretratados. Los AA de grado 3-4 se observaron en el 36 % de los pacientes, en línea con el perfil de toxicidad esperado para esta combinación.³¹¹

Aunque la eficacia de la combinación nivolumab + ipilimumab parece prometedora, los datos son aún inmaduros, el tamaño de la muestra es reducido y se debe considerar el riesgo significativo de los AA potencialmente graves, especialmente en pacientes de edad avanzada.^{295,311}

Por otro lado, el ensayo Checkmate 358 de Fase I/II, que incluyó 68 pacientes con CCM pretratados con ≤ 2 líneas previas, pero sin inhibidores de punto de control como tratamiento previo, evaluó nivolumab (240 mg cada 2 semanas) y nivolumab (3 mg/kg cada 2 semanas) + ipilimumab (1 mg/kg cada 6 semanas) hasta 2 años de tratamiento máximo, en dos cohortes no aleatorizadas. El objetivo primario fue la TRO. De los 68 pacientes incluidos, 25 recibieron nivolumab (22 evaluables) y presentaron una TRO del 68 % con unas tasas de SLP y SG a 3 meses del 82 % y 92 %, respectivamente. Estos resultados sugieren que nivolumab en monoterapia presenta también una actividad relevante en pacientes con CCM avanzado.^{294,296}

Retifanlimab

El estudio POD1UM-201 ha demostrado muy buenos resultados con retifanlimab. Retifanlimab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4κ dirigido contra PD-1, indicado para el tratamiento del CCM recurrente o avanzado no candidato a cirugía o radioterapia con intención curativa.

La evidencia procede del estudio POD1UM-201, un ensayo multicéntrico, de Fase II, de un solo brazo, en el que los pacientes recibieron retifanlimab 500 mg IV cada 4 semanas durante un máximo de 2 años. El objetivo primario fue la TRO.³¹² En el análisis más reciente, realizado en 101 pacientes, la TRO en pacientes sin tratamiento quimioterápico previo fue del 53,5 %, con un 16,8 % de RC.³¹³ El perfil de seguridad fue consistente con el esperado para un inhibidor de los puntos de control. Los AA más comunes fueron la fatiga, el dolor musculoesquelético, prurito, diarrea, erupción cutánea, pirexia y náuseas. El 28,7 % de los pacientes presentaron AA de grado 3 o superior. La discontinuación del tratamiento por toxicidad inmunorrelacionada se produjo en el 4,6 %, principalmente por neuropatía periférica, pancreatitis, fascitis eosinofílica y poliartritis. Se notificó una reacción infusional de grado 3 en un paciente.

En el momento de elaboración de esta guía, retifanlimab no se encuentra comercializado en España.

Tabla 10. Tratamiento farmacológico del CCM localmente avanzado o metastásico

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados	
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)
300-301,304	Kaufmann H et al. Lancet Oncol. 2016 Kaufman H et al. J. Immunother Cancer 2018 D'Angelo SP et al. J Immunother Cancer 2020 (JAVELIN Merkel 200)	Estudio Fase II, abierto, de brazo único en pacientes con CCM metastásico refractario a QT.	88	Avelumab 10 mg/kg cada 2 semanas hasta progresión o toxicidad.	Objetivo primario	
					TRO	<p>A) Mediana seguimiento 10,4 meses 31,8 % (9,1 % RC y 22,7 % RP)</p> <p>B) Mediana seguimiento 1 año 33 % (11,4 % RC y 21,6 % RP)</p> <p>C) Mediana seguimiento 40,8 meses 33 % (11,4 % RC y 21,6 % RP)</p>
					Objetivos secundarios	
					DR	<p>A) Mediana seguimiento 10,4 meses: NA</p> <p>B) Mediana seguimiento 1 año: NA</p> <p>C) Mediana seguimiento 40,8 meses: 40,5 meses</p>
					SLP	<p>A) Mediana seguimiento 10,4 meses: 2,7 meses</p> <p>B) Mediana seguimiento 1 año: 2,7 meses</p>
					SG	<p>A) Mediana seguimiento 10,4 meses: 11,3 meses</p> <p>B) Mediana seguimiento 1 año: 12,9 meses</p> <p>C) Mediana seguimiento 44 meses: 12,6 meses</p>
305	D'Angelo SP. JAMA Oncol. 2018 (JAVELIN Merkel 200 parte B)	Estudio Fase II, abierto, de brazo único en primera línea en pacientes con CCM metastásico.	39	Avelumab 10 mg/kg cada 2 semanas hasta progresión o toxicidad.	Objetivo primario	
					Respuesta duradera (> 6 m)	<p>Evaluación a 3 meses: 86 %</p> <p>Evaluación a 6 meses: 89 %</p>
					Objetivos secundarios	
					TRD	<p>Evaluación a 3 meses: 62,1 % (13,8 % RC y 48,3 % RP)</p> <p>Evaluación a 6 meses: 71,4 % (28,6 % RC y 42,9 % RP)</p>
					SLP	9,1 meses

Tabla 10. Tratamiento farmacológico del carcinoma de CCM localmente avanzado o metastásico

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados				
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	
311	Kim S. Lancet 2022	Estudio Fase II, aleatorizado, abierto, de dos brazos experimentales en pacientes con CCM estadio IIIB o IV.	50	<p>Brazo A (n = 25): nivolumab 240 mg cada 14 días + ipilimumab 1 mg/kg cada 6 sem. hasta progresión o toxicidad.</p> <p>Brazo B (n = 25): nivolumab 240 mg cada 14 días + ipilimumab 1 mg/kg cada 6 sem. hasta progresión o toxicidad + SBRT (24 Gy en 3 fracciones durante la semana 2).</p>	Objetivo primario				
					TRO	Brazo A 72 % (RC: 40 %, RP: 32 %)	Brazo B 48 % (RC: 12 %, RP: 36 %)	0,26	
					Objetivos secundarios				
					SLP	Brazo A NA en ICI naïve 4,2 m si ICI previo	Brazo B NA en ICI naïve 2,7 m si ICI previo		
312	Grignani G. J. Immunother Cancer 2021 (PODIUM-201)	Estudio Fase II, abierto, de brazo único en primera línea en pacientes con CCM metastásico.	101	Retifanlimab 500 mg cada 4 sem. hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o un máximo de 2 años.	Objetivo primario				
					TRO	53,5 % (16,8 % RC y 36,6 % RP)		0,0001	
					Objetivos secundarios				
					Duración de la respuesta	25,3 meses			

Tabla 10. Tratamiento farmacológico del CCM localmente avanzado o metastásico

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados		Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	
294	Topalian SL J. Clin. Oncol. 2020 (CHECKMATE-358)	Estudio Fase I-II, abierto, de brazo único, en neoadyuvancia en pacientes con CCM resecable.	39	Nivolumab 240 mg, días 1 y 15. Cirugía día 29 ± 7.	Objetivo primario Seguridad y tolerancia	AARM cualquier grado: 46,2 % AARM grado 3-4: 7,7 % Discontinuaciones por AARM: 5,1 %	Mediana seguimiento: 20,3 meses.
					Objetivos secundarios		
					Tasa de RCp	47,2 %	
					Respuesta radiológica	Cualquier reducción tumor: 87,9 % Reducción ≥ 30 %: 54,5 % Cambio medio: -32,8 %	
					SLR	Mediana: NA 12 meses; 77,5 %. 24 meses: 68,5 %	
					SG	Mediana: NA 12 meses; 93,2 % 24 meses: 79,4 %	
309-310	Nghiem P. J. Clin. Oncol. 2019	Estudio Fase II, abierto, de brazo único en primera línea en pacientes con CCM metastásico.	50	Pembrolizumab 2 mg/kg cada 3 sem. hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, un máximo de 2 años o RC, con un mínimo de 24 sem. y 2 tratamientos tras la respuesta.	Objetivo primario TRO	A) Mediana seguimiento 14,9 meses: 56 % (24 % RC y 32 % RP) B) Mediana seguimiento 31,8 meses: 58 % (30 % RC y 28 % RP)	
	Nghiem P. J Immunother Cancer 2021 (KEYNOTE-017)				Objetivos secundarios		
					DR	A) Mediana seguimiento 14,9 meses: NA B) Mediana seguimiento 31,8 meses: NA	
					SLP	A) Mediana seguimiento 14,9 meses: 16,8 m B) Mediana seguimiento 31,8 meses: 16,8 m	
					SG	A) Mediana seguimiento 14,9 meses: NA B) Mediana seguimiento 31,8 meses: NA	

AARM = acontecimiento adverso relacionado con la medicación; CCM = carcinoma de células de Merkel; DR = duración de la respuesta; ICI = inhibidor de puntos de control inmunitario; NA = no alcanzada; NA = no alcanzado; QT = quimioterapia; RC = respuesta completa; RCp = respuesta completa patológica; RP = respuesta parcial; RT = radioterapia; RTA = radioterapia adyuvante; SG = supervivencia global; SLP = supervivencia libre de progresión; SLRL = supervivencia libre de recaída local; TRO = tasa respuesta objetiva.

C.5.2 Radioterapia de la enfermedad irreseccable

El CCM suele ser un tumor radiosensible, de manera que el tratamiento con RT en dosis de 50–60 Gy permite un excelente control local de la enfermedad de hasta un 80–90 %, incluso en el contexto de lesiones primarias de gran tamaño y/o metástasis ganglionares.²⁶⁸

Asimismo, en tumores localmente avanzados irresecables cN0, puede considerarse el tratamiento electivo de las estaciones de los ganglios regionales, utilizando dosis totales inferiores a las administradas sobre el tumor primario (45–50 Gy). En pacientes con afectación clínica de los ganglios linfáticos regionales, la irradiación de estas áreas ofrece tasas de control regional comparables a las obtenidas con la linfadenectomía, aunque no se ha demostrado mejorar la SG.³¹⁴

Por ello, en pacientes frágiles y/o con tumores localizados en áreas donde la cirugía no es factible, la RT sobre el lecho tumoral y las estaciones ganglionares regionales puede ser una opción terapéutica que debe considerarse.

En pacientes con un buen estado funcional, se recomienda administrar RT con dosis totales de 60–66 Gy mediante fraccionamiento convencional. No obstante, en determinados contextos, principalmente en pacientes con edad avanzada y/o con dificultades para desplazarse, pueden emplearse esquemas de hipofraccionamiento moderado o incluso RT en sesión única con finalidad paliativa.³¹⁵

Un estudio reciente sugiere que los pacientes tratados con regímenes de hipofraccionamiento, tanto en el contexto definitivo como en el adyuvante, empleando fracciones > 2 Gy (esquema de 45–50 Gy en 15–20 fracciones o de 30–35 Gy en 8–10 fracciones), obtienen resultados similares en comparación con los pacientes tratados con fraccionamiento convencional (2 Gy por fracción, dosis total de 50–60 Gy).³¹⁶

En lesiones localizadas en las extremidades inferiores, debido al riesgo de mala cicatrización, no se recomienda administrar dosis > 50–55 Gy.

Recomendaciones

Enfermedad localizada

- El tratamiento de elección es la cirugía. Se debe realizar una resección con márgenes quirúrgicos de 1 cm, o el margen mínimo que permita una reconstrucción adecuada del defecto, evitando retrasos en el inicio de la radioterapia adyuvante (RTA) (*nivel de evidencia IVA*).
- Se recomienda realizar RTA a dosis de 50–66 Gy, según la afectación de los márgenes, excepto cuando se cumplan todos los criterios siguientes (*nivel de evidencia IIIA*):
 - Tamaño tumoral < 1 cm
 - Paciente inmunocompetente
 - Ausencia de invasión linfovascular
 - Localización distinta a cabeza y cuello
 - Márgenes quirúrgicos libres
- En pacientes inoperables o que rechacen cirugía, se recomienda radioterapia exclusiva radical: 60-66 Gy.

Enfermedad regional

- Se recomienda realizar una biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) en todos los casos sin evidencia clínica o radiológica de afectación ganglionar o a distancia (*nivel de evidencia IIIB*).
 - **En caso de BSGC negativa:**
 - Se recomienda observación, excepto en los casos con alto riesgo de falso negativo (alteración del drenaje linfático, drenaje aberrante o múltiples estaciones de ganglios centinela), en cuyo caso se recomienda RTA ganglionar.
 - **En caso de BSGC positiva y pruebas de imagen sin afectación linfática:**
 - Se recomienda realizar RTA, o linfadenectomía ± RTA ganglionar (*nivel de evidencia IIIA*).
 - **En caso de que no sea posible realizar BSGC o linfadenectomía:**
 - Se podrá considerar administrar RTA en el territorio de drenaje ganglionar (*nivel de evidencia IVB*).

La dosis de RTA ganglionar recomendada en estos supuestos es de 50–56 Gy (*nivel de evidencia VC*).

- Si existe afectación ganglionar clínica o radiológicamente evidente:
 - En primer lugar, se recomienda linfadenectomía seguida de RTA si hay > 1 ganglio afectado y/o extensión extracapsular (EEC). La dosis recomendada es de 50-56 Gy (*nivel de evidencia VB*).
 - Si no se puede realizar la linfadenectomía, se valorará radioterapia radical. La dosis sería de 60-66 Gy (*nivel de evidencia IVB*).

Enfermedad metastásica

- Se recomienda la inclusión de estos pacientes en ensayos clínicos, siempre que sea posible. Si no existen ensayos disponibles, se recomienda:
 - Tratamiento de primera línea con avelumab (*nivel de evidencia IIA*).
 - Como tratamiento de segunda línea o en caso de que avelumab esté contraindicado, se valorará el uso de quimioterapia clásica basada en la combinación de agentes platinados (cisplatino/carboplatino) y etopósido (*nivel de evidencia IVB*).
 - La radioterapia se recomienda únicamente con intención paliativa.

D. Carcinoma de células escamosas

D.1 Conceptos generales

El carcinoma escamoso cutáneo (CEC) es el segundo cáncer cutáneo más frecuente. La incidencia global en la población general es de aproximadamente 38,16 casos por 100.000 personas-año, situándose como la segunda neoplasia más común dentro del grupo de los cánceres cutáneos no melanoma, tras el CBC. Entre el 1 % y el 5 % de los CEC pueden metastatizar, habitualmente en los ganglios linfáticos regionales. Este riesgo es más elevado en pacientes inmunodeprimidos o en lesiones de alto riesgo.³¹⁷

El CEC suele aparecer en personas con antecedentes de exposición solar crónica, con frecuencia sobre campos de cancerización en personas con fotodano. La población más susceptible de desarrollar CEC de alto riesgo incluye:

- Pacientes con trastornos genéticos caracterizados por alteraciones en la reparación del ADN, inestabilidad cromosómica y fotosensibilidad: xeroderma pigmentoso, epidermodisplasia verruciforme, albinismo oculocutáneo, disqueratosis congénita, epidermolisis ampollosa.
- Pacientes con lesiones inflamatorias crónicas o cicatrices preexistentes (proceso cutáneo crónico): cicatrices tras quemaduras, úlceras de evolución tórpida, radiodermitis recalcitrante.
- Pacientes inmunodeprimidos (trasplantados de órgano sólido, neoplasias hematológicas como leucemia linfocítica crónica [LLC], infección por virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], etc.).

El diagnóstico se realiza mediante anamnesis y exploración física, complementadas con dermatoscopia y confirmación histológica por biopsia. Es importante realizar una exploración física completa y descartar la afectación ganglionar mediante la palpación de áreas de drenaje en función de la localización del tumor.

Según las guías europeas más recientes, en pacientes con CEC de alto riesgo sin adenopatías palpables en el momento de la exploración física, se recomienda la realización de pruebas de imagen en el momento del diagnóstico. En cuanto al tipo de técnica para la estadificación ganglionar, las guías recomiendan preferentemente ecografía o TC con contraste. Finalmente, en pacientes con afectación ganglionar, se deben realizar pruebas de imagen para descartar metástasis a distancia, como la TC corporal o la PET-TC.³¹⁸⁻³¹⁹

La asignación de la categoría de riesgo (CECAR) debe basarse en el factor de riesgo de mayor gravedad presente. El grupo de alto riesgo de recurrencia local, mientras que el grupo de muy alto riesgo presenta un riesgo elevado de recurrencia local y metástasis:²⁶³

Criterios de alto riesgo:

- Tamaño ≥ 2 cm y < 4 cm en tronco y extremidades, o cualquier tamaño si la localización es cabeza, cuello, manos, pies, región pretibial y anogenital.
- Márgenes mal definidos.
- Tumores recurrentes.³²⁰
- Crecimiento rápido.

- Inmunosupresión.
- RT previa.
- Inflamación crónica.
- Síntomas neurológicos.
- Histología pobremente diferenciada o subtipo de mal pronóstico.
- Invasión perineural.
- Espesor tumoral entre 2-6 mm.

Criterios de muy alto riesgo:

- Tamaño > 4 cm en cualquier localización.
- Histología pobremente diferenciada o subtipo desmoplásico.
- Profundidad de invasión tumoral ≥ 6 mm o infiltración más allá del tejido subcutáneo.
- Presencia de células tumorales en la vaina de un nervio situado más profundamente que la dermis o con un diámetro $\geq 0,1$ mm.
- Invasión linfática o vascular.

Los sistemas de estadificación actualmente utilizados son la 8.^a edición del AJCC y el sistema propuesto por el Brigham and Women's Hospital, este último aplicable únicamente a la categoría T de los CEC de cabeza y cuello (véase el Anexo IV).

D.2 Enfermedad localizada

D.2.1 Tratamiento local

Tratamiento tópico y terapias destructivas

La cirugía es el tratamiento de elección para el CEC, e incluye principalmente la escisión quirúrgica con evaluación de márgenes posoperatoria y la CMM. Sin embargo, existen determinados escenarios clínicos en los que pueden considerarse otro tipo de tratamientos. En cualquier caso, la cirugía debe ser discutida y priorizada sobre otras opciones destructivas (como el curetaje y la electrocoagulación), ya que las recurrencias posteriores pueden condicionar intervenciones quirúrgicas en peores condiciones.

El procedimiento de curetaje y electrocoagulación consiste en raspar el tejido tumoral con una cureta hasta alcanzar una capa firme de dermis sana, seguido de la desnaturalización del área mediante electrocoagulación. Habitualmente, se realizan hasta 3 ciclos en una sesión. Es una técnica rápida y coste-efectiva, utilizada en la práctica clínica habitual para el tratamiento del CEC de bajo riesgo. No obstante, no hay ensayos clínicos aleatorizados ni estudios prospectivos que comparan esta técnica con otras modalidades de tratamiento. Estudios de pequeña escala describen buenos resultados en lesiones seleccionadas, superficiales, con un diámetro < 2 cm y localizadas en áreas de bajo riesgo.^{249,318,321}

La eficacia de la terapia fotodinámica (TFD) en el CEC invasivo es muy limitada, por lo que no se recomienda su uso.³²² Una revisión sistemática con metaanálisis de estudios observacionales reportó tasas bajas de recurrencia después de la crioterapia, pero la mayoría de los CEC tratados eran lesiones pequeñas y de bajo riesgo, y la calidad de la evidencia fue baja.³²³ Las recomendaciones de la American Academy of Dermatology (AAD) indican que la criocirugía puede considerarse en CEC de bajo riesgo cuando otras terapias más efectivas están contraindicadas o sean inviables, lo que en la práctica clínica habitual es bastante poco común.²⁴⁹ Sin embargo, en casos seleccionados de CEC de bajo riesgo en pacientes con extensa cancerización de campo, la crioterapia puede ser una opción terapéutica.

Otras opciones terapéuticas como imiquimod o 5-fluorouracilo deben reservarse únicamente para el CEC *in situ* o enfermedad de Bowen.

Tratamiento quirúrgico

Cirugía convencional

La escisión quirúrgica se considera el tratamiento de primera línea para el CEC primario, independientemente del grupo de edad del paciente o de la localización anatómica. La cirugía proporciona una elevada tasa de resección completa tanto clínica como microscópica (cirugía R0).

La opción quirúrgica más común para el CEC es la cirugía convencional con escisión local amplia (incluyendo un margen de piel clínicamente sana alrededor del tumor y del eritema circundante), seguida de la evaluación histológica posoperatoria de los márgenes mediante la técnica de seccionado histopatológico seriados.

A pesar de que no se han realizado ensayos controlados aleatorizados que comparen diferentes márgenes de escisión para el CEC, la evidencia actual se basa en estudios retrospectivos y algunas revisiones sistemáticas, con pronóstico generalmente favorable.^{249,318,321} Según la literatura actual, la TGR local oscila entre el 3 % y el 16 % (en la mayoría de los estudios ≤ 6 %) mientras que la tasa de metástasis regional es del 1–4 % después de la escisión convencional. Esta última aumenta al 5–14 % en el CEC de cabeza y cuello, y al 7–9 % en el cuero cabelludo.³¹⁹

En casos de márgenes positivos, se recomienda una nueva escisión siempre que el paciente sea candidato a cirugía.

Alcanzar márgenes quirúrgicos negativos es el objetivo terapéutico prioritario para los pacientes con CEC candidatos a tratamiento quirúrgico. Con el objetivo de asegurar unos márgenes laterales libres en el 95 % de los casos tratados con cirugía convencional, se recomiendan márgenes clínicos de 4 a 10 mm, dependiendo de los factores de riesgo (especialmente el diámetro y la localización del tumor).^{249,318,321} Cabe destacar que cualquier borde periférico eritematoso alrededor del CEC debe incluirse en la resección, dado que debe considerarse parte del tumor.

El plano profundo de disección debería situarse siempre por debajo del tejido celular subcutáneo, preferiblemente a nivel de la fascia, incluyéndola siempre que sea posible y aprovechando los planos anatómicos naturales. En el caso del cuero cabelludo, la resección debe realizarse siempre por debajo de la galea aponeurótica.³¹⁹ Las estructuras subyacentes (pericondrio, periostio, músculo) pueden conservarse mientras no estén afectadas por el tumor.

Tabla 11. Márgenes recomendados según diferentes guías.

	NCCN Guidelines 2024	EADO 2022	BAD 2020
Diámetro < 1cm	4 mm	Bajo riesgo: 5 mm	Bajo riesgo: > 4 mm
Diámetro 1-1,9 cm > 2 cm	6 mm 9 mm	Alto riesgo: 6-10 mm	Alto riesgo: > 6 mm
Otros factores de riesgo (G3/G4, IPN, invasión profunda)	10 mm		Muy alto riesgo: > 10 mm

BAD = British Association of Dermatology Guidelines; EADO = European Association of Dermato-Oncology Guidelines; NCCN = National Comprehensive Cancer Network.

Ante la presencia de márgenes positivos, ya sean periféricos o profundos, se recomienda realizar una reexéresis quirúrgica. Un estudio retrospectivo que evaluó las reexéresis de CEC incompletamente extirados reveló que el 28,6 % presentaba aún tumor residual en la nueva pieza quirúrgica, hallazgo más frecuente en CEC de alto riesgo.³²⁴ En este sentido, la mayoría de las guías de referencia recomiendan la reexéresis, siempre que sea técnicamente posible, como opción de tratamiento de elección, a menudo con obtención de márgenes libres.^{249,318,321} La reexéresis con evaluación histológica posoperatoria de márgenes sería la opción de tratamiento en la mayoría de los casos. Sin embargo, en casos seleccionados con factores de alto riesgo, se debería considerar la CMM para garantizar histológicos negativos y evitar complicaciones. Cuando la cirugía no sea factible, podrían considerarse alternativas como la RT.

Ante la presencia de márgenes histológicos libres pero cercanos (0,1–0,9 mm), no existen recomendaciones homogéneas en las guías de referencia sobre los márgenes histológicos considerados seguros en términos de recurrencia, y la evidencia en la literatura al respecto es limitada.^{249,318,319,321} En estos casos, se recomienda discutir cada caso en un comité multidisciplinar para valorar la necesidad de tratamientos adicionales. La observación podría ser una opción razonable en CEC pT1 sin otros factores de riesgo, con margen histológico < 1 mm en pacientes inmunocompetentes, mientras que en presencia de factores de alto riesgo podría ser aconsejable una nueva exéresis.³²⁵

Cirugía micrográfica de Mohs

La CMM es una técnica que ha demostrado ser eficaz para la extirpación de tumores cutáneos localizados en áreas comprometidas en las que la preservación de tejido sano es prioritario y/o cuando se quiere asegurar márgenes quirúrgicos negativos en tumores con riesgo elevado de recurrencia.^{318,326} También es una técnica de elección para subtipos de tumores que están asociados a un mayor riesgo de recurrencia.

La técnica se basa habitualmente en el estudio histopatológico de cortes en tejido congelado, evaluados en secciones tangenciales que permiten examinar el 100 % de los márgenes tumorales. Este abordaje difiere de la evaluación en cortes verticales convencionales seriados, donde pueden quedar áreas marginales sin explorar bajo el microscopio.³²⁶

El manejo del CEC mediante CMM presenta peculiaridades relevantes. Estos tumores pueden alcanzar un tamaño considerable y ser técnicamente complejos de procesar en secciones congeladas. Además, la profundidad del tumor es un factor pronóstico relevante en el CEC, pero su determinación puede verse limitada por las características técnicas de la CMM (al separarse la reducción del verdadero margen profundo).²⁴⁹ Asimismo, los tumores infiltrativos indiferenciados o de células pequeñas pueden ser difíciles de identificar en secciones congeladas.

En este contexto, algunos autores prefieren una técnica denominada ‘CMM lenta’ o con histología tridimensional (Tübingen), que utiliza cortes en parafina y permite la aplicación rutinaria de tinciones inmunohistoquímicas.³¹⁸ Esta técnica consiste en realizar cortes verticales de todos los márgenes laterales y un corte horizontal que abarca la totalidad del margen profundo, motivo por el cual se recomienda realizar la exéresis con un ángulo de 90 grados.

En un amplio estudio prospectivo multicéntrico con 1.263 pacientes tratados con CMM, en el que casi todos los tumores estaban ubicados en la cabeza y el cuello (96,5 %), se observaron tasas de recurrencia del 3,9 % después de un período de seguimiento de 5 años. Las tasas de recurrencia

fueron menores en pacientes con CEC primario (2,6 %) frente a los pacientes con tumores recurrentes (5,9 %).³²⁷ Otro estudio de cohorte prospectivo de Tschetter *et al.* con 745 tumores mostró SLR local a 5 años, supervivencia libre de metástasis nodales y supervivencia específica de la enfermedad del 99,3 %, 99,2 % y 99,4 %, respectivamente.³²⁸

Finalmente, un estudio prospectivo español reciente que incluyó 371 pacientes con CEC reportó tasas de recurrencia de 4,5 por 100 personas-año.³²⁹

Aunque no existen ensayos clínicos aleatorizados que comparan la CMM con la cirugía convencional, varios estudios retrospectivos han mostrado tasas de recurrencia significativamente menores con la CMM.^{318,330-331} Curiosamente, en el mayor estudio retrospectivo comparativo, realizado por Van Lee *et al.*, con 672 pacientes con CEC de cabeza y cuello (aproximadamente 20 % en cuero cabelludo), la tasa de recurrencia global fue del 8 % después de la escisión estándar frente al 3 % con CMM.³³⁰

Estudios recientes también han demostrado que la CMM es más coste-efectiva que la escisión local amplia, especialmente en los CEC de alto riesgo.³³⁰

Enfoques reconstructivos en el CEC

El cierre primario (reparación lineal), el injerto cutáneo (de grosor parcial o total), los colgajos locales, el uso de matrices dérmicas y la cicatrización por segunda intención con granulación pueden considerarse opciones reconstructivas adecuadas en el CEC. No obstante, es fundamental evitar reconstrucciones complejas cuando no existe certeza de haber obtenido márgenes libres. Por ello, en algunos casos resulta prudente posponer la reconstrucción hasta disponer de confirmación histológica.³¹⁸

Radioterapia del tumor primario

La RT puede considerarse como un tratamiento primario en pacientes que no son candidatos a cirugía (por enfermedad localmente avanzada, comorbilidades o rechazo de la cirugía), o cuando la cirugía curativa no es posible o podría resultar desfigurante. Se trata de una alternativa válida a la cirugía para lograr el control local del CEC.

Si bien la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados limita la solidez de las recomendaciones estrictas sobre la efectividad de la RT frente a la cirugía y otros tratamientos locales ablativos, múltiples estudios retrospectivos y prospectivos evidencian que la RT radical se asocia de forma consistente con altas tasas de control local y con adecuados resultados cosméticos en la zona irradiada, incluso teniendo en cuenta el sesgo de selección.³³²⁻³³⁵

Un metaanálisis de 2013, que incluyó 14 estudios observacionales con 1.018 paciente con CEC cutáneos primarios, reportó una tasa agrupada de recurrencia local del 6,4 %.³²³ Otro metaanálisis publicado en 2017, con 9.729 pacientes con CBC y CEC a partir de 21 estudios desde 1986, confirmó un excelente control con la RT local. Los investigadores observaron que la mediana de la tasa de recurrencia local a 1 año fue sólo del 2 % y la tasa de recurrencia local a 5 años fue del 14 % al combinar varios fraccionamientos de RT, con un mejor resultado cosmético respecto a la cirugía.³³⁶

La RT es, por tanto, una alternativa curativa a la cirugía para el CEC, especialmente en pacientes de edad avanzada y frágiles, en los que la cirugía está desaconsejada. Asimismo, debería priorizarse en localizaciones de difícil abordaje quirúrgico o en áreas en las que la cirugía obtiene peores

resultados cosméticos que la RT (como cabeza y cuello), así como en aquellos casos en los que el propio paciente prefiera esta modalidad.³³⁷⁻³⁴⁰

Tratamientos intralesionales

En queratoacantomas o CEC bien diferenciados con características clínicas típicas, se puede considerar la inyección intralesional de fármacos citostáticos (metotrexato, 5-fluorouracilo o bleomicina) o interferón, con el objetivo de reducir la cicatrización en lesiones que suelen presentar regresión espontánea. Sin embargo, no se ha demostrado una relación beneficio-riesgo favorable, especialmente en comparación con la cirugía.³¹⁸ En los casos en los que no se obtenga una regresión completa, la lesión debe ser extirpada quirúrgicamente para evitar el riesgo de que un supuesto queratoacantoma pueda ser en realidad un CEC más agresivo.

Manejo del territorio ganglionar en pacientes sin afectación clínica de ganglios linfáticos

La BSGC se utiliza en varios tipos de cáncer cutáneo para la detección temprana de metástasis ganglionares antes de que clínicamente evidentes. En el CEC de alto riesgo se ha estimado una tasa de positividad del 8-12,3 %, con una tasa de falsos negativos entre el 3,9 % y el 4,6 %.³⁴¹⁻³⁴² Por lo tanto, los factores de riesgo asociados a la positividad de la BSGC incluyen el diámetro del tumor, el grosor del tumor, la invasión linfovascular, la invasión perineural o la presencia simultánea de múltiples factores de riesgo.

Recientemente, se han publicado 2 estudios que respaldan la realización de la BSGC, mostrando beneficio en la SLE y reducción en las recurrencias nodales.³⁴³⁻³⁴⁴

En pacientes sin evidencia de diseminación a los ganglios linfáticos, no hay evidencia que respalde la utilidad de la linfadenectomía electiva, por lo que este procedimiento no se recomienda.

No se recomienda la RT electiva ganglionar en pacientes N0 en el momento del diagnóstico, incluso en pacientes con alto riesgo de recidiva locorregional, debido a la insuficiencia de datos disponibles que respalden esta indicación. La decisión debe individualizarse y ser valorada en un comité multidisciplinar.

D.2.2 Tratamiento adyuvante

Radioterapia

La RTA está indicada para reducir el riesgo de recaída locorregional. Se recomienda administrar RTA cuando el tumor primario presenta márgenes afectados tras la resección y estos no son ampliables. También debe considerarse en casos de recaída tras la cirugía.^{318,345-348}

En casos de cirugías con márgenes libres, la indicación de RTA debe valorarse en función de factores pronósticos adversos:

- Proximidad de los márgenes (< 1 mm).
- Invasión perineural de nervios de gran calibre (> 0,1 mm) o nervios profundos.
- Diámetro tumoral > 2 cm.
- Invasión vascular linfática.
- Invasión en profundidad > 6 mm.

En estos casos, la decisión debe discutirse en un comité multidisciplinar para valorar RTA. En determinados casos también podría valorarse no solo la irradiación del tumor primario, sino también de las áreas ganglionares en riesgo, dado que en estos casos existe un 7–21 % de riesgo de M1 subclínicas, aunque el grado de consenso al respecto es bajo. La indicación que ha demostrado mayor beneficio en el control locorregional de la enfermedad es la invasión perineural de nervios gruesos.³⁴⁹

Tratamiento sistémico

En pacientes con tumores resecados con márgenes negativos no existe indicación estándar de tratamiento sistémico adyuvante. Sin embargo, existe un estudio de Fase III de reciente publicación, en el que se aleatorizaron 415 pacientes con CEC de alto riesgo de recurrencia (definido por afectación ganglionar extracapsular con diámetro > 20 mm, afectación de ≥ 3 ganglios, metástasis en tránsito, lesiones T4 con invasión ósea o perineural, o tumor en recaída con ≥ 1 factores de riesgo) para recibir tratamiento adyuvante con cemiplimab frente a placebo durante 1 año, con el objetivo primario de SLE. Con una mediana de seguimiento de 24 meses, cemiplimab fue superior a placebo en la SLE (24 vs. 65 acontecimientos; HR para recurrencia o muerte = 0,32 [IC95%: 0,2–0,51]; $p < 0,001$), la SLP estimada a los 24 meses fue del 87,1 % con cemiplimab frente al 64,1 % con placebo. Cemiplimab demostró menores índices de recurrencia local (9 acontecimientos vs. 40 con placebo; HR = 0,20 [IC95%: 0,09–0,4]) y a distancia (10 vs. 26 acontecimientos con placebo; HR = 0,35 [IC95%: 0,17–0,72]).³⁵⁰

En pacientes con tumores resecados con márgenes positivos, enfermedad residual tras cirugía definitiva o en pacientes no candidatos a cirugía, se puede considerar tratamiento sistémico ± RT. En estos casos, los esquemas recomendados son los utilizados en los carcinomas escamosos de mucosas de cabeza y cuello.^{351–353}

Manejo de la enfermedad de los ganglios linfáticos regionales

Manejo quirúrgico de los ganglios linfáticos clínicamente detectados

La disección ganglionar completa es el estándar de tratamiento en pacientes con metástasis en ganglios linfáticos regionales detectadas en el examen físico o después de pruebas de imagen. La extensión de la disección de ganglios linfáticos es un tema controvertido. Existe una tendencia creciente a ofrecer cirugías más conservadoras que reduzcan la morbilidad y mejoren la función sin comprometer la supervivencia.^{354–355} En caso de afectación de ganglios linfáticos parótideos, se suele recomendar una parotidectomía superficial asociada a una disección cervical ipsilateral, ya que los estudios han demostrado que la afectación de la glándula parótida se correlaciona con una mayor incidencia de metástasis ocultas en los ganglios linfáticos del cuello.³⁵⁶ Sin embargo, estas decisiones deben tomarse en el contexto de un comité multidisciplinar, ponderando la agresividad tumoral, el estado del paciente y las condiciones quirúrgicas.

Manejo con RT de los ganglios linfáticos clínicamente detectados

En pacientes con metástasis ganglionares incompletamente resecadas o no candidatos a cirugía, se debe considerar RT y/o tratamiento sistémico. Sin embargo, el manejo de la enfermedad nodal macroscópica podría redefinirse si se generaliza el uso del tratamiento neoadyuvante.

Tratamiento con RTA en el territorio ganglionar

Las metástasis en los ganglios linfáticos regionales se presentan en < 5 % de los CEC y su manejo es primordialmente quirúrgico, salvo lesiones irresecables o pacientes no tributarios de cirugía radical. La RT representa una buena opción para aumentar el control local posquirúrgico. Por extrapolación de los CEC de cabeza y cuello, la RT debería iniciarse una vez completada la cicatrización, preferiblemente dentro de las 6 semanas posteriores a la cirugía.

Los estudios retrospectivos han demostrado una mayor tasa de control de la enfermedad regional con cirugía y RTA (mediana de SLR regional y SG a 2 años del 87 % y 77 %, respectivamente), en comparación con los pacientes tratados solo con cirugía (mediana de SLR regional y SG a 2 años del 72 % y 62 %, respectivamente) o solo con RT (mediana de SLR regional y SG a 2 años del 63 % y 50 %, respectivamente). Los criterios para realizar RTA después de la linfadenectomía laterocervical se basan en pacientes que presentan una metástasis ganglionar de > 3 cm, múltiples ganglios linfáticos afectados o rotura capsular.³⁴⁹ Otros factores que aumentan el riesgo de recaída metastásica ganglionar son un tumor de > 6 mm de espesor o > 5 cm de diámetro, localización auricular y la inmunosupresión.

Un estudio de Ebrahimi *et al.* evidenció que, en pacientes con una única metástasis de ganglio linfático cervical < 3 cm, sin extensión extranodal, el riesgo de recurrencia regional después de la linfadenectomía terapéutica es < 10 %, en este contexto, la indicación de la RTA debe valorarse de forma individualizada en un comité multidisciplinar.³⁵⁷

No existen ensayos prospectivos que definan la dosis óptima de RT regional en el CEC. Los estándares de cuidado actuales derivan en gran medida de la experiencia en otras neoplasias de localización anatómica similar. El ensayo clínico prospectivo de Porceddu *et al.* con pacientes con CEC localmente avanzado de piel que recibieron RTA con 60–66 Gy a 2 Gy/fracción, la SLR locorregional y la SG a 2 años fueron del 88 % y 88 %, respectivamente.³⁵³ Otro estudio con RTA en la linfadenectomía laterocervical para CEC no demostró beneficios con dosis de RTA > 60 Gy a 2 Gy/fracción, lo que sugiere que una dosis de 60 Gy a 2 Gy/fracción es suficiente después de realizar una linfadenectomía terapéutica.³⁵⁸ Aunque algunos expertos puedan preferir una dosis de 66 Gy a 2 Gy/fracción en situaciones de márgenes microscópicamente positivos o extensión extranodal del carcinoma, no hay datos que respalden de forma sólida el uso de esta escalada de dosis.^{359–360}

La evidencia en la RT electiva del lecho ganglionar es más limitada; las series publicadas han utilizado, de forma general, una dosis de 5.000 cGy a 200 cGy/fracción o un régimen equivalente (por ejemplo, 5.400 cGy a 180 cGy/fracción).^{361–373}

La RT no se recomienda en áreas con fistulas o infección de la herida quirúrgica, o en pacientes con enfermedades genéticas que producen radiosensibilidad como ataxia telangiectasia, síndrome de Gorlin o síndrome de Li-Fraumeni.^{374–375}

Debe extremarse la cautela en zonas previamente irradiadas, en pacientes con enfermedades del tejido conectivo o en pacientes jóvenes (< 60 años).

D.3 Enfermedad avanzada o localmente avanzada irresecable

D.3.1 Tratamiento con quimioterapia paliativa y terapia dirigida

El tratamiento sistémico está indicado fundamentalmente para los pacientes con enfermedad metastásica o con afectación locorregional extensa irresecable, así como en casos seleccionados dentro de una estrategia multimodal en combinación con RT.³⁷⁶ El CEC metastásico es poco frecuente, con una tasa global reportada del 1,9-2,7 % en todos los pacientes tratados por CEC, siendo del 3,7 % la diseminación ganglionar y del 0,4 % la enfermedad metastásica.³⁷⁷⁻³⁷⁸ El pronóstico a largo plazo del CEC con metástasis a distancia sigue siendo desfavorable, y el tratamiento paliativo sistémico puede incluir quimioterapia sistémica, terapias dirigidas y, en los últimos años, inmunoterapia con inhibidores de PD-1. Dado que no hay estudios controlados o aleatorizados que demuestren un beneficio claro de la terapia sistémica en el CEC metastásico, estos tratamientos sistémicos deberían realizarse preferentemente en el contexto de ensayos clínicos.³⁷⁹ La evidencia disponible se resume en la Tabla 12.

La evidencia con respecto a la terapia sistémica basada en quimioterapia paliativa y terapia dirigida es muy limitada y proviene, en gran medida, de estudios de Fase II o series de casos, excepto en el caso del paradigma actual marcado por la inmunoterapia anti-PD-1. Si bien varios estudios pequeños han notificado respuestas a la terapia citotóxica en pacientes con CEC localmente avanzado, pocos incluyeron pacientes con CEC con enfermedad metastásica a distancia. Además, las recomendaciones en enfermedad localmente avanzada irresecable se han basado en los estudios realizados para el tratamiento del carcinoma escamoso de mucosas (cabeza y cuello).³⁸⁰⁻³⁸¹

Antes de la introducción de los tratamientos dirigidos contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés), el tratamiento paliativo sistémico se basaba en quimioterapia paliativa con platino, combinada o no con RT en pacientes seleccionados, así como en terapias con IFN-α y ácido retinoico.³⁷⁹

En un estudio de Fase II realizado en 2009 por Ferrari D et al., 27 pacientes con carcinoma escamoso de mucosas (cabeza y cuello) metastásico o con recurrencia locorregional irresecable fueron tratados con la combinación de carboplatino (AUC 5) en combinación con paclitaxel (175 mg/m²) cada 21 días hasta un máximo de 4 ciclos, reportando una tasa de control de enfermedad del 51,8 % (3,7 % de RC, 22,2 % de RP y 25,9 % de enfermedad estable).³⁸⁰ La mediana de la SG observada fue de 8 meses con un 30,8 % de supervivencia al año. La toxicidad hematológica y la neurotoxicidad fueron los AA de grado 3-4 más frecuentes. En pacientes con progresión de enfermedad a una primera línea de quimioterapia basada en platino, se han publicado datos del posible beneficio de la monoterapia con capecitabina, especialmente en pacientes con carcinoma escamoso de mucosas (cabeza y cuello).³⁸²⁻³⁸³

Los retinoides (derivados de la vitamina A) y el IFN-α son potentes reguladores de la diferenciación y proliferación de las células tumorales, y ambos tienen actividad inmunomoduladora y antiangiogénica. En un estudio, 32 pacientes con CEC avanzado e inoperable, con múltiples tratamientos previos, recibieron una terapia combinada de 13-cis-retinoico (1 mg/kg/día) e IFN-α-2a (3 millones de UI/día) durante al menos 2 meses, 19 de 28 pacientes evaluables (68 %) presentaron respuesta al tratamiento, con 7 pacientes que obtuvieron RC (25 %). Los pacientes con CEC localmente avanzado e irresecable respondieron con más frecuencia al tratamiento (93 %) que los pacientes con metástasis a distancia (25 %). La mediana de DR fue de 5 meses y no se reportaron

AA que pusieran en peligro la vida de los pacientes. En 18 pacientes se requirieron reducciones de dosis debido a los efectos secundarios, principalmente debido a astenia.

En otro estudio de Fase II publicado en 2002, Shin *et al.* investigaron la combinación de IFN- α (5 millones de UI 3 veces a la semana), 13-cis-retinoico (1 mg/kg diario) y cisplatino (20 mg/m² semanal) en 35 pacientes evaluables.³⁸⁴ La TRG fue del 34 %, con un 17 % de los pacientes que obtuvieron RC. La mediana de DR fue de 9 meses y nuevamente los pacientes con CEC localmente avanzado respondieron con más frecuencia al tratamiento (67 %), en comparación con los pacientes con enfermedad metastásica (17 %). La mediana de SG reportada fue de 14,6 meses y los AA incluyeron fatiga, sequedad de mucosas, neutropenia y fiebre neutropénica.

El receptor EGFR está altamente expresado en el CEC. Esta glicoproteína desempeña un papel crucial en las vías de transducción de señales que regulan las funciones celulares como la proliferación celular, la invasión, la angiogénesis y la metástasis. Por ello, el EGFR fue considerado una diana terapéutica adecuada para el tratamiento del CEC.³⁸⁵ Cetuximab es un anticuerpo monoclonal que inhibe el receptor EGFR y está aprobado para el tratamiento del carcinoma escamoso de cabeza y cuello de mucosas y, dadas las aberraciones descritas en la señalización del EGFR en el CEC cutáneo, cetuximab se ha utilizado fuera de la ficha técnica como tratamiento del CEC avanzado, en base a resultados de estudios realizados en esta población.³⁸⁶

En 2011, 36 pacientes con CEC localmente avanzado recibieron cetuximab como tratamiento de primera línea, con una dosis inicial de 400 mg/m², seguida de dosis semanales de 250 mg/m² durante 6 semanas. La tasa de respuesta fue del 28 %, incluyendo 2 RC (6 %) y 8 RP (22 %). En los pacientes con RC o RP, la mediana de DR fue de 6,8 meses. Los AA más frecuentes incluyeron erupción cutánea en el 78 % de los pacientes, dos reacciones a la perfusión y una neumopatía intersticial.³⁸⁷

En otro estudio, 16 pacientes con CEC avanzado fueron tratados con panitumumab, otro anticuerpo monoclonal dirigido con EGFR. La TRG observada fue del 31 % con 2 RC (12 %) y 3 RP (19 %). La mediana de SLP fue de 8 meses y la SG de 11 meses.³⁸⁸

Un estudio de Fase II realizado por Lewis CA *et al.*, evaluó gefitinib, un inhibidor oral de EGFR, en el tratamiento de 23 pacientes con CEC localmente avanzado, metastásicos o con recaída no aptos para cirugía. La TRG fue del 45 %, con un 18 % de los pacientes en RC y 27,3 % en RP. Después de una etapa de inducción, los pacientes se sometieron a cirugía o RT, o fueron tratados con RT + gefitinib o con cirugía + RT también combinada con gefitinib. Las tasas de SG, específicas de la enfermedad y libres de progresión a dos años fueron del 72,1 %, 72,1 % y 63,6 %, respectivamente.³⁸⁹

En otro estudio de Fase II publicado en 2018, se evaluó erlotinib, otro inhibidor oral del EGFR, para el tratamiento de 29 pacientes con CEC no candidatos a cirugía curativa. La TRG fue del 10 % con ninguna RC. La mediana de SLP y SG fue de 4,7 meses y 13 meses, respectivamente.³⁹⁰ En general, los inhibidores de EGFR ofrecen tasas de respuesta inferiores (25–45 %) a las de la quimioterapia con platino (58–86 %), pero con un perfil de toxicidad más favorable. Dado que el CEC afecta principalmente a pacientes de edad avanzada, las comorbilidades y la fragilidad deben tenerse en cuenta en la selección de las terapias sistémicas. En este sentido, los inhibidores de EGFR pueden ser más adecuados para preservar la calidad de vida que la quimioterapia con derivados de platino, particularmente en pacientes candidatos a recibir, en la progresión, las nuevas terapias anti-PD-1.³⁷⁹

D.3.2 Tratamiento con inmunoterapia

El tratamiento con inmunoterapia ha demostrado los mejores resultados en CEC avanzado en términos de eficacia. Los fármacos estudiados son cemiplimab y pembrolizumab.³⁹¹ La evidencia disponible se encuentra resumida en la Tabla 12.

Los datos reportados de la cohorte de expansión del estudio de Fase I y del estudio pivotal de Fase II con cemiplimab en 193 pacientes con CEC localmente avanzado o metastásico, sin tratamiento sistémico previo o previamente tratados, mostraron que la dosis empleada de cemiplimab fue de 3 mg/kg cada 14 días o cemiplimab 350 mg cada 21 días. Se observó una TRG del 54,4 %, sin diferencias según la pauta empleada. En pacientes sin tratamiento previo, la tasa de respuesta fue del 57,8 % y del 47,7 % en los pacientes tratados previamente. No se alcanzó la mediana de la DR, si bien la respuesta estimada a los 24 meses fue del 76,0 %. Tampoco se alcanzó la mediana de SG, con una SG estimada a los 24 meses del 73,3 %.³⁹²

Los AA más frecuentes en cualquier grado fueron fatiga (34,7 %), diarrea (27,5 %) y náuseas (23,8 %). Los AA de grado ≥ 3 más frecuentes fueron hipertensión (4,7 %) y anemia y celulitis (4,1 % cada una).

Un análisis posterior de la rama de dosis fija de cemiplimab reportó una TRG por comité independiente del 41,1 %, con una DR estimada a 8 meses del 95 %, y del 51,8 % según el investigador.³⁹³

La eficacia de pembrolizumab se ha estudiado en el ensayo de Fase II KEYNOTE-629 en pacientes con CEC localmente avanzado, recurrente o metastásico (R/M). Se incluyeron 159 pacientes tratados con pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas hasta un total de 35 ciclos (cohorte de CEC LA, n = 54; cohorte de CEC R/M, n = 105).³⁹⁴

En la cohorte CEC localmente avanzado, la TRG fue del 50 %, incluyendo un 16,7 % de pacientes con RC y un 33,3 % con RP. En la cohorte de CEC recurrente metastásico, la TRG fue del 35,2 % (IC95%: 26,2–45,2), incluyendo un 10,5 % de pacientes con RC y un 24,8 % con RP. No se alcanzó la mediana de la duración de la respuesta en ninguna de las cohortes. Se produjeron AA relacionados con el tratamiento de grado 3-5 en el 11,9 % de los pacientes.

Un análisis de la cohorte de pacientes con CEC recurrente metastásico reportó una mediana de SLP de 6,9 meses (IC95%: 3,1–8,5) y una mediana de SG no alcanzada (IC95%: 10,7–NA).³⁹⁴

D.3.3 Tratamiento con radioterapia

La RT permite tratar síntomas producidos por el tumor como dolor, sangrado, ulceración y compresión vascular o nerviosa. Las dosis utilizadas y el fraccionamiento corresponden a tratamientos paliativos y permiten mejorar la calidad de vida del paciente.³⁹⁵

Recomendaciones

Tratamiento del tumor primario

- La escisión quirúrgica con control histológico es el tratamiento estándar del carcinoma escamoso cutáneo (CEC) (*nivel de evidencia IIA*).
- En la cirugía convencional se recomiendan márgenes clínicos laterales de 4–5 mm en CEC de bajo riesgo y 6–10 mm en CEC de alto riesgo (*nivel de evidencia IIB*). En presencia de factores de alto riesgo, se recomienda la cirugía controlada microscópicamente (CMM, 3D o Mohs en diferido o técnica de Tübingen) (*nivel de evidencia IIB*), que debe considerarse también en CEC que afectan a áreas funcionales o estéticamente sensibles.
- En casos de márgenes histológicos afectados, se recomienda la reexéresis del tumor o de la cicatriz (*nivel de evidencia VB*).
- En caso de márgenes ajustados (0,1–0,9 mm), la decisión debe individualizarse en comité multidisciplinar.
- La radioterapia con intención curativa del tumor primario debe considerarse como una alternativa a la cirugía en pacientes inoperables o tumores que afectan a áreas funcionales o estéticamente sensibles (*nivel de evidencia IIIB*).
- En el CEC de bajo riesgo se puede considerar el curetaje y la electrocoagulación como opción terapéutica en pacientes no tributarios a cirugía (*nivel de evidencia VB*).
- Se recomienda la RTA sobre el lecho del tumor primario en caso de presencia de invasión perineural de nervios gruesos (> 0,1 mm) o profundos, en caso de márgenes afectados o ajustados no ampliables, o ante múltiples factores de riesgo (*nivel de evidencia IIIB*).

Tratamiento de la enfermedad regional

- Se recomienda disección ganglionar completa en pacientes con metástasis en los ganglios linfáticos detectadas clínicamente o por pruebas de imagen y confirmadas con citología o biopsia (*nivel de evidencia IIIB*).
- Se debe recomendar RTA, a dosis completa de 60–66 Gy, después de la disección de ganglios linfáticos si se observa extensión extracapsular, si > 2 ganglios están afectados o si un ganglio es > 3 cm.
- Si no se puede realizar la linfadenectomía, la RT del territorio de drenaje ganglionar debe considerarse como una alternativa a la cirugía (hasta 60–66 Gy) (*nivel de evidencia IIIB*).

Tratamiento de la enfermedad metastásica o localmente avanzada

Se recomienda la inclusión de estos pacientes en ensayos clínicos si se encuentran disponibles. Si no es posible, se recomienda:

- Tratamiento de primera línea con cemiplimab hasta progresión o toxicidad inaceptable, con un máximo de 24 meses (*nivel de evidencia IIB*).
- En casos en los cuales la inmunoterapia esté contraindicada se podrá valorar el uso de quimioterapia paliativa basada en platinos y/o fluoropirimidinas (*nivel de evidencia VB*)
- La radioterapia se recomienda únicamente con intención paliativa.

Tabla 12a. Estudios de tratamiento sistémico en CEC localmente avanzado irresecable o metastásico.

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados			Observaciones	
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	p		
381	Maring S et al. Oncol Res Treat. 2018	Estudio retrospectivo de series de casos de pacientes con carcinoma escamoso de mucosas (cabeza y cuello).	104	Cisplatino (CDDP) 40 mg/m ² semanal concurrente con RT (máximo 6 ciclos). En pacientes no aptos para cisplatino, CBDCA AUC 1 + paclitaxel 40 mg/m ² semanal.	Objetivo primario			Limitada por estudio serie de casos (nivel de evidencia ESMO IV).	
					TRE	38 % RT + CDDP; 30 % RT + CBDCA + paclitaxel	0,6		
					Objetivos secundarios				
					Intervalo libre de enfermedad	36 meses			
					SG	36 meses			
380	Ferrari D et al. Anticancer Drugs. 2009	Estudio Fase II en pacientes con carcinoma escamoso de mucosas (cabeza y cuello).	27	Carboplatino AUC 5 + paclitaxel 175 mg/m ² cada 21 días hasta un máximo de 4 ciclos.	Objetivo primario			Estudio Fase II limitada por tamaño de la muestra (nivel evidencia ESMO III).	
					TCE y TRG	51,8 % (32-71,3) 25,9 % (11,1-46,3)			
					Objetivos secundarios				
					SG (meses)	8 (2-27)			
					SLP (meses)	1 (0-14)			

Tabla 12a. Estudios de tratamiento sistémico en CEC localmente avanzado irresecable o metastásico.

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados		Observaciones	
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)		
396	Martínez-Trufero J. et al. Br. J. Cancer. 2010	Estudio Fase II en pacientes con carcinoma escamoso de mucosas (cabeza y cuello) irresecables o metastásicos.	40	Capecitabina 2.500 mg/m ² /día x 14 días en ciclos de 21 días al menos por 2 ciclos.	Objetivo primario			
					TRG	24,2 %		
					Objetivos secundarios			
					SLP (meses)	4,8 (3,2-6,3)		
					SG (meses)	7,3 (3,0-11,6)		
384	Shin DM et al. J. Clin. Oncol. 2002	Estudio Fase II en pacientes con CEC avanzado.	39	IFN-α (5 millones de UI 3 veces/semana) + 13-cRA 1 mg/kg/día + cisplatino 20 mg/m ² /semana.	Objetivo primario			
					TRG y RP (35 pac. evaluables)	34 % y 17 %		
					Objetivos secundarios			
					DR (meses)	9 y 35,4		
					SG (meses)	14,6		
387	Maubec E et al. J. Clin. Oncol. 2011	Estudio Fase II multicéntrico en pacientes con CEC irresecables.	36	Cetuximab 400 mg/m ² dosis inicial seguido de cetuximab 250 g/m ² /semana.	Objetivo primario			
					TCE por ITT y global a 6 sem.	69 % (52-84 %) y 81 (63-93 %)		
					Objetivos secundarios			
					TR	11 % (83-26 %)		
					SG (meses)	8,1 (6,9-9,3)		
					SLP (meses)	4,1 (1,7-5)		
					DR (meses)	5,4 (1-7,4)		
388	Foote MC et al. Ann. Oncol. 2014	Estudio Fase II en pacientes con CEC incurables.	16	Panitumumab 6 mg/kg cada 2 semanas.	Objetivo primario			
					TRG	31 % (11-59 %)		
					Objetivos secundarios			
					SLP (meses)	8		
					SG (meses)	11		

Tabla 12a. Estudios de tratamiento sistémico en CEC localmente avanzado irresecable o metastásico.

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados		Observaciones	
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)		
³⁸⁹	Lewis CM et al. Clin Cancer Res. 2012	Estudio Fase II en pacientes con carcinoma escamoso de mucosas (cabeza y cuello) localmente avanzado.	23	Gefitinib 250 mg/día.	Objetivo primario		Ensayo clínico limitado por tamaño muestral pequeño (nivel de evidencia ESMO III).	
					TRG (29 pacientes evaluables)	45,5 % (24,4-67,8 %)		
					Objetivos secundarios			
					SG a 2 años	72,1 %		
					SG específica y SLP a 2 años	72,1 % y 63,6 %		
³⁹⁷	Gold KA et al. Cancer. 2018; 124:2169-2173.	Estudio Fase II en pacientes con CEC recurrente o metastásico.	39	Erlotinib 150 mg/día en ciclos de 28 días.	Objetivo primario			
					TRG (29 pacientes evaluables)	10 % (11-59 %)		
					Objetivos secundarios			
					TCE	72 %		
					SLP (meses)	4,7 (3,5-6,2)		
					SG (meses)	13 (8,4-20,5)		

Tabla 12b. Estudios con inmunoterapia en CEC localmente avanzado irresecable o metastásico.

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados		Observaciones	
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)		
398	Migden MR, et al. Lancet Oncol. 2020	Estudio Fase II Pacientes con CEC localmente avanzado. Análisis por ITT Seguimiento 9,3 meses.	78	Cemiplimab 3 mg/kg cada 14 días, hasta un máximo de 96 sem.	Objetivo primario		Ensayo clínico limitado por tamaño muestral pequeño, no aleatorizado (<i>nivel de evidencia ESMO III</i>).	
					Respuesta objetiva comité independiente (RC o RP)	44 % (34/78) RC 13 % (10/78) RP 31 % (24/78)		
					Objetivos secundarios			
					Respuesta objetiva investigador (RC o RP)	53 % (41/78) RC 17 % (13/78) RP 36 % (28/78)		
					DR Comité independiente Investigador	No alcanzado		
					SLP a 12 meses Comité independiente Investigador	58 %		
					SG	NA		
399	Rischin D, et al. J Immunother Cancer. 2021	Estudio Fase II Pacientes con CEC localmente avanzado (G1 y G2) o metastásico (G1, G2 y G3).	193 G1: 59 G2: 78 G3: 56	Grupo 1 y 2: Cemiplimab 3 mg/kg cada 14 días, hasta un máximo de 96 sem. Grupo 3: Cemiplimab 350 mg cada 21 días, hasta un máximo de 54 sem.	Objetivo primario		Ensayo clínico limitado por tamaño muestral pequeño, no aleatorizado (<i>nivel de evidencia ESMO III</i>).	
					TRO Comité independiente	46,1 % (38,9 %-53,4 %)		
					Objetivos secundarios			
					DR a 24 meses	69,4 % (55,6-79,6)		
					SLP (meses) Comité independiente Investigador	18,4 (10,3-24,3)		
					SG a 24 meses	73,3 % (66,1 %-79,2 %)		

Tabla 12b. Estudios con inmunoterapia en CEC localmente avanzado irresecable o metastásico.

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados			Observaciones	
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)		
393	Rischin D, et al. J Immunother Cancer. 2020	Estudio Fase II. Pacientes con CEC LA / CECm .	G1:59 G3: 56	Grupo 1 Control: cemiplimab 3 mg/kg cada 14 días, hasta un máximo de 96 sem. Grupo 3: cemiplimab 350 mg cada 21 días, hasta un máximo de 54 sem.	Objetivo primario			Ensayo clínico limitado por tamaño muestral pequeño (nivel de evidencia ESMO III). Grupo 1 y 3 del estudio 2.	
					TRO comité independiente	41,1 % (28,1-55,0 %)	49,2 % (35,9-62,5 %)		
					Objetivos secundarios				
					TRO investigador	51,8 % (38-65,3 %)	49,2 % (35,9-62,5 %)		
					DR Comité independiente Investigador	NA	NA		
					Objetivo primario				
394	Hughes BGM. Ann Oncol. 2021	Estudio Fase II. Pacientes con CEC LA / CECm.	159	Pembrolizumab 200 mg cada 21 días, máximo 35 ciclos.	TRO	40,3 (32,6-48,3)	NA	Ensayo clínico limitado por tamaño muestral pequeño (nivel de evidencia ESMO III).	
					Objetivos secundarios				
					DR	NA	NA		
					TCE	56,6 (48,5-64,4)	NA		
					SLP (meses)	7,8 (5,3-12,3)	NA		
					SG (meses)	26,4 (19,5-NA)	NA		

Tabla 12b. Estudios con inmunoterapia en CEC localmente avanzado irresecable o metastásico.

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados			Observaciones		
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal (n)	Grupo Control (n)			
⁴⁰⁰ Grob JJ. J Clin Oncol. 2020	Estudio Fase II. Pacientes con CEC cutáneo recurrente o metastásico.	105	Pembrolizumab 200 mg cada 21 días, máximo 35 ciclos.		Objetivo primario			Ensayo clínico limitado por tamaño muestral pequeño (nivel de evidencia ESMO III).		
					TRO	34,3 % (25,3 %-44,2 %)				
					Objetivos secundarios					
					DR	NA				
					TCE	52,4 % (42,4 %-62,2 %)				
					SLP (meses)	6,9 (3,1-8,5)				
					SG	NA				

CBCDA = carboplatino; CDDP = cisplatino; DR = duración de la respuesta; ITT = intención de tratar; NA = no alcanzada; RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial; SG = supervivencia global; SLP = supervivencia libre de progresión; TCE = tasa de control de la enfermedad; TRE = tasa de respuesta de la enfermedad; TRG = tasa de respuesta global; TRO = tasa respuesta objetiva.

E. Carcinoma basocelular

E.1 Conceptos generales

El carcinoma de células basales, también denominado carcinoma basocelular o basalioma, es el cáncer más frecuente en la población humana. Se trata de una neoplasia cutánea derivada de las células basales de la epidermis. La incidencia de este tipo de tumor cutáneo ha aumentado en los últimos años; en nuestro país se ha estimado una tasa de incidencia de 113,05 casos por 100.000 personas-año (IC95%: 89,03–137,08).³¹⁷ Además, se observa un incremento progresivo en la población más joven, con frecuencia en forma de carcinomas múltiples.⁴⁰¹

El carcinoma basocelular es habitualmente un tumor poco agresivo, con una capacidad de metastatización prácticamente nula y, en consecuencia, con un pronóstico excelente. Sin embargo, infiltra localmente y puede producir una importante destrucción tisular y desfiguración, afectando extensas áreas de tejidos blandos, cartílago e incluso hueso.

El principal factor cancerígeno para el desarrollo del CBC es la radiación ultravioleta (UV), lo que explica que la mayoría de los tumores se localicen en áreas expuestas al sol, preferentemente en la cara, la cabeza y el cuello. En cuanto a la patogénesis, la vía de señalización Hedgehog desempeña un papel clave en su desarrollo, ya que habitualmente permanece inactivada en los tejidos adultos. Esta activación anómala de la vía se produce por mutaciones inactivadoras del gen *Patched-1* (PTCH1) identificadas en el 90 % de los CBC esporádicos, o mutaciones activadoras en el gen *Smoothened* (SMO), en aproximadamente el 10 % de los tumores.⁴⁰²

El CBC aparece en personas de edad avanzada porque uno de sus principales factores de riesgo es la exposición solar acumulada a lo largo de la vida.

La población más susceptible para el desarrollo de CBC:

- Pacientes con fototipos claros, cabello rubio o pelirrojo y ojos claros.
- Pacientes que han recibido RT previa en el área afectada (principalmente pacientes jóvenes).
- Pacientes expuestos de forma crónica a radiación UVB, UVA e ionizante.
- Pacientes inmunosuprimidos (trasplantes de órgano sólido, neoplasias hematológicas (por ej., LLC), infección por VIH, etc.).
- Pacientes con trastornos genéticos caracterizados por alteraciones en los mecanismos de reparación del ADN, inestabilidad cromosómica y fotosensibilidad: síndrome de Gorlin, xeroderma pigmentoso, epidermodisplasia verruciforme, albinismo óculo-cutáneo, disqueratosis congénita, epidermolisis ampollosa distrófica, síndrome de Bazex-Dupré-Christol y síndrome de Muir-Torre.
- Lesiones inflamatorias crónicas o cicatrices preexistentes (proceso cutáneo crónico): cicatrices, quemaduras, úlceras de evolución tórpida o radiodermatitis recalcitrante.

El diagnóstico se realiza mediante la anamnesis y la exploración física, apoyándose en la dermatoscopia, herramienta útil tanto para la confirmación diagnóstica como para la definición del subtipo de CBC y la limitación de los márgenes quirúrgicos. En caso de dudas diagnósticas o ante tumores de algo riesgo, se debe realizar una biopsia confirmatoria.

Las pruebas radiológicas complementarias con estudios de imagen deben reservarse para aquellos casos poco frecuentes en los que se sospeche infiltración profunda, invasión perineural, afectación ósea o del tejido subcutáneo.

Las guías de la NCCN clasifican el CBC según las características clínicas e histológicas, así como el riesgo de recurrencia en tumores de bajo y alto riesgo.⁴⁰³

Tabla 13. Criterios clínicos y microscópicos que definen si un CBC debe considerarse de alto o bajo riesgo. En caso de presentar alguno de los factores de riesgo, el tumor se clasifica como CBC de alto riesgo.⁴⁰³

		Bajo riesgo	Alto riesgo
Clínica	Localización/medida	Tronco y extremidades < 2 cm	Tronco y extremidades ≥ 2 cm Cabeza, cuello, manos, pies, zona pretibial y anogenital (cualquier tamaño)
	Bordes	Bien definidos	Mal definidos
	Primario vs. recurrente	Primario	Recurrente
	Inmunosupresión	-	+
	Lugar de RT previa	-	+
Histología	Subtipo	Nodular, superficial	Patrón de crecimiento agresivo (esclerodermiforme, basoescamoso, esclerosante, infiltrativo, micronodular)
	Invasión perineural	-	+

En la última Guía Europea de Consenso sobre el manejo del CBC, se ha propuesto una nueva clasificación, más orientada a la práctica clínica, que divide a los carcinomas en dos grupos: “fáciles de tratar” y “dificiles de tratar” (DDT).⁴⁰⁴

Se consideran “fáciles de tratar” las lesiones más comunes y la mayor parte de los CBC de bajo riesgo. En cambio, se definen como difíciles de tratar los carcinomas localmente avanzados o aquellos que, por diferentes razones, plantean un problema en su manejo y tratamiento.

Entre estas razones se incluyen: 1) la dificultad técnica para preservar la función y la estética debido al tamaño o la localización del tumor (por ejemplo, en párpados o pabellón auricular); 2) una elevada carga tumoral; 3) la presencia de enfermedad recurrente; y 4) un alto riesgo de progresión (véase Tabla 14).

Tabla 14. Clasificación EADO para el CBC en cuatro subtipos según la dificultad terapéutica (traducida y adaptada de K Peris et al. Europ J. Cancer 2023).

Riesgo		Estadio	Estadio	Características			Figuras ilustrativas	Grupo CBC difícil de tratar (DDT)
Fácil de tratar y riesgo bajo		I	CBC común de bajo riesgo	Ninguna de las características de las etapas posteriores. Las recurrencias suelen deberse a tratamientos a ciegas o a márgenes quirúrgicos insuficientes.				No incluido
Dificultad aumentada para tratar y aumento de riesgo de recurrencia	CBC común	IIA	CBC común de bajo riesgo, pero algo de riesgo DDT	CBC común, pero el manejo resulta más complejo de lo habitual por causas relacionadas con el tumor (p. ej., localización que requiere mayor habilidad técnica, bordes mal definidos, recurrencia previa) y/o con el paciente (mal estado general, comorbilidades, falta de cooperación, etc.). Se esperan buenos resultados y una baja tasa de recurrencia con la cirugía, incluso si esta es técnicamente compleja, siempre que el paciente coopere.				1
		IIB	CBC-DDT por lesiones múltiples	Número muy elevado de CBC comunes (> 10) o de CBC complejos múltiples (> 5), ya sea en casos aparentemente esporádicos o en el contexto de un síndrome de Gorlin.* *Cuando al menos uno de los CBC múltiples pueda clasificarse como estadio III o IV, el paciente debe clasificarse en consecuencia, y no en IIB.				2
		IIIA		Tumores grandes o destructivos en áreas no críticas ni funcionalmente significativas. Se consideran curables sin que se esperen mutilaciones funcionales.				3
	CBC avanzado	IIIB		Tumores grandes y/o destructivos en áreas críticas de importancia funcional (p. ej., periorficiales, nariz). Se consideran curables mediante cirugía, pero con deterioro funcional o mutilación inevitables.				4
		IIIC		Tumores gigantes o profundamente invasivos que afectan al tejido extracutáneo (hueso, músculos, estructuras vitales o sensoriales), responsables de una situación clínica extrema. No se puede esperar la curación mediante cirugía, independientemente de su extensión.				5
	IV			Metástasis* *Con independencia de la estadificación inicial del CBC, el paciente debe clasificarse en estadio IV si presenta metástasis.				No incluido

E.2 Enfermedad localizada

La mayoría de los CBC primarios se pueden tratar fácilmente mediante cirugía o bien con métodos no quirúrgicos en determinados subtipos. Aquellos con alto riesgo de recurrencia necesitan un abordaje terapéutico más agresivo. El riesgo de recurrencia aumenta con el tamaño tumoral, los márgenes mal definidos, la presencia de subtipos histológicos agresivos o los antecedentes de recurrencias previos.

E.2.1 Tratamiento tópico y terapias destructivas

En las lesiones de bajo riesgo en las que la cirugía está contraindicada o resulte poco práctica (por edad, comorbilidades, etc.), pueden considerarse como opciones terapéuticas aceptables las terapias destructivas "a ciegas", la terapia fotodinámica y los tratamientos tópicos (véase la Tabla 15).

Tabla 15. Tratamiento tópico y terapias destructivas.⁴⁰⁴

Curetaje ± electrodesecación y crioterapia	El curetaje ± electrodesección y la crioterapia pueden ser tratamientos alternativos en el manejo del CBC pequeños y de bajo riesgo.
Imiquimod tópico 5 %	El imiquimod tópico al 5 % está indicado en el tratamiento de lesiones primarias superficiales y en CBC nodulares de pequeño tamaño.
5-FU tópico 5 %	El 5-FU tópico al 5 % se debe utilizar en el tratamiento del CBC superficial. El 5-FU tópico es menos eficaz que imiquimod, pero ofrece resultados comparables a la terapia fotodinámica.
TFD con MAL o 5-ALA	La terapia fotodinámica con 5-ALA o MAL en combinación con luz roja está indicada para el tratamiento de CBC nodular superficial y de bajo riesgo, aunque su eficacia es inferior a la de imiquimod al 5 %.

5-FU = 5-Fluorouracilo; TFD = Terapia fotodinámica; MAL = aminolevulinato de metilo; 5-ALA = ácido 5-aminolevulínico.

E.2.2 Tratamiento quirúrgico

E.2.2.1 Cirugía convencional

El objetivo del tratamiento quirúrgico es eliminar tanto el tumor visible clínica y dermatoscópicamente como su extensión microscópica en la piel aparentemente sana. La exéresis del CBC debe incluir la resección circunferencial de todos los bordes visibles del tumor junto con un margen de seguridad adyacente de tejido clínicamente no afectado.

Las recomendaciones sobre los márgenes de seguridad en la escisión estándar del CBC varían según el perfil de riesgo tumoral. Las guías actuales sugieren márgenes periféricos entre 2–5 mm en lesiones de bajo riesgo y de 5–15 mm en tumores de alto riesgo.⁴⁰⁴

Cuando el estudio histológico en parafina (2D) informe afectación de márgenes, laterales o profundos, se recomienda realizar una reexéresis del tumor o de la cicatriz.⁴⁰⁴

E.2.2.2 Cirugía micrográfica de Mohs

La cirugía micrográfica de Mohs es una técnica que ha demostrado ser muy eficaz para la exéresis de tumores cutáneos situados en áreas anatómicas comprometidas, donde la preservación de tejido sano es fundamental (véase la sección D.2.1 Cirugía micrográfica de Mohs).⁴⁰⁴

Con esta técnica se obtiene un índice de curación de hasta un 95–99 %, ya que posibilita analizar el 100 % de los bordes tumorales de cada una de las capas y puede guiar al cirujano en las sucesivas persistencias tumorales hasta la completa extirpación del tumor.⁴⁰⁵

Además de garantizar la extirpación completa del tumor, esta técnica ofrece la ventaja adicional de no precisar márgenes de seguridad “a ciegas”. Dado que la mayoría de los cánceres cutáneos se localizan en la cara, esta característica representa una gran ventaja para el paciente, ya que favorece la preservación del tejido sano y mejores opciones de reconstrucción posquirúrgica.⁴⁰⁶

La CMM está indicada en el CBC de alto riesgo, incluyendo subtipos recurrentes y agresivos, localización en áreas anatómicas críticas y aquellos con márgenes mal definidos.

E.2.3 Tratamiento con radioterapia

E.2.3.1 Radioterapia radical

La RT es un tratamiento eficaz para el CBC, con tasas de curación a 5 años del 91–93 %, alcanzando hasta un 96 % en CBC pequeños y de bajo riesgo.⁴⁰⁷ El único estudio aleatorizado que comparó la cirugía y la RT para el tratamiento del CBC facial en estadios iniciales incluyó 347 pacientes (174 pacientes en el grupo de cirugía y 173 pacientes en el grupo de RT). La tasa de fracaso a 4 años fue del 0,7 % en el grupo de cirugía frente al 7,5 % en el grupo de RT ($p = 0,003$). El 87 % de los pacientes tratados con cirugía y el 69 % de los pacientes tratados con RT consideraron el resultado estético bueno ($p < 0,01$).⁴⁰⁸ Sin embargo se trata de un estudio iniciado en 1982, previo a la introducción de las técnicas actuales de cirugía y planificación de RT, lo que permite su extrapolación a la práctica clínica actual.

Numerosos estudios retrospectivos con técnicas modernas confirman un alto control local. Un metaanálisis con 9.729 pacientes con CBC y carcinoma escamoso reclutados en 21 estudios confirmó un excelente control local con RT. Se observó una mediana de la recaída local al año del

2 % y del 14 % a los 5 años, además de resultados cosmético buenos o excelentes en el 80 % de los casos.³³⁶

En 2018, un metaanálisis con 40 estudios aleatorizados y 5 no aleatorizados evaluó los diferentes tratamientos para el CBC y mostró tasas de control local similares para la cirugía convencional (3,8 %), la CMM (3,8 %) y la RT (3,5 %).⁴⁰⁹

La RT puede considerarse como tratamiento de primera elección en pacientes con tumores iniciales no candidatos a cirugía, que rechazan la intervención o cuando la cirugía pueda comprometer la función o la estética en áreas anatómicamente sensibles. Los buenos resultados funcionales son especialmente relevantes en zonas faciales habitualmente expuestas al sol (orejas, nariz, labios, párpados).³⁴⁹

En el Anexo VIII se detallan técnicas de RT y fraccionamientos.

E.2.3.2 Radioterapia adyuvante

La RTA está indicada en CBC considerados de alto riesgo. Existe consenso en su indicación cuando se documenta afectación de márgenes y estos no pueden ampliarse.⁴¹⁰ Asimismo, aunque es muy poco frecuente en CBC, la afectación perineural, si está presente y es extensa constituye otra indicación de RTA.⁴¹¹

E.3 Enfermedad avanzada y metastática

E.3.1 Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico de primera línea del cáncer basocelular localmente avanzado (CBC LA) se ve limitado por la dificultad para lograr una resección completa del tumor (R0) y por la elevada morbilidad quirúrgica que puede derivar de la resección completa. Sin embargo, la cirugía desempeña un papel importante en el contexto paliativo (p. ej., hemorragias tumorales incontrolables, dolor refractario, etc.), así como en el enfoque neoadyuvante, cuando la terapia sistémica logra reducir la carga tumoral y permitiendo simplificar la cirugía en localizaciones funcionalmente sensibles.⁴⁰⁴

E.3.2 Tratamiento médico

E.3.2.1 Inhibidores de la vía Hedgehog

Vismodegib y sonidegib son inhibidores específicos de una proteína oncogénica denominada *Smoothened* (inhibidores de la vía Hedgehog, iHH), ambos aprobados por la EMA para el tratamiento de pacientes con CBC LA no candidatos a cirugía ni a RT. Vismodegib también está aprobado para el CBC metastásico (CBCm). La dosis oral para vismodegib es de 150 mg/día y para sonidegib de 200 mg/día; este último debe administrarse en ayunas. La decisión para la administración de uno u otro tratamiento debe ser siempre consensuada en un comité multidisciplinar.

El ensayo clínico pivotal ERIVANCE de Fase II en pacientes con CBC LA y CBCm tratados con vismodegib mostró una TRO del 43 % y 60 % en CBC LA, y del 30 % y 45 % en CBCm, según fuera evaluado por el investigador central independiente o local, respectivamente. La DR fue de 7,6 meses y la mediana de SLP fue de 9,5 meses en ambas cohortes.⁴¹² En la actualización a 39 meses, se observó una TRO del 60,3 % en el grupo de CBC LA (20 pacientes con RC y 18 pacientes con RP) y del 48,5 % en el grupo de CBCm (todas con RP). La mediana de la DR fue de 26,2 meses para CBC LA y 14,8 meses para CBCm. La mediana de supervivencia fue de 33,4 meses en la cohorte de CBCm y no evaluable en el grupo de CBC LA.⁴¹² Estos resultados fueron confirmados por el estudio de seguridad global STEVIE, que reveló una TRO del 68,5 % en CBC LA y del 36,9 % en CBCm después de una mediana de seguimiento de 17,9 meses.⁴⁰²

Por otro lado, en el ensayo clínico pivotal BOLT de sonidegib, la TRO fue del 43 % (investigador central independiente) y del 67 % (investigador local) en CBC LA, y del 15 % (investigador central independiente) y del 23 % (investigador local) en CBCm, después de una mediana de seguimiento de 13,9 meses. La DR fue de 20,2 meses y la SLP fue de 22 meses.⁴¹³ El análisis final de 42 meses del estudio BOLT notificó una TRO del 56 % en CBC LA y del 8 % en CBCm, según la revisión central. La mediana de DR fue de 26,1 meses en CBC LA y de 24,0 meses en CBCm. La mediana de la SLP fue de 22,1 meses (no estimable) en CBC LA y de 13,1 meses en CBCm (véase Tabla 16).⁴¹⁴

Es importante destacar que el estudio ERIVANCE utilizó criterios RECIST convencionales para evaluar la actividad y eficacia, mientras que el estudio BOLT utilizó criterios RECIST modificados, más estrictos. En una comparación indirecta de ambas TRO bajo los mismos criterios de respuesta, hubo un ligero desequilibrio a favor de sonidegib (74,2 % para sonidegib y 60,3 % para vismodegib), pero una tasa de RC similar (28,8 % para sonidegib y 31,7 % para vismodegib).⁴¹⁵ Además, sonidegib proporcionó una DR y SLP de aproximadamente 2 años después del inicio de la terapia.⁴¹⁴

La tasa de RC se alcanza en aproximadamente un tercio de los pacientes, lo que obliga a definir la estrategia terapéutica tras conseguirla. Un estudio multicéntrico, retrospectivo y observacional, que incluyó 68 pacientes con CBC LA o CBCm, con o sin síndrome de Gorlin, tratados con vismodegib entre marzo de 2012 y enero de 2019, y que habían logrado una RC, evaluó el impacto de vismodegib como tratamiento de mantenimiento después de conseguir la RC. El objetivo fue evaluar si el uso prolongado de vismodegib se asociaba a una mayor SLP, y se observó que aquellos pacientes que se mantenían con tratamiento no presentaban recurrencia, mientras que la interrupción por toxicidad o progresión reducía significativamente la SLP.⁴¹⁶

Sin embargo, en caso de presentar AA, la interrupción del tratamiento es una estrategia aceptable. Se puede considerar la reintroducción de un iHH en el momento en que se observe una recurrencia que no es tratable mediante cirugía. La reintroducción de un iHH en pacientes sin tratamiento que presentan recurrencia y que habían presentado previamente una RC se observó en el 85 % de los pacientes, siendo el 42 % candidatos a cirugía.⁴¹⁷ Otros estudios han demostrado que la reintroducción del fármaco no se asocia a una disminución de la eficacia.⁴¹⁸⁻⁴¹⁹

Sin embargo, la mayoría de los pacientes alcanzarán una RP. La mediana del tiempo hasta la respuesta se sitúa entre los 2,5 y los 4 meses, en función del criterio de valoración (central o local). Este dato es importante, ya que los efectos adversos suelen aparecer después de que la mayoría de los pacientes haya experimentado respuesta clínica. En caso de que la RP se estabilice, se pueden considerar los tratamientos iniciales como la cirugía o la RT, o mantener el tratamiento hasta que los AA sean inaceptables.

Una de las principales limitaciones del uso de los iHH es la tolerancia. El 100 % de los pacientes presentará algún tipo de AA a corto o medio plazo, la mayoría de bajo grado. Los AA más frecuentes son espasmos musculares, disgeusia/ageusia con pérdida de peso asociada, alopecia y fatiga. Estos AA provocan la interrupción del tratamiento en aproximadamente el 30 % de los pacientes.⁴²⁰ Sin embargo, la mayoría de los AA son reversibles al interrumpir la medicación. No se han registrado muertes relacionadas con el tratamiento en los diferentes ensayos clínicos.

Con el objetivo de mejorar la tolerancia a los efectos secundarios y reducir las interrupciones del tratamiento, se recomiendan diferentes estrategias para mejorar la calidad de vida de los pacientes y el beneficio clínico del tratamiento.⁴²¹ Es fundamental informar y acompañar adecuadamente al paciente, especialmente en aquellos con bajo o normopeso. En caso de presentar ageusia, debe insistirse en mantener la ingesta alimentaria sin modificaciones y ofrecer acceso a un servicio de apoyo nutricional.

Cuando aparecen AA de grado 1-2, existen diferentes estrategias para mejorar la adherencia y la tolerabilidad: dosificación en días alternos, terapia pulsada o el uso de medicamentos de soporte. La ficha técnica de sonidegib contempla la posibilidad de la administración del tratamiento en días alternos, ya que ha demostrado mejorar los AA sin impactar en el beneficio terapéutico.

Asimismo, se ha estudiado la administración en esquemas alternantes con ciclos de varias semanas seguidos de períodos de "descanso" terapéutico de varias semanas. El estudio MIKIE comparó regímenes de dos dosis y demostró la eficacia del fármaco incluso en pacientes con "vacaciones terapéuticas planificadas".⁴²²

Aunque se basa en comparaciones indirectas de los ensayos clínicos pivotales entre ambos fármacos iHH, los datos sugieren que la incidencia de AA es un 10 % menor con sonidegib que con vismodegib, con una aparición más tardía y de menor gravedad.⁴²³

Además, en una serie retrospectiva en la práctica clínica habitual, se observó que el cambio de vismodegib a sonidegib en pacientes que desarrollaban AA permitió mejorar la tolerancia a los iHH, lo que respalda esta estrategia como opción válida.⁴²⁴

Además, existen diferencias farmacocinéticas relevantes entre ambos fármacos: sonidegib alcanza niveles plasmáticos aproximadamente 10 veces más bajos y con un mayor volumen de distribución que vismodegib (> 9.000 L con sonidegib y 16–27 L con vismodegib). Sonidegib es una molécula más lipófila que vismodegib, lo que puede explicar la amplia distribución tisular, documentándose concentraciones cutáneas hasta seis veces superiores a las plasmáticas. Estas diferencias en la farmacocinética podrían justificar el perfil de tolerancia más favorable de sonidegib en comparación con vismodegib.

Síndrome de Gorlin

Los pacientes diagnosticados con síndrome de Gorlin que presentan múltiples CBC deben considerarse clínicamente como CBC LA y tratarse de acuerdo con estas recomendaciones.

Los ensayos clínicos pivotales ERIVANCE y BOLT incluyeron pequeños subgrupos de pacientes con este síndrome. Además, en un ensayo clínico de Fase II, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, se observó una reducción significativa en la incidencia de nuevos CBC que requerían tratamiento quirúrgico y una reducción significativa en el tamaño de los CBC ya existentes en pacientes tratados con vismodegib.⁴²⁵

Tratamiento neoadyuvante con iHH

También se ha evaluado el uso de los iHH como tratamiento neoadyuvante en pacientes con CBC LA candidatos a cirugía, con la intención de reducir la complejidad quirúrgica.

El estudio VISMONEO incluyó 55 pacientes con CBC considerados inoperables u de resección compleja por el impacto funcional o estético. Los pacientes recibieron vismodegib oral 150 mg/día durante 4 a 10 meses. En 44 de ellos (80 %), se observó una reducción significativa de la complejidad del procedimiento quirúrgico después del tratamiento neoadyuvante con iHH.⁴²⁶

E.3.2.2 Inmunoterapia

La justificación del uso de inmunoterapia anti-PD-1 en pacientes con CBC avanzado deriva de varias líneas de investigación. El CBC es un tumor con alta carga mutacional, similar al CEC. Además, es un tumor inducido por radiación ultravioleta con características inmunogénicas, y muestra una incidencia aumentada en pacientes immunosuprimidos, como los receptores de trasplante de órgano sólido. Todo ello sugiere un papel relevante de la inmunidad adaptativa y convierte a los pacientes con CBC LA y CBCm en buenos candidatos para una respuesta a inhibidores de puntos de control inmunológico, como los anticuerpos PD-1.

En el ensayo clínico de Fase II REGNONC 1620, multicéntrico, de un solo brazo, se incluyeron pacientes con CBC avanzado tras progresión o intolerancia al tratamiento previo con iHH. Ochenta y cuatro (84) pacientes con CBC LA recibieron cemiplimab (anticuerpo monoclonal anti-PD-1) a la dosis convencional de 350 mg IV cada 3 semanas, hasta un máximo de 93 semanas, progresión o toxicidad inaceptable.

Los resultados mostraron una TRO del 31 %, con cinco pacientes (6 %) que obtuvieron RC. Además de los AA conocidos de los fármacos anti-PD1, no se observaron otras alarmas de seguridad y no hubo muertes relacionadas con el tratamiento.⁴²⁷ En el seguimiento a largo plazo (15,9 meses), la RC observada ascendió al 7,1 % de los pacientes y la RP al 25,0 %, con una DR del 85,2 % a los 6 meses.⁴⁰⁴ La TCE fue del 79,8 %. La mediana de la SLP fue de 16,5 meses, mientras que no se había alcanzado la mediana de la SG. Después de 2 años, el 80,3 % de los pacientes seguían vivos.

En resumen, cemiplimab proporcionó una actividad antitumoral clínicamente significativa en CBC LA y CBCm que habían progresado o eran intolerantes a los iHH convencionales de primera línea. El perfil de seguridad fue generalmente consistente con informes anteriores sobre cemiplimab y otros inhibidores de PD-1. En 2021, cemiplimab fue aprobado por la FDA y la EMA como tratamiento de segunda línea en pacientes que progresan a iHH o no los toleran, y representa el único anticuerpo PD-1 con indicación para pacientes con CBC avanzado. Sin embargo, actualmente está excluido de la financiación por el SNS en España.

También se ha estudiado, en una serie de 12 pacientes, el efecto de la reintroducción de un iHH en pacientes que progresaron o no toleraron previamente un iHH, seguido de un tratamiento con un anti-PD-1. Se observó una RP o RC en el 33 % de los pacientes, enfermedad estable en el 50 % y progresión en el 17 % de los casos. La mediana de la duración del tratamiento fue de 3,6 meses, y la DR en los respondedores fue de 2 a 29 meses, lo que ofrece la posibilidad de administrar tratamientos secuenciales a los pacientes con CBC LA.⁴²⁸

La evidencia con pembrolizumab es más limitada y procede de estudios independientes y series retrospectivas con un número muy reducido de pacientes. No obstante, los resultados sugieren un beneficio clínico comparable con el observado con cemiplimab.⁴²⁹⁻⁴³¹

E.3.3 Tratamiento con radioterapia

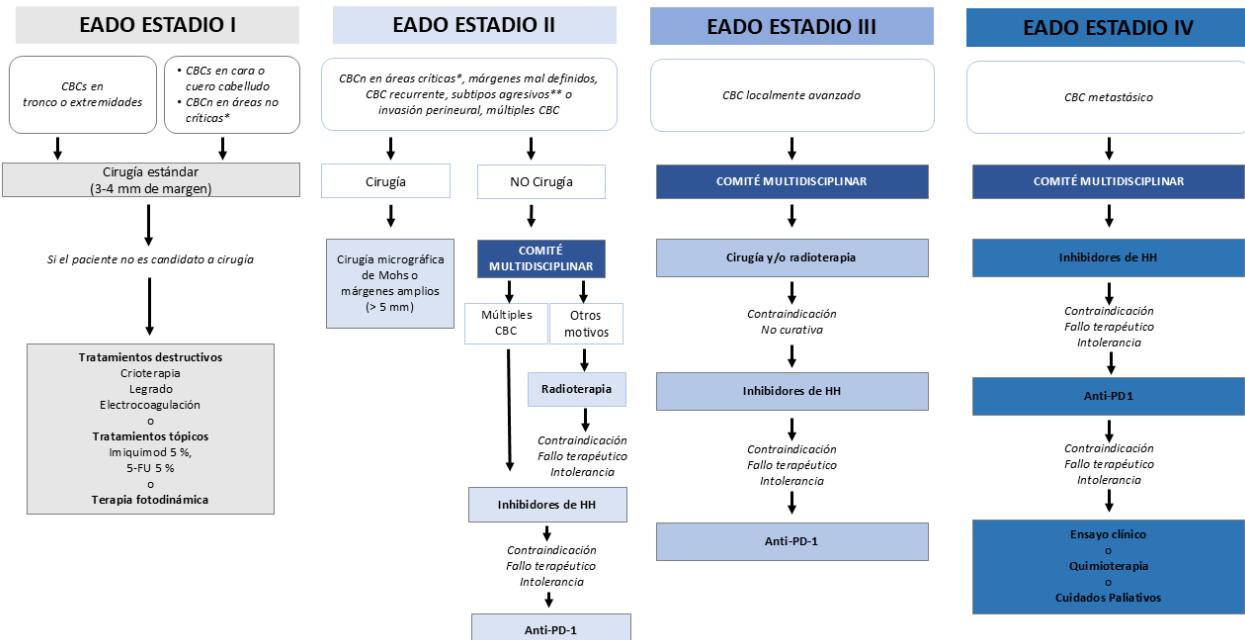
La RT representa una muy buena opción para pacientes con CBC LA, las técnicas actuales de RT como la arcoterapia volumétrica modulada demuestran un excelente control local con buenos resultados cosméticos y funcionales. El control local estimado a 3 y 5 años es del 91 % y del 86 %, respectivamente.^{368,407}

Las lesiones localmente avanzadas se deben tratar con megavoltaje, con dosis totales entre 60-70 Gy, administradas en fracciones de 2 Gy, 5 sesiones por semana. Alternativamente, pueden emplearse esquemas de hipofraccionamiento (p. ej., 45 Gy en 10 fracciones o 54 Gy en 18 fracciones), que ofrecen resultados cosméticos comparables. La dosis por fracción debe individualizarse según la localización del tumor y el posible impacto funcional y cosmético esperado.³³⁶

La afectación ganglionar en el CBC representa < 1 %, en este caso el manejo debe seguir las recomendaciones establecidas para el carcinoma escamoso.

En el contexto de enfermedad metastásica, la RT permite tratar síntomas producidos por el tumor como dolor, sangrado, ulceración o compresión vascular y nerviosa. Las dosis utilizadas y el fraccionamiento serán las establecidas para tratamientos paliativos. La RT paliativa permite mejorar la calidad de vida del paciente.³⁹⁵

Figura 3. Algoritmo de tratamiento recomendado para el CBC. Traducción y adaptación de Peris K, et al. European Journal of Cancer. 2023. ⁴⁰⁴



CBC = carcinoma basocelular; 5-FU = 5-fluorouracilo; CBCn = carcinoma basocelular nodular; CBCs = carcinoma basocelular superficial; EADO = European Association of Dermato-Oncology.

*Áreas críticas: parte central de la cara, párpados, orejas, labios, nariz, barbilla, preauricular.

** Subtipos agresivos: micronodular, infiltrante, morfeiforme, metatípico (basoescamoso).

Recomendaciones

Tratamiento del tumor primario

Para facilitar la mejor decisión terapéutica es fundamental clasificar el carcinoma basocelular (CBC) en tumores de alto y bajo riesgo y/o en “fáciles de tratar” o “dificiles de tratar” (según guías EADO) (*nivel de evidencia VB*).

- La escisión quirúrgica seguida del estudio anatomopatológico de la muestra es el tratamiento de elección (*nivel de evidencia IA*). En caso de exérésis con cirugía convencional se recomiendan unos márgenes periféricos clínicos entre 2-5 mm en tumores de bajo riesgo (*nivel de evidencia VB*).
- La cirugía micrográfica de Mohs debe ofrecerse en tumores de alto riesgo (*nivel de evidencia IA*). En caso de no estar disponible, el paciente debe ser remitido al centro de referencia correspondiente o bien realizarse cirugía convencional con márgenes periféricos clínicos entre 5-15 mm (*nivel de evidencia VB*).
- En caso de lesiones extirpadas con márgenes microscópicos afectos, especialmente en tumores de alto riesgo, se recomienda realizar una reexérésis del tumor/cicatriz (*nivel de evidencia IIIA*).
- La radioterapia del tumor primario con intención curativa debe considerarse como una alternativa a la cirugía en pacientes inoperables o en tumores localizados en áreas funcionales o estéticamente sensibles (*nivel de evidencia IIIB*).
- Se recomienda la radioterapia adyuvante con márgenes afectados y puede considerarse en caso de invasión perineural extensa (nervio con un grosor > 0,1 mm o múltiples nervios) (*nivel de evidencia VB*).
- Los CBC de bajo riesgo o en pacientes en los que la cirugía está contraindicada, pueden ser tratados mediante tratamientos tópicos o terapias destructivas como alternativa a la cirugía (*nivel de evidencia VB*)

Tratamiento de la enfermedad metastásica o localmente avanzada

Siempre que sea posible, se recomienda la inclusión de estos pacientes en ensayos clínicos.

Si no es posible, se recomienda:

- El tratamiento de elección del CBC localmente avanzado son los inhibidores de la vía Hedgehog (iHH) (vismodegib o sonidegib). Estos fármacos pueden considerarse alternativas terapéuticas equivalentes (*nivel de evidencia IIIB*).
- El tratamiento de elección del CBC metastásico es el iHH vismodegib (*nivel de evidencia IIIB*).
- Los pacientes con síndrome de Gorlin y/o numerosos CBC (presencia de > 10 CBC simultáneos o > 5 CBC complejos) deben ser considerados como pacientes con CBC difíciles de tratar y, por tanto, debe plantearse una terapia con un iHH (vismodegib o sonidegib). Estos fármacos pueden considerarse alternativas terapéuticas equivalentes (*nivel de evidencia VB*).
- En caso de progresión o intolerancia a un iHH, se recomienda una valoración individual en comité multidisciplinar para considerar otras alternativas (*nivel de evidencia VB*).

Tabla 16. Estudios de eficacia y seguridad en CBC localmente avanzado o metastásico.

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados				
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)
⁴³²⁻⁴³³ (ERIVANCE BCC) Sekulic A et al. NEJM 2012	Estudio Fase II, de 2 cohortes, no aleatorizado en pacientes con CBCm o CBC LA no candidatos a cirugía.	Vismodegib 150 mg/24 h hasta progresión o toxicidad.	104		Objetivo primario				
					TRO	A) Evaluación a 9 m: CBCm: 30 %, CBC LA: 43 % B) Evaluación a 39 m: CBCm: 48,5 %, CBC LA: 60,3 %			
					Objetivos secundarios				
					DR	A) Evaluación a 9 m. CBCm: 7,6 m, CBC LA: 7,6 m B) Evaluación a 39 m: CBCm: 12,9 m, CBC LA: 12,7			
⁴²⁵ Tang JY et al. Lancet Oncol. 2016	Estudio Fase II, doble ciego, controlado con placebo, en pacientes con CBC candidatos a cirugía.	Vismodegib 150 mg/24 h hasta progresión, toxicidad o máximo 18 meses. (n = 26) Placebo hasta progresión, toxicidad o máximo 18 meses. (n = 15)	41		Objetivo primario				
					Reducción de nuevas lesiones operables a los 3 meses	2 nuevas lesiones/ paciente/año	34 nuevas lesiones/ paciente/año	< 0,0001	
					Objetivos secundarios				
					Reducción del tamaño de las lesiones existentes	56 %	13 %	< 0,0001	

Tabla 16. Estudios de eficacia y seguridad en CBC localmente avanzado o metastásico.

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)	
⁴²⁶	(VISMONEO) Bertrand NB et al., eClinicalMedicine 2021	Estudio Fase II, abierto, de un único brazo en pacientes con CBC LA.	55	Vismodegib 150 mg/24 h hasta progresión o toxicidad inaceptable.	Objetivo primario					
					Reducción de la complejidad de la cirugía		80 %			
⁴⁰²	Basset-Seguin N et al. Eur J Cancer 2017	Estudio Fase II, abierto, de un único brazo en pacientes con CBCm o CBC LA no candidatos a cirugía.	1.232	Vismodegib 150 mg/24 h hasta progresión o toxicidad inaceptable.	Objetivo primario					
					Seguridad		AARM cualquier grado: 98 % AARM G3-4: 23,8 % Discontinuación por AARM: 31 %			
					Objetivos secundarios					
					TRO		66,2 % (31,4 % RC y 34,9 % RP)			

Tabla 16. Estudios de eficacia y seguridad en CBC localmente avanzado o metastásico.

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados				
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)
413-414	Migden MR et al. Lancet Oncol 2015	Estudio Fase II, aleatorizado, doble ciego en pacientes con CBCm o CBC LA no candidatos a cirugía (BOLT). Dummer R et al. Br J Dermatol 2020	230	BE Sonidegib 800 mg/24 h hasta progresión o toxicidad inaceptable (n = 79).	Objetivos primarios				
					TRO (Población de análisis de eficacia primaria)	Evaluación inicial: 34 %	Evaluación inicial: 36 %		
				BC Sonidegib 200 mg/24 h hasta progresión o toxicidad inaceptable (n = 155).	TRO (ITT)	Evaluación inicial: 32 % Evaluación a 42 meses: 41,7 %	Evaluación inicial: 42 % Evaluación a 42 meses: 48 %		
					Objetivos secundarios				
					TCE	Evaluación inicial: 80 % Evaluación a 42 meses: 82 % CBC LA y 91 % CBCm	Evaluación inicial: 90 % Evaluación a 42 meses: 91 % CBC LA y 92 % CBCm		
					DR	Evaluación a 42 meses: 23,3 m CBC LA; NA en CBCm	Evaluación a 42 meses: 26,1 m CBC LA y 24 m CBCm		

Tabla 16. Estudios de eficacia y seguridad en CBC localmente avanzado o metastásico.

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados				
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)
427 Straigos AJ et al. Lancet Oncol. 2021					Objetivo primario				
			84	Cemiplimab 350 mg cada 21 días hasta progresión, toxicidad inaceptable o un máximo de 93 semanas.	TRO		31 % (6 % RC y 25 % RP)		
422 Dreno B et al. Lancet Oncol. 2017					Objetivos secundarios				
			229	Grupo A: vismodegib 150 mg/24 h durante 12 semanas, seguido de 3 ciclos de 8 sem. de placebo más 12 semanas de vismodegib (máximo 73 semanas) (n = 116). Grupo B: vismodegib 150 mg/24 h durante 24 semanas seguido de 3 ciclos de 8 semanas de placebo más 8 semanas de vismodegib (máximo 73 semanas) (n = 113).	DR		91 % a 6 m 85 % a 12 m		
					SLP		19 m		
					Control de la enfermedad (semana 9)		80 %		
Objetivo primario					Objetivo primario				
					Reducción en el número de lesiones vs. momento basal	Grupo A: 62,7 %	Grupo B: 54 %		
Objetivos secundarios					Objetivos secundarios				
					Reducción ≥ 50 % en el número de lesiones vs. momento basal	Grupo A: 65,5 %	Grupo B: 50,4 %		
					Pacientes sin nuevas lesiones al finalizar el tratamiento	Grupo A: 76,6 %	Grupo B: 74,4 %		

AARM = acontecimiento adverso relacionado con la medicación; **CBC LA** = carcinoma basocelular localmente avanzado; **CBCm** = carcinoma basocelular metastásico; **DR** = duración de la respuesta; **iHH** = inhibidor de la vía Hedgehog; **ITT** = intención de tratar; **RC** = respuesta completa; **RP** = respuesta parcial; **SLP** = supervivencia libre de progresión; **TCE** = tasa de control de la enfermedad; **TRO** = tasa de respuesta objetiva.

F. Dermatofibrosarcoma protuberans

El dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP, por sus siglas en inglés) es una neoplasia originada en los fibroblastos de la dermis, con predilección por el tronco. Suele presentarse entre la segunda y la quinta década de la vida, con una incidencia baja y un comportamiento clínico y biológico poco agresivo. Aunque raramente produce metástasis, puede cursar excepcionalmente con infiltración local extensa y presenta una alta tasa de recaída tras la cirugía exérética.

Clínicamente, la presentación más frecuente es asintomática, con un tumor de crecimiento lento, que en fases iniciales adopta el aspecto de una placa única, de coloración violácea o rosada, de consistencia firme y adherida a la piel, pero no a planos profundos. Con el tiempo puede desarrollar múltiples nódulos, lo que justifica la denominación de *protuberans* (protuberante). ⁴³⁴

Desde el punto de vista histológico, el DFSP muestra características de fibrosarcoma bien diferenciado, con proliferación de células fusiformes y monomorfas, de núcleo grande y alargado, habitualmente con escaso pleomorfismo y baja actividad mitótica. En el análisis inmunohistoquímico, la expresión del antígeno CD34 se observa en el 50–90 % de los casos, constituyendo un marcador relevante para el diagnóstico diferencial. ⁴³⁴

Existen diferentes variantes histológicas de DFSP, entre las cuales aquellas con diferenciación fibrosarcomatosa se asocian a un mayor riesgo de recaída. ⁴³⁵

A nivel molecular, el DFSP se caracteriza en la mayoría de los casos por una translocación entre los cromosomas 17 y 22, que da lugar a la fusión de los genes COL1A1 (colágeno tipo I α -1) y PDGFB (factor de crecimiento derivado de plaquetas, subunidad β). Esta proteína de fusión origina una activación continua del receptor tirosina cinasa PDGFR- β , lo que estimula la proliferación celular. ⁴³⁶

F.1 Enfermedad localizada

La extirpación quirúrgica completa con control de márgenes amplios (CMM) constituye el tratamiento de elección para el DFSP localizado y quirúrgicamente abordable, siempre que la técnica esté disponible. En los casos en los que la CMM no sea posible, la cirugía con márgenes amplios es la alternativa de elección.

Debe tenerse en cuenta que la presentación asimétrica, las proyecciones digitiformes y la extensión subclínica del tumor son responsables de las recurrencias locales cuando se emplean márgenes insuficientes. Existen diferentes series que analizan el riesgo de recurrencia según el margen de resección, si bien estos no siempre se definen o refieren con precisión. ⁴³⁵ De forma general, se aceptan márgenes de seguridad de 2–3 cm. ⁴³⁷⁻⁴³⁸

Una parte del debate en el tratamiento del DFSP localizado se centra en la indicación de la CMM. Se han publicado más de 25 series con más de 10 casos tratados mediante CMM, con tasas de recidiva entre 0–8,3 %, claramente inferiores a las observadas con cirugía de márgenes amplios, aunque la literatura sobre esta última es más heterogénea y los casos no son directamente comparables. En ausencia de ensayos aleatorizados que permitan una comparación directa, puede recomendarse la CMM en casos seleccionados, según la localización anatómica y las garantías de obtener un margen adecuado.

La RT puede considerarse en casos de márgenes quirúrgicos afectados en los que la reintervención no sea factible. No existe evidencia que apoye su uso como tratamiento adyuvante en casos de resección con márgenes negativos.

F.2 Enfermedad metastásica, localmente avanzada o recurrente irressecable

La identificación de una expresión desregulada del receptor PDGFB, consecuencia de la translocación t(17;22), permitió el desarrollo de imatinib como terapia dirigida, gracias a su acción inhibidora de la tirosina quinasa del receptor.

En el contexto neoadyuvante, se han publicado casos en los que imatinib se administró antes de la cirugía. En un estudio con 16 pacientes tratados con imatinib 600 mg/24 h, se obtuvo un 7,1 % de RC y un 50 % de RP.⁴³⁹

El análisis conjunto de dos ensayos de Fase II en pacientes con DFSP metastásico o localmente avanzado, todos ellos con confirmación de la fusión COL1A1-PDGFB, mostró una TRP del 46 %, una mediana de tiempo hasta la progresión de 1,7 años y una supervivencia al año del 87,5 %. Se estableció que la dosis de 400 mg/24 h ofrece una eficacia comparable a la de 800 mg/24 h.⁴⁴⁰

En pacientes refractarios a imatinib, se ha descrito una tasa de respuesta del 40 % con sunitinib.⁴⁴¹

En tumores de alto grado o comportamiento agresivo, puede plantearse un abordaje más intensivo que incluya cirugía combinada con RT y/o tratamiento sistémico.

El seguimiento a largo plazo es esencial, debido al riesgo de recaída local y la posibilidad de metástasis tardías. Se recomienda la realización periódica de exploraciones físicas y estudios de imagen. El manejo debe ser siempre multidisciplinar, con la participación de cirujanos, oncólogos y radiólogos.

Las recaídas locales son relativamente frecuentes en DFSP, por lo que puede ser necesaria la reintervención quirúrgica. Cuando esta no es posible o el tumor es recurrente, la RT o imatinib constituyen alternativas terapéuticas para reducir la masa tumoral.⁴³⁸

Recomendaciones

- La resección quirúrgica es el tratamiento de elección en el dermatofibrosarcoma protuberans localizado. Se recomienda cirugía micrográfica de Mohs (*nivel de evidencia IVB*); en el caso de no estar disponible, se debe realizar cirugía convencional con márgenes de 2-3 cm o derivar al paciente al centro de referencia correspondiente.
- Si la resección quirúrgica no es completa, se recomienda una reexéresis. Cuando esta no sea posible, se recomienda el uso de radioterapia (*nivel de evidencia VB*).
- En casos localmente avanzados o metastásicos, se recomienda valorar el tratamiento sistémico de manera individualizada en comité multidisciplinar (*nivel de evidencia VB*), siendo una posibilidad el uso de imatinib (*nivel de evidencia VB*).

H. Valoración oncogeriátrica

Como consecuencia del envejecimiento poblacional y del mayor tiempo de exposición a agentes cancerígenos, el número de pacientes con cáncer cutáneo está aumentando de forma exponencial.⁴⁴² La heterogeneidad de este grupo poblacional en relación con sus condiciones de salud obliga a que el establecimiento de una estrategia terapéutica no se base exclusivamente en la edad cronológica del paciente, sino que deba individualizarse en función del perfil de fragilidad de cada paciente.

El estándar de tratamiento para la clasificación de pacientes según su grado de fragilidad es la Valoración Geriátrica Integral (VGI).⁴⁴³ Se trata de una herramienta multidimensional y multidisciplinar que evalúa, mediante exploraciones validadas (véase el Anexo VII), todos aquellos aspectos de la vida del paciente y de su entorno que pueden tener un impacto la tolerancia y respuesta a los tratamientos.

La VGI ha demostrado tener un papel predictivo de toxicidad y pronóstico no cáncer dependiente, por lo que se utiliza como herramienta de apoyo en la toma de decisiones terapéuticas dentro de los equipos multidisciplinares. Además de clasificar al paciente según sus condiciones biológicas y funcionales, la VGI incorpora un plan de intervenciones geriátricas orientadas a optimizar y/o dar soporte a dichas condiciones, con seguimiento durante el tratamiento.⁴⁴⁴

Dado que la implementación rutinaria de una VGI requiere recursos considerables (espacio, tiempo y especialistas en geriatría), lo cual resulta difícil en la mayoría de los centros, se han planteado alternativas que, si bien no pueden sustituir el beneficio de la VGI, pueden permitir una implementación más generalizada:

- a) Utilización de herramientas de cribado de fragilidad que permitan diferenciar a los pacientes en buenas condiciones de salud y candidatos a un manejo estándar de aquellos que requieren una valoración geriátrica específica para definir su perfil de fragilidad (véase el Anexo VII).⁴⁴⁵ Entre las herramientas de cribado más utilizadas y validadas en oncología destacan el Vulnerable Elderly Survey (VES-13) y el Geriatric 8 (G8) (véase el Anexo VII).⁴⁴⁶⁻⁴⁴⁷
- b) Herramientas de valoración geriátrica básica, más breves, que puedan llevarse a cabo por profesionales no especialistas en geriatría, de manera sencilla y en un tiempo asumible en la práctica asistencial.

I. Cuidados Paliativos

I.1 Derivación a Cuidados Paliativos

La atención paliativa a los pacientes oncológicos puede contribuir de manera significativa a mejorar la calidad de vida, favorecer una mayor comprensión de la enfermedad, optimizar el control de los síntomas, entre otros.⁴⁴⁸

En oncología, el concepto de *derivación a cuidados paliativos* ha evolucionado en los últimos años hacia la derivación temprana, tanto en el ámbito hospitalario como ambulatorio. Esto ha permitido su integración junto a los tratamientos activos, pudiendo indicarse en fases de cáncer localizado o avanzado.⁴⁴⁹

No obstante, el concepto de *derivación precoz* puede resultar confuso, ya que depende de la evolución de la enfermedad. Por ello, es más adecuado hablar de *derivación oportuna*, es decir, basada en las necesidades del paciente. Este enfoque favorece un uso más racional de los recursos, evita la exposición innecesaria de quienes tienen menor probabilidad de beneficiarse y mejora el impacto positivo en los pacientes con indicación real de la intervención.⁴⁵⁰ Cuando se proporciona en el momento y entorno óptimos, la atención paliativa debe ofrecerse de forma integral y longitudinal durante todo el curso de la enfermedad, garantizando el control sintomático, el apoyo psicológico y la planificación anticipada de los cuidados, entre otros aspectos relevantes.⁴⁴⁸

Los criterios específicos de derivación, establecidos en un proceso sistemático de identificación de necesidades, deben adaptarse a cada institución y ser consensuados entre los diferentes servicios. Esta guía propone situaciones clínicas y puntos clave para orientar dicha derivación, basándose en consensos y guías internacionales.^{448,451}

El panel de expertos recomienda interpretar la derivación temprana no como la espera hasta el cese de la terapia antineoplásica dirigida, sino como el momento en que aparecen necesidades paliativas concretas, que deben guiar la intervención.⁴⁵²

La integración de los cuidados paliativos en oncología, especialmente en pacientes con cáncer avanzado, debe contemplar los siguientes elementos:⁴⁵²

- El establecimiento y el mantenimiento de la relación terapéutica con el paciente y con sus familiares o cuidadores.
- El tratamiento de los síntomas.
- La exploración de la comprensión de la enfermedad y la educación sobre el pronóstico.
- La definición de los objetivos terapéuticos.
- La evaluación y el apoyo de las necesidades de afrontamiento (por ejemplo, la terapia de la dignidad).
- El soporte en la toma de decisiones médicas.
- La coordinación con otros profesionales sanitarios y, cuando proceda, derivación a otros especialistas.

I.2 Control sintomático

Los pacientes con tumores cutáneos pueden presentar signos o síntomas derivados de la afectación local del tumor, así como del impacto en la calidad de la vida, la imagen corporal o la localización metastásica, entre otros aspectos.^{395,453}

Desde las etapas iniciales del tratamiento resulta oportuno realizar un cribado activo de los trastornos del estado del ánimo con derivación a especialistas y tratamiento cuando sea necesario. El malestar psicosocial relacionado con la apariencia tiene un impacto significativo en la calidad de vida y desempeñan un papel importante en la adaptación del asesoramiento clínico y en el establecimiento de expectativas realistas en pacientes con tumores cutáneos.⁴⁵⁴

Síntomas como el sangrado, el exudado y el mal olor son relativamente frecuentes en pacientes con cáncer cutáneo irresecable, y su control debe ser una prioridad, con un papel esencial del personal de enfermería especializado.

La RT puede aportar importantes beneficios a los pacientes en función de la localización del tumor y el grado de afectación, contribuyendo al alivio del dolor y siendo especialmente útil en casos de hemorragia y úlceras tumorales.⁴⁵⁵

En el tratamiento farmacológico del dolor oncológico, se recomienda seguir las directrices de la Guía ICO-ICSPraxis para el tratamiento del dolor oncológico.⁴⁵⁶

La atención debe ser centrada en la persona, ofreciendo un acompañamiento continuo al paciente y a su familia a lo largo del proceso de la enfermedad. Deben valorarse de forma sistemática las necesidades nutricionales, psicológicas, sociales y existenciales, con el objetivo de mejorar la calidad de vida. Asimismo, es recomendable iniciar una planificación anticipada de los cuidados, manteniendo conversaciones sobre los deseos, necesidades y valores de cada paciente. Una comunicación eficaz y la toma de decisiones compartida son elementos esenciales en la fase final de la vida (nivel de evidencia IIA).⁴⁵⁷⁻⁴⁵⁸

Recomendaciones

- Los pacientes con tumores sólidos avanzados deben ser derivados a equipos interdisciplinarios especializados en cuidados paliativos, que ofrezcan atención tanto ambulatoria como hospitalaria desde las fases iniciales de la enfermedad, de forma integrada con el tratamiento activo oncológico (*nivel de evidencia IIA*).
- Se recomienda la participación temprana de los cuidados paliativos, especialmente en el caso de pacientes con síntomas no controlados y preocupaciones significativas por la calidad de vida, así como la derivación a cuidados paliativos de pacientes con tumores sólidos incluidos en ensayos clínicos de Fase I (*nivel de evidencia IIIC*).
- Una comunicación eficaz y la toma de decisiones compartida son elementos esenciales en la fase final de vida (*nivel de evidencia IIA*).

Anexo I. Datos imprescindibles en la biopsia de melanoma primario

1. Localización

2. Tipo de procedimiento

- Biopsia excisional / Biopsia incisional
- Biopsia por afeitado
- Biopsia mediante sacabocados
- Otras

3. Tamaño macroscópico del tumor (mm)

4. Melanoma

- In situ
- Invasor

5. Grosor del tumor primario (índice de Breslow) (mm)

- _____ mm
- Al menos: _____ mm

6. Ulceración

- No
- Sí

7. Nivel del Clark

- I
- II
- III
- IV
- V
- Al menos _____
- No se puede determinar

8. Índice mitótico _____ mitosis/mm²

9. Tipo histológico

- Melanoma de extensión superficial
- Melanoma tipo lentigo maligno
- Melanoma desmoplásico
- Melanoma de Spitz
- Melanoma lentiginoso acral
- Melanoma de mucosas
- Melanoma de tipo nevus congénito
- Melanoma de tipo nevus azul
- Melanoma uveal
- Melanoma nodular

Anexo I. Datos imprescindibles en la biopsia de melanoma primario

10. Linfocitos infiltrantes de tumor

- Intensidad
 - Densos
 - No densos
 - Ausentes
- Localización
 - Intratumoral
 - Peritumoral
 - Ambas
 - Ninguno

11. Neurotropismo

- Ausente
- Presente

12. Invasión linfovascular

- Ausente
- Presente

13. Angiotropismo

- Ausente
- Presente

14. Microsatelítosis

- Ausente
- Presente

15. Regresión

- Ausente
- Presente
 - < 75 %
 - > 75 %

16. Asociación a nevus:

- No
- Congénito
- Azul
- Adquirido
- Displásico
- Otros

Anexo I. Datos imprescindibles en biopsia de melanoma primario

17. Afectación de márgenes

- No
- Margen lateral:
 - Distancia (mm):
 - Al menos (mm):
 - No evaluable
- Margen profundo
 - Distancia mm:
 - Al menos mm:
 - No evaluable

18. Estadio patológico

- pTX: el grosor del tumor primario no puede ser evaluado (ej., diagnóstico por curetaje).
- pT0: no hay evidencia de tumor primario. (ej., melanoma con regresión total).
- pTis: melanoma *in situ*.
- pT1: melanoma de grosor $\geq 1,0$ mm con ulceración desconocida o no especificada.
 - pT1a: melanoma de grosor $< 0,8$ mm sin ulceración.
 - pT1b: melanoma de grosor $< 0,8$ mm con ulceración, o melanoma de grosor 0,8–1,0 mm con o sin ulceración.
- pT2: melanoma de grosor $> 1,0\text{--}2,0$ mm con ulceración desconocida o no especificada.
 - pT2a: melanoma de grosor $> 1,0\text{--}2,0$ mm sin ulceración.
 - pT2b: melanoma de grosor $> 1,0\text{--}2,0$ mm con ulceración.
- pT3: melanoma de grosor $> 2,0\text{--}4,0$ mm con ulceración desconocida o no especificada.
 - pT3a: melanoma de grosor $> 2,0\text{--}4,0$ mm sin ulceración.
 - pT3b: melanoma de grosor $> 2,0\text{--}4,0$ mm con ulceración.
- pT4: melanoma de grosor $> 4,0$ mm con ulceración desconocida o no especificada.
 - pT4a: melanoma de grosor $> 4,0$ mm sin ulceración.
 - pT4b: melanoma de grosor $> 4,0$ mm con ulceración.

Anexo II. Estadificación del melanoma cutáneo

Tabla 17. Definición del tumor primario (T) según la 8.^a edición del sistema de estadificación del melanoma del AJCC.

Categoría T	Grosor	Ulceración
Tx (grosor no valorable)	No aplicable	No aplicable
T0 (no evidencia de tumor primario)	No aplicable	No aplicable
Tis (<i>in situ</i>)	No aplicable	No aplicable
T1	≤ 1,0 mm	Desconocida / no especificada
T1a	< 0,8 mm	Sin ulceración
T1b	< 0,8 mm 0,8–1,0 mm	Con ulceración Con o sin ulceración
T2	> 1,0–2,0 mm	Desconocida / no especificada
T2a	> 1,0–2,0 mm	Sin ulceración
T2b	> 1,0–2,0 mm	Con ulceración
T3	> 2,0–4,0 mm	Desconocida / no especificada
T3a	> 2,0–4,0 mm	Sin ulceración
T3b	> 2,0–4,0 mm	Con ulceración
T4	> 4,0 mm	Desconocida / no especificada
T4a	> 4,0 mm	Sin ulceración
T4b	> 4,0 mm	Con ulceración

Tabla 18. Definición de la enfermedad ganglionar (N) según la 8.^a edición del sistema de estadificación del melanoma del AJCC.

Categoría N	Número de ganglios afectados	Presencia de microsatelítosis, satelítosis o metástasis en tránsito
Nx	Afectación ganglionar no valorada o ganglios extirpados con anterioridad.	No
No	Sin ganglios afectados.	No
N1	Un ganglio afectado o presencia de microsatelítosis, satelítosis o metástasis en tránsito sin ganglios afectados.	Un ganglio afectado o presencia de microsatelítosis, satelítosis o metástasis en tránsito sin ganglios afectados.
N1a	Un ganglio clínicamente oculto (detectado por la BSGC).	No
N1b	Un ganglio detectado clínicamente.	No
N1c	Sin ganglios afectados.	Sí
N2	2-3 ganglios afectados o un solo ganglio afectado con presencia de microsatelítosis, satelítosis o metástasis en tránsito.	2-3 ganglios afectados o un solo ganglio afectado con presencia de microsatelítosis, satelítosis o metástasis en tránsito.
N2a	2-3 ganglios clínicamente ocultos.	No
N2b	2-3 ganglios, como mínimo uno detectado clínicamente.	No
N2c	Un ganglio afectado.	Sí
N3	≥ 4 ganglios afectados, o ≥ 2 ganglios afectados con presencia de microsatelítosis, satelítosis o metástasis en tránsito, o presencia de masa adenopática.	≥ 4 ganglios afectados o ≥ 2 ganglios afectados con presencia de microsatelítosis, satelítosis o metástasis en tránsito, o presencia de masa adenopática.
N3a	≥ 4 ganglios clínicamente ocultos.	No
N3b	≥ 4 ganglios, como mínimo uno detectado clínicamente. Presencia de masa adenopática.	No
N3c	≥ 2 ganglios. Presencia de masa adenopática.	Sí

Tabla 19. Definición de la enfermedad a distancia (M) según la 8^a edición del sistema de estadificación del melanoma del AJCC.

Categoría M	Localización anatómica	Nivel LDH
M0	Sin metástasis a distancia.	No aplicable
M1	Presencia de metástasis a distancia.	
M1a	Metástasis en piel, tejidos blandos y ganglios linfáticos no regionales.	No determinada
M1a (0)	Metástasis en piel, tejidos blandos y ganglios linfáticos no regionales.	Normal
M1a (1)	Metástasis en piel, tejidos blandos y ganglios linfáticos no regionales.	Elevada
M1b	Metástasis pulmonares con o sin metástasis en localizaciones M1a.	No determinada
M1b (0)	Metástasis pulmonares con o sin metástasis en localizaciones M1a.	Normal
M1b (1)	Metástasis pulmonares con o sin metástasis en localizaciones M1a.	Elevada
M1c	Metástasis en otras localizaciones, excepto en SNC, con o sin metástasis en M1a o M1b.	No determinada
M1c (0)	Metástasis en otras localizaciones, excepto en SNC, con o sin metástasis en M1a o M1b.	Normal
M1c (1)	Metástasis en otras localizaciones, excepto en SNC, con o sin metástasis en M1a o M1b.	Elevada
M1d	Metástasis en SNC con o sin metástasis en otras localizaciones.	No determinada
M1d (0)	Metástasis en SNC con o sin metástasis en otras localizaciones.	Normal
M1d (1)	Metástasis en SNC con o sin metástasis en otras localizaciones.	Elevada

Anexo III. Estadificación clínica y patológica del melanoma cutáneo

Tabla 20. Estadificación clínica del melanoma cutáneo. 8.^a edición del AJCC.

T	N	M	Estadio clínico
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IB
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
Cualquier T	≥ N1	M0	III
Cualquier T	Cualquier N	M1	IV

Tabla 21. Estadificación clínica del melanoma cutáneo. 8.^a edición del AJCC.

T	N	M	Estadio patológico
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IA
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T0	N1b, N1c	M0	IIIB
T0	N2b, N2c, N3b, N3c	M0	IIIC
T1a/b – T2a	N1a o N2a	M0	IIIA
T1a/b – T2a	N1b, N1c o N2b	M0	IIIB
T2b – T3a	N1a o N2b	M0	IIIB
T1a – T3a	N2c o N3	M0	IIIC
T3b – T4a	≥ N1	M0	IIIC
T4b	N1a-N2c	M0	IIIC
T4b	N3a/b/c	M0	IIID
Cualquier T	Cualquier N	M1	IV

Anexo IV. Estadificación del carcinoma escamoso

Tabla 22. Estadificación del AJCC para el CEC.

TNM del AJCC para el carcinoma epidermoide cutáneo de cabeza y cuello (8. ^a edición).		
T	Tx	El tumor primario no se puede determinar (después del curetaje).
	T0	Sin evidencia de tumor primario.
	Tis	Carcinoma <i>in situ</i> .
	T1	Hasta 2 cm de diámetro máximo.
	T2	Tumor > 2, pero < de 4 cm de diámetro máximo.
	T3	Tumor ≥ 4 cm de diámetro máximo, con mínima erosión del hueso, con invasión perineural o con invasión profunda ^a .
	T4	T4a: tumor con afectación ósea extensa cortical o medular. T4b: tumor con invasión de la base del cráneo o a través del foramen de la base del cráneo.
N	Nx	La afectación ganglionar no se puede determinar (extirpación previa por otro motivo, hábito corporal, etc.).
	N0	Ausencia de afectación ganglionar clínica/radiológica.
	N1	Metástasis en un ganglio ipsilateral aislado ≤ 3 cm de diámetro máximo, ENE (-) .
	N2	N2a: metástasis en un ganglio ipsilateral aislado 3-6 cm de diámetro máximo, ENE (-) . N2b: metástasis en múltiples ganglios ipsilaterales < 6 cm, ENE (-). N2c: metástasis en ganglios bilaterales o contralaterales < 6 cm, ENE (-).
	N3	N3a: metástasis en un ganglio linfático > 6 cm, ENE (-) . N3b: metástasis en cualquier ganglio con ENE (+) .
	M	
	M0	Ausencia de metástasis a distancia.
	M1	Metástasis a distancia.

^a La invasión profunda se define como un espesor superior a 6 mm o la invasión se extiende más allá del tejido graso subcutáneo. Para clasificar un tumor como T3, la invasión perineurial debe implicar nervios de más de 0,1 mm de calibre, localizados más allá de la dermis, o bien debe existir afectación clínica o radiológica de nervios nominados, sin que haya invasión o afectación de la base del cráneo.

Tabla 23. Estadificación del AJCC para el CEC.

Sistema de estadificación TNM del AJCC para el CEC de cabeza y cuello (8. ^a edición)			
T1	N0	M0	Estadio I
T2	N0	M0	Estadio II
T3	N0, N1	M0	Estadio III
T1	N1	M0	Estadio III
T2	N1	M0	Estadio III
T1-T3	N2	M0	Estadio IV
Cualquier T	N3	M0	Estadio IV
T4	Cualquier N	M0	Estadio IV
Cualquier T	Cualquier N	M1	Estadio IV

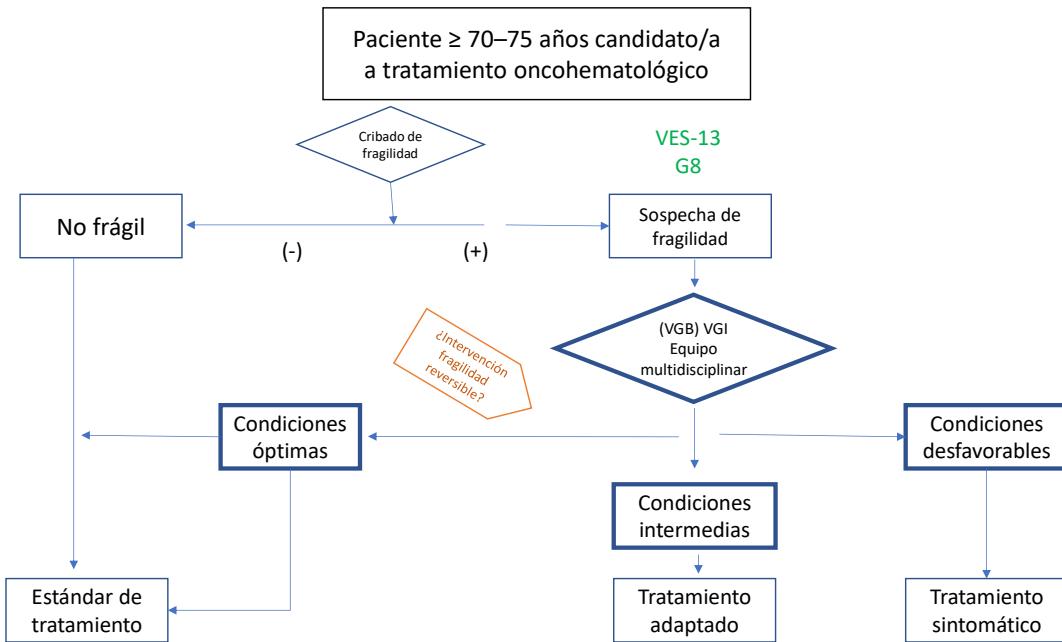
Tabla 24. Clasificación del Brigham and Woman Hospital del CEC.

B) Sistema alternativo de estadificación del Brigham and Women's hospital	
T1	0 factores de alto riesgo.
T2a	1 factor de alto riesgo.
T2b	2-3 factores de alto riesgo.
T3	≥ 4 factores de alto riesgo /invasión ósea.
	Factores de alto riesgo para el sistema BWN.
	Diámetro ≥ 2 cm.
	Pobre grado de diferenciación.
	Invasión perineural de nervios ≥ 0,1 mm de diámetro.
	Invasión más allá de la grasa (excluyendo invasión ósea que clasifica un tumor como T3 directamente).

Anexo V. Escalas más utilizadas en la valoración geriátrica

Dominio	Herramienta
SITUACIÓN FUNCIONAL Actividades básicas de la vida diaria (ABVD) Actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD) CONDICIÓN FÍSICA	<ul style="list-style-type: none"> Índice de Barthel Escala de Lawton-Brody Velocidad de la marcha a 4 metros Prueba Up and Go Short Physical Performance Battery (SPPB)
COMORBILIDAD	<ul style="list-style-type: none"> Escala de CIRS-G Índice de Charlson
POLIMEDICACIÓN	<ul style="list-style-type: none"> Número de medicamentos habituales Revisión de indicaciones y posibles interacciones
SITUACIÓN EMOCIONAL	<ul style="list-style-type: none"> MiniGeriatric Depression Scale (Mini-GDS)
FUNCIÓN COGNITIVA	<ul style="list-style-type: none"> Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ) (Cuestionario de Pfeiffer) Test Mini-mental Test del reloj Test Mini-Cog
SÍNDROMES GERIÁTRICOS	<ul style="list-style-type: none"> Caídas de repetición Delirium Incontinencia no de esfuerzo Demencia Fracturas por osteoporosis Otros
SITUACIÓN NUTRICIONAL	<ul style="list-style-type: none"> Pérdida no intencionada de peso MNA (Mini Nutritional Assessment)
APOYO SOCIAL	<ul style="list-style-type: none"> Identificación del cuidador principal Escala de valoración sociofamiliar de Gijón

Anexo VI. Propuesta de circuito de valoración geriátrica



VGB = Valoración geriátrica básica; VGI = Valoración geriátrica integral

Anexo VII. Herramientas de cribado

G8

Variables	Puntuación total 0-17
MNA. ¿Ha disminuido la ingesta en los últimos 3 meses por falta de apetito, problemas digestivos, de masticación o de salivación?	0: Disminución severa de la ingesta 1: Disminución moderada 2: Sin disminución de la ingesta
Pérdida de peso en los últimos 3 meses	0: Pérdida de peso > 3 kg 1: Se desconoce 2: Pérdida entre 1 y 3 kg 3: Sin pérdida de peso
Índice de masa corporal (IMC = peso en kg/altura en m²)	0: IMC < 19 1: IMC entre 19 y 21 2: IMC entre 21 y 23 3: IMC ≥ 23
Movilidad	0: Encamado o en silla 1: Se levanta de la cama/silla, pero no sale al exterior 2: Sale al exterior
Toma > 3 medicamentos al día	0: Sí 1: No
En comparación con otras personas de su misma edad, ¿cómo considera el paciente su estado de salud?	0: Peor 0,5: Se desconoce 1: Igual 2: Mejor
Edad	0: > 85 1: 80-85 2: < 80

Cribado positivo si ≤ 14/17 puntos

Vulnerable Elderly Survey 13 (VES-13)

Versión traducida y adaptada de Saliba D et al. *The Vulnerable Elders Survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community.* J Am Geriatr Soc. 2001 Dec;49(12):1691-9

Edad	Puntuación
<input type="checkbox"/> 75–84 años.	1
<input type="checkbox"/> ≥ 85 años.	3

Autopercepción del estado de salud

<input type="checkbox"/> Buenos, muy bueno o excelente.	0
<input type="checkbox"/> Regular o malo.	1

¿Tiene 'mucha dificultad' para realizar alguna de las siguientes actividades físicas?

<input type="checkbox"/> Agacharse en cuclillas o ponerse de rodillas.	Sí/No
<input type="checkbox"/> Levantar / llevar objetos pesados de unos 5 kg.	Sí/No
<input type="checkbox"/> Levantar / extender los brazos por encima de sus hombros.	Sí/No
<input type="checkbox"/> Escribir / manejar / agarrar objetos pequeños.	Sí/No
<input type="checkbox"/> Pasear / caminar 500 metros.	Sí/No
<input type="checkbox"/> Realizar tareas domésticas pesadas (fregar suelos o limpiar ventanas).	Sí/No

Puntuación: Sí = 1 punto; puntuación máxima: 2 puntos.

Teniendo en cuenta su salud o condición física, ¿tiene alguna dificultad para...?

<input type="checkbox"/> Comprar artículos personales (aseo, medicamentos, etc.).	Sí/No
<input type="checkbox"/> Manejar dinero (control de cuentas, facturas, etc.).	Sí/No
<input type="checkbox"/> Caminar por la habitación (con bastón o andador si lo necesita).	Sí/No
<input type="checkbox"/> Realizar tareas domésticas ligeras (lavar platos, poner la lavadora, etc.).	Sí/No
<input type="checkbox"/> Bañarse o ducharse solo/a	Sí/No

Puntuación: si responde afirmativo a una o más actividades de este bloque, se asignan 4 puntos.

Total:

Un resultado VES > 3 puntos (sobre una puntuación máxima de 10) indica cribado POSITIVO de fragilidad.

Anexo VIII. Técnicas de radioterapia en CEC y CBC

Técnicas de radioterapia

Las técnicas RT utilizadas para el tratamiento de tumores cutáneos son la RT externa (ortovoltaje, electrones, megavoltaje) y la braquiterapia (intersticial o de contacto). La elección de la técnica dependerá de las características del tumor (tamaño, profundidad y localización), así como de la disponibilidad de cada centro asistencial.⁴⁵⁹

Los tumores superficiales pueden tratarse mediante ortovoltaje, electrones, braquiterapia de contacto o braquiterapia electrónica; mientras que los tumores de mayor grosor necesitarán ser tratados con electrones, megavoltaje o braquiterapia intersticial.

Se recomienda delimitar márgenes de 1–1,5 cm para tumores < 2 cm y márgenes de 1,5–2 cm para tumores de > 2 cm.

Dosis y fraccionamiento

No existen datos prospectivos y aleatorizados que comparen diferentes regímenes de dosis y fraccionamiento en el tratamiento radioterápico definitivo o posoperatorio del cáncer de piel no melanoma. Existen múltiples esquemas y fraccionamientos publicados en la literatura para el tratamiento del cáncer de piel no melanoma, por lo que no se ha establecido un fraccionamiento estándar, siendo posible utilizar tratamientos normofraccionados o hipofraccionados.

Se recomiendan dosis de 60–64 Gy en fracciones de 2 Gy para tumores < 2 cm y de 60–70 Gy en fracciones de 2 Gy para tumores > 2 cm (u otros esquemas con dosis radiobiológicas equivalentes). Se ha demostrado que la RT hipofraccionada tiene una eficacia comparable, y podría mejorar la adherencia al tratamiento, aunque presenta peores resultados cosméticos. Por este motivo, está indicada preferentemente en pacientes de edad avanzada con expectativas estéticas limitadas.⁴⁶⁰⁻⁴⁶¹

Algunos de los fraccionamientos utilizados se recogen en la tabla siguiente.³⁴⁹

Tabla 25. Recomendaciones de fraccionamientos utilizados para el CEC.

	Normofraccionada	Hipofraccionada
RT definitiva	70–93,5 Gy (1,8–2 Gy/fr.)	56–88 Gy (2,1–5 Gy/fr.)
RT posoperatoria	59,5–79,2 Gy (1,8–2 Gy/fr.)	56–70 Gy (2,1–5 Gy/fr.)

Contraindicaciones de la radioterapia

La RT está contraindicada en zonas que presentan fistulas activas o infecciones en la herida quirúrgica, así como en pacientes con enfermedades genéticas que predisponen a radiosensibilidad, como la ataxia telangiectasia, el síndrome de Gorlin o el síndrome de Li-Fraumeni.³⁷⁴⁻³⁷⁵

Se debe tener un especial cuidado en zonas previamente irradiadas, en pacientes con enfermedades del tejido conectivo o pacientes jóvenes (< 60 años).

Anexo IX. Seguimiento

Melanoma

Estadio	Examen Físico año (a) / mes (m) / semana (s)	Eco ganglionar	Analítica	TC/PET/RM
E IA	6 m (1-3 a), 12 m (4-10 a), 12 (> 10 a)	NA	NA	NA
E IB-IIA	3-6 m (1-3 a), 6 m (4-10 a), 12 m (> 10 a)	6 m (1-3 a)	6 m (1-3 a)	NA
E IIB-IIIC	3 m (1-3 a), 6 m (4-10 a), 12 m (> 10 a)	3-6 m (1-3 a)	3-6 m (1-3 a)	6 m (1-3 a)
E IIID	3 m (1-3 a), 6 m (4-10 a), 12 m (> 10 a)	3-6 m (1-3 a)	3-6 m (1-3 a)	3-6 m (1-3 a)
E IV (RC/Cir R0)	3 m (1-3 a), 6 m (4-10 a), 12 m (> 10 a)	3-6 m (1-3 a)	3-6 m (1-3 a)	3 m (1-3 a)
E IV (M1a-d)	*	*	*	12 s

* Individualizado para cada paciente, dependiendo del tipo de tratamiento y la sintomatología.

Nota: es recomendable intercalar las ecografías y las pruebas de imagen.

1. C. Garbe, T Amaral, K Peris et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1. Diagnsotics- Update 2024. European Journal of Cancer 2024.
2. T. Amaral, M. Ottaviano, A. Arance et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oNCOLOGY 2024.

Anexo X. Esquemas de tratamiento

Protocolo	Fármacos y dosificación	Frecuencia
Quimioterapia		
Dacarbazina	Dacarbazina 1.000 mg/m ²	Cada 21 días IV
Antineoplásicos orales		
Dabrafenib + trametinib	Dabrafenib 150 mg/12 h Trametinib 2 mg/24 h	Cada 28 días oral
Encorafenib + binimetinib	Encorafenib 450 mg/24 h Binimetinib 45 mg/12 h	Cada 28 días oral
Sonidegib	Sonidegib 200 mg/24 h	Cada 28 días oral
Vemurafenib + cobimetinib	Vemurafenib 960 mg/24 h Cobimetinib 60 mg/24 h	Cada 28 días oral Cada 21 días oral
Vismodegib	Vismodegib 150 mg/24 h	Cada 28 días oral
Inmunoterapia		
Avelumab	Avelumab 10 mg/kg	Cada 14 días IV
Avelumab	Avelumab 800 mg	Cada 14 días IV
Cemiplimab	Cemiplimab 350 mg	Cada 21 días IV
Ipilimumab	Ipilimumab 3 mg/kg	Cada 21 días por 4 ciclos IV
Ipilimumab + nivolumab	Ipilimumab 3 mg/kg Nivolumab 1 mg/kg	Cada 21 días por 4 ciclos IV
Nivolumab	Nivolumab 240 mg	Cada 14 días IV
Nivolumab	Nivolumab 480 mg	Cada 28 días IV
Pembrolizumab	Pembrolizumab 200 mg	Cada 21 días IV
Pembrolizumab	Pembrolizumab 400 mg	Cada 42 días IV

^{IV} = intravenosa.

Anexo XI. Propuesta de indicadores para evaluar el seguimiento de los resultados

A partir de la fecha de implementación de la *ICO-ICSPraxis para el tratamiento médico-quirúrgico y con irradiación de los tumores cutáneos*, se establecen los indicadores de calidad citados a continuación. Se recomienda que los mismos profesionales responsables de la elaboración de esta ICO-ICSPraxis lleven a cabo la evaluación y el seguimiento de los indicadores, con la colaboración complementaria necesaria en cada caso (*personal data manager*, comité de evaluación externo, etc.).

Indicadores de proceso

Evaluación de los procedimientos diagnósticos y de estadiaje en pacientes con tumores cutáneos a través de los siguientes indicadores:

- Tiempo transcurrido desde la cirugía hasta el inicio del tratamiento adyuvante (melanoma localizado).
- Tiempo transcurrido desde el diagnóstico anatomo-patológico hasta el inicio de cualquier tratamiento (tumores localmente avanzados o metastásicos).
- Porcentaje de pacientes que cumplen el régimen de tratamiento establecido según la ICO-ICSPraxis.

Indicadores de resultado

Evaluación de los resultados clínicos en pacientes diagnosticados de tumores cutáneos y tratados en los hospitales que participan en esta guía, conforme a las recomendaciones de la ICO-ICSPraxis, a partir de los siguientes parámetros:

- Supervivencia global
- Supervivencia libre de recaída
- Supervivencia libre de progresión
- Tasa de respuesta
- Tiempo de duración de la respuesta
- Tasa de discontinuación secundaria debida a la toxicidad

Se propone una revisión anual de los resultados clínicos y del grado de cumplimiento y seguimiento de la ICO-ICSPraxis, con participación de los profesionales responsables de su elaboración. La revisión debe permitir valorar el nivel de implementación en los diferentes centros, identificar posibles errores, tanto en las directrices y recomendaciones establecidas como en la aplicación en los diferentes hospitales, y establecer las adaptaciones oportunas en cada caso. Asimismo, se evaluará la idoneidad de los indicadores de calidad propuestos, con la posibilidad de modificarlos (eliminarlos, ampliarlos o sustituirlos) según proceda.

Por último, se establece que las recomendaciones incluidas en esta ICO-ICSPraxis deben revisarse y actualizarse con una periodicidad de dos años, o antes si se dispone de nueva evidencia que implique un cambio en la práctica clínica habitual. Esta actualización deberá realizarse por los profesionales responsables de su elaboración, aplicando los mismos criterios que se siguieron en su creación inicial.

Bibliografía

1. ESMO-Clinical-Practice-Guidelines-Standard-Operating-Procedures.pdf. Accessed July 15, 2024. <https://www.esmo.org/content/download/77789/1426712/1/ESMO-Clinical-Practice-Guidelines-Standard-Operating-Procedures.pdf>
2. Cancer Today. Accessed January 30, 2025. <https://gco.iarc.who.int/today/>
3. CI5 XII- Web Portal for International Cancer Research: Accessed January 30, 2025. <https://ci5.iarc.fr/ci5-xii/>
4. Podlipnik S, Carrera C, Boada A, et al. Incidence of Melanoma in Catalonia, Spain, Is Rapidly Increasing in the Elderly Population. A Multicentric Cohort Study. *J Clin Med.* 2020;9(11):3396. doi:10.3390/jcm9113396
5. Rubió-Casadevall J, Puig-Vives M, Puigdemont M, et al. Patterns of increased incidence and survival of cutaneous melanoma in Girona (Spain) 1994-2013: a population-based study. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex.* 2018;20(12):1617-1625. doi:10.1007/s12094-018-1900-x
6. Rubió-Casadevall J, Hernandez-Pujol AM, Ferreira-Santos MC, et al. Trends in incidence and survival analysis in non-melanoma skin cancer from 1994 to 2012 in Girona, Spain: A population-based study. *Cancer Epidemiol.* 2016;45:6-10. doi:10.1016/j.canep.2016.09.001
7. Servidor interactivo de información epidemiológica (Ariadna). Ariadna. Accessed January 30, 2025. <https://ariadna.isciii.es/>
8. Di Carlo V, Stiller CA, Eisemann N, et al. Does the morphology of cutaneous melanoma help to explain the international differences in survival? Results from 1578482 adults diagnosed during 2000-2014 in 59 countries (CONCORD-3). *Br J Dermatol.* 2022;187(3):364-380. doi:10.1111/bjd.21274
9. Eggermont AMM, Spatz A, Robert C. Cutaneous melanoma. *Lancet Lond Engl.* 2014;383(9919):816-827. doi:10.1016/S0140-6736(13)60802-8
10. Arnold M, Singh D, Laversanne M, et al. Global Burden of Cutaneous Melanoma in 2020 and Projections to 2040. *JAMA Dermatol.* 2022;158(5):495-503. doi:10.1001/jamadermatol.2022.0160
11. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2005;41(1):45-60. doi:10.1016/j.ejca.2004.10.016
12. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2005;41(14):2040-2059. doi:10.1016/j.ejca.2005.03.034
13. IARC. Solar and Ultraviolet Radiation. Accessed June 2, 2025. <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Solar-And-Ultraviolet-Radiation-1992>
14. Spatz A, Cook MG, Elder DE, Piepkorn M, Ruiter DJ, Barnhill RL. Interobserver reproducibility of ulceration assessment in primary cutaneous melanomas. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2003;39(13):1861-1865. doi:10.1016/s0959-8049(03)00325-3
15. Scolyer RA, Thompson JF, Shaw HM, McCarthy SW. The importance of mitotic rate as a prognostic factor for localized primary cutaneous melanoma. *J Cutan Pathol.* 2006;33(5):395-396; author reply 397-399. doi:10.1111/j.0303-6987.2006.00452.x

16. Green AC, Baade P, Coory M, Aitken JF, Smithers M. Population-based 20-year survival among people diagnosed with thin melanomas in Queensland, Australia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2012;30(13):1462-1467. doi:10.1200/JCO.2011.38.8561
17. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg Chic Ill 1960.* 1992;127(4):392-399. doi:10.1001/archsurg.1992.01420040034005
18. Kakish H, Sun J, Zheng DX, et al. Predictors of sentinel lymph node metastasis in very thin invasive melanomas. *Br J Dermatol.* 2023;189(4):419-426. doi:10.1093/bjd/ljad195
19. Gassenmaier M, Stec T, Keim U, et al. Incidence and characteristics of thick second primary melanomas: a study of the German Central Malignant Melanoma Registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2019;33(1):63-70. doi:10.1111/jdv.15194
20. Hall BJ, Schmidt RL, Sharma RR, Layfield LJ. Fine-needle aspiration cytology for the diagnosis of metastatic melanoma: systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Pathol.* 2013;140(5):635-642. doi:10.1309/AJCPWSDDHLLW40WI
21. Oude Ophuis CMC, Verhoef C, Grünhagen DJ, et al. Long-term results of ultrasound guided fine needle aspiration cytology in conjunction with sentinel node biopsy support step-wise approach in melanoma. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* 2017;43(8):1509-1516. doi:10.1016/j.ejso.2017.02.009
22. Helvind NM, Aros Mardones CA, Hölmich LR, et al. Routine PET-CT scans provide early and accurate recurrence detection in asymptomatic stage IIB-III melanoma patients. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* 2021;47(12):3020-3027. doi:10.1016/j.ejso.2021.06.011
23. Lovly CM, Dahlman KB, Fohn LE, et al. Routine multiplex mutational profiling of melanomas enables enrollment in genotype-driven therapeutic trials. *PLoS One.* 2012;7(4):e35309. doi:10.1371/journal.pone.0035309
24. Colombino M, Capone M, Lissia A, et al. BRAF/NRAS mutation frequencies among primary tumors and metastases in patients with melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2012;30(20):2522-2529. doi:10.1200/JCO.2011.41.2452
25. Kim KB, Eton O, Davis DW, et al. Phase II trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma. *Br J Cancer.* 2008;99(5):734-740. doi:10.1038/sj.bjc.6604482
26. 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 Off J Eur Soc Med Oncol.* 2017;28(6):1380-1387. doi:10.1093/annonc/mdx079
27. Garbe C, Amaral T, Peris K, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2022. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* 2022;170:256-284. doi:10.1016/j.ejca.2022.04.018
28. Dixon AJ, Sladden M, Zouboulis CC, et al. Primary Cutaneous Melanoma—Management in 2024. *J Clin Med.* 2024;13(6):1607. doi:10.3390/jcm13061607
29. Botella-Estrada R, Boada-García A, Carrera-Álvarez C, et al. Clinical Practice Guideline on Melanoma From the Spanish Academy of Dermatology and Venereology (AEDV). *Actas Dermosifiliogr.* 2021;112(2):142-152. doi:10.1016/j.ad.2020.07.003

30. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Melanoma: Cutaneous version 2.2024 - April 3, 2024. NCCN. Accessed July 3, 2024. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1492>
31. Melanoma Institute Australia. Melanoma Clinical Guidelines. Melanoma Clinical Guidelines. Accessed July 15, 2024. <https://www.cancer.org.au/clinical-guidelines/skin-cancer/melanoma>
32. Tejera-Vaquerizo A, Fernández-Figueras MT, Santos-Briz A, et al. Protocolo de diagnóstico histológico para muestras de pacientes con melanoma cutáneo. Documento de consenso de la SEAP y la AEDV para el Registro Nacional de Melanoma. *Actas Dermosifiliogr.* 2021;112(1):32-43. doi:10.1016/j.ad.2020.09.002
33. Márquez-Rodas I, Muñoz Couselo E, Rodríguez Moreno JF, et al. SEOM-GEM clinical guidelines for cutaneous melanoma (2023). *Clin Transl Oncol.* Published online May 15, 2024. doi:10.1007/s12094-024-03497-2
34. Orme SE, Moncrieff MD. A Review of Contemporary Guidelines and Evidence for Wide Local Excision in Primary Cutaneous Melanoma Management. *Cancers.* 2024;16(5):895. doi:10.3390/cancers16050895
35. The MelMarT-II Trial — Nuffield Department of Surgical Sciences. Accessed July 15, 2024. <https://www.nds.ox.ac.uk/research/surgical-intervention-trials-unit/the-melmart-ii-trial>
36. Dugan MM, Perez MC, Karapetyan L, Zager JS. Management of acral lentiginous melanoma: current updates and future directions. *Front Oncol.* 2024;14:1323933. doi:10.3389/fonc.2024.1323933
37. Vaienti S, Calzari P, Nazzaro G. Topical Treatment of Melanoma In Situ, Lentigo Maligna, and Lentigo Maligna Melanoma with Imiquimod Cream: A Systematic Review of the Literature. *Dermatol Ther.* 2023;13(10):2187-2215. doi:10.1007/s13555-023-00993-1
38. Amin MB, Greene FL, Edge SB. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):93-99. doi:10.3322/caac.21388
39. Keung EZ, Gershenwald JE. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018;18(8):775-784. doi:10.1080/14737140.2018.1489246
40. Lens MB, Dawes M, Goodacre T, Newton-Bishop JA. Elective lymph node dissection in patients with melanoma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg Chic Ill 1960.* 2002;137(4):458-461. doi:10.1001/archsurg.137.4.458
41. Clinical N, Guidelines P, Guidelines N. Melanoma : Cutaneous. Published online 2024.
42. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med.* 2006;355(13):1307-1317. doi:10.1056/NEJMoa060992
43. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med.* 2014;370(7):599-609. doi:10.1056/NEJMoa1310460
44. Boada A, Tejera-Vaquerizo A, Ribero S, et al. Sentinel lymph node biopsy versus observation in thick melanoma: A multicenter propensity score matching study. *Int J Cancer.* 2018;142(3):641-648. doi:10.1002/ijc.31078

- 45.** Tejera-Vaquerizo A, Ribero S, Puig S, et al. Survival analysis and sentinel lymph node status in thin cutaneous melanoma: A multicenter observational study. *Cancer Med.* 2019;8(9):4235-4244. doi:10.1002/cam4.2358
- 46.** Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med.* 2017;376(23):2211-2222. doi:10.1056/NEJMoa1613210
- 47.** 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;17(6):757-767. doi:10.1016/S1470-2045(16)00141-8
- 48.** Leiter U, Stadler R, Mauch C, et al. Final Analysis of DeCOG-SLT Trial: No Survival Benefit for Complete Lymph Node Dissection in Patients With Melanoma With Positive Sentinel Node. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2019;37(32):3000-3008. doi:10.1200/JCO.18.02306
- 49.** Moreno-Ramírez D, Boada A, Ferrández L, et al. Lymph Node Dissection in Patients With Melanoma and Sentinel Lymph Node Metastasis: An Updated, Evidence-Based Decision Algorithm. *Actas Dermosifiliogr.* 2018;109(5):390-398. doi:10.1016/j.ad.2018.02.008
- 50.** Eggermont AMM, Blank CU, Mandalà M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(5):643-654. doi:10.1016/S1470-2045(21)00065-6
- 51.** Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma - PubMed. Accessed July 16, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28891408/>
- 52.** Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377(19):1824-1835. doi:10.1056/NEJMoa1709030
- 53.** Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1845-1855. doi:10.1056/NEJMoa1611299
- 54.** Farrow NE, Raman V, Williams TP, Nguyen KY, Tyler DS, Beasley GM. Adjuvant Therapy is Effective for Melanoma Patients with a Positive Sentinel Lymph Node Biopsy Who Forego Completion Lymphadenectomy. *Ann Surg Oncol.* 2020;27(13):5121-5125. doi:10.1245/s10434-020-08478-7
- 55.** Torphy RJ, Friedman C, Ho F, et al. Adjuvant Therapy for Stage III Melanoma Without Immediate Completion Lymph Node Dissection. *Ann Surg Oncol.* 2022;29(2):806-815. doi:10.1245/s10434-021-10775-8
- 56.** Wright FC, Kellett S, Hong NJL, et al. Locoregional management of in-transit metastasis in melanoma: an Ontario Health (Cancer Care Ontario) clinical practice guideline. *Curr Oncol Tor Ont.* 2020;27(3):e318-e325. doi:10.3747/co.27.6523
- 57.** Farshad A, Burg G, Panizzon R, Dummer R. 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;146(6):1042-1046. doi:10.1046/j.1365-2133.2002.04750.x
- 58.** Agrawal S, Kane JM, Guadagnolo BA, Kraybill WG, Ballo MT. The benefits of adjuvant radiation therapy after therapeutic lymphadenectomy for clinically advanced, high-risk, lymph node-metastatic melanoma. *Cancer.* 2009;115(24):5836-5844. doi:10.1002/cncr.24627

- 59.** Ballo MT, Ross MI, Cormier JN, et al. Combined-modality therapy for patients with regional nodal metastases from melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64(1):106-113. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.06.030
- 60.** Ballo MT, Zagars GK, Gershenwald JE, et al. A critical assessment of adjuvant radiotherapy for inguinal lymph node metastases from melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2004;11(12):1079-1084. doi:10.1245/ASO.2004.12.039
- 61.** Bibault JE, Dewas S, Mirabel X, et al. Adjuvant radiation therapy in metastatic lymph nodes from melanoma. *Radiat Oncol Lond Engl.* 2011;6:12. doi:10.1186/1748-717X-6-12
- 62.** Conill C, Valduvieco I, Domingo-Domènech J, Arguis P, Vidal-Sicart S, Vilalta A. Loco-regional control after postoperative radiotherapy for patients with regional nodal metastases from melanoma. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex.* 2009;11(10):688-693. doi:10.1007/s12094-009-0425-8
- 63.** Strojan P, Jancar B, Cemazar M, Perme MP, Hocevar M. Melanoma metastases to the neck nodes: role of adjuvant irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77(4):1039-1045. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.06.071
- 64.** Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J, et al. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(6):589-597. doi:10.1016/S1470-2045(12)70138-9
- 65.** 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;16(9):1049-1060. doi:10.1016/S1470-2045(15)00187-4
- 66.** Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2019;30(4):582-588. doi:10.1093/annonc/mdz011
- 67.** 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(16):1535-1546. doi:10.1056/NEJMoa1910836
- 68.** Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med.* 2019;381(7):626-636. doi:10.1056/NEJMoa1904059
- 69.** Ascierto PA, Dréno B, Larkin J, et al. 5-Year Outcomes with Cobimetinib plus Vemurafenib in BRAFV600 Mutation-Positive Advanced Melanoma: Extended Follow-up of the coBRIM Study. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2021;27(19):5225-5235. doi:10.1158/1078-0432.CCR-21-0809
- 70.** Dummer R, Flaherty KT, Robert C, et al. COLUMBUS 5-Year Update: A Randomized, Open-Label, Phase III Trial of Encorafenib Plus Binimatinib Versus Vemurafenib or Encorafenib in Patients With BRAF V600-Mutant Melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2022;40(36):4178-4188. doi:10.1200/JCO.21.02659
- 71.** 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;67(6):472-492. doi:10.3322/caac.21409

72. Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(7):493-501. doi:10.1093/jnci/djq009
73. Dummer R, Hauschild A, Santinami M, et al. Five-Year Analysis of Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. *N Engl J Med.* 2020;383(12):1139-1148. doi:10.1056/NEJMoa2005493
74. Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 2022;399(10336):1718-1729. doi:10.1016/S0140-6736(22)00562-1
75. Luke JJ, Ascierto PA, Khattak MA, et al. Pembrolizumab Versus Placebo as Adjuvant Therapy in Resected Stage IIB or IIC Melanoma: Final Analysis of Distant Metastasis-Free Survival in the Phase III KEYNOTE-716 Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2024;42(14):1619-1624. doi:10.1200/JCO.23.02355
76. Eggermont AMM, Kicinski M, Blank CU, et al. Five-Year Analysis of Adjuvant Pembrolizumab or Placebo in Stage III Melanoma. *NEJM Evid.* 2022;1(11):EVIDoa2200214. doi:10.1056/EVIDoa2200214
77. Acord-cft-siscat-nivolumab-pembrolizumab-adjuvancia-melanoma.pdf. Accessed March 20, 2025.
https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/nivolumab-adjuvancia-melanoma/acord-cft-siscat-nivolumab-pembrolizumab-adjuvancia-melanoma.pdf
78. Ascierto PA, Vecchio MD, Merelli B, et al. 1089P Adjuvant nivolumab (NIVO) vs ipilimumab (IPI) in resected stage III/IV melanoma: 7-y results from CheckMate 238. *Ann Oncol.* 2023;34:S656. doi:10.1016/j.annonc.2023.09.2223
79. Hauschild A, Dummer R, Santinami M, et al. Long-term follow up for adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma: Final results of the COMBI-AD study. *J Clin Oncol.* 2024;42(16_suppl):9500-9500. doi:10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.9500
80. Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377(19):1813-1823. doi:10.1056/NEJMoa1708539
81. Liu J, Blake SJ, Yong MCR, et al. Improved Efficacy of Neoadjuvant Compared to Adjuvant Immunotherapy to Eradicate Metastatic Disease. *Cancer Discov.* 2016;6(12):1382-1399. doi:10.1158/2159-8290.CD-16-0577
82. Versluis JM, Long GV, Blank CU. Learning from clinical trials of neoadjuvant checkpoint blockade. *Nat Med.* 2020;26(4):475-484. doi:10.1038/s41591-020-0829-0
83. Topalian SL, Taube JM, Pardoll DM. Neoadjuvant checkpoint blockade for cancer immunotherapy. *Science.* 2020;367(6477):eaax0182. doi:10.1126/science.aax0182
84. Blank CU, Rozeman EA, Fanchi LF, et al. Neoadjuvant versus adjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma. *Nat Med.* 2018;24(11):1655-1661. doi:10.1038/s41591-018-0198-0
85. Menzies AM, Amaria RN, Rozeman EA, et al. Pathological response and survival with neoadjuvant therapy in melanoma: a pooled analysis from the International Neoadjuvant Melanoma Consortium (INMC). *Nat Med.* 2021;27(2):301-309. doi:10.1038/s41591-020-01188-3

86. Patel SP, Othus M, Chen Y, et al. Neoadjuvant-Adjuvant or Adjuvant-Only Pembrolizumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2023;388(9):813-823. doi:10.1056/NEJMoa2211437
87. Tetzlaff MT, Adhikari C, Lo S, et al. Histopathological features of complete pathological response predict recurrence-free survival following neoadjuvant targeted therapy for metastatic melanoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2020;31(11):1569-1579. doi:10.1016/j.annonc.2020.07.016
88. Amaria RN, Menzies AM, Burton EM, et al. Neoadjuvant systemic therapy in melanoma: recommendations of the International Neoadjuvant Melanoma Consortium. *Lancet Oncol.* 2019;20(7):e378-e389. doi:10.1016/S1470-2045(19)30332-8
89. Huang AC, Orlowski RJ, Xu X, et al. A single dose of neoadjuvant PD-1 blockade predicts clinical outcomes in resectable melanoma. *Nat Med.* 2019;25(3):454-461. doi:10.1038/s41591-019-0357-y
90. Amaria RN, Reddy SM, Tawbi HA, et al. Neoadjuvant immune checkpoint blockade in high-risk resectable melanoma. *Nat Med.* 2018;24(11):1649-1654. doi:10.1038/s41591-018-0197-1
91. Versluis JM, Menzies AM, Sikorska K, et al. Survival update of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma in the OpACIN and OpACIN-neo trials. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2023;34(4):420-430. doi:10.1016/j.annonc.2023.01.004
92. Rozeman EA, Menzies AM, van Akkooi ACJ, et al. Identification of the optimal combination dosing schedule of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma (OpACIN-neo): a multicentre, phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(7):948-960. doi:10.1016/S1470-2045(19)30151-2
93. Rozeman EA, Hoefsmit EP, Reijers ILM, et al. Survival and biomarker analyses from the OpACIN-neo and OpACIN neoadjuvant immunotherapy trials in stage III melanoma. *Nat Med.* 2021;27(2):256-263. doi:10.1038/s41591-020-01211-7
94. Reijers ILM, Menzies AM, van Akkooi ACJ, et al. Personalized response-directed surgery and adjuvant therapy after neoadjuvant ipilimumab and nivolumab in high-risk stage III melanoma: the PRADO trial. *Nat Med.* 2022;28(6):1178-1188. doi:10.1038/s41591-022-01851-x
95. Amaria RN, Postow M, Burton EM, et al. Neoadjuvant relatlimab and nivolumab in resectable melanoma. *Nature.* 2022;611(7934):155-160. doi:10.1038/s41586-022-05368-8
96. Blank CU, Lucas MW, Scolyer RA, et al. Neoadjuvant Nivolumab and Ipilimumab in Resectable Stage III Melanoma. *N Engl J Med.* Published online June 2, 2024. doi:10.1056/NEJMoa2402604
97. Hauschild A, Hassel J, Ziemer M, et al. Phase 3 study (PIVOTAL) of neoadjuvant intralesional daromun vs. immediate surgery in fully resectable melanoma with regional skin and/or nodal metastases. *J Clin Oncol.* 2024;42:LBA9501-LBA9501. doi:10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA9501
98. Amaria RN, Prieto PA, Tetzlaff MT, et al. Neoadjuvant plus adjuvant dabrafenib and trametinib versus standard of care in patients with high-risk, surgically resectable melanoma: a single-centre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(2):181-193. doi:10.1016/S1470-2045(18)30015-9
99. Long GV, Saw RPM, Lo S, et al. Neoadjuvant dabrafenib combined with trametinib for resectable, stage IIIB-C, BRAFV600 mutation-positive melanoma (NeoCombi): a single-arm, open-label, single-centre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(7):961-971. doi:10.1016/S1470-2045(19)30331-6

- 100.** Blankenstein SA, Rohaan MW, Klop WMC, et al. Neoadjuvant Cytoreductive Treatment With BRAF/MEK Inhibition of Prior Unresectable Regionally Advanced Melanoma to Allow Complete Surgical Resection, REDUCTOR: A Prospective, Single-arm, Open-label Phase II Trial. *Ann Surg.* 2021;274(2):383-389. doi:10.1097/SLA.0000000000004893
- 101.** Robert C, Long G V., Brady B, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N Engl J Med.* 2015;372(4):320-330. doi:10.1056/NEJMoa1412082
- 102.** Wolchok JD, Chiarion-Silni V, Gonzalez R, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377(14):1345-1356. doi:10.1056/NEJMoa1709684
- 103.** Dictamen de la Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria sobre l'ús de nivolumab en monoteràpia per al tractament de pacients adults amb melanoma avançat (irresecable o metastàtic). CAHM CFT Siscat. Accessed March 20, 2025. https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/nivolumab2/Dictamen-PHMHDA-nivolumab-melanoma.pdf
- 104.** Dictamen de la Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria sobre l'ús de pembrolizumab en monoteràpia per al tractament de pacients adults amb melanoma avançat (irresecable o metastàtic). CAHM CFT Siscat. Accessed March 20, 2025. https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/pembrolizumab/Dictamen-PHMHDA-pembrolizumab-melanoma.pdf
- 105.** Dictamen de la Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatoria sobre l'ús d'ipilimumab en monoteràpia per al tractament de pacients amb melanoma avançat (irresecable o metastàtic) prèviament no tractats. CAHM CFT Siscat. Accessed March 20, 2025. https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/ipilimumab1L/Dictamen-PHMHDA-ipilimumab-melanoma-1a-linia.pdf
- 106.** Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2015;372(26):2521-2532. doi:10.1056/NEJMoa1503093
- 107.** Wolchok JD, Chiarion-Silni V, Gonzalez R, et al. Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2022;40(2):127-137. doi:10.1200/JCO.21.02229
- 108.** Hodi FS, Chiarion -Silni V, Lewis KD, et al. Long-term survival in advanced melanoma for patients treated with nivolumab plus ipilimumab in CheckMate 067. *J Clin Oncol.* 2022;40(16_suppl):9522-9522. doi:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9522
- 109.** Larkin J, Minor D, D'Angelo S, et al. Overall Survival in Patients With Advanced Melanoma Who Received Nivolumab Versus Investigator's Choice Chemotherapy in CheckMate 037: A Randomized, Controlled, Open-Label Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(4):383-390. doi:10.1200/JCO.2016.71.8023
- 110.** Long G V., 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;2045(18):1-10. doi:10.1016/S1470-2045(18)30139-6

- 111.** Long G, Mar V, Lo S, et al. Five-year overall survival from the anti-PD1 brain collaboration (ABC Study): Randomized phase 2 study of nivolumab (nivo) or nivo+ipilimumab (ipi) in patients (pts) with melanoma brain metastases (mets). *J Clin Oncol.* 2021;39:9508-9508. doi:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9508
- 112.** Lebbé C, Meyer N, Mortier L, et al. Evaluation of Two Dosing Regimens for Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma: Results From the Phase IIIb/IV CheckMate 511 Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2019;37(11):867-875. doi:10.1200/JCO.18.01998
- 113.** Criteris clínics en relació amb l'ús de nivolumab en combinació amb ipilimumab per al tractament de pacients adults amb melanoma avançat (irresecable o metastàtic) en l'àmbit del CatSalut. Accessed March 20, 2025. https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/nivolumab-ipilimumab-melanoma/criteris-clinics-nivolumab-ipilimumab-melanoma.pdf
- 114.** Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2022;386(1):24-34. doi:10.1056/NEJMoa2109970
- 115.** Long GV, Stephen Hodi F, Lipson EJ, et al. Overall Survival and Response with Nivolumab and Relatlimab in Advanced Melanoma. *NEJM Evid.* 2023;2(4):EVIDoa2200239. doi:10.1056/EVIDoa2200239
- 116.** Robert C, Long GV, Brady B, et al. Five-Year Outcomes With Nivolumab in Patients With Wild-Type BRAF Advanced Melanoma. *J Clin Oncol.* 2020;38(33):3937-3946. doi:10.1200/JCO.20.00995
- 117.** Long GV, Carlino MS, McNeil C, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: 10-year follow-up of the phase III KEYNOTE-006 study. *Ann Oncol.* 2024;35(12):1191-1199. doi:10.1016/j.annonc.2024.08.2330
- 118.** Weide B, Martens A, Hassel JC, et al. Baseline Biomarkers for Outcome of Melanoma Patients Treated with Pembrolizumab. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2016;22(22):5487-5496. doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-0127
- 119.** 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;18(5):611-622. doi:10.1016/S1470-2045(17)30231-0
- 120.** Zimmer L, Apuri S, Eroglu Z, et al. Ipilimumab alone or in combination with nivolumab after progression on anti-PD-1 therapy in advanced melanoma. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2017;75:47-55. doi:10.1016/j.ejca.2017.01.009
- 121.** VanderWalde A, Bellasea SL, Kendra KL, et al. Ipilimumab with or without nivolumab in PD-1 or PD-L1 blockade refractory metastatic melanoma: a randomized phase 2 trial. *Nat Med.* 2023;29(9):2278-2285. doi:10.1038/s41591-023-02498-y
- 122.** Ipilimumab alone or ipilimumab plus anti-PD-1 therapy in patients with metastatic melanoma resistant to anti-PD-(L)1 monotherapy: a multicentre, retrospective, cohort study - PubMed. Accessed July 21, 2025. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33989557/>
- 123.** Dictamen de la Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatoria sobre l'ús d'ipilimumab per al tractament del melanoma avançat prèviament tractat. CAHM CFT Siscat. Accessed March 20, 2025. https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/phf-mhda/arxius_dictamens/dictamen_ipilimumab.pdf

- 124.** Samaik AA, Hamid O, Khushalani NI, et al. Lifileucel, a Tumor-Infiltrating Lymphocyte Therapy, in Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2021;39(24):2656-2666. doi:10.1200/JCO.21.00612
- 125.** Rohaan MW, Borch TH, van den Berg JH, et al. Tumor-Infiltrating Lymphocyte Therapy or Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2022;387(23):2113-2125. doi:10.1056/NEJMoa2210233
- 126.** Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2018;29(9):1895-1902. doi:10.1093/annonc/mdy263
- 127.** Dummer R, Schadendorf D, Ascierto PA, et al. Binimatinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(4):435-445. doi:10.1016/S1470-2045(17)30180-8
- 128.** Dictamen de la Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulàtoria sobre l'ús de vemurafenib per al tractament de pacients amb melanoma metastàtic amb mutació BRAFV600. CAHM CFT Siscat. Accessed March 20, 2025. https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/vemurafenib/Dictamen-PHMHDA-vemurafenib_modificat.pdf
- 129.** Informe tècnic del consell assessor de la Medicació Hospitalària de dispensació ambulàtoria (CAMHDA). Accessed March 20, 2025. https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/dabrafenib/informe_dabrafenib.pdf
- 130.** Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Encorafenib plus binimatinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(5):603-615. doi:10.1016/S1470-2045(18)30142-6
- 131.** Acord-CFT-SISCAT-encorafenib-binimatinib-melanoma-av.pdf. Accessed March 20, 2025. https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/encorafenib-binimatinib-melanoma-av/acord-CFT-SISCAT-encorafenib-binimatinib-melanoma-av.pdf
- 132.** Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med.* 2014;371(20):1877-1888. doi:10.1056/NEJMoa1406037
- 133.** 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 randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2015;386(9992):444-451. doi:10.1016/S0140-6736(15)60898-4
- 134.** Schadendorf D, Amonkar MM, Stroyakovskiy D, et al. Health-related quality of life impact in a randomised phase III study of the combination of dabrafenib and trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with BRAF V600 metastatic melanoma. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2015;51(7):833-840. doi:10.1016/j.ejca.2015.03.004
- 135.** Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2017;28(7):1631-1639. doi:10.1093/annonc/mdx176

- 136.** Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med.* 2015;372(1):30-39. doi:10.1056/NEJMoa1412690
- 137.** Dictamen de la Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria sobre l'ús de trametinib en combinació amb dabrafenib per al tractament de pacients adults amb melanoma no reseccable o metastàtic amb mutació BRAF V600.CAHM CFT Siscat. Accessed March 20, 2025. https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/trametinib/Dictamen-PHMHDA-trametinib-dabrafenib-melanoma.pdf
- 138.** Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2014;371(20):1867-1876. doi:10.1056/NEJMoa1408868
- 139.** Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(9):1248-1260. doi:10.1016/S1470-2045(16)30122-X
- 140.** Dictamen de la Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria sobre l'ús de cobimetinib en combinació amb vemurafenib per al tractament de pacients adults amb melanoma no reseccable o metastàtic amb mutació BRAF V600. CAHM CFT Siscat. Accessed March 20, 2025. https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/cobimetinib/Dictamen-PHMHDA-cobimetinib-vemurafenib-melanoma.pdf
- 141.** 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;16(8):908-918. doi:10.1016/S1470-2045(15)00083-2
- 142.** 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;16(4):375-384. doi:10.1016/S1470-2045(15)70076-8
- 143.** Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015;373(1):23-34. doi:10.1056/NEJMoa1504030
- 144.** Atkins MB, Lee SJ, Chmielowski B, et al. Combination Dabrafenib and Trametinib Versus Combination Nivolumab and Ipilimumab for Patients With Advanced BRAF-Mutant Melanoma: The DREAMseq Trial-ECOG-ACRIN EA6134. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2023;41(2):186-197. doi:10.1200/JCO.22.01763
- 145.** Ascierto PA, Mandalà M, Ferrucci PF, et al. Sequencing of Ipilimumab Plus Nivolumab and Encorafenib Plus Binimatinib for Untreated BRAF-Mutated Metastatic Melanoma (SECOMBIT): A Randomized, Three-Arm, Open-Label Phase II Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2023;41(2):212-221. doi:10.1200/JCO.21.02961
- 146.** Michielin O, Van Akkooi ACJ, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30(12):1884-1901. doi:10.1093/annonc/mdz411
- 147.** Márquez-Rodas I, Muñoz Couselo E, Rodríguez Moreno JF, et al. SEOM-GEM clinical guidelines for cutaneous melanoma (2023). *Clin Transl Oncol.* 2024;(2023). doi:10.1007/s12094-024-03497-2

- 148.** Faries MB, Mozzillo N, Kashani-Sabet M, et al. Long-Term Survival after Complete Surgical Resection and Adjuvant Immunotherapy for Distant Melanoma Metastases. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(13):3991-4000. doi:10.1245/s10434-017-6072-3
- 149.** Sosman JA, Moon J, Tuthill RJ, et al. A phase 2 trial of complete resection for stage IV melanoma: Results of Southwest Oncology Group Clinical Trial S9430. *Cancer.* 2011;117(20):4740-4706. doi:10.1002/cncr.26111
- 150.** Zimmer L, Livingstone E, Hassel JC, et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab monotherapy versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet.* 2020;395(10236):1558-1568. doi:10.1016/S0140-6736(20)30417-7
- 151.** Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med.* Published online 2017;NEJMoa1709030. doi:10.1056/NEJMoa1709030
- 152.** Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol.* 2020;21(1):e18-e28. doi:10.1016/S1470-2045(19)30718-1
- 153.** Palma DA, Olson R, Harrow S. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(25):2830-2838. doi:10.1200/JCO.20.00818
- 154.** Franceschini D, Franzese C, De Rose F, et al. Role of extra cranial stereotactic body radiation therapy in the management of Stage IV melanoma. *Br J Radiol.* 2017;90(1077):20170257. doi:10.1259/bjr.20170257
- 155.** Klemen ND, Wang M, Feingold PL, et al. Patterns of failure after immunotherapy with checkpoint inhibitors predict durable progression-free survival after local therapy for metastatic melanoma. *J Immunother Cancer.* 2019;7(1):196. doi:10.1186/s40425-019-0672-3
- 156.** Trentesaux V, Maiezza S, Bogart E, et al. Stereotactic body radiotherapy as a viable treatment on extracranial oligometastases in melanoma patients: a retrospective multicentric study. *Front Oncol.* 2024;14. doi:10.3389/fonc.2024.1322515
- 157.** Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C, Welch WC. Radiosurgery for spinal metastases: clinical experience in 500 cases from a single institution. *Spine.* 2007;32(2):193-199. doi:10.1097/01.brs.0000251863.76595.a2
- 158.** Ugurel S, Thirumaran RK, Bloethner S, et al. B-RAF and N-RAS Mutations Are Preserved during Short Time In Vitro Propagation and Differentially Impact Prognosis. *PLOS ONE.* 2007;2(2):e236. doi:10.1371/journal.pone.0000236
- 159.** Kroeze SGC, Fritz C, Hoyer M, et al. Toxicity of concurrent stereotactic radiotherapy and targeted therapy or immunotherapy: A systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2017;53:25-37. doi:10.1016/j.ctrv.2016.11.013
- 160.** Anker CJ, Grossmann KF, Atkins MB, Suneja G, Tarhini AA, Kirkwood JM. 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;95(2):632-646. doi:10.1016/j.ijrobp.2016.01.038

- 161.** Sharabi AB, Nirschl CJ, Kochel CM, et al. Stereotactic Radiation Therapy Augments Antigen-Specific PD-1-Mediated Antitumor Immune Responses via Cross-Presentation of Tumor Antigen. *Cancer Immunol Res.* 2015;3(4):345-355. doi:10.1158/2326-6066.CIR-14-0196
- 162.** Chandra RA, Wilhite TJ, Balboni TA, et al. A systematic evaluation of abscopal responses following radiotherapy in patients with metastatic melanoma treated with ipilimumab. *Oncoimmunology.* 2015;4(11):e1046028. doi:10.1080/2162402X.2015.1046028
- 163.** 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;96(3):578-588. doi:10.1016/j.ijrobp.2016.07.005
- 164.** Sundahl N, Seremet T, Van Dorpe J, et al. Phase 2 Trial of Nivolumab Combined With Stereotactic Body Radiation Therapy in Patients With Metastatic or Locally Advanced Inoperable Melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;104(4):828-835. doi:10.1016/j.ijrobp.2019.03.041
- 165.** Spaas M, Sundahl N, Kruse V, et al. Checkpoint Inhibitors in Combination With Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Advanced Solid Tumors: The CHEERS Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2023;9(9):1205-1213. doi:10.1001/jamaoncol.2023.2132
- 166.** Robert C, Long G V., Brady B, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N Engl J Med.* 2015;372(4):320-330. doi:10.1056/NEJMoa1412082
- 167.** Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015;373(1):23-34. doi:10.1056/NEJMoa1504030
- 168.** Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, et al. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF - Mutated Melanoma. *N Engl J Med.* 2014;371(20):1867-1876. doi:10.1056/NEJMoa1408868
- 169.** Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. *N Engl J Med.* 2015;372(1):30-39. doi:10.1056/nejmoa1412690
- 170.** Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimatinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(10):1315-1327. doi:10.1016/S1470-2045(18)30497-2
- 171.** 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;20(3):429-432. doi:10.1016/0360-3016(91)90053-7
- 172.** Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Altendorf-Hofmann A, et al. Palliative radiotherapy for recurrent and metastatic malignant melanoma: prognostic factors for tumor response and long-term outcome: a 20-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;44(3):607-618. doi:10.1016/s0360-3016(99)00066-8
- 173.** Shimizu MR, van de Langerjt ON, Torres D, de Groot T, Groot OQ. Incidence, Risk Factors, and Survival of Bone Metastases and Skeletal-Related Events in Melanoma Patients: A Systematic Review and Quality Assessment of 29 Studies. *J Bone Oncol.* 2024;46:100603. doi:10.1016/j.jbo.2024.100603
- 174.** Chow R, Hoskin P, Hollenberg D. Efficacy of single fraction conventional radiation therapy for painful uncomplicated bone metastases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med.* 2017;6(2):125-142-142.

- 175.** Katz HR. The results of different fractionation schemes in the palliative irradiation of metastatic melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1981;7(7):907-911. doi:10.1016/0360-3016(81)90007-9
- 176.** Andtbacka RHI, Kaufman HL, Co F. Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol.* 2015;Volume 33(September 2015):2780-2788.
- 177.** Radny P, Caroli UM, Bauer J, et al. Phase II trial of intralesional therapy with interleukin-2 in soft-tissue melanoma metastases. *Br J Cancer.* 2003;89:1620-1626. doi:10.1038/sj.bjc.6601320
- 178.** Weide B, Derhovanessian E, Pflugfelder A, et al. High response rate after intratumoral treatment with interleukin-2: Results from a phase 2 study in 51 patients with metastasized melanoma. *Cancer.* 2010;116(17):4139-4146. doi:10.1002/CNCR.25156
- 179.** Green DS, Bodman-Smith MD, Dagleish AG, Fischer MD. Phase I/II study of topical imiquimod and intralesional interleukin-2 in the treatment of accessible metastases in malignant melanoma. *Br J Dermatol.* 2007;156(2):337-345. doi:10.1111/J.1365-2133.2006.07664.X
- 180.** Florin V, Desmedt E, Vercambre-Darras S, Mortier L. Topical treatment of cutaneous metastases of malignant melanoma using combined imiquimod and 5-fluorouracil. *Invest New Drugs.* 2012;30(4):1641-1645. doi:10.1007/S10637-011-9717-2/METRICS
- 181.** Arbiser JL, Bips M, Seidler A, Bonner MY, Kovach C. A Novel Method for Palliation of Cutaneous Melanoma Metastases. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(2):e81. doi:10.1016/J.JAAD.2011.10.028
- 182.** Cagney D. Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: a population-based study. *Neuro Oncol.* 2017;19(11):1511-1521.
- 183.** Nowacka A, Fajkiel-Madajczyk A, Ohla J, et al. Current Treatment of Melanoma Brain Metastases. *Cancers.* 2023;15(16):1-13. doi:10.3390/cancers15164088
- 184.** Davies MA, Robert C, Long G V., et al. COMBI-MB: A phase II study of combination dabrafenib (D) and trametinib (T) in patients (pts) with BRAF V600-mutant (mut) melanoma brain metastases (MBM). *J Clin Oncol.* 2017;35(15_suppl):9506-9506. doi:10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.9506
- 185.** Márquez-Rodas I, Álvarez A, Arance A, et al. Encorafenib and binimetinib followed by radiotherapy for patients with BRAFV600-mutant melanoma and brain metastases (E-BRAIN/GEM1802 phase II study). *Neuro-Oncol.* 2024;26(11):2074-2083. doi:10.1093/neuonc/noae116
- 186.** Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: An open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(5):459-465. doi:10.1016/S1470-2045(12)70090-6
- 187.** Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A, et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):976-983. doi:10.1016/S1470-2045(16)30053-5
- 188.** Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med.* 2018;379(8):722-730. doi:10.1056/NEJMoa1805453

- 189.** Tawbi HA, Forsyth PA, Hodi FS, et al. Long-term outcomes of patients with active melanoma brain metastases treated with combination nivolumab plus ipilimumab (CheckMate 204): final results of an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2021;22(12):1692-1704. doi:10.1016/S1470-2045(21)00545-3
- 190.** Long G V., Atkinson V, Lo S, et al. Five-year overall survival from the anti-PD1 brain collaboration (ABC Study): Randomized phase 2 study of nivolumab (nivo) or nivo+ipilimumab (ipi) in patients (pts) with melanoma brain metastases (mets). https://doi.org/10.1200/JCO20213915_suppl 2021;39(15_suppl):9508-9508. doi:10.1200/JCO.2021.39.15_SUPPL.9508
- 191.** Diaz MJ, Mark I, Rodriguez D, et al. Melanoma Brain Metastases: A Systematic Review of Opportunities for Earlier Detection, Diagnosis, and Treatment. *Life Basel Switz.* 2023;13(3):828. doi:10.3390/life13030828
- 192.** Le Rhun E, Guckenberger M, Smits M. EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumours. *Ann Oncol.* 2021;32(11):1332-1347. doi:10.1016/j.annonc.2021.07.016
- 193.** Hong AM, Waldstein C, Shivalingam B, et al. Management of melanoma brain metastases: Evidence-based clinical practice guidelines by Cancer Council Australia. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2021;142:10-17. doi:10.1016/j.ejca.2020.10.013
- 194.** Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Eng J Med.* 1990;322(8):494-500. doi:10.1056/NEJM199002223220802
- 195.** Kamp MA, Rapp M, Slotty PJ, et al. Incidence of local in-brain progression after supramarginal resection of cerebral metastases. *Acta Neurochir (Wien).* 2015;157(6):905-910; discussion 910-911. doi:10.1007/s00701-015-2405-9
- 196.** Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol.* 2011;29(2):134-141. doi:10.1200/JCO.2010.30.1655
- 197.** Patchell RA, Tibbs PA, Regine W. Postoperative Radiotherapy in the Treatment of Single Metastases to the Brain: A Randomized Trial. *JAMA.* 1998;280(17):1485-1489. doi:10.1001/jama.280.17.1485
- 198.** Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(8):1040-1048. doi:10.1016/S1470-2045(17)30414-X
- 199.** Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, Anderson SK. 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;18(8):1049-1060. doi:10.1016/S1470-2045(17)30441-2
- 200.** Hong AM, Fogarty GB, Dolven-Jacobsen K, et al. Adjuvant Whole-Brain Radiation Therapy Compared With Observation After Local Treatment of Melanoma Brain Metastases: A Multicenter, Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2019;37(33):3132-3141. doi:10.1200/JCO.19.01414
- 201.** Miller D, Zappala V, El Hindy N, et al. Intracerebral metastases of malignant melanoma and their recurrences--a clinical analysis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115(9):1721-1728. doi:10.1016/j.clineuro.2013.03.019

- 202.** Gondi V, Bauman G, Bradfield L, et al. Radiation Therapy for Brain Metastases: An ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol.* Published online May 6, 2022:S1879-8500(22)00054-6. doi:10.1016/j.prro.2022.02.003
- 203.** Schiff D, Messersmith H, Brastianos PK, et al. Radiation Therapy for Brain Metastases: ASCO Guideline Endorsement of ASTRO Guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2022;40(20):2271-2276. doi:10.1200/JCO.22.00333
- 204.** Bernard ME, Wegner RE, Reineman K, et al. Linear accelerator based stereotactic radiosurgery for melanoma brain metastases. *J Cancer Res Ther.* 2012;8(2):215-221. doi:10.4103/0973-1482.98973
- 205.** Christ SM, Mahadevan A, Floyd SR, et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastases from malignant melanoma. *Surg Neurol Int.* 2015;6(Suppl 12):S355-365. doi:10.4103/2152-7806.163315
- 206.** Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;295(21):2483-2491. doi:10.1001/jama.295.21.2483
- 207.** Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, et al. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;316(4):401-409. doi:10.1001/jama.2016.9839
- 208.** Shaw E, Scott C, Souhami L. 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;47(2):291-298. doi:10.1016/s0360-3016(99)0507-6
- 209.** Lehrer EJ, Peterson JL, Zaorsky NG. Single versus Multifraction Stereotactic Radiosurgery for Large Brain Metastases: An International Meta-analysis of 24 Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;103(3):618-630. doi:10.1016/j.ijrobp.2018.10.038
- 210.** DiLuna ML, King JT, Knisely JPS, Chiang VL. Prognostic factors for survival after stereotactic radiosurgery vary with the number of cerebral metastases. *Cancer.* 2007;109(1):135-145. doi:10.1002/cncr.22367
- 211.** Brown PD, Gondi V, Pugh S. Hippocampal Avoidance During Whole-Brain Radiotherapy Plus Memantine for Patients With Brain Metastases: Phase III Trial NRG Oncology CC001. *J Clin Oncol.* 2020;38(10):1019-1029. doi:10.1200/JCO.19.02767
- 212.** Brown PD, Pugh S, Laack NN, et al. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro-Oncol.* 2013;15(10):1429-1437. doi:10.1093/neuonc/not114
- 213.** Anton SC, Santamaria GM, Garcia AM, Redondo MGA. State of the art in melanoma brain metastatic treatment and evidence of combined high-dose radiotherapy and immunotherapy approach. *Adv Radiother Nucl Med.* 2024;2(2):3499. doi:10.36922/armm.3499
- 214.** Petrelli F, De Stefani A, Trevisan F, et al. Combination of radiotherapy and immunotherapy for brain metastases: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;144:102830. doi:10.1016/j.critrevonc.2019.102830
- 215.** He Q, Zhang C, Tang S, Li J, Ren Q. Intracranial radiotherapy with or without immune checkpoint inhibition for brain metastases: a systematic review and meta-analysis. *Transl Cancer Res.* 2020;9(10):5909-5924. doi:10.21037/tcr-20-902

- 216.** Najafi M, Jahanbakhshi A, Gomar M, et al. State of the Art in Combination Immuno/Radiotherapy for Brain Metastases: Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Oncol Tor Ont.* 2022;29(5):2995-3012. doi:10.3390/curroncol29050244
- 217.** Garg G, Finger PT, Kivelä TT, et al. Patients presenting with metastases: stage IV uveal melanoma, an international study. *Br J Ophthalmol.* 2022;106(4):510. doi:10.1136/bjophthalmol-2020-317949
- 218.** Saint-Ghislain M, Derrien AC, Geoffrois L, et al. MBD4 deficiency is predictive of response to immune checkpoint inhibitors in metastatic uveal melanoma patients. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* 2022;173:105-112. doi:10.1016/j.ejca.2022.06.033
- 219.** Mariani P, Piperno-Neumann S, Servois V, et al. Surgical management of liver metastases from uveal melanoma: 16 years' experience at the Institut Curie. *Eur J Surg Oncol Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* 2009;35(11):1192-1197. doi:10.1016/j.ejso.2009.02.016
- 220.** Mariani P, Almubarak MM, Kollen M, et al. Radiofrequency ablation and surgical resection of liver metastases from uveal melanoma. *Eur J Surg Oncol Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* 2016;42(5):706-712. doi:10.1016/j.ejso.2016.02.019
- 221.** Rowcroft A, Loveday BPT, Thomson BNJ, Banting S, Knowles B. Systematic review of liver directed therapy for uveal melanoma hepatic metastases. *HPB.* 2020;22(4):497-505. doi:10.1016/j.hpb.2019.11.002
- 222.** Schmittel A, Schmidt-Hieber M, Martus P, et al. A randomized phase II trial of gemcitabine plus treosulfan versus treosulfan alone in patients with metastatic uveal melanoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2006;17(12):1826-1829. doi:10.1093/annonc/mdl309
- 223.** Carvajal RD, Piperno-Neumann S, Kapiteijn E, et al. Selumetinib in Combination With Dacarbazine in Patients With Metastatic Uveal Melanoma: A Phase III, Multicenter, Randomized Trial (SUMIT). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2018;36(12):1232-1239. doi:10.1200/JCO.2017.74.1090
- 224.** Bedikian AY, Papadopoulos N, Plager C, Eton O, Ring S. Phase II evaluation of temozolomide in metastatic choroidal melanoma. *Melanoma Res.* 2003;13(3):303-306. doi:10.1097/00008390-200306000-00013
- 225.** O'Neill PA, Butt M, Eswar CV, Gillis P, Marshall E. A prospective single arm phase II study of dacarbazine and treosulfan as first-line therapy in metastatic uveal melanoma. *Melanoma Res.* 2006;16(3):245-248. doi:10.1097/01.cmr.0000205017.38859.07
- 226.** Zimmer L, Vaubel J, Mohr P, et al. Phase II DeCOG-study of ipilimumab in pretreated and treatment-naïve patients with metastatic uveal melanoma. *PloS One.* 2015;10(3):e0118564. doi:10.1371/journal.pone.0118564
- 227.** Rossi E, Pagliara MM, Orteschi D, et al. Pembrolizumab as first-line treatment for metastatic uveal melanoma. *Cancer Immunol Immunother CII.* 2019;68(7):1179-1185. doi:10.1007/s00262-019-02352-6
- 228.** Algazi AP, Tsai KK, Shoushtari AN, et al. Clinical outcomes in metastatic uveal melanoma treated with PD-1 and PD-L1 antibodies. *Cancer.* 2016;122(21):3344-3353. doi:10.1002/cncr.30258
- 229.** Karydis I, Chan PY, Wheater M, Arriola E, Szlosarek PW, Ottensmeier CH. Clinical activity and safety of Pembrolizumab in Ipilimumab pre-treated patients with uveal melanoma. *Oncoimmunology.* 2016;5(5):e1143997. doi:10.1080/2162402X.2016.1143997

- 230.** Piulats JM, Espinosa E, de la Cruz Merino L, et al. Nivolumab Plus Ipilimumab for Treatment-Naïve Metastatic Uveal Melanoma: An Open-Label, Multicenter, Phase II Trial by the Spanish Multidisciplinary Melanoma Group (GEM-1402). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2021;39(6):586-598. doi:10.1200/JCO.20.00550
- 231.** Pelster MS, Gruschkus SK, Bassett R, et al. Nivolumab and Ipilimumab in Metastatic Uveal Melanoma: Results From a Single-Arm Phase II Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2021;39(6):599-607. doi:10.1200/JCO.20.00605
- 232.** Hassel JC, Piperno-Neumann S, Rutkowski P, et al. Three-Year Overall Survival with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med.* 2023;389(24):2256-2266. doi:10.1056/NEJMoa2304753
- 233.** Middleton MR, McAlpine C, Woodcock VK, et al. Tebentafusp, A TCR/Anti-CD3 Bispecific Fusion Protein Targeting gp100, Potently Activated Antitumor Immune Responses in Patients with Metastatic Melanoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2020;26(22):5869-5878. doi:10.1158/1078-0432.CCR-20-1247
- 234.** Carvajal RD, Butler MO, Shoushtari AN, et al. Clinical and molecular response to tebentafusp in previously treated patients with metastatic uveal melanoma: a phase 2 trial. *Nat Med.* 2022;28(11):2364-2373. doi:10.1038/s41591-022-02015-7
- 235.** Luke JJ, Olson DJ, Allred JB, et al. Randomized Phase II Trial and Tumor Mutational Spectrum Analysis from Cabozantinib versus Chemotherapy in Metastatic Uveal Melanoma (Alliance A091201). *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2020;26(4):804-811. doi:10.1158/1078-0432.CCR-19-1223
- 236.** Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. *Arch Dermatol.* 1972;105(1):107-110.
- 237.** Van Keymeulen A, Mascre G, Youseff KK, et al. Epidermal progenitors give rise to Merkel cells during embryonic development and adult homeostasis. *J Cell Biol.* 2009;187(1):91-100. doi:10.1083/jcb.200907080
- 238.** Albores-Saavedra J, Batich K, Chable-Montero F, Sagy N, Schwartz AM, Henson DE. Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: a population based study. *J Cutan Pathol.* 2010;37(1):20-27. doi:10.1111/j.1600-0560.2009.01370.x
- 239.** Gauci ML, Aristei C, Becker JC, et al. Diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2022. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* 2022;171:203-231. doi:10.1016/j.ejca.2022.03.043
- 240.** Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science.* 2008;319(5866):1096-1100. doi:10.1126/science.1152586
- 241.** Becker JC, Stang A, DeCaprio JA, et al. Merkel cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primer.* 2017;3:17077. doi:10.1038/nrdp.2017.77
- 242.** Goh G, Walradt T, Markarov V, et al. Mutational landscape of MCPyV-positive and MCPyV-negative Merkel cell carcinomas with implications for immunotherapy. *Oncotarget.* 2016;7(3):3403-3415. doi:10.18632/oncotarget.6494
- 243.** Touzé A, Le Bidre E, Laude H, et al. High levels of antibodies against merkel cell polyomavirus identify a subset of patients with merkel cell carcinoma with better clinical outcome. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2011;29(12):1612-1619. doi:10.1200/JCO.2010.31.1704

- 244.** Allen PJ, Bowne WB, Jaques DP, Brennan MF, Busam K, Coit DG. Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2005;23(10):2300-2309. doi:10.1200/JCO.2005.02.329
- 245.** Bichakjian et al. *AJCC Cancer Staging Manual. Merkel Cell Carcinoma.* 8th Edition. Springer; 2017.
- 246.** Andea AA, Coit DG, Amin B, Busam KJ. Merkel cell carcinoma: histologic features and prognosis. *Cancer.* 2008;113(9):2549-2558. doi:10.1002/cncr.23874
- 247.** Paulson KG, Iyer JG, Simonson WT, et al. CD8+ lymphocyte intratumoral infiltration as a stage-independent predictor of Merkel cell carcinoma survival: a population-based study. *Am J Clin Pathol.* 2014;142(4):452-458. doi:10.1309/AJCPIKDZM39CRPNC
- 248.** Bhatia K, Goedert JJ, Modali R, Preiss L, Ayers LW. Merkel cell carcinoma subgroups by Merkel cell polyomavirus DNA relative abundance and oncogene expression. *Int J Cancer.* 2010;126(9):2240-2246. doi:10.1002/ijc.24676
- 249.** Schmults CD, Blitzblau R, Aasi SZ, et al. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Squamous Cell Skin Cancer Version 1.2024. Published online 2024.
- 250.** Tai, Patricia, Youn, Song, Nghiem, Paul, Silk, Ann. Staging, treatment, and surveillance of locoregional Merkel cell carcinoma. Accessed July 8, 2024. <https://medilib.ir/uptodate/show/7609>
- 251.** Andruska N, Fischer-Valuck BW, Mahapatra L, et al. Association Between Surgical Margins Larger Than 1 cm and Overall Survival in Patients With Merkel Cell Carcinoma. *JAMA Dermatol.* 2021;157(5):540-548. doi:10.1001/jamadermatol.2021.0247
- 252.** Yan L, Sun L, Guan Z, Wei S, Wang Y, Li P. Analysis of cutaneous Merkel cell carcinoma outcomes after different surgical interventions. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(6):1422-1434. doi:10.1016/j.jaad.2018.10.001
- 253.** Becker JC, Beer AJ, DeTemple VK, et al. S2k Guideline - Merkel cell carcinoma (MCC, neuroendocrine carcinoma of the skin) - Update 2022. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG.* 2023;21(3):305-320. doi:10.1111/ddg.14930
- 254.** Jaouen F, Kervarrec T, Caille A, et al. Narrow resection margins are not associated with mortality or recurrence in patients with Merkel cell carcinoma: A retrospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(4):921-929. doi:10.1016/j.jaad.2020.11.038
- 255.** Tarabadkar ES, Fu T, Lachance K, et al. Narrow excision margins are appropriate for Merkel cell carcinoma when combined with adjuvant radiation: Analysis of 188 cases of localized disease and proposed management algorithm. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(2):340-347. doi:10.1016/j.jaad.2020.07.079
- 256.** Cheraghlo S, Jairath NK, Carucci JA, Criscito MC. Treatment of Merkel Cell Carcinoma With Mohs Micrographic Surgery Is Associated With Shorter Delays to Surgery in the United States. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* 2024;50(2):193-196. doi:10.1097/DSS.0000000000003987
- 257.** Venna SS, Goff PH, Brownell I. Considerations Regarding Mohs Surgery for Early-Stage Merkel Cell Carcinoma. *JAMA Dermatol.* 2024;160(5):580-581. doi:10.1001/jamadermatol.2024.0173
- 258.** Sentinel lymph node biopsy for evaluation and treatment of patients with Merkel cell carcinoma: The Dana-Farber experience and meta-analysis of the literature - PubMed. Accessed July 8, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16785370/>

- 259.** Tarantola TI, Vallow LA, Halyard MY, et al. Prognostic factors in Merkel cell carcinoma: analysis of 240 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(3):425-432. doi:10.1016/j.jaad.2012.09.036
- 260.** Gunaratne DA, Howle JR, Veness MJ. Sentinel lymph node biopsy in Merkel cell carcinoma: a 15-year institutional experience and statistical analysis of 721 reported cases. *Br J Dermatol.* 2016;174(2):273-281. doi:10.1111/bjd.14240
- 261.** Sims JR, Grotz TE, Pockaj BA, et al. Sentinel lymph node biopsy in Merkel cell carcinoma: The Mayo Clinic experience of 150 patients. *Surg Oncol.* 2018;27(1):11-17. doi:10.1016/j.suronc.2017.10.005
- 262.** Stokes JB, Graw KS, Dengel LT, et al. Patients with Merkel cell carcinoma tumors < or = 1.0 cm in diameter are unlikely to harbor regional lymph node metastasis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2009;27(23):3772-3777. doi:10.1200/JCO.2008.20.8272
- 263.** Schmults CD C, Blitzblau R,, Aasi SZ. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Squamous Cell Skin Cancer Version 1.2024. Published online 2024.
- 264.** Leonard JH, Ramsay JR, Kearsley JH, Birrell GW. Radiation sensitivity of Merkel cell carcinoma cell lines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;32(5):1401-1407. doi:10.1016/0360-3016(94)00610-W
- 265.** Liang E, Brower JV, Rice SR, Buehler DG, Saha S, Kimple RJ. Merkel Cell Carcinoma Analysis of Outcomes: A 30-Year Experience. *PLoS One.* 2015;10(6):e0129476. doi:10.1371/journal.pone.0129476
- 266.** Wright GP, Holtzman MP. Surgical resection improves median overall survival with marginal improvement in long-term survival when compared with definitive radiotherapy in Merkel cell carcinoma: A propensity score matched analysis of the National Cancer Database. *Am J Surg.* 2018;215(3):384-387. doi:10.1016/j.amjsurg.2017.10.045
- 267.** Mortier L, Mirabel X, Fournier C, Piette F, Lartigau E. Radiotherapy alone for primary Merkel cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 2003;139(12):1587-1590. doi:10.1001/archderm.139.12.1587
- 268.** Veness M, Foote M, Gebski V, Poulsen M. The role of radiotherapy alone in patients with merkel cell carcinoma: reporting the Australian experience of 43 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;78(3):703-709. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.08.011
- 269.** Pape E, Rezvoy N, Penel N, et al. Radiotherapy alone for Merkel cell carcinoma: a comparative and retrospective study of 25 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(5):983-990. doi:10.1016/j.jaad.2010.07.043
- 270.** Merkel Cell Carcinoma: A Population Analysis on Survival - PubMed. Accessed July 8, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27697979/>
- 271.** Lewis KG, Weinstock MA, Weaver AL, Otley CC. Adjuvant local irradiation for Merkel cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 2006;142(6):693-700. doi:10.1001/archderm.142.6.693
- 272.** Eng TY, Boersma MG, Fuller CD, et al. A comprehensive review of the treatment of Merkel cell carcinoma. *Am J Clin Oncol.* 2007;30(6):624-636. doi:10.1097/COC.0b013e318142c882
- 273.** Henness S, Vereecken P. Management of Merkel tumours: an evidence-based review. *Curr Opin Oncol.* 2008;20(3):280-286. doi:10.1097/CCO.0b013e3282fe6ad8
- 274.** Ghadjar P, Kaanders JH, Poortmans P, et al. The essential role of radiotherapy in the treatment of Merkel cell carcinoma: a study from the Rare Cancer Network. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(4):e583-591. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.05.028

- 275.** Wong WG, Stahl K, Olecki EJ, Holguin RP, Pameijer C, Shen C. Survival Benefit of Guideline-Concordant Postoperative Radiation for Local Merkel Cell Carcinoma. *J Surg Res.* 2021;266:168-179. doi:10.1016/j.jss.2021.03.062
- 276.** Bhatia S, Storer BE, Iyer JG, et al. Adjuvant Radiation Therapy and Chemotherapy in Merkel Cell Carcinoma: Survival Analyses of 6908 Cases From the National Cancer Data Base. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(9):djw042. doi:10.1093/jnci/djw042
- 277.** Patel SA, Qureshi MM, Mak KS, et al. Impact of total radiotherapy dose on survival for head and neck Merkel cell carcinoma after resection. *Head Neck.* 2017;39(7):1371-1377. doi:10.1002/hed.24776
- 278.** Yusuf M, Gaskins J, Wall W, Tennant P, Bumpous J, Dunlap N. Optimal adjuvant radiotherapy dose for stage I, II or III Merkel cell carcinoma: an analysis of the National Cancer Database. *Jpn J Clin Oncol.* 2020;50(2):175-184. doi:10.1093/jjco/hyz153
- 279.** Strom T, Carr M, Zager JS, et al. Radiation Therapy is Associated with Improved Outcomes in Merkel Cell Carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(11):3572-3578. doi:10.1245/s10434-016-5293-1
- 280.** Pottier C, Marchand A, Kervarrec T, et al. Impact of adjuvant radiation therapy on survival and recurrence in patients with stage I-III Merkel cell carcinoma: A retrospective study of 312 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2023;89(4):824-826. doi:10.1016/j.jaad.2023.04.071
- 281.** Alexander NA, Schaub SK, Goff PH, et al. Increased risk of recurrence and disease-specific death following delayed postoperative radiation for Merkel cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2024;90(2):261-268. doi:10.1016/j.jaad.2023.07.1047
- 282.** Asgari MM, Sokil MM, Warton EM, Iyer J, Paulson KG, Nghiem P. Effect of host, tumor, diagnostic, and treatment variables on outcomes in a large cohort with Merkel cell carcinoma. *JAMA Dermatol.* 2014;150(7):716-723. doi:10.1001/jamadermatol.2013.8116
- 283.** Lee JS, Durham AB, Bichakjian CK, et al. Completion Lymph Node Dissection or Radiation Therapy for Sentinel Node Metastasis in Merkel Cell Carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(2):386-394. doi:10.1245/s10434-018-7072-7
- 284.** Cramer JD, Suresh K, Sridharan S. Completion lymph node dissection for merkel cell carcinoma. *Am J Surg.* 2020;220(4):982-986. doi:10.1016/j.amjsurg.2020.02.018
- 285.** Perez MC, Oliver DE, Weitman ES, et al. Management of Sentinel Lymph Node Metastasis in Merkel Cell Carcinoma: Completion Lymphadenectomy, Radiation, or Both? *Ann Surg Oncol.* 2019;26(2):379-385. doi:10.1245/s10434-018-6810-1
- 286.** Ma KL, Sharon CE, Tortorella GN, et al. Radiation, Lymph Node Dissection, or Both: Management of Lymph Node Micrometastases from Merkel Cell Carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2023;30(7):4345-4355. doi:10.1245/s10434-023-13437-z
- 287.** Kang SH, Haydu LE, Goh RYH, Fogarty GB. Radiotherapy is associated with significant improvement in local and regional control in Merkel cell carcinoma. *Radiat Oncol Lond Engl.* 2012;7:171. doi:10.1186/1748-717X-7-171
- 288.** Servy A, Maubec E, Sugier PE, et al. Merkel cell carcinoma: value of sentinel lymph-node status and adjuvant radiation therapy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2016;27(5):914-919. doi:10.1093/annonc/mdw035

- 289.** Jabbour J, Cumming R, Scolyer RA, Hruby G, Thompson JF, Lee S. Merkel cell carcinoma: assessing the effect of wide local excision, lymph node dissection, and radiotherapy on recurrence and survival in early-stage disease--results from a review of 82 consecutive cases diagnosed between 1992 and 2004. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(6):1943-1952. doi:10.1245/s10434-006-9327-y
- 290.** Mojica P, Smith D, Ellenhorn JDI. Adjuvant radiation therapy is associated with improved survival in Merkel cell carcinoma of the skin. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2007;25(9):1043-1047. doi:10.1200/JCO.2006.07.9319
- 291.** Chen MM, Roman SA, Sosa JA, Judson BL. The role of adjuvant therapy in the management of head and neck merkel cell carcinoma: an analysis of 4815 patients. *JAMA Otolaryngol- Head Neck Surg.* 2015;141(2):137-141. doi:10.1001/jamaoto.2014.3052
- 292.** Tai P, Yu E, Assouline A, et al. Multimodality management for 145 cases of Merkel cell carcinoma. *Med Oncol Northwood Lond Engl.* 2010;27(4):1260-1266. doi:10.1007/s12032-009-9369-7
- 293.** Voog E, Biron P, Martin JP, Blay JY. Chemotherapy for patients with locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer.* 1999;85(12):2589-2595. doi:10.1002/(sici)1097-0142(19990615)85:12<2589::aid-cncr15>3.0.co;2-f
- 294.** Topalian SL, Bhatia S, Hollerbecque A, et al. Abstract CT074: Non-comparative, open-label, multiple cohort, phase 1/2 study to evaluate nivolumab (NIVO) in patients with virus-associated tumors (CheckMate 358): Efficacy and safety in Merkel cell carcinoma (MCC). *Cancer Res.* 2017;77(13_Supplement):CT074. doi:10.1158/1538-7445.AM2017-CT074
- 295.** Lugowska I, Becker JC, Ascierto PA, et al. Merkel-cell carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *ESMO Open.* 2024;9(5):102977. doi:10.1016/j.esmoop.2024.102977
- 296.** Topalian SL, Bhatia S, Amin A, et al. Neoadjuvant Nivolumab for Patients With Resectable Merkel Cell Carcinoma in the CheckMate 358 Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2020;38(22):2476-2487. doi:10.1200/JCO.20.00201
- 297.** Becker JC, Uigurel S, Leiter U, et al. Adjuvant immunotherapy with nivolumab versus observation in completely resected Merkel cell carcinoma (ADMEC-O): disease-free survival results from a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Lond Engl.* 2023;402(10404):798-808. doi:10.1016/S0140-6736(23)00769-9
- 298.** Garcia Castaño A. Inmunoterapia no avelumab y dianas terapéuticas. *Rev Cáncer Piel.* 2018;2(1):27-32.
- 299.** Nghiem P, Kaufman HL, Bharmal M, Mahnke L, Phatak H, Becker JC. Systematic literature review of efficacy, safety and tolerability outcomes of chemotherapy regimens in patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Future Oncol Lond Engl.* 2017;13(14):1263-1279. doi:10.2217/fon-2017-0072
- 300.** D'Angelo SP, Bhatia S, Brohl AS, et al. Avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma: long-term data and biomarker analyses from the single-arm phase 2 JAVELIN Merkel 200 trial. *J Immunother Cancer.* 2020;8(1):e000674. doi:10.1136/jitc-2020-000674
- 301.** Kaufman HL, Russell J, Hamid O, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(10):1374-1385. doi:10.1016/S1470-2045(16)30364-3

- 302.** Walker JW, Lebbé C, Grignani G, et al. Efficacy and safety of avelumab treatment in patients with metastatic Merkel cell carcinoma: experience from a global expanded access program. *J Immunother Cancer*. 2020;8(1):e000313. doi:10.1136/jitc-2019-000313
- 303.** Zitvogel L, Kroemer G. Targeting PD-1/PD-L1 interactions for cancer immunotherapy. *Oncoimmunology*. 2012;1(8):1223-1225. doi:10.4161/onci.21335
- 304.** Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, et al. Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after ≥ 1 year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):7. doi:10.1186/s40425-017-0310-x
- 305.** D'Angelo SP, Russell J, Lebbé C, et al. Efficacy and Safety of First-line Avelumab Treatment in Patients With Stage IV Metastatic Merkel Cell Carcinoma: A Preplanned Interim Analysis of a Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(9):e180077. doi:10.1001/jamaoncol.2018.0077
- 306.** D'Angelo SP, Lebbé C, Mortier L, et al. First-line avelumab treatment in patients with metastatic Merkel cell carcinoma: 4-year follow-up from part B of the JAVELIN Merkel 200 study. *ESMO Open*. 2024;9(5):103461. doi:10.1016/j.esmoop.2024.103461
- 307.** Cowey CL, Mahnke L, Espirito J, Helwig C, Oksen D, Bharmal M. Real-world treatment outcomes in patients with metastatic Merkel cell carcinoma treated with chemotherapy in the USA. *Future Oncol Lond Engl*. 2017;13(19):1699-1710. doi:10.2217/fon-2017-0187
- 308.** Becker JC, Lorenz E, Uğurel S, et al. Evaluation of real-world treatment outcomes in patients with distant metastatic Merkel cell carcinoma following second-line chemotherapy in Europe. *Oncotarget*. 2017;8(45):79731-79741. doi:10.18632/oncotarget.19218
- 309.** Nghiem P, Bhatia S, Lipson EJ, et al. Durable Tumor Regression and Overall Survival in Patients With Advanced Merkel Cell Carcinoma Receiving Pembrolizumab as First-Line Therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2019;37(9):693-702. doi:10.1200/JCO.18.01896
- 310.** Nghiem P, Bhatia S, Lipson EJ, et al. Three-year survival, correlates and salvage therapies in patients receiving first-line pembrolizumab for advanced Merkel cell carcinoma. *J Immunother Cancer*. 2021;9(4):e002478. doi:10.1136/jitc-2021-002478
- 311.** Kim S, Wuthrich E, Blakaj D, et al. Combined nivolumab and ipilimumab with or without stereotactic body radiation therapy for advanced Merkel cell carcinoma: a randomised, open label, phase 2 trial. *Lancet Lond Engl*. 2022;400(10357). doi:10.1016/S0140-6736(22)01659-2
- 312.** Grignani G, Rutkowski P, Lebbe C, et al. 545 A phase 2 study of retifanlimab in patients with advanced or metastatic merkel cell carcinoma (MCC) (POD1UM-201). In: *Regular and Young Investigator Award Abstracts*. BMJ Publishing Group Ltd; 2021:A574-A575. doi:10.1136/jitc-2021-SITC2021.545
- 313.** Grignani G, Rutkowski P, Lebbé C, et al. Updated Results From POD1UM-201: A Phase 2 Study of Retifanlimab in Patients With Advanced or Metastatic Merkel Cell Carcinoma.
- 314.** Fang LC, Lemos B, Douglas J, Iyer J, Nghiem P. Radiation monotherapy as regional treatment for lymph node-positive Merkel cell carcinoma. *Cancer*. 2010;116(7):1783-1790. doi:10.1002/cncr.24919
- 315.** Iyer JG, Parvathaneni U, Gooley T, et al. Single-fraction radiation therapy in patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer Med*. 2015;4(8):1161-1170. doi:10.1002/cam4.458

- 316.** Liu KX, Milligan MG, Schoenfeld JD, et al. Characterization of clinical outcomes after shorter course hypofractionated and standard-course radiotherapy for stage I-III curatively-treated Merkel cell carcinoma. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2022;173:32-40. doi:10.1016/j.radonc.2022.05.012
- 317.** Tejera-Vaquerizo A, Descalzo-Gallego MA, Otero-Rivas MM, et al. Skin Cancer Incidence and Mortality in Spain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107(4):318-328. doi:10.1016/j.ad.2015.12.008
- 318.** Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for invasive cutaneous squamous cell carcinoma: Part 2. Treatment-Update 2023. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2023;193:113252. doi:10.1016/j.ejca.2023.113252
- 319.** Verdaguer-Faja J, Toll A, Boada A, Guerra-Amor Á, Ferrández-Pulido C, Jaka A. Management of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Scalp: The Role of Imaging and Therapeutic Approaches. *Cancers.* 2024;16(3). doi:10.3390/cancers16030664
- 320.** Pérón J, Poupart M, Ceruse P, et al. Efficacy and safety of capecitabine in heavily pretreated recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Anticancer Drugs.* 2012;23(10). doi:10.1097/CAD.0b013e328358d226
- 321.** Keohane SG, Botting J, Budny PG, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with cutaneous squamous cell carcinoma 2020. *Br J Dermatol.* 2021;184(3):401-414. doi:10.1111/bjd.19621
- 322.** Morton C, Szeimies RM, Sidoroff A, et al. European Dermatology Forum Guidelines on topical photodynamic therapy. *Eur J Dermatol EJD.* 2015;25(4):296-311. doi:10.1684/ejd.2015.2570
- 323.** Lansbury L, Bath-Hextall F, Perkins W, Stanton W, Leonardi-Bee J. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin: systematic review and pooled analysis of observational studies. *BMJ.* 2013;347:f6153. doi:10.1136/bmj.f6153
- 324.** Bovill ES, Cullen KW, Barrett W, Banwell PE. Clinical and histological findings in re-excision of incompletely excised cutaneous squamous cell carcinoma. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg JPRAS.* 2009;62(4):457-461. doi:10.1016/j.bjps.2007.11.041
- 325.** Verdaguer-Faja J, Guerra-Amor Á, Ferrández-Pulido C, et al. Histological deep margins in cutaneous squamous cell carcinoma of the scalp and risk of recurrence. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2025;39(4):855-864. doi:10.1111/jdv.20250
- 326.** Levy RM, Hanke CW. Mohs micrographic surgery: Facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010;28(3):269-274. doi:10.1016/j.cldermatol.2009.06.014
- 327.** Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, Hill D, Richards S, Paver R. Cutaneous squamous cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery in Australia I. Experience over 10 years. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(2):253-260. doi:10.1016/j.jaad.2005.02.059
- 328.** Tschetter AJ, Campoli MR, Zitelli JA, Brodland DG. Long-term clinical outcomes of patients with invasive cutaneous squamous cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery: A 5-year, multicenter, prospective cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(1):139-148. doi:10.1016/j.jaad.2019.06.1303
- 329.** Tomás-Velázquez A, Sanmartín-Jiménez O, Garcés JR, et al. Risk Factors and Rate of Recurrence after Mohs Surgery in Basal Cell and Squamous Cell Carcinomas: A Nationwide Prospective Cohort (REGESMOHS, Spanish Registry of Mohs Surgery). *Acta Derm Venereol.* 2021;101(11):adv00602. doi:10.2340/actadv.v101.544

- 330.** van Lee CB, Roorda BM, Wakkee M, et al. Recurrence rates of cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck after Mohs micrographic surgery vs. standard excision: a retrospective cohort study. *Br J Dermatol.* 2019;181(2):338-343. doi:10.1111/bjd.17188
- 331.** Xiong DD, Beal BT, Varra V, et al. Outcomes in intermediate-risk squamous cell carcinomas treated with Mohs micrographic surgery compared with wide local excision. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(5):1195-1204. doi:10.1016/j.jaad.2019.12.049
- 332.** Ab C, Bm H, Hp H, Er S, Hg H, Wh G. Superficial x-ray in the treatment of basal and squamous cell carcinomas: a viable option in select patients. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(6). doi:10.1016/j.jaad.2012.06.001
- 333.** Kw S, A L, C A, et al. Soft x-ray therapy for cutaneous basal cell and squamous cell carcinomas. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(6). doi:10.1016/j.jaad.2005.07.045
- 334.** Locke J, Karimpour S, Young G, Lockett MA, Perez CA. Radiotherapy for epithelial skin cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51(3):748-755. doi:10.1016/s0360-3016(01)01656-x
- 335.** R P, T P, A K, et al. Orthovoltage radiotherapy for nonmelanoma skin cancer (NMSC): Comparison between 2 different schedules. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(2). doi:10.1016/j.jaad.2015.09.031
- 336.** Zaorsky NG, Lee CT, Zhang E, Keith SW, Galloway TJ. Hypofractionated radiation therapy for basal and squamous cell skin cancer: A meta-analysis. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2017;125(1):13-20. doi:10.1016/j.radonc.2017.08.011
- 337.** A D, I D, T F, M R, J B, M D. Retrospective analysis of local control and cosmetic outcome of 147 periorificial carcinomas of the face treated with low-dose rate interstitial brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(3). doi:10.1016/j.ijrobp.2010.05.061
- 338.** D L, Lc V, Rp T, Jh K, Go J. Outcome and toxicity profile after brachytherapy for squamous cell carcinoma of the nasal vestibule. *Head Neck.* 2015;37(9). doi:10.1002/hed.23758
- 339.** H K, E H, A AG, D P, N L, C C. Orthovoltage radiotherapy in the management of medial canthal basal cell carcinoma. *Br J Ophthalmol.* 2013;97(6). doi:10.1136/bjophthalmol-2012-302991
- 340.** M K, L M, Am C, et al. Interstitial brachytherapy for eyelid carcinoma. Outcome analysis in 60 patients. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al.* 2014;190(3). doi:10.1007/s00066-013-0495-y
- 341.** A TV, J C, B L, A MC, O S. Predictive Value of Sentinel Lymph Node Biopsy in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Based on the AJCC-8 and Brigham and Women's Hospital Staging Criteria. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* 2020;46(7). doi:10.1097/DSS.0000000000002170
- 342.** Tejera-Vaquerizo A, García-Doval I, Llombart B, et al. Systematic review of the prevalence of nodal metastases and the prognostic utility of sentinel lymph node biopsy in cutaneous squamous cell carcinoma. *J Dermatol.* 2018;45(7):781-790. doi:10.1111/1346-8138.14342
- 343.** Tejera-Vaquerizo A, Gómez-Tomás Á, Jaka A, et al. Sentinel lymph node biopsy versus observation in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma in immunosuppressed and immunocompetent patients: An inverse probability of treatment weighting study. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* Published online May 13, 2024. doi:10.1111/jdv.20051
- 344.** W Z, Q F, X Z, L D, R L, J Y. Sentinel lymph node biopsy versus observation in high risk cutaneous squamous cell carcinoma of head and neck: a propensity score matching analysis. *Arch Dermatol Res.* 2024;316(5). doi:10.1007/s00403-024-02870-z

- 345.** Bn H, P P, Knb N, et al. Association of Adjuvant Radiation Therapy With Survival in Patients With Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *JAMA Otolaryngol-- Head Neck Surg.* 2019;145(2). doi:10.1001/jamaoto.2018.3650
- 346.** C M, A B, J G, et al. Cutaneous head and neck SCCs and risk of nodal metastasis - UK experience. *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg.* 2009;37(8). doi:10.1016/j.jcms.2009.07.007
- 347.** C N, R C, A M, S W, T W. Non-melanoma skin cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol.* 2016;130(S2). doi:10.1017/S0022215116000554
- 348.** Mj V, Gj M, Ce P, V G. Surgery and adjuvant radiotherapy in patients with cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to lymph nodes: combined treatment should be considered best practice. *The Laryngoscope.* 2005;115(5). doi:10.1097/01.MLG.0000158349.64337.ED
- 349.** Likhacheva A, Awan M, Barker CA, et al. Definitive and Postoperative Radiation Therapy for Basal and Squamous Cell Cancers of the Skin: Executive Summary of an American Society for Radiation Oncology Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2020;10(1):8-20. doi:10.1016/j.prro.2019.10.014
- 350.** Rischin D, Porceddu S, Day F, et al. Adjuvant Cemiplimab or Placebo in High-Risk Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 0(0). doi:10.1056/NEJMoa2502449
- 351.** Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck - PubMed. Accessed June 20, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16467544/>
- 352.** Suntharalingam M, Haas ML, Conley BA, et al. The use of carboplatin and paclitaxel with daily radiotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinomas of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47(1):49-56. doi:10.1016/s0360-3016(00)00408-9
- 353.** Sv P, M B, Mg P, et al. Postoperative Concurrent Chemoradiotherapy Versus Postoperative Radiotherapy in High-Risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: The Randomized Phase III TROG 05.01 Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2018;36(13). doi:10.1200/JCO.2017.77.0941
- 354.** Jp R, G G, Jp S, et al. Selective neck dissection in surgically treated head and neck squamous cell carcinoma patients with a clinically positive neck: Systematic review. *Eur J Surg Oncol Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* 2018;44(4). doi:10.1016/j.ejso.2018.01.003
- 355.** Wang JT, Palme CE, Wang AY, Morgan GJ, Gebski V, Veness MJ. In patients with metastatic cutaneous head and neck squamous cell carcinoma to cervical lymph nodes, the extent of neck dissection does not influence outcome. *J Laryngol Otol.* 2013;127 Suppl 1:S2-7. doi:10.1017/S0022215112002101
- 356.** Rotman A, Kerr SJ, Giddings CEB. Elective neck dissection in metastatic cutaneous squamous cell carcinoma to the parotid gland: A systematic review and meta-analysis. *Head Neck.* 2019;41(4):1131-1139. doi:10.1002/hed.25561
- 357.** A E, Jr C, Bb L, Cg M, Mj V. Metastatic head and neck cutaneous squamous cell carcinoma: defining a low-risk patient. *Head Neck.* 2012;34(3). doi:10.1002/hed.21743
- 358.** Lj P, H G, Kk A, et al. Evaluation of the dose for postoperative radiation therapy of head and neck cancer: first report of a prospective randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;26(1). doi:10.1016/0360-3016(93)90167-t

- 359.** Di R, Asr M, As G, et al. Final Report of a Prospective Randomized Trial to Evaluate the Dose-Response Relationship for Postoperative Radiation Therapy and Pathologic Risk Groups in Patients With Head and Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;98(5). doi:10.1016/j.ijrobp.2017.02.218
- 360.** Kk A, A T, Bw B, et al. Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51(3). doi:10.1016/s0360-3016(01)01690-x
- 361.** A M, Jl G, L A, et al. High dose rate brachytherapy in early stage squamous-cell carcinoma of the lip. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2016;67(5). doi:10.1016/j.otorri.2015.12.003
- 362.** Ba M, Rs W, V P, et al. Lymph node metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *The Laryngoscope.* 2005;115(9). doi:10.1097/01.mlg.0000173202.56739.9f
- 363.** Dn K, S P, Bd W, B P, Wb C. Pathologic occult neck disease in patients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma to the parotid. *Otolaryngol-Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg.* 2011;144(4). doi:10.1177/0194599810395361
- 364.** El S, Nh A. Surgical treatment of squamous cell carcinoma of the lower lip. *Folia Med (Plovdiv).* 2001;43(1-2). Accessed June 9, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15354491/>
- 365.** J W, Rj A, Cg M, J W, Wm M. Efficacy of elective nodal irradiation in skin squamous cell carcinoma of the face, ears, and scalp. *Radiat Oncol Lond Engl.* 2015;10. doi:10.1186/s13014-015-0509-2
- 366.** Jl G, L A, Jb V, et al. Prognostic factors in squamous cell lip carcinoma treated with high-dose-rate brachytherapy. *Head Neck.* 2014;36(12). doi:10.1002/hed.23529
- 367.** Kd B, C M, B S, et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol.* 2008;9(8). doi:10.1016/S1470-2045(08)70178-5
- 368.** Kwan W, Wilson D, Moravan V. Radiotherapy for locally advanced basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60(2):406-411. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.03.006
- 369.** L K, Cj B, Cg M, et al. Mohs resection and postoperative radiotherapy for head and neck cancers with incidental perineural invasion. *Am J Otolaryngol.* 2013;34(5). doi:10.1016/j.amjoto.2012.12.017
- 370.** Mj V, Ce P, Gj M. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: results from 266 treated patients with metastatic lymph node disease. *Cancer.* 2006;106(11). doi:10.1002/cncr.21898
- 371.** Mo AO, Wm M, Rj A. Radiotherapy alone for clinical T4 skin carcinoma of the head and neck with surgery reserved for salvage. *Am J Otolaryngol.* 2001;22(6). doi:10.1053/ajot.2001.28083
- 372.** Mp H, Rj A, Jw W, P D, Cg M, Wm M. Elective neck management for squamous cell carcinoma metastatic to the parotid area lymph nodes. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg.* 2016;273(11). doi:10.1007/s00405-016-4021-6
- 373.** Tk E, U L, Hm H, C G, M R, H B. Survival of Patients with Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Results of a Prospective Cohort Study. *J Invest Dermatol.* 2017;137(11). doi:10.1016/j.jid.2017.06.025

- 374.** Baker S, Joseph K, Tai P. Radiotherapy in Gorlin Syndrome: Can It Be Safe and Effective in Adult Patients? *J Cutan Med Surg.* 2016;20(2):159-162. doi:10.1177/1203475415612481
- 375.** Lavin MF. Ataxia-telangiectasia: from a rare disorder to a paradigm for cell signalling and cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008;9(10):759-769. doi:10.1038/nrm2514
- 376.** Guthrie TH, Porubsky ES, Luxenberg MN, Shah KJ, Wurtz KL, Watson PR. Cisplatin-based chemotherapy in advanced basal and squamous cell carcinomas of the skin: results in 28 patients including 13 patients receiving multimodality therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1990;8(2):342-346. doi:10.1200/JCO.1990.8.2.342
- 377.** Nd B, Er D, R C, St T. The incidence of metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma and the impact of its risk factors. *J Surg Oncol.* 2012;106(7). doi:10.1002/jso.23155
- 378.** Roozeboom MH, Lohman BGPM, Westers-Attema A, et al. Clinical and histological prognostic factors for local recurrence and metastasis of cutaneous squamous cell carcinoma: analysis of a defined population. *Acta Derm Venereol.* 2013;93(4):417-421. doi:10.2340/00015555-1501
- 379.** Gellrich FF, Hüning S, Beissert S, et al. Medical treatment of advanced cutaneous squamous-cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2019;33 Suppl 8:38-43. doi:10.1111/jdv.16024
- 380.** Ferrari D, Fiore J, Codecà C, et al. A phase II study of carboplatin and paclitaxel for recurrent or metastatic head and neck cancer. *Anticancer Drugs.* 2009;20(3):185-190. doi:10.1097/CAD.0b013e328325a9d7
- 381.** Maring S, Elsayad K, Stenner M, et al. Efficacy of Carboplatin/Paclitaxel-Based Radiochemotherapy in Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck. *Oncol Res Treat.* 2018;41(12):736-743. doi:10.1159/000494031
- 382.** J P, M P, P C, et al. Efficacy and safety of capecitabine in heavily pretreated recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Anticancer Drugs.* 2012;23(10). doi:10.1097/CAD.0b013e328358d226
- 383.** Martínez-Trufero J, Isla D, Adansa JC, et al. Phase II study of capecitabine as palliative treatment for patients with recurrent and metastatic squamous head and neck cancer after previous platinum-based treatment. *Br J Cancer.* 2010;102(12):1687-1691. doi:10.1038/sj.bjc.6605697
- 384.** Dm S, Bs G, Fr K, et al. Phase II and biologic study of interferon alfa, retinoic acid, and cisplatin in advanced squamous skin cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2002;20(2). doi:10.1200/JCO.2002.20.2.364
- 385.** E M, P D, V V, B C, Mf A. Immunohistochemical analysis of EGFR and HER-2 in patients with metastatic squamous cell carcinoma of the skin. *Anticancer Res.* 2005;25(2B). Accessed June 9, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15865067/>
- 386.** U W. Cetuximab in non-melanoma skin cancer. *Expert Opin Biol Ther.* 2012;12(7). doi:10.1517/14712598.2012.681374
- 387.** E M, P P, I SS, et al. Phase II study of cetuximab as first-line single-drug therapy in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the skin. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2011;29(25). doi:10.1200/JCO.2010.34.1735
- 388.** Mc F, M M, A G, et al. Phase II study of single-agent panitumumab in patients with incurable cutaneous squamous cell carcinoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2014;25(10). doi:10.1093/annonc/mdu368

- 389.** Cm L, Bs G, L F, et al. A phase II study of gefitinib for aggressive cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2012;18(5). doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-1951
- 390.** Ka G, Ms K, Wn W, Fm J, Jj L, Bs G. Erlotinib in the treatment of recurrent or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: A single-arm phase 2 clinical trial. *Cancer.* 2018;124(10). doi:10.1002/cncr.31346
- 391.** Migden MR, Rischin D, Schmults CD, et al. PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;379(4):341-351. doi:10.1056/NEJMoa1805131
- 392.** Gross ND, Miller DM, Khushalani NI, et al. Neoadjuvant cemiplimab and surgery for stage II-IV cutaneous squamous-cell carcinoma: follow-up and survival outcomes of a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2023;24(11):1196-1205. doi:10.1016/S1470-2045(23)00459-X
- 393.** Rischin D, Migden MR, Lim AM, et al. Phase 2 study of cemiplimab in patients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: primary analysis of fixed-dosing, long-term outcome of weight-based dosing. *J Immunother Cancer.* 2020;8(1). doi:10.1136/jitc-2020-000775
- 394.** Hughes BGM, Munoz-Couselo E, Mortier L, et al. Pembrolizumab for locally advanced and recurrent/metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (KEYNOTE-629 study): an open-label, nonrandomized, multicenter, phase II trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2021;32(10):1276-1285. doi:10.1016/j.annonc.2021.07.008
- 395.** Vuong W, Lin J, Wei RL. Palliative radiotherapy for skin malignancies. *Ann Palliat Med.* 2017;6(2):165-172. doi:10.21037/apm.2016.11.10
- 396.** Martínez-Trufero J, Isla D, Adansa JC, et al. Phase II study of capecitabine as palliative treatment for patients with recurrent and metastatic squamous head and neck cancer after previous platinum-based treatment. *Br J Cancer.* 2010;102(12):1687-1691. doi:10.1038/sj.bjc.6605697
- 397.** Sm L, Dr P, Lm I, et al. 13-cis-retinoic acid and interferon alpha-2a: effective combination therapy for advanced squamous cell carcinoma of the skin. *J Natl Cancer Inst.* 1992;84(4). doi:10.1093/jnci/84.4.235
- 398.** Migden MR, Khushalani NI, Chang ALS, et al. Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: results from an open-label, phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(2):294-305. doi:10.1016/S1470-2045(19)30728-4
- 399.** Rischin D, Khushalani NI, Schmults CD, et al. Integrated analysis of a phase 2 study of cemiplimab in advanced cutaneous squamous cell carcinoma: extended follow-up of outcomes and quality of life analysis. *J Immunother Cancer.* 2021;9(8). doi:10.1136/jitc-2021-002757
- 400.** Grob JJ, Gonzalez R, Basset-Seguin N, et al. Pembrolizumab Monotherapy for Recurrent or Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Single-Arm Phase II Trial (KEYNOTE-629). *J Clin Oncol.* 2020;38(25):2916-2925. doi:10.1200/JCO.19.03054
- 401.** Bielsa I, Soria X, Esteve M, Ferrández C, Skin Cancer Study Group of Barcelonès Nord. Population-based incidence of basal cell carcinoma in a Spanish Mediterranean area. *Br J Dermatol.* 2009;161(6):1341-1346. doi:10.1111/j.1365-2133.2009.09468.x

- 402.** Basset-Séguin N, Hauschild A, Kunstfeld R, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2017;86:334-348. doi:10.1016/j.ejca.2017.08.022
- 403.** Schmults CD, Blitzblau R, Aasi SZ, et al. Basal Cell Skin Cancer, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2023;21(11):1181-1203. doi:10.6004/jnccn.2023.0056
- 404.** Peris K, Farnoli MC, Kaufmann R, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for diagnosis and treatment of basal cell carcinoma-update 2023. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2023;192:113254. doi:10.1016/j.ejca.2023.113254
- 405.** Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, Lun K, Richards S, Paver R. Microcystic adnexal carcinoma: treatment with Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(2):295-300. doi:10.1016/j.jaad.2004.10.868
- 406.** Mosterd K, Krekels GAM, Nieman FH, et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face: a prospective randomised controlled trial with 5-years' follow-up. *Lancet Oncol*. 2008;9(12):1149-1156. doi:10.1016/S1470-2045(08)70260-2
- 407.** Mk S, Aw K, Ah G, Rs B, Cm G, Mj L. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 4: X-ray therapy. *J Dermatol Surg Oncol*. 1992;18(7). doi:10.1111/j.1524-4725.1992.tb03508.x
- 408.** Avril MF, Auperin A, Margulis A, et al. Basal cell carcinoma of the face: surgery or radiotherapy? Results of a randomized study. *Br J Cancer*. 1997;76(1):100-106. doi:10.1038/bjc.1997.343
- 409.** Drucker AM, Adam GP, Rofeberg V, et al. Treatments of Primary Basal Cell Carcinoma of the Skin: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):456-466. doi:10.7326/M18-0678
- 410.** Visch Marjolein Birgitte MB, Kreike Bas B, Gerritsen Marie-Jeanne Pieterse MJP. Long-term experience with radiotherapy for the treatment of non-melanoma skin cancer. *J Dermatol Treat*. 2020;31(3):290-295. doi:10.1080/09546634.2019.1592099
- 411.** Mendenhall WM, Ferlito A, Takes RP, et al. Cutaneous head and neck basal and squamous cell carcinomas with perineural invasion. *Oral Oncol*. 2012;48(10):918-922. doi:10.1016/j.oraloncology.2012.02.015
- 412.** Sekulic A, Migden MR, Basset-Séguin N, et al. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study. *BMC Cancer*. 2017;17(1):332. doi:10.1186/s12885-017-3286-5
- 413.** Migden MR, Guminiski A, Gutzmer R, et al. Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicentre, randomised, double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(6):716-728. doi:10.1016/S1470-2045(15)70100-2
- 414.** Dummer R, Guminiski A, Gutzmer R, et al. Long-term efficacy and safety of sonidegib in patients with advanced basal cell carcinoma: 42-month analysis of the phase II randomized, double-blind BOLT study. *Br J Dermatol*. 2020;182(6):1369-1378. doi:10.1111/bjd.18552
- 415.** Gutzmer R, Robert C, Loquai C, et al. Assessment of various efficacy outcomes using ERIVANCE-like criteria in patients with locally advanced basal cell carcinoma receiving sonidegib: results from a preplanned sensitivity analysis. *BMC Cancer*. 2021;21(1):1244. doi:10.1186/s12885-021-08968-1

- 416.** S A, R R, S M, et al. Hedgehog Inhibitors Beyond Clinical Complete Response in Basal Cell Carcinoma: Should I Stop or Should I Go? *The oncologist.* 2024;29(5). doi:10.1093/oncolo/oyad319
- 417.** Herms F, Lambert J, Grob JJ, et al. Follow-Up of Patients With Complete Remission of Locally Advanced Basal Cell Carcinoma After Vismodegib Discontinuation: A Multicenter French Study of 116 Patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2019;37(34):3275-3282. doi:10.1200/JCO.18.00794
- 418.** Dummer R, Guminiski A, Gutzmer R, et al. The 12-month analysis from Basal Cell Carcinoma Outcomes with LDE225 Treatment (BOLT): A phase II, randomized, double-blind study of sonidegib in patients with advanced basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(1):113-125.e5. doi:10.1016/j.jaad.2016.02.1226
- 419.** K L, R D, As F, A G, N S, M M. Effects of Sonidegib Following Dose Reduction and Treatment Interruption in Patients with Advanced Basal Cell Carcinoma During 42-Month BOLT Trial. *Dermatol Ther.* 2021;11(6). doi:10.1007/s13555-021-00619-4
- 420.** Nguyen A, Xie P, Litvinov IV, Lefrançois P. Efficacy and Safety of Sonic Hedgehog Inhibitors in Basal Cell Carcinomas: An Updated Systematic Review and Meta-analysis (2009-2022). *Am J Clin Dermatol.* 2023;24(3):359-374. doi:10.1007/s40257-023-00763-x
- 421.** Me L, B D, Pa A, et al. Characterization and Management of Hedgehog Pathway Inhibitor-Related Adverse Events in Patients With Advanced Basal Cell Carcinoma. *The oncologist.* 2016;21(10). doi:10.1634/theoncologist.2016-0186
- 422.** Dréno B, Kunstfeld R, Hauschild A, et al. Two intermittent vismodegib dosing regimens in patients with multiple basal-cell carcinomas (MIKIE): a randomised, regimen-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(3):404-412. doi:10.1016/S1470-2045(17)30072-4
- 423.** Grossmann LE, Ramelyte E, Nägeli MC, Dummer R. Eight Years of Real-Life Experience with Smoothened Inhibitors in a Swiss Tertiary Skin Referral Center. *Cancers.* 2022;14(10). doi:10.3390/cancers14102496
- 424.** Grossmann LE, Ramelyte E, Nägeli MC, Dummer R. Eight Years of Real-Life Experience with Smoothened Inhibitors in a Swiss Tertiary Skin Referral Center. *Cancers.* 2022;14(10). doi:10.3390/cancers14102496
- 425.** Jy T, Ms A, Am C, et al. Inhibition of the hedgehog pathway in patients with basal-cell nevus syndrome: final results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(12). doi:10.1016/S1470-2045(16)30566-6
- 426.** Bertrand N, Guerreschi P, Basset-Seguin N, et al. Vismodegib in neoadjuvant treatment of locally advanced basal cell carcinoma: First results of a multicenter, open-label, phase 2 trial (VISMONEO study): Neoadjuvant Vismodegib in Locally Advanced Basal Cell Carcinoma. *EClinicalMedicine.* 2021;35:100844. doi:10.1016/j.eclim.2021.100844
- 427.** Stratigos AJ, Sekulic A, Peris K, et al. Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(6):848-857. doi:10.1016/S1470-2045(21)00126-1
- 428.** DeTemple VK, Hassel JC, Sachse MM, et al. Reinduction of Hedgehog Inhibitors after Checkpoint Inhibition in Advanced Basal Cell Carcinoma: A Series of 12 Patients. *Cancers.* 2022;14(21). doi:10.3390/cancers14215469

- 429.** Chang ALS, Tran DC, Cannon JGD, et al. Pembrolizumab for advanced basal cell carcinoma: An investigator-initiated, proof-of-concept study. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(2):564-566. doi:10.1016/j.jaad.2018.08.017
- 430.** Yamakawa K, Ogata D, Hiki K, et al. Metastatic basal cell carcinoma with a high tumor mutational burden that achieved complete response with pembrolizumab. *Int J Dermatol.* 2023;62(2):e79-e80. doi:10.1111/ijd.16245
- 431.** González-Cruz C, Muñoz-Couselo E, Ortiz-Velez C, Ferrer B, García-Patos V, Ferrández-Pulido C. Complete response of metastatic cutaneous squamous cell carcinoma and multiple locally advanced basal cell carcinomas with concomitant pembrolizumab and sonidegib therapy. *JAAD Case Rep.* 2024;46:67-69. doi:10.1016/j.jdcr.2024.02.011
- 432.** Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2012;366(23):2171-2179. doi:10.1056/NEJMoa1113713
- 433.** Sekulic A, Migden MR, Basset-Seguin N, et al. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study. *BMC Cancer.* 2017;17(1):332. doi:10.1186/s12885-017-3286-5
- 434.** Allen A, Ahn C, Sangüeza OP. Dermatofibrosarcoma Protuberans. *Dermatol Clin.* 2019;37(4):483-488. doi:10.1016/j.det.2019.05.006
- 435.** Serra-Guillén C, Llombart B, Sanmartín O. Dermatofibrosarcoma protuberans. *Actas Dermosifiliográficas.* 2012;103(9):762-777. doi:10.1016/j.ad.2011.10.007
- 436.** Simon MP, Pedeutour F, Sirvent N, et al. Dereulation of the platelet-derived growth factor B-chain gene via fusion with collagen gene COL1A1 in dermatofibrosarcoma protuberans and giant-cell fibroblastoma. *Nat Genet.* 1997;15(1):95-98. doi:10.1038/ng0197-95
- 437.** Farma JM, Ammori JB, Zager JS, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: how wide should we resect? *Ann Surg Oncol.* 2010;17(8):2112-2118. doi:10.1245/s10434-010-1046-8
- 438.** Rust DJ, Kwinta BD, Geskin LJ, Samie FH, Remotti F, Yoon SS. Surgical management of dermatofibrosarcoma protuberans. *J Surg Oncol.* 2023;128(1):87-96. doi:10.1002/jso.27258
- 439.** Uigurel S, Mentzel T, Utikal J, et al. Neoadjuvant imatinib in advanced primary or locally recurrent dermatofibrosarcoma protuberans: a multicenter phase II DeCOG trial with long-term follow-up. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2014;20(2):499-510. doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-1411
- 440.** Navarrete-Dechent C, Mori S, Barker CA, Dickson MA, Nehal KS. Imatinib Treatment for Locally Advanced or Metastatic Dermatofibrosarcoma Protuberans: A Systematic Review. *JAMA Dermatol.* 2019;155(3):361-369. doi:10.1001/jamadermatol.2018.4940
- 441.** Fu Y, Kang H, Zhao H, et al. Sunitinib for patients with locally advanced or distantly metastatic dermatofibrosarcoma protuberans but resistant to imatinib. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(5):8288-8294.
- 442.** Clèries R, Ameijide A, Marcos-Gragera R. Predicting the cancer burden in Catalonia between 2015 and 2025: the challenge of cancer management in the elderly. *Clin Transl Oncol.* 2018;20(5):647-657. doi:10.1007/s12094-017-1764-5
- 443.** Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *The Oncologist.* 2000;5(3):224-237. doi:10.1634/theoncologist.5-3-224

- 444.** Wildiers H, Heeren P, Puts M. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(24):2595-2603. doi:10.1200/JCO.2013.54.8347
- 445.** Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S, et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations†. *Ann Oncol.* 2015;26(2):288-300. doi:10.1093/annonc/mdu210
- 446.** Saliba D, Elliott M, Rubenstein LZ. The Vulnerable Elders Survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49(12):1691-1699. doi:10.1046/j.1532-5415.2001.49281.x
- 447.** Soubeyran P, Bellera C, Goyard J. Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PLoS One.* 2014;9(12):e115060. doi:10.1371/journal.pone.0115060
- 448.** Hui D, Heung Y, Bruera E. Timely Palliative Care: Personalizing the Process of Referral. *Cancers.* 2022;14(4):1047. doi:10.3390/cancers14041047
- 449.** Ferrell BR, Temel JS, Temin S, et al. Integration of Palliative Care Into Standard Oncology Care: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2017;35(1):96-112. doi:10.1200/JCO.2016.70.1474
- 450.** Rodin R, Swami N, Pope A, et al. Impact of early palliative care according to baseline symptom severity: Secondary analysis of a cluster-randomized controlled trial in patients with advanced cancer. *Cancer Med.* 2022;11(8):1869-1878. doi:10.1002/cam4.4565
- 451.** Hui D, Mori M, Watanabe SM. Referral criteria for outpatient specialty palliative cancer care: an international consensus. *Lancet Oncol.* 2016;17(12):e552-e559. doi:10.1016/S1470-2045(16)30577-0
- 452.** Sanders JJ, Temin S, Ghoshal A, et al. Palliative Care for Patients With Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2024;42(19):2336-2357. doi:10.1200/JCO.24.00542
- 453.** Goto H, Kiyohara Y, Shindo M, Yamamoto O. Symptoms of and Palliative Treatment for Unresectable Skin Cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2019;20(4):34. doi:10.1007/s11864-019-0626-5
- 454.** Vaidya TS, Mori S, Dusza SW, Rossi AM, Nehal KS, Lee EH. Appearance-related psychosocial distress following facial skin cancer surgery using the FACE-Q Skin Cancer. *Arch Dermatol Res.* 2019;311(9):691-696. doi:10.1007/s00403-019-01957-2
- 455.** Vuong W, Lin J, Wei RL. Palliative radiotherapy for skin malignancies. *Ann Palliat Med.* 2017;6(2):165-172. doi:10.21037/apm.2016.11.10
- 456.** Institut Català d'Oncologia. Guies i protocols. ICO-ICSPraxis. https://ico.gencat.cat/ca/professionals/guies_i_protocols/
- 457.** Peris K, Fargnoli MC, Kaufmann R, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for diagnosis and treatment of basal cell carcinoma-update 2023. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2023;192:113254. doi:10.1016/j.ejca.2023.113254
- 458.** Crawford GB, Dzierżanowski T, Hauser K, et al. Care of the adult cancer patient at the end of life: ESMO Clinical Practice Guidelines. *ESMO Open.* 2021;6(4):100225. doi:10.1016/j.esmoop.2021.100225

- 459.** Guinot JL, Rembielak A, Perez-Calatayud J, et al. GEC-ESTRO ACROP recommendations in skin brachytherapy. *Radiother Oncol Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2018;126(3):377-385. doi:10.1016/j.radonc.2018.01.013
- 460.** Da G, Mj V. Efficacy of hypofractionated radiotherapy in patients with non-melanoma skin cancer: Results of a systematic review. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2018;62(3). doi:10.1111/1754-9485.12718
- 461.** E C, R L, M A, J T. Post radiation skin tumors: basal cell carcinomas, squamous cell carcinomas and angiosarcomas. A review of this late effect of radiotherapy. *Eur J Dermatol EJD.* 2013;23(6). doi:10.1684/ejd.2013.2106