



# **REACCIONES CUTÁNEAS RELACIONADAS A TERAPIA SISTÉMICA: MELANOMA METASTÁSICO.**

**Hospital Provincial de Rosario.**

**Carrera Universitaria de Posgrado en Dermatología.**

**Facultad de Ciencias Médicas.**

**Universidad Nacional de Rosario**

**Autora:** Dra. Gauna Antonelli, Paula

**Tutora:** Dra. Merli, Analía.

**Cotutora:** Dra. Bartoli, Alejandra.

# ÍNDICE

ÍNDICE .....	1
OBJETIVOS.....	3
INTRODUCCIÓN .....	4
DESARROLLO .....	7
Epidemiología .....	7
Factores de riesgo .....	8
Presentación clínica y Clasificación .....	9
Biopsia del tumor primario .....	11
Márgenes quirúrgicos para escisión amplia de melanoma primario .....	11
Anatomopatología .....	12
Biopsia de ganglio centinela .....	14
Tecnologías moleculares .....	15
Estadificación .....	15
Tratamientos según American Joint Committee on cancer .....	20
Tratamientos según estadíos clínicos.....	20
Tratamiento estadio III, según clínica y patología.....	21
Tratamientos estadio III, según clínica .....	23
Tratamiento estadio IV, según clínica y patología .....	24
Descripción de Terapias Sistémicas utilizadas en el tratamiento de melanoma metastásico y sus Eventos Adversos.....	26
Inhibidores del punto de control inmunitario: Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab. ....	26
Inhibidores de la proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos (CTLA4) .....	26
Toxicidad de anticuerpos anti-CTLA-4.....	27
Inhibidores de la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1/PDL-1) .....	31
Toxicidad de anticuerpos anti-PD-1/PD-L1 .....	32
Inmunoterapia combinada .....	37
Toxicidad de inmunoterapia combinada .....	37
Terapia dirigida: BRAFi y MEKi .....	38
Inhibidores de BRAF .....	39
Toxicidad de inhibidores BRAF .....	40
Inhibidores de MEK .....	44

Toxicidad de inhibidores MEK .....	44
Terapia dirigida combinada .....	45
Toxicidad de terapia dirigida combinada .....	45
Inhibidores de punto de control inmunitario versus inhibidores BRAF/MEK.....	47
Otras terapias.....	47
Clasificación de IrEA cutáneos según Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) .....	49
Manejo clínico de eventos adversos cutáneos.....	53
Efectos adversos y beneficio clínico .....	57
CONCLUSIÓN:.....	58
BIBLIOGRAFÍA.....	60

## OBJETIVOS

### **Generales**

- Actualizar bibliografía sobre toxicidad cutánea relacionada terapias sistémicas utilizadas en el tratamiento de melanoma metastásico.

### **Específicos**

- Describir características clínicas de melanoma.
- Presentar la clasificación actualizada.
- Revisar el esquema terapéutico de melanoma metastásico actualizado y su fisiopatología.
- Identificar nuevas drogas biológicas y sus implicancias en la sobrevida.
- Reconocer manifestaciones cutáneas adversas en los diferentes esquemas terapéuticos.
- Describir los posibles tratamientos de estos efectos adversos.
- Enfatizar la necesidad de continuar o suspender los fármacos utilizados.
- Destacar el rol del dermatólogo en el tratamiento y seguimiento del paciente.

## INTRODUCCIÓN

El melanoma es un tumor maligno de estirpe melanocítica, con alta capacidad para producir metástasis. Puede originarse en piel y mucosas, y menos frecuentemente en ojos, oído interno, sistema nervioso central y mesenterio. Su incidencia se ha incrementado en las últimas décadas. Es de origen multifactorial. Puede surgir tanto de los melanocitos de la piel normal como de ciertas lesiones precursoras, y presentarse de distintas formas clínico-patológicas. (1)

Se diagnostican a nivel mundial cerca de 160000 casos nuevos anualmente. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, ocurren aproximadamente 48000 muertes anuales, esto es el 75% de los fallecimientos por cáncer de piel. (2) Según el Registro Argentino de Melanoma Cutáneo en nuestro país, se registraron 8000 casos de melanoma maligno durante el período 2002-2015. (3)

El abordaje del paciente con melanoma suele ser complejo por lo que es recomendable un enfoque interdisciplinario. La cirugía temprana del tumor primario sigue siendo de gran valor pronóstico. De los distintos aspectos tumorales y de aquellos inherentes al paciente, surgirán las características de extirpación para cada caso en particular y de todo ello, la posible solicitud de estudios complementarios e indicaciones terapéuticas. (1)

La inmunooncología es un campo que se ha expandido desde sus comienzos con William Coley en 1893, quién observó remisión de cáncer en pacientes que habían contraído infecciones bacterianas agudas, sugiriendo que de alguna manera el sistema inmune podría responder a él. Paul Ehrlich en 1909, reafirmó la idea dando importancia a la prevención de la aparición de cáncer. Desafortunadamente, sus teorías fueron desestimadas por aquellos que estaban convencidos que para los linfocitos, las células cancerosas, eran indistinguibles de las células sanas. El avance se produjo en la década de 1960, cuando se aceptó que los linfocitos eliminan constantemente células precancerosas, reconociéndolas a través de antígenos asociados a tumor en un proceso llamado "vigilancia inmunológica". Esto ha llevado gradualmente a nuestra comprensión actual de la relación entre el sistema inmune y el cáncer.

La primer terapia aprobada fue con IL-2, basada en el hallazgo de que la misma estimula la producción de células T y por lo tanto, mejoraría su actividad antitumoral.

Dada su toxicidad, los resultados clínicos no fueron tan positivos como se esperaba. La mayor promesa llegó al campo en forma de anticuerpos dirigidos, cambiando el enfoque de atacar directamente al cáncer, a dirigir anticuerpos hacia los linfocitos que se han desactivado en el microambiente tumoral. (4)

Dentro de las nuevas terapias sistémicas podemos destacar, aquellas dirigidas al antígeno 4 citotóxico asociado a linfocitos T (CTLA-4), los puntos de control inmunitarios de muerte celular programada 1 (PD1), y por otro lado, los inhibidores BRAF y MEK. Todas ellas, han mejorado la supervivencia en pacientes con melanoma metastásico. Sin embargo, su uso conduce al desarrollo de eventos adversos relacionados con el sistema inmune (irEA), siendo la piel uno de los órganos más comúnmente involucrados. (5)

IrEA es cualquier signo, síntoma o enfermedad desfavorable no intencionada, asociada con a tratamiento o procedimiento médico. Se clasifican en grados de acuerdo a su gravedad, según la guía Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE): grado 1 aquellos casos asintomáticos o con síntomas leves que no requieren intervención médica, grado 2 síntomas moderados que requieren intervención médica mínima, grado 3 síntomas graves o médicamente significativos pero que no ponen inmediatamente en peligro la vida y requieren hospitalización, grado 4 aquellos potencialmente mortales que requieren intervención médica urgente, por último grado 5 fallecimiento relacionado con irEA. (6)

Un alto porcentaje de los pacientes que realizan alguna de las terapias anteriormente nombradas, exhibirá irEA cutáneos. Sin embargo, muchos de los ensayos que resultaron claves en las aprobaciones de estos agentes por parte de la FDA , utilizaron términos inespecíficos para clasificar las manifestaciones cutáneas, posteriormente cuando comenzaron a involucrarse los especialistas en dermatología, se logró la caracterización de estas toxicidades en numerosas series de casos y artículos de revisión, tal como lo explica la guía práctica realizada por expertos "Pautas de cuidado para el manejo del melanoma cutáneo primario" recientemente publicada.

En la misma recomiendan la colaboración de los dermatólogos en conjunto con los oncólogos para mejorar la calidad de vida de los pacientes y evitar interrupciones innecesarias de estas terapias dado al reconocimiento y control apropiados de los irEA cutáneos. (7)

El espectro clínico de los irEA varía desde una enfermedad asintomática pero con gran repercusión psicosocial como el vitíligo, hasta afecciones potencialmente mortales como la necrólisis epidérmica tóxica. (5)

El abordaje transdisciplinario, así como informar al paciente adecuadamente para la consulta precoz, resultan de una rápida reversión de estas manifestaciones y posee gran impacto en la sobrevida. (8)(9)

## DESARROLLO

El melanoma es un tumor maligno que ha incrementado notablemente su incidencia especialmente en la población caucásica, siendo responsable de aproximadamente 90% de las muertes producidas por tumores cutáneos malignos. Tienen riesgo más elevado aquellos pacientes hombres de edad avanzada. Sin embargo, la incidencia ha aumentado significativamente en adultos jóvenes. Una de las causas desencadenantes más relevante es la exposición solar intensa de tipo intermitente. Se trata de una enfermedad génica, cuya patogenia debe entenderse como una serie de eventos moleculares que conducen al fenotipo maligno. Existen algunos casos familiares determinados genéticamente. Puede surgir tanto de melanocitos (o de sus células madres) de piel normal, como de ciertas lesiones precursoras. Posee dos fases de crecimiento: radial y vertical. En la primera, las células crecen limitadas a epidermis o dermis superficial. En la segunda, proliferan células nuevas que expanden más rápido el tumor, y posibilitan su diseminación linfática y sanguínea. De la correlación clínico-patológica del tumor y de los aspectos inherentes al paciente, surgen las conductas de extirpación, solicitud de estudios complementarios, indicación de vaciamiento ganglionar selectivo y/o tratamiento sistémico para cada caso en particular, siempre desde un enfoque multidisciplinario.

(1)(2)(10)

## Epidemiología

El melanoma representa 1% de los tumores de piel, su importancia radica en su elevada mortalidad. Su incidencia ha aumentado en los últimos 30 años. (11) De localización más frecuente en miembros inferiores en mujeres y cara, cuello, hombros y tronco en varones. Si bien, es más frecuente entre la quinta y la sexta décadas de vida, ha aumentado entre los individuos de 25-29 años. Se origina 95% en piel y 5% en ojos y mucosas. (2)

Según la Organización Mundial de la Salud 75% de los fallecimientos por cáncer de piel son relacionados a melanoma, aproximadamente 48000 muertes anuales. (2)

Al momento del diagnóstico, aproximadamente 84% de los pacientes se presenta en estadios locales, 9% localmente avanzados y 4% metastásicos. En aquellos tumores

menores a 0.1 mm la tasa de supervivencia global a 5 años es 90%. Sin embargo, en casos más avanzados esta tasa varía entre 20-70%. Un tercio de los pacientes con estadíos locales desarrollan enfermedad metastásica, en estos pacientes la tasa de supervivencia global a 5 años se encuentra dentro 15-20% y de éstos, solo un 10% tienen expectativa de vida a largo plazo. (2)(10)(11)

La Sociedad Argentina de Dermatología, la Fundación Cáncer de Piel y el Registro Argentino de Melanoma Cutáneo durante el período 2002-2015, referenciaron 8000 casos de melanoma maligno. Dado que los datos son insuficientes, se sugiere mejorar la investigación epidemiológica para poder inferir conductas adecuadas en nuestro país. (3)

Entre 2002-2018 en Argentina, se registró una media anual de 480 fallecidos. Los tumores de peor pronóstico se localizaron en cabeza, cuello y piernas. En hombres mayores con histopatología nodular o acrolentiginosa, que habitaban más frecuentemente áreas distintas del centro del país y la patagonia. (12)

## Factores de riesgo

➤ **Sexo masculino**

➤ **Edad > 60 años**

➤ **Predisposición fenotípica:**

- ✓ Nevus atípicos-patrón de nevo displásico.
- ✓ Aumento del recuento de nevus (especialmente nevus gigantes).
- ✓ Fenotipo solar-tendencia a las quemaduras solares.
- ✓ Pelo rojo, ojos azules-Fitzpatrick tipo I-fenotipo con predominio de feomelanina.

➤ **Historial médico personal-comorbilidades**

- ✓ Quemaduras solares múltiples y/o ampollas.
- ✓ Lesiones pre-cancerosas-cancerosas:

.Queratosis actínica-cáncer de piel no melanoma (por ejemplo, Carcinomas de células basales y de células escamosas).

.Cáncer infantil

- ✓ Inmunosupresión:

.Trasplante de órganos sólidos

.Trasplante de células hematopoyéticas (HCT)

.VIH / SIDA

✓ Genodermatosis raras:

.Xeroderma pigmentoso.

➤ **Predisposición genética**

✓ Presencia de mutaciones de la línea germinal o polimorfismos que predisponen al melanoma (incluidos CDKN2a, CDK4, MC1R, BRCA2, BAP1 [especialmente para melanoma uveal], y potencialmente otros genes).

✓ Antecedentes familiares de melanoma cutáneo (especialmente si es múltiple), cáncer de páncreas, astrocitoma, melanoma uveal y/o mesotelioma.

➤ **Factores ambientales**

✓ Uso de la cama de bronceado.

✓ Residencia en clima soleado-latitud más cerca del ecuador.

✓ Exposición intensa e intermitente al sol (para melanomas troncales-extremidades, a menudo asociado con un aumento en el recuento de nevus).

✓ Exposición crónica al sol (para melanomas de cabeza-cuello-brazo, a menudo asociados con recuento de nevus más bajo). (1)(13)(14)(15)(16)

## Presentación clínica y Clasificación

Se reconocen cuatro variedades clínico-patológicas principales. En Argentina por orden de frecuencia: melanoma extensivo superficial (54%), nodular (27%), lentigo maligno (8%) y acrolentiginoso (6%). (17)

### Melanoma Extensivo superficial:

Aparece de novo en pacientes con antecedente de exposiciones solares intermitentes, con un elevado número de nevus o síndrome de nevus atípico, entre los 30-50 años, en la parte alta de la espalda en los hombres y en las piernas de las mujeres. Se caracteriza por una mácula o placa asimétrica, irregularmente pigmentada con tonos que varían entre azul oscuro, rosa, café y negro. En menos de

dos tercios de los casos aparecen fenómenos de regresión. Se detecta con mayor frecuencia mutación en el gen BRAF V600E. Es de crecimiento lento y pronóstico intermedio. (1)(18)(19)

#### Melanoma Nodular:

Frecuente en hombres entre 50-60 años, en cabeza, cuello y tronco. Aparece de novo un nódulo de bordes regulares demarcados, superficie brillante, coloración uniforme negruzca o rosado-rojizo (amelanótico), con tendencia a ulcerarse y sangrar. Crecimiento vertical con ausencia de fase radial. Rápido e invasivo y de mal pronóstico. (1)(18)(20)

En este contexto, cabe destacar que una proporción significativa de los melanomas amelanóticos e hipomelanóticos corresponden a melanomas nodulares, que son frecuentes como enfermedad metastásica, pero como primarios aparecen en menos del 2%. Se manifiestan como tumor rosado, firme, crecimiento rápido, que debe diferenciarse de lesiones tumorales benignas e inflamatorias. (20)(21)

#### Melanoma Léntigo Maligno:

El lentigo maligno es considerado un melanoma in situ. En su evolución puede tornarse invasor y comprometer la dermis, donde pasa a ser melanoma lentigo maligno. De presentación más frecuente en personas de edad avanzada en áreas expuestas al sol. La lesión inicial es una mácula asimétrica parduzca con bordes irregulares que se va oscureciendo con el paso del tiempo, aumentando excéntricamente de tamaño en forma lenta (5 a 10 años), hasta adquirir grandes dimensiones, con distintas tonalidades pardo-negruzcas y con contornos policíclicos poco definidos. Es asintomática y de buen pronóstico. (1)(18)(22)

#### Melanoma Acrolentiginoso (MA):

Predomina en la sexta década de vida en regiones distales como palmas, plantas y lechos ungueales. La lesión es una mácula o placa pigmentada de coloración oscura y bordes irregulares, más frecuente en fototipos oscuros. Posee crecimiento intradérmico invasivo de novo, lo que ensombrece el pronóstico. El melanoma del aparato ungueal, suele expresarse clínicamente en su fase temprana como una tenue pigmentación pardo-negruzca en la piel periungueal proximal (signo de Hutchinson)

o como una mancha negra lineal a lo largo de la lámina ungueal (melanoniquia longitudinal). Cuando pasa de la fase de crecimiento horizontal a fase vertical, el área comprometida se sobreeleva, la superficie se alisa y por lo general adquiere un color negro intenso. (1)(18)

#### Otros subtipos clínicos menos frecuentes:

Representan menos del 2% de todos los melanomas, debido a la dificultad diagnóstica se empobrece más su pronóstico. Entre ellos se encuentran: melanoma desmoplásico, polipoide, dérmico primario, maligno verrugoso, melanocitoma epitelioides pigmentado, melanoma nevoide, maligno folicular, con diferenciación no melanocítico y melanoma de la mucosa. (23)

## Biopsia del tumor primario

Ante una lesión sospechosa de melanoma, tomar biopsia escisional ya sea de forma elíptica, punch o shave profundo, preferiblemente con márgenes de 1 a 3 mm, tratando de evitar márgenes más amplios para permitir precisión en el mapeo linfático posterior. En lesiones grandes o en determinadas áreas (palmas, plantas, dedos, cara, oreja), se puede optar por biopsia incisional o punch de espesor completo de la porción de lesión clínicamente más gruesa o más atípica. La biopsia shaving amplia puede ser óptima para la evaluación histológica de melanoma in situ o de un lentigo maligno. Se recomienda repetir la biopsia por escisión de margen estrecho si la parcial inicial fue inadecuada, pero no se debe realizar si la muestra inicial reúne criterios para estadificación con ganglio centinela.

## Márgenes quirúrgicos para escisión amplia de melanoma primario

Según el grosor del tumor, si es in situ el margen recomendado es de 0,5-1 cm, si el grosor es menor de 1 mm se recomienda 1 cm de margen, si es de 1-2 mm los márgenes deben ser de 1-2 cm, si es de 2-4 mm el margen debe ser de 2cm al igual que en aquellos melanomas mayores de 4 mm. (8)

## Anatomopatología

- Localización anatómica.
- Tipos histológicos.
- Espesor de Breslow: máximo espesor tumoral que se mide con un micrométrico ocular calibrado, en ángulo recto con la piel normal adyacente. El punto de referencia superior es la capa granulosa de epidermis suprayacente o si la lesión está ulcerada, la base de la úlcera. El punto de referencia inferior es el elemento distintivo más profundo de invasión tumoral. Si el límite profundo del espécimen pasa por tejido tumoral, el espesor será referido como “al menos tantos mm”, con un comentario que explique las limitaciones de la evaluación.
- Ulceración: ausencia epidérmica completa, evidencia de cambios reactivos (por ejemplo: depósito de fibrina, neutrófilos), adelgazamiento, desaparición o hiperplasia de epidermis vecina, en ausencia de trauma o de procedimiento quirúrgico reciente.
- Microsatelitosis: nidos discontinuos de células metastásicas de más de 0.05 mm diámetro, separados del componente tumoral por 0.3 mm de dermis normal en el corte donde se efectuó el Breslow. La presencia de las mismas se asocia con un mayor riesgo de recurrencia. La octava edición del manual de estadificación del American Joint Committee on Cancer ya no define microsatelitosis según la dimensión del nido tumoral o la distancia desde el tumor primario, si no que clasifica los casos como microsatelitosis, satelitosis clínicas o metástasis en tránsito según el número de ganglios linfáticos regionales afectados por el tumor. A veces puede ser difícil distinguir si el melanoma invasivo está presente dentro de un canal linfático o si representa una microsatelitosis, en este caso puede ser útil la inmunohistoquímica.
- Descripción de márgenes: periféricos y profundos: si están comprometidos o no, o si no son evaluables.
- Recuento mitótico: determinación del número de mitosis por unidad de superficie (milímetro cuadrado, representado por 6-7 campos de aumento ocular 10x y objetivo 40x). Un recuento superior o igual a 1 por milímetro cuadrado, es un factor pronóstico de gravedad. En primer término, localizar el sector en la fase de crecimiento vertical donde estas son más numerosas, “hot

spot". Después la determinación se extiende a los campos microscópicos adyacentes hasta completar un área correspondiente a 1 mm cuadrado. Si no se logra identificar sector de crecimiento vertical, se evalúan varias áreas al azar. En tumores donde el componente invasor no llegue a totalizar 1 milímetro cuadrado, se debe intentar extrapolar una tasa por esa unidad de superficie. Aunque la tasa mitótica ya no se incluye en la determinación de la estadificación T1 de la octava edición del Manual de Estadificación del American Joint Committee on Cancer, sigue siendo importante factor pronóstico en todas las categorías y debe incluirse en la evaluación patológica.

- Nivel anatómico de Clark: nivel de invasión tumoral. Se clasifica en I lesión en epidermis, II invade dermis papilar, III se expande por la dermis papilar, IV invade dermis reticular y V invade tejido celular subcutáneo.

Se utiliza actualmente de manera orientativa ya que ha sido reemplazado desde la séptima edición del manual de la American Joint Committee on Cancer para subclassificar las lesiones T1. Los niveles IV o V son referidos como un criterio terciario para T1b en casos sin ulceración o si el recuento mitótico no puede ser determinado y debieran ser informados por constituir la base para sobre-estadificar lesiones T1.

- Fase de crecimiento tumoral: Radial, vertical o indeterminada
- Invasión linfo-vascular y perineural: No identificada, presente o indeterminada.
- Linfocitos infiltrantes intratumorales: No identificados, presentes "brisk" o no presentes "non-brisk".
- Presencia de fenómenos de regresión tumoral: En melanomas "finos" estos fenómenos pueden incidir en la decisión de investigar ganglio centinela. La regresión completa o de más del 75% de un melanoma invasor tiene un significado pronóstico adverso.
- Considerar el uso de pruebas moleculares para lesiones melanocíticas que luego de la histopatología continúan siendo indeterminadas. (1)(16)(24)

## Biopsia de ganglio centinela

Procedimiento quirúrgico para estadificación a través de evaluación patológica de la cuenca ganglionar regional. Proporciona información pronóstica para melanoma en estadio clínico I/II sin evidencia clínica ni radiografía de enfermedad ganglionar. En ellos, es el predictor más fuerte de supervivencia.

Ciertas características patológicas del tumor primario están asociadas con mayor riesgo de positividad del mismo, siendo el espesor del tumor el predictor más confiable.

Debe discutirse en todos los casos de estadio clínico IB o II, con las siguientes consideraciones:

- Breslow <0,8 mm sin ulceración (probabilidad de positividad inferior 5%) no se recomienda a menos que haya dudas sobre la estadificación; como por ejemplo: márgenes profundos positivos.
- Estadio clínico IB, melanoma T1b Breslow <0,8 mm con ulceración o 0,8–1 mm con o sin ulceración, o T1a Breslow <0,8 mm y con otras características adversas, por ejemplo: índice mitótico muy alto ( $\geq 2$ mm) en edad temprana, invasión linfovascular o una combinación de estos (probabilidad de positividad 5-10%).
- Para pacientes con estadio IB (T2a) o II >1 mm espesor (probabilidad de positividad mayor 10%). Sin embargo, existen subconjuntos como por ejemplo: aquellos con índice de mitosis bajo o de mayor edad, para quienes la probabilidad es sustancialmente menor.

Independientemente del riesgo de positividad del ganglio centinela, si el paciente no es apto médicamente o es poco probable que se tome una conducta frente a resultados positivos, entonces es razonable no realizar la biopsia.

Tener en cuenta la realización de la biopsia en el caso de una metástasis aislada en tránsito o recurrencia local de melanoma primario. (16)

## Tecnologías moleculares

- Pruebas de diagnóstico para neoplasias melanocíticas indeterminadas después de histopatología: Icitogenética molecular (por ejemplo: hibridación genómica comparativa [CGH]), hibridación fluorescente in situ [FISH]), perfil de expresión génica (GEP), secuenciación de próxima generación (NGS) e inmunohistoquímica (IHC), entre otros.
- Pruebas de pronóstico: Pruebas GEP, se necesitan más estudios prospectivos para definir su utilidad.
- Prueba de mutación somática: Se han identificado varias alteraciones genéticas somáticas en el melanoma cutáneo, algunas han demostrado ser útiles.
- Biomarcadores con potencial utilidad para la inmunoterapia: PD-L1. Se encuentra en investigación, con aplicación no uniforme entre los expertos.
- Mutaciones específicas (BRAF, NRAS, KIT).

### Indicaciones para pruebas genéticas:

- No recomienda BRAF o NGS para melanoma cutáneo resecado en estadio I-II a menos que el paciente haya sido ingresado a un ensayo clínico.
- La prueba de mutación BRAF se recomienda para estadio III en alto riesgo de recurrencia, para quienes la terapia dirigida con BRAF futura puede ser una opción.
- Para enfermedad en estadio IV o recurrencia clínica.
- Si la prueba BRAF fue realizada y es negativa, se deberían considerar otras pruebas. (16)

## Estadificación

Desde 1970 con aparición del índice de Breslow que si bien inicialmente surgió para complementar el pronóstico del melanoma junto al nivel de Clark, desde la primera edición del American Joint Committee on Cáncer este índice, ya figuraba

con una relevancia similar a Clark. Lo que se mantuvo hasta la sexta y séptima edición, donde termina por derrocarlo.

La ulceración es otro de los factores pronósticos clásicos en el melanoma, cuya influencia se conoce desde antes que el índice de Breslow y no ha dejado de permanecer en las sucesivas ediciones.

En la séptima edición, se destacó la utilidad de mitosis para estratificar pronóstico de melanomas menores a 1 mm de espesor, pasando a sustituir al nivel de Clark para este objetivo. En tumores T1 ulceración, mitosis y espesor eran factores que más influían sobre supervivencia. La presencia de mitosis es útil en los melanomas localizados en general.

El valor pronóstico del índice mitótico es en melanomas de más de 1 mm de espesor y como factor predictor de ganglio centinela positivo, lo que reduce su especificidad en el pronóstico de melanomas finos. Por otra parte, se planteó cierta variabilidad en su aplicación y baja reproductibilidad, lo que hizo evidenciar la necesidad de realizar 3-5 cortes seriados para que se considerara fiable, proponiéndose que podía no ser un buen parámetro para tomar decisiones terapéuticas. De hecho, algunos estudios no fueron capaces de demostrar su relevancia pronóstica real.

En la octava edición una vez más, el mayor conflicto se centra en los en los tumores finos. Desaparece la influencia de mitosis para clasificar a tumores T1 y se centra exclusivamente en espesor y presencia de ulceración. Así, un tumor es clasificado como T1a si mide menos de 0,8 mm de espesor y no está ulcerado, y T1b si mide menos de 0,8 mm y está ulcerado o si mide 0,8-1 mm, independientemente de la ulceración. Las mediciones del espesor deben registrarse con una precisión de 0,1 mm (en lugar de 0,01 mm, como se planteaba en la séptima edición).

En esta última edición, también se incluye el concepto de T0 para los casos en los que el melanoma ha regresado completamente. Aparece la categoría N1c para metástasis en tránsito, satélites o microsateletosis sin afectación ganglionar (algo que en la edición anterior se clasificaba como N2c) y N2c se reserva ahora, para presencia de metástasis en ganglio asociadas a metástasis en tránsito. La categoría N3 se estratifica en N3a, N3b y N3c. Se modifica también la categoría M y surge M1d para hacer referencia a los melanomas que desarrollan metástasis en SNC, algo que hasta ahora se incluía en M1c. Los niveles de LDH se utilizan para estratificar la categoría M, aunque no afecta el estadio. En la estadificación no se producen modificaciones

sustanciales hasta el estadio IIC ni en el IV, aunque existen cambios en el estadio III, dándole mayor complejidad (Tabla 1). (24)(25)

Estadificación TNM para melanoma cutáneo			
T	TX	Tumor primario no puede ser determinado (tras curetaje)	
	T0	Sin evidencia de tumor primario	
	Tis	Melanoma in situ	
	T1	≤ 1 mm	a (< 0,8 sin ulceración) b (< 0,8 mm con ulceración o 0,8-1 mm con o sin ulceración)
	T2	> 1 mm-2 mm	a (sin ulceración) b (con ulceración)
	T3	> 2 mm-4 mm	a (sin ulceración) b (con ulceración)
	T4	> 4 mm	a (sin ulceración) b (con ulceración)

N	NX	Afectación ganglionar no puede determinarse (extirpación previa por otro motivo, hábito corporal)
	N0	Ausencia de afectación ganglionar clínica/radiológica
	N1	N1a: micrometástasis en un ganglio linfático (clínicamente oculto) N1b: ganglio linfático clínicamente detectado N1c: metástasis en tránsito, satélites o microsateleitosis sin afectación ganglionar
	N2	N2a: micrometástasis en 2 o 3 ganglios (clínicamente ocultos) N2b: metástasis en 2 o 3 ganglios linfáticos N2c: metástasis en un ganglio (oculta o clínica) y metástasis en tránsito, satélites o microsateleitosis
	N3	N3a: 4 o más micrometástasis en ganglios linfáticos N3b: 4 o más metástasis en ganglios linfáticos, al menos una de ella clínicamente evidente o presencia de conglomerado adenopático. N3c: 2 o más micrometástasis o metástasis ganglionares clínicamente detectables o presencia de conglomerado adenopático y metástasis en tránsito, satélites o microsateleitosis

M	M0	Sin evidencia de metástasis ganglionares
	M1	M1a: metástasis a distancia en piel, tejidos blandos (incluyendo músculo) y/o ganglios linfáticos no regionales
		M1a(0): LDH normal M1a(1): LDH elevada
		M1b: metástasis pulmonares con/sin M1a
		M1b(0): LDH normal M1b(1): LDH elevada
		M1c: metástasis a distancia en órganos distintos del SNC con/sin M1a y M1b
		M1c(0): LDH normal M1c(1): LDH elevada
		M1d: metástasis al SNC con/sin M1a, M1b o M1c
		M1d(0): LDH normal M1d(1): LDH elevada

TABLA 1. Gershenwald J, Scolyer R, Hess K, Thompson J, Long G y col. "Melanoma of the Skin". Capítulo 47. American Joint Committee on Cancer Cancer Staging Manual. 8va Edición. Chicago. Editorial Board. 2017. Páginas 563-585.

Estadificación clínica: incluye microestadificación del melanoma primario, y para evaluar metástasis: clínica, radiología y biopsia. (Tabla 2) (23)

Estadío Clínico			
T	N	M	Estadío Clínico
Tis	NO	MO	0
T1a	NO	MO	IA
T1b	NO	MO	IB
T2a	NO	MO	IB
T2b	NO	MO	IIA
T3a	NO	MO	IIA
T3b	NO	MO	IIB
T4a	NO	MO	IIB
T4b	NO	MO	IIC
Cualquier T. Tis	>N1	MO	III
Cualquier T	Cualquier N	M1	IV

TABLA2. Gershenwald J, Scolyer R, Hess K, Thompson J, Long G y col. "Melanoma of the Skin". Capítulo 47. American Joint Committee on Cancer Cancer Staging Manual. 8va Edición. Chicago. Editorial Board. 2017. Páginas 563-585.

Estadificación patológica: incluye microestadificación del melanoma primario, cualquier información de estadificación adicional de la muestra de escisión amplia e información patológica sobre los ganglios linfáticos después de biopsia o disección terapéutica en enfermedad clínicamente evidente. (Tabla 3) (23)

Estadíos Patológicos			
T	N	M	Estadíos patológicos
Tis	NO	MO	0
T1a	NO	MO	IA
T1b	NO	MO	IA
T2a	NO	MO	IB
T2b	NO	MO	IIA
T3a	NO	MO	IIA
T3b	NO	MO	IIB
T4a	NO	MO	IIB
T4b	NO	MO	IIC
TO	N1b, N1c	MO	IIIB
TO	N2b, N2c, N3b o N3c	MO	IIIC
T 1 a/b-T2a	N1a or N2a	MO	IIIA
T 1a/b-T2a	N1b/c or N2b	MO	IIIB
T2b-T3a	N1a-N2b	MO	IIIB
T1a-T3a	N2c or N3a/b/c	MO	IIIC
T3b-T4a	Cualquier N>N1	MO	IIIC
T4b	N1a-N2c	MO	IIIC
T4b	N3a/b/c	MO	IIID
Cualquier T, Tis	Cualquier N	M1	IV

TABLA3. Gershenwald J, Scolyer R, Hess K, Thompson J, Long G y col. "Melanoma of the Skin". Capítulo 47. American Joint Committee on Cancer Cancer Staging Manual. 8va Edición. Chicago. Editorial Board. 2017. Páginas 563-585.

En esta estadificación de melanoma cutáneo se incluyen el melanoma vulvar y el melanoma de pene. Una mención especial dada su implicancia dermatológica, merece el melanoma de cavidad oral que se encuentra dentro de la estadificación de melanoma de mucosas de cabeza y cuello. El melanoma conjuntival y melanoma uveal poseen su propia estadificación. El melanoma de mucosas de uretra, vagina, recto y ano no poseen sistema de estadificación dentro de American Joint Committee on Cancer.

Melanoma de mucosas de cabeza y cuello: son aquellos que comprometen mucosas de cavidad nasal, senos paranasales, cavidad oral, orofaringe, nasofaringe, laringe o hipofaringe. Tienden a aparecer en pacientes mayores y la mayoría se origina en senos paranasales y cavidad nasal, el resto en la cavidad oral. Los síntomas depende sitio de origen. En la cavidad bucal el hallazgo típico suele ser una lesión pigmentaria asintomática, a menudo en el paladar duro o en alvéolos, 40% amelanótico. Estadificación: incluso lesiones pequeñas y superficiales se comportan agresivamente con altas tasas de recurrencia y muerte, por lo que no existe categoría T1 o T2. Los primarios limitados a mucosa y tejido blando inmediatamente subyacente se consideran T3. Moderadamente avanzado (T4a) involucra tejido blando profundo, cartílago, hueso o piel suprayacente y enfermedad avanzada (T4b) incluye cerebro, duramadre, base del cráneo, cráneo inferior, pared craneales, carótida, espacio paravertebral, estructuras mediastínicas. Se utiliza NX para cuando no se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales, N0 cuando no existen metástasis en ganglios linfáticos regionales y N1 cuando existen. M0 cuando no existen metástasis a distancia y M1 cuando están presentes. (24)(26)

## Tratamientos según American Joint Committee on cáncer

### Tratamientos según estadíos clínicos

Estadío 0 (melanoma In Situ) y estadío IA (T1a): Escisión amplia, como nombramos anteriormente, en el caso de melanomas In situ el margen recomendado es de 0,5-1cm y si el grosor del tumor es  $\leq 1\text{mm}$ , márgenes de 1cm. (16)

Estadío IB (T1b): Discutir interdisciplinariamente si realizar o no biopsia de ganglio centinela. Si se decide no realizarla, el tratamiento es escisión amplia (si el grosor  $\leq 1\text{mm}$ , márgenes de 1cm). Si se decide realizar la biopsia, sumarla a esta recomendación de escisión amplia y si el ganglio centinela da positivo, se considera tratamiento del paciente como en el estadío III. (16)

Estadío IB (T2a), estadío IIA (T2b-T3a), estadío IIB (T3b-T4a), estadío IIC (T4b), cualquiera de los mismos sin afectación ganglionar (N0): Discutir interdisciplinariamente si realizar o no biopsia de ganglio centinela. Si se decide no

realizarla, el tratamiento es escisión amplia del tumor, si el grosor es >1mm hasta 2mm (T2a-T2b), se recomiendan márgenes de 1-2cm, si el grosor es >2 hasta 4mm (T3a-T3b), márgenes de 2cm, al igual que aquellos tumores >4mm (T4a-T4b). Estos pacientes requieren una observación más estricta o si es posible, ingresarlo a un ensayo clínico. Si se decide realizar la biopsia del ganglio centinela, sumarla a esta recomendación de escisión amplia. Si el ganglio centinela da positivo, el tratamiento continúa como en estadio III. (10)(16)

Pacientes con biopsia de ganglio centinela positivo, la presencia de microsatelitosis, ya sea, en la biopsia inicial del tumor primario o en la muestra de escisión amplia, aumentará el estadio al menos a un IIIC, independiente de la carga tumoral del ganglio centinela. (9)

Microsatelitosis en la biopsia del tumor primario: Discutir interdisciplinariamente si realizar o no biopsia del ganglio centinela. Si se decide no realizarla, el tratamiento es escisión amplia y definir si el paciente ingresa a ensayo clínico. Si se decide realizarla, sumarla a la escisión amplia del tumor. Si el ganglio centinela es positivo, el tratamiento debe realizarse como en el estadio III.

Microsatelitosis en escisión amplia con biopsia de ganglio centinela negativa o si se decidió no realizarla: Prueba de mutación BRAF, si se considera el ingreso del paciente a ensayo clínico.

Microsatelitosis en escisión amplia con biopsia ganglio centinela positiva: Tratamiento como en estadio III. (16)

## Tratamiento estadio III, según clínica y patología

Estadio IIIA con biopsia del ganglio centinela positiva: Definir si disecar completamente los ganglios linfáticos regionales o si es posible, preferiblemente realizar vigilancia por ultrasonido de los mismos, cada 4 meses durante los primeros 2 años y cada 6 meses en los siguientes 3 a 5 años. Posteriormente, discutir si se elige tratamiento sistémico adyuvante versus seguimiento clínico, teniendo en cuenta el riesgo de recurrencia del melanoma y el riesgo de toxicidad del tratamiento para cada caso en particular (Por ejemplo: estadio IIIA de muy bajo riesgo, con un tumor

primario no ulcerado  $\leq 2$  mm con metástasis del ganglio centinela  $< 1$  mm, donde la toxicidad de la terapia adyuvante puede superar el beneficio). Si se decide tratamiento adyuvante, los sugeridos en esta instancia son:

- Nivolumab
  - Pembrolizumab
  - Dabrafenib + Trametinib para pacientes con mutación BRAFV600.
- (16)(27)(28)(29)

Estadío IIIB/C/D con biopsia del ganglio centinela positiva: Definir si disecar completamente los ganglios linfáticos regionales o si es posible, preferiblemente realizar vigilancia por ultrasonido de los mismos. Discutir si se elige tratamiento sistémico adyuvante versus seguimiento clínico, teniendo en cuenta el riesgo de recurrencia del melanoma y el riesgo de toxicidad del tratamiento para cada caso en particular. Si se decide tratamiento adyuvante, los sugeridos en esta instancia son:

- Nivolumab
  - Pembrolizumab
  - Dabrafenib + Trametinib para pacientes con mutación BRAFV600.
- (16)(27)(28)(29)

Estadío III con ganglio centinela clínicamente positivo: Si es posible, biopsia central (aguja ancha) o aspiración con aguja fina, si no es posible: biopsia incisional o escisional y disección terapéutica de ganglios linfáticos. En pacientes con enfermedad ganglionar resecable extensa, con un riesgo muy alto de recurrencia después de la resección completa, o si la resecabilidad de la enfermedad ganglionar es incierta, se recomienda una revisión multidisciplinaria para considerar la terapia sistémica neoadyuvante, preferiblemente en el contexto de un ensayo clínico o el seguimiento clínico. Regímenes de tratamiento adyuvante de preferencia en esta instancia:

- Nivolumab
- Pembrolizumab
- Dabrafenib + Trametinib para pacientes con mutación BRAFV600.

Opcionalmente se sugiere como terapia locorregional, la radioterapia de la cuenca ganglionar en pacientes seleccionados de alto riesgo basado en ubicación, tamaño y

número de ganglios involucrados y extensión histológica extracapsular. Esta terapia se asocia con una recurrencia ganglionar reducida, pero no ha mostrado ninguna mejoría en la supervivencia global ni en la supervivencia libre de recaídas.

Para pacientes con enfermedad ganglionar irreseccable, considerar la terapia sistémica seguida de la resección, como veremos a continuación, o tratar al paciente como en estadio IV. (16)

## Tratamientos estadio III, según clínica

Estadio III con metástasis satélite clínicas y en tránsito: Biopsia central o aspiración con aguja fina, si no es posible: biopsia incisional o escisional.

Enfermedad reseccable: Completar la escisión amplia para despejar márgenes y considerar si es necesaria la biopsia de ganglio centinela. Si se lograron márgenes libres y no hay evidencia de enfermedad, los regímenes de tratamiento adyuvante de preferencia en esta instancia son:

- Nivolumab
- Pembrolizumab
- Dabrafenib + Trametinib para pacientes con mutación BRAF V600.

Enfermedad irreseccable: Terapia sistémica como veremos a continuación u opcionalmente numerosas terapéuticas locales como ser inyecciones intralesionales de T-VEC (Talimogene laherparepvec), BCG o IL2, imiquimod tópico, radioterapia, entre otras.

Cabe destacar, que las metástasis intralifáticas pueden caracterizarse como metástasis satélite detectables clínica o patológicamente (metástasis cutáneas y/o subcutáneas visibles o microscópicas que se producen dentro de los 2cm del melanoma primario), o metástasis en tránsito (metástasis cutáneas y/o subcutáneas regionales a una distancia mayor de 2cm del melanoma primario). Las metástasis satélite y en tránsito son biológica y pronósticamente similares. (16)

## Tratamiento estadio IV, según clínica y patología

Estadio IV metástasis: Debe confirmarse histopatológicamente siempre que sea posible (biopsia central, aspiración con aguja fina o biopsia incisional o escisional). El tejido siempre se prefiere sobre la citología para el análisis mutacional.

### Enfermedad resecable:

- Nivolumab
- Pembrolizumab

Otros tratamientos (para pacientes con mutación BRAFV600):

- Dabrafenib + trametinib
- Vemurafenib + cobimetinib
- Encorafenib + binimetinib

Otros tratamientos posibles:

- Ipilimumab si hubiese exposición previa a agentes anti-PD-1.

### Enfermedad irresecable, sin metástasis cerebrales:

#### Primera línea:

- Monoterapia Anti PD-1:
  - Pembrolizumab
  - Nivolumab
- Nivolumab + Ipilimumab.
- Si existe mutación BRAFV600, preferentemente terapias combinadas:
  - Dabrafenib + trametinib
  - Vemurafenib + cobimetinib
  - Encorafenib + binimetinib

Segunda línea: en caso de progresión de enfermedad o beneficio máximo de terapias para pacientes con mutación BRAF:

Terapia sistémica:

- Preferentemente:
  - Monoterapia Anti PD-1:
    - .Pembrolizumab
    - .Nivolumab
  - Nivolumab + ipilimumab.

-Si existe mutación BRAFV600, preferentemente:

- .Dabrafenib + trametinib
- .Vemurafenib + cobimetinib
- .Encorafenib + binimetinib

- Alternativas de tratamientos:
  - Ipilimumab
  - Altas dosis de IL-2
- Tratamientos útiles en ciertas circunstancias:
  - Ipilimumab/intralesional T-VEC
  - Agentes citotóxicos.
  - Imatinib para tumores con mutación KIT
  - Larotrectinib o entrectinib con fusión de genes NTRK.
  - Binimetinib para tumores con mutación NRAS que progresaron después de terapias de punto de control inmunitario.
- Considerar cuidados paliativos.

Enfermedad irreseccable con metástasis cerebrales: Considerar radioterapia primaria o resección paliativa con radioterapia adyuvante.

Considerar terapia sistémica en pacientes con metástasis cerebrales asintomáticas que no requieren corticosteroides:

- Preferiblemente Anti-PD-1 + Ipilimumab en comparación con la monoterapia anti-PD-1 o Dabrafenib + Trametinib debido a una actividad intracraneal superior.
- En aquellos pacientes con mutación BRAF V600, no hay datos suficientes para abordar si se usa de primera línea terapia inmunológica o terapia con inhibidores de BRAF/MEK.

Para pacientes con lesiones cerebrales sintomáticas o que requieren corticosteroides para el control de los síntomas, es indispensable el manejo por un equipo multidisciplinario, incluyendo neurocirugía, radioterapia, oncología médica y cuidados paliativos.

## Descripción de Terapias Sistémicas utilizadas en el tratamiento de melanoma metastásico y sus Eventos Adversos

Inhibidores del punto de control inmunitario: Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab.

### Inhibidores de la proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos (CTLA4)

CTLA-4 se expresa en la superficie celular de células T y regula su activación en órganos linfoides, donde estas células T vírgenes entran en contacto con un péptido presentado por el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de la célula presentadora de antígeno (CPA). Seguido de la unión del ligando CD80 y CD86 en CPA, al CD28 (co-receptor estimulante en las células T). CTLA4 es un homólogo de CD28 que contrarresta la actividad uniéndose con mayor afinidad, tanto a CD80 como a CD86, regulando negativamente la activación de las células T. CTLA-4 también se expresa en las células T CD8 activadas, donde suprime la actividad de células T helper y mejora la actividad inmunosupresora de células reguladoras. Por lo tanto, CTLA-4 contribuye en el desarrollo de tolerancia inmunológica. Anticuerpos que inhiben la activación de CTLA-4, eliminan este mecanismo inhibitorio solo en células T que han sido presentadas previamente a un antígeno, y no en todas las células T. La depleción de la población de células reguladoras (que tienen un papel fundamental en la tolerancia y supresión de autoinmunidad) en el microambiente tumoral, es otro mecanismo biológico por el cual los anticuerpos anti-CTLA-4 podrían ejercer sus efectos antitumorales. La inhibición de CTLA-4 podría activar una amplia gama de células T en todo el cuerpo, explicando esto la gran cantidad de irEA que pueden ocurrir debido a esta activación inespecífica del sistema inmune.

Se cree que la inhibición de CTLA4 se produce después de la activación de las células T en los órganos linfoides, lo que podría explicar el porqué de que la respuesta clínica y los eventos adversos puedan ocurrir semanas o incluso meses después del inicio del tratamiento. (Figura 1) (4)(30)

## Ipilimumab

Es anticuerpo monoclonal completamente humanizado, inhibidor del receptor CTLA4. Primer inhibidor del punto de control inmunitario aprobado por la FDA (2011), por su eficacia en melanoma avanzado. Antes de su aprobación, las tasas de supervivencia a 5 años eran del 10%. Para 2013, se habían alcanzado tasas del 49.5% a 5 años. (4)(30)

## Toxicidad de anticuerpos anti-CTLA-4

Ipilimumab a dosis de 3 mg/kg presenta irEA en 60-65%, entre las semanas 8-12 de iniciado el tratamiento, en su mayoría grado 1-2. Desarrollan toxicidades grado 3-4 del 10-27%. Las muertes relacionadas son del 2%.

Afectación cutánea 43-45%, tracto gastrointestinal 29-32% y sistema endócrino 8%. Entre los más frecuentes: Prurito 25-35%, diarrea 23-33%, erupción cutánea 15-33% y fatiga 15-28%. (30)(31)(32)

La incidencia aumenta con la dosis, como demostraron Eggermot y col en un estudio de 475 pacientes con dosis de 10 mg/kg vs placebo, donde casi la totalidad de los mismos mostraron irEA, teniendo que suspender la droga en 40% de los casos. (30)(33)

Dentro de las reacciones cutáneas más frecuentes: erupción y prurito, seguidos por vitiligo. (5)(30)(34) Aparecen habitualmente entre los días 20-40 desde el comienzo de la terapia. (5)(29)(35) Pero pueden ocurrir hasta dentro de los primeros dos años de iniciado el tratamiento o incluso después de la interrupción del mismo. (28)

### **Rash:**

#### *Exantema maculopapular*

La forma más común es maculopapular en tronco y extremidades. También: folicular, pustular, vesicobullosa, acneiforme, liquenoide, entre otras. Leve a moderado, rara vez generalizado, pruriginoso, entre la semana 2-4 en un 47-68% de los casos. La biopsia muestra reacción de hipersensibilidad dérmica con infiltrado linfocítico

perivascular con eosinófilos en la dermis superficial y espongiosis epidérmica. (30)(34)

### **Prurito:**

Aparece en el 31% de los casos y puede acompañarse o no de exantema maculopapular o xerosis. (32)(34)

### **Otras lesiones inflamatorias**

Simil pioderma gangrenoso ulcerativo, erupciones acneiformes pustulares, alopecia, dermatomiositis, fotosensibilidad, dermatitis por radiación y dermatitis liquenoide.

En menos del 1% son grado 3-4, síndrome de Sweet, como erupción farmacológica eosinofílica, pustulosis exantematosa generalizada aguda, DRESS y síndrome de Steven-Johnson. (34)(35)(36)(37)(38)

El pioderma gangrenoso es un dermatosis neutrofílica que comúnmente se asocia con trastornos inflamatorios intestinales, poliartritis y enfermedades hematológicas, tal como lo describieron Welborn y col en un reporte de caso de paciente de 75 años que debió suspender la terapia sistémica y recibir corticoide intralesional y sistémico. (39) Este mismo grupo de trabajo realizó una revisión retrospectiva de 10 pacientes que desarrollaron erupciones acneiformes durante terapia con ipilimumab en un promedio de 3 semanas, los tratamientos incluyeron antibióticos orales y tópicos, antihistamínicos y corticosteroides orales o tópicos. Ningún paciente requirió la suspensión del tratamiento. (40)

Los casos de alopecia descritos en la literatura son en su mayoría reporte de casos, suelen responder a tratamiento local sin necesidad de suspender la terapia sistémica. (41)(42)

Adler y col describieron un caso de síndrome de Sweet en un paciente añoso con aparición aguda de placas purpúricas en manos, fiebre, malestar general y leucocitosis. Los hallazgos histopatológicos: infiltrado dérmico neutrofílico denso. Requirió la suspensión del ipilimumab y el uso de corticoides. (43)

Moreira y col de una casuística de un 38 paciente en tratamientos para cáncer de piel metastásico, reportaron un caso de dermatomiositis por ipilimumab que dada su severidad debió ser tratado con corticosteroides e inmunoglobulina intravenosa. (44) La necrólisis epidérmica tóxica (NET) y el síndrome de Steven-Johnson (SSJ) son infrecuentes pero de desarrollo tórpido con máculas purpúricas y lesiones en diana acompañadas de desprendimiento de mucosa y piel, en el caso de SSJ involucra <10% de la superficie corporal, en cambio NET >30%. Son potencialmente fatales, con una tasa de mortalidad del 10% para SSJ, 30% para superposición de los mismos y 50% para NET.

DRESS y erupción farmacológica eosinofílica: suelen manifestarse con un curso natural complejo que incluye fiebre con erupciones cutáneas típicas como exantema maculopapular generalizado, edema facial, infiltración y cambios purpúricos distintos a los de extremidades inferiores, anomalías de laboratorio (linfocitosis atípica y eosinofilia), linfadenopatía, y compromiso sistémico. La tasa de mortalidad del DRESS es de aproximadamente 10%.

Pustulosis exantemática generalizada aguda: erupción repentina de pústulas no foliculares principalmente pequeñas sobre la base de un eritema, comenzando principalmente en el área del pliegue (axilar, inguinal y submamario) extendiéndose rápidamente al tronco y las extremidades, con una descamación característica en collar de hojas grandes, asociado con compromiso sistémico, fiebre y neutrofilia. El curso es relativamente benigno, pero el 4% de los casos son potencialmente mortales. (45)

### Afecciones epidérmicas queratinocíticas

Erupción psoriasiforme, enfermedad de Grover y prurigo nodular. (5)

Koelzer y col documentaron un paciente masculino de 74 años que a las 5 semanas de iniciado el tratamiento desarrolló una dermatosis papulovesicular polimórfica generalizada en tronco y extremidades proximales con intenso prurito. La biopsia de piel mostró disqueratosis acantolítica con dermatitis de interfase consistente con una erupción símil Grover. Este caso no requirió suspensión de la terapéutica. (46)

La erupción psoriasiforme causada por ipilimumab para melanoma metastásico está escasamente descrita en la literatura, sin embargo es interesante nombrar aquellos

paciente con psoriasis previa que fueron tratados con CTLA-4, como lo hicieron Johnson y col en una revisión de 30 pacientes con patología inmunológica preexistente, donde 5 de ellos tenían antecedentes de psoriasis y exacerbaron o aumentaron los síntomas durante los primeros 7 meses de tratamiento. Respondieron a corticoides y no necesitaron otros tratamientos, solo uno de ellos falleció por colitis relacionada a ipilimumab que no consultó oportunamente. Por lo cual concluyen que estos pacientes pueden recibir tratamiento con ipilimumab bajo vigilancia médica estrecha. (47)

### Reacciones inmunobullosas

Mochel y col describen un caso de Dermatitis herpetiforme en una paciente tratada con ipilimumab de presentación al mes de iniciado el tratamiento, en correlación con antecedente de prueba positiva de anticuerpos transglutaminasa que había realizado para estudio de pérdida de peso meses anteriores. En este caso, no fue necesario suspender el tratamiento. (48)(49)

### Lesión melanocitoepidérmicas:

#### Simil Vitiligo

Aparece en 4–11% como máculas despigmentadas asintomáticos, también puede provocar poliosis y alopecia local o generalizada. Se ha asociado con respuesta antitumoral superior. (34)(36)(50)(51)

#### Otros

Melanosis tumoral y regresión de los nevus melanocíticos. (5)(52)

## Inhibidores de la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1/PDL-1)

La proteína de muerte celular programada 1 es otro punto de control inmunológico, que causa inhibición en las células T helper y estimulación en células T reguladoras. A diferencia de CTLA4, el receptor PD-1 también se une a células B y mieloides. Sus ligandos, PD-L1 y PD-L2 también se expresan ampliamente entre los leucocitos, células supresoras derivadas de mieloides y células cancerosas. Se cree que la unión inicia una cascada de señalización y regula las células inmunes después de que se han activado. PD-1 no se encuentra en las células T en reposo. Los mecanismos de acción incluyen la inhibición de las vías de supervivencia y proliferación, resultando en un ciclo de retroalimentación negativa que conduce a la apoptosis. (4)

PD-1 es regulador de la actividad de las células T dentro de los tejidos periféricos y el microambiente tumoral y se expresa en linfocitos infiltrantes de tumores (principalmente células T CD4) así como en células B, natural killer, monocitos y células dendríticas. Actúa limitando la activación de células T en los tejidos periféricos, disminuyendo la inducción de citoquinas y la expresión de proteínas antiapoptóticas. PD-1 tiene dos ligandos endógenos: PD-L1 que se expresa dentro del microambiente tumoral, incluso en células cancerosas y macrófagos infiltrantes de tumor, y PD-L2 expresado por las células presentadoras de antígeno. En efecto, como la activación PD-1 suprime la respuesta inmune tanto durante la fase efectora de la activación de las células T como tras el reencuentro con el antígeno, el bloqueo de este receptor afecta un repertorio más restringido de células T que el afectado por la inhibición de CTLA-4, pudiendo explicar la menor incidencia de irEA observados con anticuerpos anti-PD-1. Además, la reactivación de linfocitos (que ya están "in situ", dentro o alrededor de las áreas de metástasis) podría explicar por qué algunos pacientes responden al tratamiento con bastante rapidez después del inicio de la terapia anti-PD-1 (2 semanas desde el comienzo de tratamiento), mientras que las respuestas a los anticuerpos anti-CTLA-4 por lo general tardan de varias semanas a meses en ocurrir. (Figura 1) (30)

## Pembrolizumab

Anticuerpo monoclonal humano dirigido contra el receptor PD-1. La aprobación de la FDA fue acelerada después de que se consideró una terapia innovadora para pacientes con melanoma irreseccable o metastásico con enfermedad que progresó después de terapia con ipilimumab, y en paciente con mutación BRAF V600E, después del tratamiento con BRAFi. Schachter y col demostraron que el pembrolizumab tiene una clara superioridad al ipilimumab en términos de tasas de respuesta, sobrevida libre de progresión y sobrevida general. (30)(53)(54)(55) La tasa de sobrevida estimada al año fue 58% con dosis de 2 mg/kg, y 63% con 10 mg/kg. (4)(16)

## Nivolumab

Anticuerpo monoclonal humano dirigido contra el receptor PD-1. También recibió la aprobación acelerada de la FDA para el tratamiento del melanoma metastásico o irreseccable que no respondió a ipilimumab o a BRAFi. (4). (16) Fue asociado con mejoría en sobrevida libre de recaídas y en la sobrevida libre de metástasis a distancia en comparación con el ipilimumab, independientemente de estado de mutación BRAF o estado de expresión PD-L1. (56)(57) Aunque no hay datos de ensayos aleatorios prospectivos directamente comparando nivolumab con pembrolizumab, estos agentes tienen eficacia y seguridad similares. (16)(58)(59)

## Toxicidad de anticuerpos anti-PD-1/PD-L1

Como nombramos anteriormente, el bloqueo CTLA-4 conduce a activación generalizada e inespecífica. PD-1 en cambio, al actuar en el microambiente tumoral produce un espectro más restringido de eventos adversos. (31)(35) Curry y col informaron que los irEA cutáneos con anti-PD1/anti-PDL1 son del 38% en comparación con el 68% con antiCTLA-4. (44) Hodi y col en el estudio ChackMate-067 de 945 pacientes que recibían nivolumab e ipilimumab combinados o como monoterapia, informaron que 82% de los tratados con

nivolumab presentaron irEA, entre ellos fatiga 34%, erupción cutánea 26% y diarrea 19%. IrEA grado 3-4 del 12-20%. (36)(32)(60)

Hamid y col estudiaron la supervivencia a 5 años en 655 pacientes con melanoma metastásico en tratamiento con pembrolizumab e informaron 86% de irEA y 17% de grado 3-4, solo el 10% debió discontinuar el tratamiento. (35)

Pueden aparecer entre la semana 5-28 aproximadamente de iniciado el fármaco, o incluso después de la interrupción del mismo. Tardan más en resolver en comparación con ipilimumab. (61)(62)(63)

Los eventos cutáneos más frecuentes: erupción cutánea 14-20%, prurito 13-18% y vitiligo 8%. (34)(64)(61) Este último es más frecuente durante el tratamiento con pembrolizumab que con ipilimumab, 10% versus 2% respectivamente como lo señalan Simeone y col. (65)

### **Prurito:**

Habitualmente generalizado, aparece en un 13% de los pacientes con nivolumab y 20% con pembrolizumab, rara vez requiere interrupción del tratamiento. Generalmente asociado a otras manifestaciones cutáneas. (34)(61)

### **Rash:**

Principalmente erupción maculopapular y ecematososa, pruriginosa, leve a moderada en casi todos los casos, localizada en troncos y extremidades. (48) Aparece en un 14-16% de los casos. (32)(66) El diagnóstico es principalmente clínico, sin embargo en algunos casos puede ser necesaria la biopsia.

Se ha considerado que la aparición de esta irEA puede estar asociada a un mejor pronóstico, aunque esto debe interpretarse con cautela, ya que los respondedores son los que reciben más ciclos de tratamiento y por lo tanto son los más propensos a desarrollar reacciones cutáneas. (67)

### **Reacción liquenoide**

Pápulas-placas, pruriginosas, violáceas, a veces similares a liquen plano, a los pocos meses de iniciado el tratamiento en pecho y espalda, también mucosa oral y genital.

Histopatología: patrón liquenoide en un 90%, siendo esta una característica distinta en comparación con reacciones cutáneas observadas con otras inmunoterapias. (34)(35)(68)

Schaberg y col describieron cinco casos de dermatitis liquenoide, incluido un caso de mucositis liquenoide y otro de liquen escleroso. Todos ellos fueron resueltos con tratamiento tópico y ninguno requirió suspensión terapia sistémica. (69)

### Eccema

Lesiones pruriginosas en espalda y extremidades, que varían desde clásicas eritematoescamosas mal definidas, hasta numular. El análisis histológico muestra características de dermatitis espongiosa. (5)(68)

### Psoriasis

Psoriasis, dermatitis psoriasiforme o exacerbación de la psoriasis preexistente. Bonigen y col en un artículo publicado en Journal European Academy of Dermatology and Venereology informaron 21 pacientes que desarrollaron varios tipos clínicos de psoriasis (53% en placa, 20% cuero cabelludo, 20% guttata y 7% sebopsoriasis) cuando fueron tratados con nivolumab o pembrolizumab, de los cuales el 71% tenían antecedentes previos de la misma, sugiriendo que estos pacientes tienen riesgo aumentado de presentarla como irEA. Los pacientes sin antecedentes presentaron este evento aproximadamente a las 11 semanas de iniciado el tratamiento. Aquellos con antecedentes de psoriasis, lo manifestaron más tempranamente. (51)(70)

## **Reacciones Vesicobullosas:**

### Penfigoide bulloso

Afectada tronco y extremidades, raro en mucosas. Histológicamente: vesículas subepidérmicas con eosinófilos y depósito lineal de IgG y C3 a lo largo de la unión dermoepidérmica en inmunofluorescencia directa. Las manifestaciones tienden a persistir durante varios meses incluso después del cese del agente causal. (48)(71)(72)(73)(74)

En una revisión de literatura realizada en 2018 por López y col se recabaron 21 casos de penfigoide bulloso durante tratamiento con anti-PD1/PDL1. La mayoría de ellos entre los 6-8 meses de iniciado el mismo y un pequeño porcentaje luego del año. El prurito fue una asociación frecuente de aparición concomitante o precediendo a las ampollas. Se requirió la interrupción de la inmunoterapia en el 76% (16 casos), por lo cual sugieren que el diagnóstico temprano es de gran importancia para el inicio oportuno de tratamiento. (75)

#### Otras erupciones Vesicobullosas

Liquen plano bulloso, eritema multiforme, dermatitis herpetiforme y reacciones citotóxicas severas como síndrome de Steven Johnson o necrosis epidérmica tóxica. (5)(49)

#### **Otras condiciones inflamatorias:**

Dermatitis exfoliativa, xerosis, urticaria, deterioro de la cicatrización e hiperhidrosis, radiosensibilización, alopecia, lupus eritematoso cutáneo sistémico, estomatitis, lesiones acneiformes, pitiriasis liquenoide, síndrome de Sweet, fascitis eosinofílica y enfermedad de Grover. (5)(76)(61)

#### Sarcoidosis:

Bottlaender y col registraron 3 pacientes con sarcoidosis cutánea. Se asociaron a manifestaciones sistémicas, pero en ningún caso fue necesario la interrupción del tratamiento. (61)(77)

#### **Lesión melanocitoepidérmica:**

#### Simil Vitiligo

Frecuencia: 8-20%. Aparece en varias partes del cuerpo, algunos casos alrededor de sitios de metástasis cutáneas. (34)(76) Es frecuente la asociación con otras toxicidades, como reacciones liquenoides y eccema. (67)

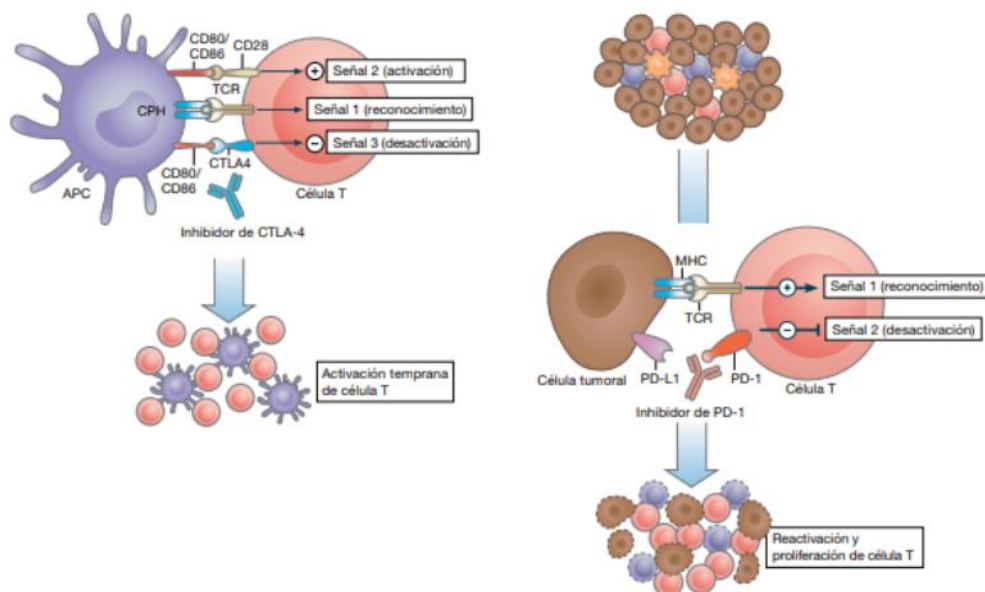
Existe un claro aumento en la supervivencia en los pacientes tratados con inmunoterapia cuando presentan vitiligo como irEA. (76)(78)(79)

Alteración de pigmento en Nevus:

Desaparición o aclaramiento de lesiones pigmentadas, como lentigos solares, queratosis seborreica y nevus melanocíticos. (5)

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS INHIBIDORES CTLA-4 Y PD-1/PD-L1

A. CEBADO DE LA CÉLULA T EN LOS ÓRGANOS LINFÓIDES B. REACTIVACIÓN DE LA CÉLULA T EN LA ZONA DEL TUMOR



Los inhibidores de CTLA-4 y los inhibidores de PD-1/PD-L1 afectan a las células T en las distintas etapas de sus acciones inmunitarias y en diferentes ubicaciones. Los inhibidores de CTLA-4 trabajan en una fase inicial, durante el despliegue temprano de las células T y, fundamentalmente, facilitan su activación y proliferación sostenida en los órganos linfoides (A), mientras que los inhibidores de PD-1/PD-L1 principalmente retrasan el fenómeno posterior de agotamiento de las células T debido a la exposición prolongada a altos niveles de antígenos tumorales en y alrededor del sitio del tumor, y también pueden revitalizar las células T agotadas (B).

FIGURA1. Boutros C, Tarhini A, Routier E y col. "Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination". Nature Reviews Clinical Oncology. 2016. Vol. 13. 473-486

## Inmunoterapia combinada

CTLA-4 y PD-1 modulan la respuesta inmune en distintos niveles, la combinación de ambos es una estrategia razonable, potencialmente sinérgica y ha sido investigada en varios ensayos clínicos en pacientes con melanoma avanzado. La terapia combinada nivolumab-ipilimumab se asocia a mejoría de la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en comparación con el ipilimumab como agente único, a expensas de una toxicidad significativamente mayor. Indicaciones relativas: disposición del paciente a asumir un alto riesgo de toxicidades relacionadas con el tratamiento; ausencia de comorbilidades o procesos autoinmunes que elevarían el riesgo de irEA, apoyo social y cumplimiento anticipado con el equipo médico para manejar toxicidades; y ausencia de muestra de tejido PD-L1 positivo. (16)(59)

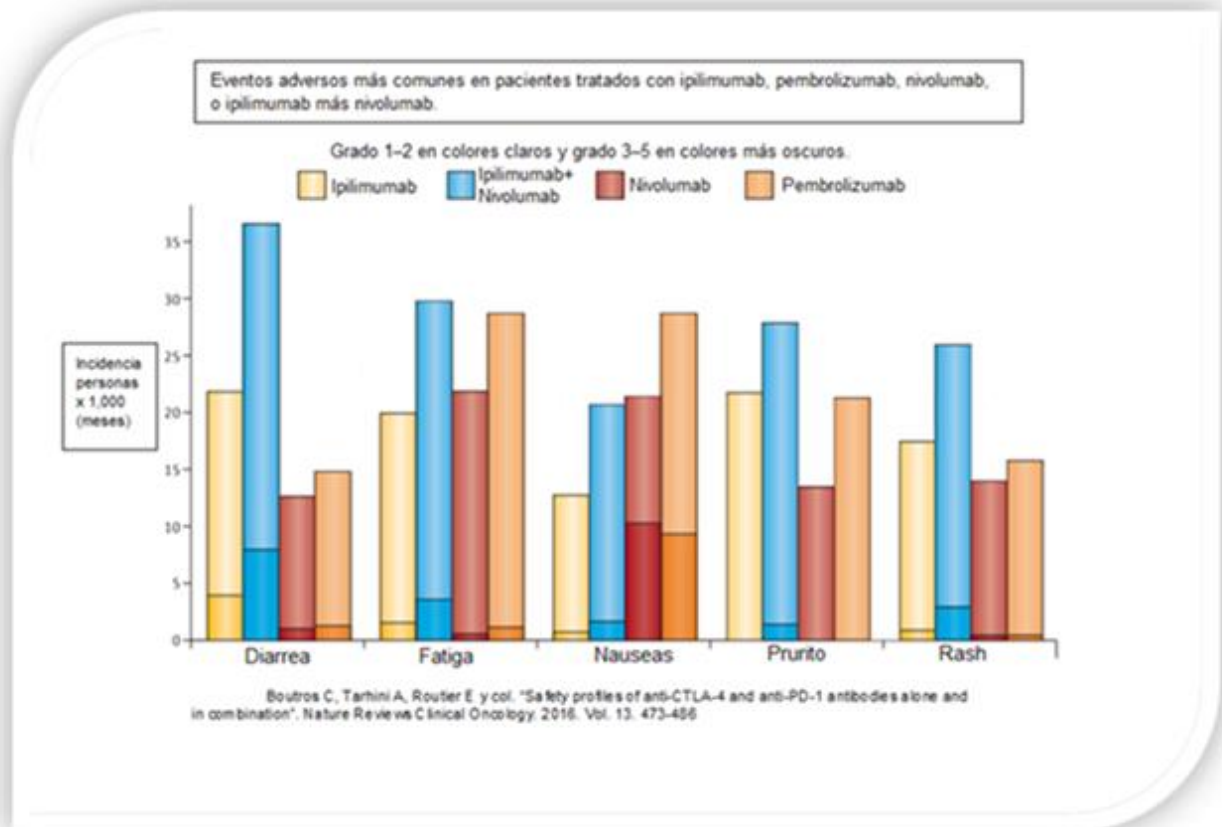
A menudo es una opción empleada en pacientes que no responden a ipilimumab. Es importante señalar que estudios que combinan estas drogas parecen confirmar la posibilidad de sinergia a pesar de su farmacología molecular subyacente similar. (4)

## Toxicidad de inmunoterapia combinada

La terapia combinada se asocia de irEA cutáneas más frecuentes, más graves, de aparición más temprana y de mayor duración en comparación con la monoterapia. (32)(80)

Se observa en el 95% de los pacientes: erupción cutánea (55%), prurito (47%), fatiga (38%), diarrea (34%), náuseas (21%) y pirexia (21%). Adversos graves 53%. (30)(32)(81)(5)

En la siguiente figura se exponen los irEA más frecuentes y los grados de severidad, de manera comparativa en monoterapia y terapia combinada.



## Terapia dirigida: BRAFi y MEKi

En el proceso de tumorigénesis se desregulan las vías señalización intracelular a distintos niveles de la cascada de cinasas Ras-Raf-MEK-ERK, por lo que las células cancerosas se insensibilizan a las señales de antiproliferación, evaden la apoptosis y adquieren potencial ilimitado de replicación e invasión a tejidos vecinos. La cascada en una célula cancerígena empieza con la activación de un receptor de membrana cuando este se une a su ligando o por causa de un estímulo externo, reclutando al primer efector, MAPKKK (A-Raf, B-Raf o Raf-1). Estas cinasas fosforilan a MAPKK (MEK-1/2) y, finalmente a MAPK (ERK-1 o ERK-2), las cuales se translocan al núcleo para iniciar la activación o inhibición de genes específicos.

Si bien esta cascada de señalización se encuentra en todas las células normales, en la célula cancerosa cada componente de la cadena puede presentar mutaciones que favorecen la sobreactivación de cinasas, lo que incrementa exponencialmente la actividad celular.

Se sabe que la mutación genética BRAFV600E consistente en la presencia de un residuo de valina, resultando en un incremento de 400 veces la actividad de B-Raf, lo que produce un incremento en la actividad de los efectores ERK, que aumentan su capacidad fosforilante y, con ello, la actividad de diversos genes claves para el metabolismo, proliferación y apoptosis celular.

En la célula cancerosa, más abajo en la vía de señalización, se activa una cinasa llamada Ras. En la actualidad, se sabe que esta estimula una gran cantidad de moléculas que actúan como sistemas de señalización intracelular e inducen a la invasión tumoral.

La activación de Raf incluye una serie de pasos metabólicos altamente regulados, que inician con su reclutamiento a la membrana interna celular por una proteína, luego de ello puede asociarse con otras cinasas, entre ellas MEK-1 y MEK-2.

La proteína MEK-1 es una cinasa con actividad dual, puede fosforilar y desfosforilar residuos de serina y tirosina. MEK-1 produce activación ERK, que es una cinasa de serina-treonina que fosforila diversas proteínas, tanto citosólicas como nucleares. De esta forma, ERK puede inducir el arresto del ciclo celular.

Si se produce alguna alteración en cualquiera de las secuencias de esta cascada, puede existir transformación tumoral de la célula. Así, en respuesta estímulos ERK, puede regular diversos programas, como son la diferenciación y proliferación celular, o la apoptosis. (82)

## Inhibidores de BRAF

### Vemurafenib

Moléculas pequeñas que producen una inhibición específica en pacientes con mutación BRAF, aprobado por la FDA en el año 2011.

Chapman y col estudiaron 675 pacientes con melanoma metastásico con mutación BRAF V600, que recibieron tratamiento con vemurafenib versus dacarbazina.

Resultando en un aumento en la sobrevida global y sobrevida libre de progresión a favor de vemurafenib. IrEA más frecuentes: carcinoma espinocelular, queratoacantoma, fotosensibilidad, artralgia y fatiga. Requirieron modificación de la dosis o interrupción del tratamiento un 38% de los pacientes. (83)(84)

## Dabrafenib

Moléculas pequeñas que inhiben selectivamente BRAF, aprobado por la FDA en el 2013.

Hauschild y col analizaron 250 pacientes con mutación BRAF V600E, que recibieron dabrafenib versus dacarbazina. La tasa de sobrevida libre de progresión fue mayor en pacientes tratados con dabrafenib. IrEA más frecuentes fueron los relacionados con piel, entre ellos: hiperqueratosis, queratosis verrucosa, queratodermia plantar. Entre los no cutáneos: fatiga, cefalea y artralgia. (84)(85)

## Toxicidad de inhibidores BRAF

Los irEA más comunes con vemurafenib y dabrafenib incluyen: fotosensibilidad, neoplasias epidérmicas hiperproliferativas, queratosis actínica, queratosis verrucal, queratosis pilaris, queratosis palmoplantar y xerosis. Menos comúnmente: efluvio telógeno, cabello quebradizo, nevus eruptivos, eritema nudoso y nuevo melanoma cutáneo primario de tipo salvaje. (7) Ocurren entre las semanas 8 y 36 del tratamiento. (67)

### **Lesiones queratinocíticas malignas y premalignas:**

#### *Carcinoma cutáneo de células escamosas (cuSCC)*

Es IrEA cutáneo maligno más frecuente (30%), su incidencia aumenta en edad avanzada con daño actínico preexistente a los tres meses de iniciado el tratamiento, y disminuye más allá de los 4-6 meses. Es más frecuente con vemurafenib. (7)(49)(86) El mecanismo fisiopatológico se conoce como activación de la vía paradójica MAP quinasa. Se ha observado que hasta el 60% de los carcinomas de

pacientes tratados con vemurafenib portan mutaciones RAS. En queratinocitos con RAS mutado y BRAF de tipo salvaje, los inhibidores de BRAF actúan de manera antagónica como lo hacen en los melanocitos, activando la vía MAP quinasa. Por tanto, BRAFi acelera la aparición de carcinomas en queratinocitos con mutaciones subyacentes. También se está discutiendo el papel del virus del papiloma humano en el desarrollo de estos tumores.

El diagnóstico se basa en la exploración clínica y dermatoscopia. En algunos casos, se requiere biopsia para confirmar el diagnóstico. (67)

### Queratosis Verrucosa

Pápulas hiperqueratósicas premaligna inducidas por vemurafenib y dabrafenib, comunes en las primeras etapas del tratamiento, hasta un 49% de los pacientes tratados con dabrafenib. Menos frecuentes después de 52 semanas de tratamiento y si bien son benignas, tienen potencial de malignizar por mutación. Estas lesiones también son causadas por la activación paradójica de la vía MAP quinasa y su diagnóstico se basa en examen clínico y dermatoscopia. Si se extirpa, la histopatología muestra papilomatosis, acantosis, hiperqueratosis, preservación de la capa granular en ausencia de coilocitos o gránulos de queratohialina. También puede ir acompañada de atipia moderada. Se cree que estas lesiones pueden ser precursoras del carcinoma cutáneo de células escamosas. (34)(67)(87)

### Lesiones queratósicas benignas

Erupciones no especificadas fueron descritas en un 3-52%, luego diferentes grupos de dermatólogos han trabajado para caracterizar mejor estas lesiones. Una parte importante de estas erupciones es clínica e histológicamente indistinguible de enfermedad de Grover con pápulas pequeñas de 2-3 mm, escamosas, eritematosas y pruriginosas distribuidas principalmente en el tronco y la parte superior proximal de los brazos. El diagnóstico es principalmente clínico y la dermatoscopia mejora el reconocimiento de los disqueratomas acantolíticos. La biopsia de piel no suele ser necesaria pero si se realiza la acantólisis y disqueratosis son los principales hallazgos. Aparece en un 45% dabrafenib y 39% vemurafenib. (56)(67)(87)(88)(89)

### Queratodermia plantar

Suele ocurrir en sitios de fricción con gran repercusión en la calidad de vida. También puede hallarse en las manos. Acompañado de dolor que generalmente mejora en 4-6 semanas quedando solo la hiperqueratosis. Se ha notificado hasta en un 60% con vemurafenib y 22% dabrafenib. Se han descrito menos comúnmente en vulva, encías o pezones de pacientes tratados con vemurafenib. El diagnóstico es principalmente clínico. (67)(88)

### Lesiones melanocíticas:

Se informaron cambios en nevus melanocíticos e incluso la aparición de nuevos melanomas primarios. Los cambios pueden ser involución o evolución, modificaciones en tamaño, pigmentación y superficie escamosa o hiperqueratosis dentro de los primeros 6 meses de tratamiento.

Se ha estimado que el tiempo medio para desarrollar un segundo melanoma primario es de 14 semanas (rango 4-42 semanas), su fisiopatogenia aún no está clara.

La evaluación dermatológica debe incluir examen físico y dermatoscópico de todo el cuerpo. Debe evaluarse la posibilidad de control con dermatoscopia digital cada 2 meses y mapeo corporal total cada 4-6 meses.

El riesgo de desarrollar lesiones melanocíticas atípicas durante BRAFi parece disminuir con terapias combinadas con inhibidores de MEK. (67)(89)(90)

### Prurito:

Es un frecuente irEA (13% dabrafenib y 30% vemurafenib), puede estar asociado a xerosis, enfermedades de Grover o Darier. (34)

### Cambios en el folículo piloso:

Los cambios de cabello se han descrito bajo el término genérico de alopecia en 8-36% con vemurafenib y dabrafenib. Otras alteraciones frecuentes son la caída difusa con adelgazamiento, cabello rizado, canoso y con aspecto de alambre. Sin embargo,

no se ha informado alopecia total. También efluvio telógeno en un 66% de los pacientes tratados con vemurafenib.

El mecanismo sugerido es la interrupción de la fase anágena en las células de la matriz del bulbo piloso, lo que lleva a folículos pilosos a una regresión impulsada por apoptosis seguida de fase telógena. (34)(67)

### **Fotosensibilidad:**

Más comúnmente con vemurafenib 52% de bajo grado y 12% de alto grado. Infrecuente con dabrafenib (0.8-3%). (67)(88)(91) El vemurafenib reduce la dosis eritematosa mínima frente a UVA y provoca fototoxicidad dependiente de UVA. Una correcta historia clínica de quemaduras solares que aparecen a los pocos minutos de la exposición en áreas expuestas ayuda a realizar el diagnóstico.

También se ha informado radiodermatitis aguda en pacientes que han sido tratados simultáneamente con radioterapia, por lo general de bajo grado y bien tolerada. (67)

### **Paniculitis:**

Rara. Dobrafenib 2.5% y vemurafenib 11%. El diagnóstico es mediante el examen clínico y biopsia. De presentación generalmente en extremidades inferiores, pero también se observaron en miembros superiores, abdomen, espalda y glúteos. Puede estar asociado con artralgia. Histológicamente: paniculitis predominantemente lobulillar con infiltrado neutrofílico, también puede existir compromiso septal. (34)(67)

### **Reacciones farmacológicas maculopapulares:**

Los exantemas maculopapulares clásicos se observaron con mayor frecuencia con vemurafenib 11%, y rara vez con dabrafenib 0,8%. (34)

### **Otros irEA:**

Poco frecuentes, incluyen: DRESS, síndrome de sweet, necrólisis epidérmica tóxica. sarcoidosis cutánea e hidradenitis supurativa. En estos casos, el examen físico y biopsia son necesarios para confirmar el diagnóstico. (34)(67)(92)

Chun Bing y col en una revisión de literatura de necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens Johnson debido a terapia dirigida e inmunoterapia, reportaron 54 casos: los fármacos más frecuentemente asociados fueron: Imatinib (12 casos), vemurafenib (7 casos) y rituximab (5 casos). Cabe destacar que informaron uno de los casos de NET inducido por vemurafenib después de que el paciente fuera tratado con nivolumab y fracasó; otro de los casos SSJ con vemurafenib después del fracaso con ipilimumab. Se encontró que el desarrollo de erupción grado 3 fue significativamente mayor con vemurafenib después del tratamiento con ipilimumab. (45)

## Inhibidores de MEK

### Trametinib

Moléculas pequeñas aprobadas por la FDA en el año 2013, que inhiben selectivamente a MEK1 y MEK2 e inducen apoptosis en aquellos melanomas que expresan mutaciones BRAF.

Robert y col estudiaron 322 pacientes que recibieron trametinib versus dacarbazina. La sobrevida libre de progresión fue mayor en los pacientes tratados con trametinib. Los eventos adversos más comunes: rash, dermatitis acneiforme, alopecia, diarrea, náuseas, vómitos, fatiga y edema periférico. (84)(93)

## Toxicidad de inhibidores MEK

Trametinib comparte irEA comunes con BRAFi como erupción cutánea, prurito y xerosis. Sin embargo, en contraste con vemurafenib y dabrafenib, el trametinib no conduce a neoplasias escamosas o melanocíticas nuevas. (76) Muchos efectos adversos en pacientes tratados con BRAFi se atenúan o incluso revierten cuando con la adición de MEKi. (7)

**Erupción pustulosa:**

De aparición dentro de las 2-4 semanas de iniciado el tratamiento. Trametinib entre 75-82%. Las lesiones se asemejan a acné vulgar, caracterizadas por pápulas, pústulas y nódulos inflamatorios que típicamente afectan áreas de piel con folículos sebáceos densos (cara, parte superior pecho y espalda). (34)(67)(94)

**Otras erupciones:**

Dermatitis psoriasiforme, eritema, dermatitis foliculocéntrica, dermatitis seborreica, erupción maculopapular, síndrome de eritrodistsia palmoplantar. (94)

Se ha informado edema periférico incluido linfedema 35%, paroniquia 10% y estomatitis 15%. (94)

**Terapia dirigida combinada**

En pacientes con enfermedad irreseccable con mutaciones BRAF V600 las terapias combinadas BRAFi/ MEKi mejoran la sobrevida libre de progresión y la sobrevida general, con respuesta duradera y mejor perfil de seguridad que las monoterapias con BRAFi. (14)(43)(44)(95)(96)

Davies y col informaron que la terapia combinada de dabrafenib + trametinib es una opción recomendada para pacientes con enfermedad reseccada en estadio III o recurrente con mutación BRAF V600, lo que refuerza el panel de expertos de National Comprehensive Cancer Network. En caso de toxicidades inaceptables para esta combinación, se pueden considerar otras combinaciones. (16)(97)(98)(99)

**Toxicidad de terapia dirigida combinada**

No solo demostró tener mejores tasas de supervivencia si no también toxicidad reducida, lográndose un mejor perfil de seguridad. Con respecto a ello, la principal ventaja es la activación paradójica de la vía MAPK mediante la inhibición descendente de MEK. Esa activación también es responsable de la incidencia de tumores de piel durante el tratamiento con BRAFi. Por lo tanto, la terapia combinada reduce

significativamente la presencia tanto de queratosis verrugosa como carcinoma de células escamosas. (7)(67)

### **Erupción pustulosa:**

Es un irEA frecuente en terapia combinada (40%). (34)

### **Carcinoma espinocelular:**

Disminución notable del desarrollo carcinoma espinocelular en el tratamiento combinado en comparación con monoterapia (7% versus 19% respectivamente). (34)

### **Fotosensibilidad**

Más frecuente en tratamientos combinados con vemurafenib y cobimetinib en comparación con el de vemurafenib como monoterapia (28% versus 15%, respectivamente). (34)

### **Otros**

Queratosis verrucosa, enfermedad de Grover, hiperqueratosis, queratodermia palmoplantar, alopecia y cambios en los folículos pilosos, aparecen con menor frecuencia en terapia combinada que en monoterapia con BRAFi. (34)(67)

### **Lesión melanocitoepidérmica:**

#### ***Aclaramiento de nevus melanocítico:***

En un estudio publicado en el 2017 en Australasian Journal of Dermatology analizaron la progresión de lesiones melanocíticas entre los años 2013-2016, en 10 pacientes con melanoma metastásico que recibían terapias sistémicas, entre ellas: monoterapia con melanoma metastásico que recibían terapias sistémicas, entre ellas: monoterapia con inhibidores BRAF, dabrafenib combinado con trametinib, terapias anti-PD1 o anti-PD1 combinadas con ipilimumab. Informaron que los grupos que mostraron

aclaramiento significativo de las lesiones fueron: terapia combinada de dabrafenib + trametinib en un 86%, así como el de anti-PD1 + ipilimumab en un 59%. (45)

## Inhibidores de punto de control inmunitario versus inhibidores BRAF/MEK

- Debido a que los inhibidores BRAF/MEK tienen un tiempo de respuesta más corto en comparación con las inmunoterapias de punto de control, pueden ser preferibles en pacientes con enfermedad o síntomas que progresan rápidamente.
- En estadio IIIC/IV no tratados previamente, la combinación BRAFi/MEKi se asoció con mejor tasa de respuesta en comparación con la monoterapia BRAFi.
- Si la terapia combinada BRAFi/MEKi está contraindicada, si se recomienda monoterapia con dabrafenib o vemurafenib, especialmente en pacientes que no son candidatos para inhibidores punto de control.
- Los efectos secundarios de la terapia con inhibidores del punto de control inmunitario tienden a ser más duraderos que con inhibidores BRAF/MEK, y persisten después de la interrupción del tratamiento.
- Terapia BRAFi/MEKi se administra por vía oral, los inhibidores del punto de control inmunitario por vía parenteral.
- No hay evidencia para la selección entre los inhibidores BRAF/MEK versus los inhibidores del punto de control inmunitario, ya que ambos tienen eficacia similar. (16)

## Otras terapias

### Imatinib

En pacientes con mutación KIT en melanomas metastásicos demostraron una supervivencia del 17-30% en melanomas de mucosas y acrales. (16) Además de ser uno de los tres fármacos que más frecuentemente causa NET, como nombramos anteriormente. También es el causante más comúnmente de: erupción

por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos, síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos y pustulosis aguda exantemática generalizada. (45)

## Interleucina-2

Se ha utilizado ampliamente para tratar melanoma metastásico en dosis altas. Aunque las tasas de sobrevida son bajas (<20%) aquellos que logran una respuesta completa tienden a ser extremadamente duraderas. La dosis alta se asocia con toxicidades significativas y debe restringirse a instituciones con personal con experiencia en la administración y gestión de estos regímenes. (16) Sin embargo, la mayoría son de bajo grado. Afectan principalmente tiroides y piel, y no requieren intervención importante. Los eventos adversos más frecuentes son vitiligo y disfunciones tiroideas en un 70% de los casos. En menor frecuencia, se han descrito casos de psoriasis. (100)

## Terapia Citotóxica

Para pacientes que no son elegibles para ninguna de las opciones recomendadas, ya sea debido a la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o comorbilidades, la terapia citotóxica puede ser una opción válida.

La literatura no es directiva respecto a los agentes quimioterapéuticos. Ninguno ha sido capaz de demostrar mejoría en la supervivencia general. Sin embargo, existe evidencia de pacientes que responden a estas terapias.

Los agentes que se usan solos o en combinación son: dacarbazina, temozolomida, paclitaxel, paclitaxel unido a albúmina, carboplatino + paclitaxel y cisplatino + vinblastina + dacarbazina. (16)

Los principales irEA cutáneos son con dacarbazina y temozolomida los fenómenos de fotosensibilidad, con cisplatino y carboplatino las reacciones de infusión, con paclitaxel y paclitaxel unido a albúmina las reacciones de infusión, alopecia, onicolisis y mucositis; con vinblastina alopecia, mucositis y erupción cutánea. (101)

## Clasificación de IrEA cutáneos según Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE)

Esta guía práctica es útil para valorar los grados de eventos adversos de todos los fármacos utilizados para cáncer, a continuación solo nombraremos las inherentes al tema con el objetivo de facilitar las decisiones terapéuticas del dermatólogo.

### Alopecia:

Grado 1: Pérdida del cabello <50% (solo detectable en la inspección)

Grado 2: Pérdida del cabello ≥50% (se observa a simple vista, el paciente tiene necesidad de cubrirse)

### Dermatosis Bullosas:

Grado 1: Asintomática. Ampollas <10% superficie corporal (SC).

Grado 2: Ampollas 10-30% SC, dolorosas, limitantes de las actividades instrumentales de la vida diaria (IADL).

Grado 3: Ampollas >30% SC, limitantes del cuidado personal de las actividades de la vida diaria (CADL)

Grado 4: Ampollas >30% SC, asociadas con alteraciones hidroelectrolíticas. Requerimiento de UCI.

Grado 5: Fallece.

### Xerosis:

Grado 1: <10% SC, no se asocia con eritema ni prurito.

Grado 2: 10-30% SC, asociada a eritema y prurito, IADL

Grado 3: >30% SC, asociada a prurito, CADL.

### Eccema:

Grado 1: Asintomático o síntomas leves, (no requiere intervención médica).

Grado 2: Moderado, (requiere intervención tópica u oral).

Grado 3: Severo o médicamente significativo, pero que no pone en riesgo la vida de manera inmediata, requiere tratamiento endovenoso.

Eritema multiforme:

Grado 1: <10% SC, no se asocia con sensibilidad cutánea.

Grado 2: 10-30% SC, asociado a sensibilidad cutánea.

Grado 3: >30% SC, asociado con erosiones orales o genitales.

Grado 4: >30% SC, asociado con alteraciones hidroelectrolíticas. Requiere internación en UCI.

Grado 5: Fallece.

Eritrodermia:

Grado 2: Eritema >90% SC, sin síntomas asociados, IADL.

Grado 3: Eritema >90% SC, asociado a síntomas como prurito y sensibilidad cutánea, CADL.

Grado 4: Eritema >90% SC, asociado a alteraciones hidroelectrolíticas. Requiere internación en UCI.

Grado 5: Fallece.

Alteración de textura del pelo:

Grado 1: Presente.

Alteración en el color del pelo:

Grado 1: Presente.

Hiperqueratosis:

Grado 1: Presente.

Grado 3: CADL.

Cambios en las uñas:

Grado 1: Presente.

Discromía ungueal:

Grado 1: Asintomático, no requiere intervención médica.

Onicomadesis:

Grado 1: Separación de la lámina ungueal o caída completa de la uña, asintomática.

Grado 2: Separación de la lámina ungueal o caída completa de la uña, sintomática, IADL.

#### Distrofia ungueal:

Grado 1: Asintomática, no requiere intervención médica.

#### Hiperhidrosis:

Grado 1: Limitado a un sitio, IADL.

Grado 2: Involucra más de un sitio, el paciente busca intervención médica, asociado con gran psicosocial.

Grado 3: Asociado a disbalance electrolítico y hemodinámico

#### Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar:

Grado 1: Cambios mínimos de piel, como eritema, edema o hiperqueratosis, asintomático.

Grado 2: Cambios como descamación, ampollas, sangrado, fisuras, edema o hiperqueratosis acompañados de dolor, IADL.

Grado 3: Cambios severos como ampollas, sangrado, fisuras, edema o hiperqueratosis con dolor. CADL.

#### Ulceración:

Grado 1: Área combinada de úlceras <1 cm, eritema de piel intacta que no desaparece a la vitropresión, asociado calor o edema.

Grado 2: Área combinada de úlceras 1–2 cm, pérdida de espesor parcial de piel, que puede llegar hasta el tejido subcutáneo.

Grado 3: Área combinada de úlceras > 2 cm, pérdida del espesor completo de piel, que implica necrosis del celular subcutáneo, que puede extenderse hacia la fascia.

Grado 4: Úlcera de cualquier tamaño con extensa destrucción, necrosis tisular o daño de músculos, huesos o estructuras de soporte con o sin pérdida total de la piel.

Grado 5: Fallece.

Fotosensibilidad:

Grado 1: <10% SC con eritema indoloro.

Grado 2: 10-30% SC con eritema leve.

Grado 3: > 30% SC con eritema y ampollas. Requiere intervención médica pero no tiene riesgo de vida de manera inmediata.

Grado 4: Potencialmente mortal. Requiere intervención médica urgente.

Grafo 5: Fallece.

Prurito:

Grado 1: Leve o localizado. Tratamiento tópico.

Grado 2: Generalizado e intermitente; cambios en la piel por rascado (excoriaciones, liquenificación). Tratamiento vía oral. IADL.

Grado 3: Extendido y permanente. CADL. Tratamiento intravenoso.

Rash acneiforme:

Grado 1: <10% SC, que puede o no estar asociado con síntomas como prurito o sensibilidad cutánea.

Grado 2: 10-30% SC, que puede o no estar asociado con síntomas como prurito o sensibilidad. También: Pápulas y/o pústulas > 30% SC con o sin síntomas leves. Gran impacto psicosocial. IADL

Grado 3: Pápulas y o pústulas > 30% SC con síntomas moderados a severos, pueden estar asociadas a infección local. CADL, Requiere intervención médica.

Grado 4: > 30% SC con síntomas moderados o severos. Asociado con grandes procesos infecciosos. Potencialmente mortal.

Grado 5: Fallece.

Rash maculopapular:

Grado 1: Máculo-pápulas <10% SC con o sin síntomas como prurito.

Grado 2: Máculo-pápulas 10-30% SC con o sin síntomas como prurito. También rash > 30% SC con o sin síntomas leves. IADL.

Grado 3: Máculo-pápulas > 30% SC con síntomas moderados o severos. CADL.

Hiperpigmentación:

Grado 1: <10% SC, sin impacto psicosocial.

Grado 2: >10% SC, asociado a impacto psicosocial.

Hipopigmentación:

Grado 1: <10% SC, sin impacto psicosocial.

Grado 2: >10% SC, asociado a impacto psicosocial.

Síndrome de Stevens-Johnson:

Grado 3: Descamación <10% SC con signos asociados como eritema, púrpura, desprendimiento epidérmico y de membranas mucosas.

Grado 4: Descamación 10-30% SC con signos asociados como eritema, púrpura, desprendimiento epidérmico y de las membranas mucosas.

Grado 5: Fallece.

Necrólisis epidérmica tóxica:

Grado 4: Descamación  $\geq$ 30% SC con síntomas asociados como eritema, púrpura o desprendimiento epidérmico.

Grado 5: Fallece.

Urticaria:

Grado 1: <10% SC. Requiere tratamiento tópico.

Grado 2: 10-30% SC. Requiere tratamiento vía oral.

Grado 3: >10% SC. Requiere tratamiento intravenoso. (6)

## Manejo clínico de eventos adversos cutáneos

Principios generales:

Para la gestión óptima de los irEA se debe tener en cuenta principalmente dos ítems: el reconocimiento temprano y uso juicioso de inmunosupresión según la gravedad del evento. (102)

Con respecto a los irEA grado 1–2 no interfieren con las actividades de la vida diaria, se manejan sintomáticamente dentro de las 2-6 semanas de iniciado los síntomas y no suelen requerir omisión o interrupción de la dosis. En cambio en pacientes grado 2 persistente se requiere además omitir la dosis. Para aquellos grado 3-4 se recomienda suspender tratamiento, abordaje multidisciplinario e internación para medicación bajo seguimiento médico estricto.

Los corticosteroides generalmente están indicados en pacientes con grado 2 persistente o eventos más graves, la indicación exacta y la dosis dependen del tipo de irEA. Generalmente se utiliza prednisona 1-2 mg/kg/día o metilprednisolona endovenosa a dosis de 2 mg/kg/día que deben continuarse hasta que los síntomas desaparezcan o disminuyan de grado, las dosis se puede reducir gradualmente de 4-6 semanas. (5)(30)(35)(103)(104)(105)

Para casos refractarios a esteroides y/o cuando se desee ahorro de los mismos, deben considerarse otros agentes inmunomoduladores: como infliximab, inhibidores del factor de necrosis tumoral, micofenolato mofetil, globulina anti-timocitos, inhibidores de calcineurina, metotrexato o inmunoglobulina intravenosa y plasmaféresis. (105)

Es de reiterada recomendación en la mayoría de los trabajos citados, realizar biopsias de piel tempranas de las lesiones iniciales para identificar rápidamente los eventos adversos dermatológicos y tratarlos, tal como lo sugieren Koelzer y col. (46)

El prurito y el rash suelen responden a la administración de cremas emolientes, antihistamínicos y/o glucocorticoides tópicos y generalmente no requieren la interrupción del tratamiento. Son de gran valor medidas generales como higiene con jabones neutros, baños cortos, agua tibia, utilización de ropa de algodón, no colocar perfumes directamente sobre la piel, entre otros.

Antihistamínicos orales de primera generación: difenhidramina o hidroxicina. Pueden asociarse antiprurícticos tópicos como alcanfor 0.5%, mentol 0.5%, pramoxina clorhidrato 1% o doxepina 5%. En casos persistentes las opciones se amplían a doxepina oral, pregabalina, gabapentin, mirtazapina o un ciclo corto de corticosteroides orales en dosis bajas. Considerarse en pacientes con prurito refractario un inhibidor del receptor de neuroquinina-1 (aprepitant). (5)(30)(35)(103)(104)(105)

Hiperqueratosis y engrosamiento de la piel de palmas y plantas a menudo es doloroso y se puede manejar con agentes queratolíticos tópicos como ser, lactato de amonio 12%, urea 20-40% o ácido salicílico 6%, también con emolientes. La eliminación de callosidades y áreas hiperqueratósicas pueden reducir los síntomas. (7)

La fotosensibilidad es fácilmente manejable con fotoprotección adecuada y ropa protectora. Es importante recordar a los pacientes el riesgo de quemaduras solares por exposición a través del vidrio de un automóvil o ventana y con ropa blanca. Propiedades específicas a los rayos UVA como intensidad constante independientemente de la luz del día y la estación. De ser necesario, la fotosensibilidad desaparece rápidamente una vez suspendido el fármaco. (67)

Con respecto al manejo de carcinoma cutáneo de células escamosas y de queratoacantoma, no se requieren ajuste o suspensión de terapia sistémica y se pueden eliminar por escisión simple. En pacientes que desarrollan múltiples lesiones cancerosas durante el tratamiento, la administración de acitretin puede ser útil. En el caso de las queratosis actínicas el tratamiento de elección es tópico con fármacos específicos o crioterapia. (67)

El tratamiento más eficaz para el penfigoide bulloso inducido por inmunoterapia aún no se ha establecido. Sin embargo, los esteroides orales o intravenosos son regímenes eficaces. Aunque algunos pacientes requirieren la interrupción de la terapia inmunológica, el diagnóstico precoz y la pronta iniciación de esteroides pueden prevenirla. (75)

Las erupciones acneiformes pueden ser tratadas con ungüentos o aceites de esteroides tópicos para el prurito, antibióticos tópicos u orales (típicamente tetraciclinas o cefalexinas para evitar fototoxicidad). Las erupciones papulopustulosas graves pueden requerir isotretinoína o el cese del fármaco. (7)

En algunos casos graves de reacciones liquenoide se debe avanzar en la terapéutica con corticosteroides, retinoides o metotrexato y la interrupción temporal del tratamiento.

En casos de psoriasis severa se debe suspender la droga y utilizar: acitretin, fototerapia o metotrexato y en casos más severos incluso se requiere hospitalización. (5)(30)(35)(103)(104)

En los casos de DRESS, síndrome hipersensibilidad inducida por medicamentos y pustulosis exantemática generalizada aguda, debe suspenderse la terapia sistémica, internación inmediata y comienzo temprano con corticosteroides. (45)(105)

Necrólisis epidérmica tóxica es una emergencia dermatológica de diagnóstico principalmente clínico. Aunque debe realizarse biopsia, el tratamiento debe iniciarse inmediatamente y no retrasarse en la espera de su resultado. Aún se encuentra en debate la terapéutica adecuada para lo cual se necesitan mayores estudios. (106)

La red nacional integral de cáncer (NCCN) ha publicado directrices y recomienda la unidad de cuidados intensivos especializada en quemados, suspender la terapia sistémica e iniciar metilprednisolona/prednisolona en 1-2 mg/kg/día hasta que los síntomas mejoren a un grado  $\leq 1$ , seguido de una dosis disminuida durante 4-6 semanas. (16)

Otros expertos sugieren que los corticoides aumentan el riesgo de infecciones y demoran el cierre de heridas, las alternativas descriptas incluyen: ciclosporina, inmunoglobulina, plasmaféresis, factor de crecimiento recombinante humano, entre otros. (106)(105)

Es muy importante destacar que no se ha demostrado diferencia en la supervivencia entre pacientes que requieren tratamiento con inmunosupresores para manejo de los irEA que aquellos que no lo requieren. (107)

La frecuencia de la evaluación dermatológica para el diagnóstico y el manejo de la toxicidad cutánea depende de varios factores: el fármaco en sí, la edad del paciente, sus factores de riesgo, el papel potencial de los hallazgos cutáneos como marcador de respuesta, entre otros. Se recomienda una evaluación dermatológica cada 2-4 semanas en los primeros 3 meses de monoterapia con BRAFi y en terapia combinada BRAFi/MEKi se podrían espaciar más los controles, ya que como nombramos anteriormente, está asociada con menor toxicidad cutánea. Los pacientes con terapia inhibidores del punto de control inmunitario se deben evaluar dentro del primer mes de iniciado el tratamiento y continuar según cada caso en particular. Por último, aquellos con antecedentes de dermatitis atópica, psoriasis u otras dermatosis autoinmunes deben ser evaluados por un dermatólogo antes del inicio de la terapia para asesoramiento y tratamiento preventivo. (47)

## Efectos adversos y beneficio clínico

Keller y col analizaron pacientes tratados con nivolumab e informaron una diferencia significativa en la supervivencia general en pacientes que presentaron un irEA de cualquier grado en comparación con los que no. Aquellos con un irEA de grado  $\geq 3$ , resultaron en una mayor sobrevida general. Revelaron que en irEA como erupción cutánea y vitiligo existe una mejor sobrevida general, pero no en aquellos con otros irEA como trastornos endocrinos, colitis o neumonitis. (79)

Camille y col en un estudio de 67 pacientes en tratamiento con pembrolizumab, observaron una estadística significativa entre vitiligo como irEA y las tasas de respuesta. (29)(31)(108)

Bottlaender y col en un estudio recientemente publicado de 189 pacientes en tratamiento con antiPD-1, tuvieron mejor sobrevida general aquellos con erupción cutánea, vitiligo y cualquier tipo de irEA cutánea. Con respecto a esto último, 74% de los pacientes no respondedores a terapia sistémica no presentaron irEA cutáneos, mientras que aquellos que si los presentaron, solo no respondieron en un 38.5%. (45)(61)(79)(80)

Failla y col concluyen que resultados de estudios epidemiológicos indican claramente que la despigmentación se asocia significativamente con un pronóstico favorable. Sin embargo, la patogenia de la leucodermia asociada al melanoma no se comprende completamente y se requieren estudios adicionales para aclarar este aspecto. (51)

## CONCLUSIÓN:

El melanoma cutáneo es una enfermedad infrecuente pero de elevada mortalidad. Su incremento en las últimas décadas y aumento de incidencia en persona jóvenes lleva a que se refuercen enfoques preventivos y de investigación; para lo cual, es necesario recabar datos y actualizar estudios poblacionales, optimizando el perfil epidemiológico de los distintos grupos sociales. En este contexto, en Argentina en el año 2003, la Sociedad Argentina de Dermatología y la Fundación de Cáncer de piel, crearon el Registro Argentino de Melanoma Cutáneo, con el objetivo de estudiar incidencias de melanoma en nuestro país y poder aplicar los resultados.

El advenimiento de inmuno-oncología produjo un cambio radical en la manera de tratar el melanoma metastásico, aumentando drásticamente la sobrevida de los pacientes y con ello, reacciones inmuno-mediadas secundarias a su uso. Haanen y col en la guía “Manejo de las toxicidades por inmunoterapia” publicada en el 2017, sugieren que irEA son por lo general de bajo grado y pueden tratarse, sin embargo poseen gran impacto psicosocial. En un menor porcentaje requieren internación, suspensión de dosis o incluso del tratamiento. El manejo óptimo de estos irEA, evita la interrupción innecesaria de los fármacos y mejora indiscutiblemente la calidad de vida.

Es altamente probable que sucedan principalmente irEA endocrinológicos, gastroenterológicos y dermatológicos, para lo cual es fundamental que el paciente tenga acceso a información y al equipo de salud, el cual debe trabajar interdisciplinariamente para un tratamiento adecuado guiado por expertos.

Como lo propone la “guía clínica práctica en oncología para melanoma cutáneo” del corriente año: el dermatólogo posee un rol primordial, ya que los eventos cutáneos se encuentran dentro de los más frecuentes, teniendo que realizarse examen regular de la piel de todos los pacientes.

Clasificar en grados las manifestaciones cutáneas según los “Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos” guía a los expertos en dermatología a tomar decisiones adecuadas.

Datos de numerosos estudios concluyen que irEA cutáneos, sobre todo vitiligo, se asocian a mejor respuesta en pacientes en tratamiento con inmunoterapia para

melanoma metastásico. Sin embargo, recalcan la importancia de validar estos resultados con muestras más grandes de pacientes e investigación sobre el mecanismo inmunológico por el cual se relacionan, así como lo refieren Failla y col en su estudio publicado en el año 2019, "Melanoma y Vitiligo: En buena compañía". Muchas publicaciones engloban patologías cutáneas de gran envergadura, como "erupción o rash", dificultando la correcta recolección de datos y avances terapéuticos; dejando a la luz nuevamente el valor del dermatólogo en este nuevo campo en expansión.

Cabe destacar la importancia de generar nuevas estrategias, como una interesante iniciativa del centro francés Gustave Roussy, que creó el llamado REISAMIC (Registro de efectos adversos severos de anticuerpos monoclonales inmunomoduladores en cáncer), multicéntrico y nacional. Esta herramienta está accesible directamente a través de la web, con el fin de recoger datos de distintos centros de manera más eficiente, realizando reuniones mensuales de expertos de grandes centros con experiencia, para luego brindar recomendaciones interdisciplinarias del manejo de estos irEA.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Asociación Médica Argentina, Asociación Argentina de cirugía y col. "Consenso Nacional Inter-Sociedades Sobre Melanoma Cutáneo". 2011;1–35.
2. Infante Carbonell M, Gonzonzalez Cazadilla E y col. "Melanoma cutáneo: algunas consideraciones actuales". Medisan. 2019;23:146–64.
3. Gabay C, Caldano J y col. "Terapias de alto costo en melanoma cutáneo metastásico". Instituto Nacional del Cáncer. 2019. p. 1–101.
4. Kamta J, Char M y col. "Advancing cancer therapy with present and emerging immuno-oncology approaches." Front Oncol. 2017;7:1–15.
5. Hwang S y col. "Adverse Reactions to Biologics: Melanoma (Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab)". Curr Probl Dermatol. 2017;53:82–92.
6. Constable E, Daniels M y col. "Common Terminology Criteria for Adverse Events". J Chem Soc Dalt Trans. 2017;(13):1947–58.
7. Swetter S, Tsao H y col. "Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma". J Am Acad Dermatol. 2019;80:208–50.
8. Spain L y col. "Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors." Cancer Treat Rev. 2016;44:51–60.
9. Champiat S, Lambotte O y col. "Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: A collaborative position paper". Ann Oncol. 2016;27:559–74.
10. Instituto Nacional del Cancer EEUU. "Tratamiento del melanoma". [Internet] 2020. [Fecha de acceso: 7 de Abril de 2020] . Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/piel/pro/tratamiento-melanoma-pdq>
11. American Cancer Society. "Cancer Facts & Figures 2020." CA Cancer J Clin. 2020;1–76.
12. Loria D, Abriata G y col. "Cutaneous melanoma in Argentina: an analysis of its characteristics and regional differences". Ecancermedicalscience. 2020;14:1–16.
13. Ransohoff K, Jaju P y col. "Familial skin cancer syndromes. Increased melanoma risk". J Am Acad Dermatol. 2016;74:423–34.
14. Armstrong B, Cust A y col. "Sun exposure and skin cancer, and the puzzle of cutaneous melanoma: A perspective on Fears et al. Mathematical models of

- age and ultraviolet effects on the incidence of skin cancer among whites in the United States. *American Journal of Epidemiology* 1977.” *Cancer Epidemiol.* 2017;48:147–56.
15. Pastor T, Martínez F y col. “Risk factors for the development of a second melanoma in patients with cutaneous melanoma.” *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2020;1–26.
  16. National Comprehensive Cancer Network. “Cutaneous Melanoma.” NCCN. 2020;2.2020:1–215.
  17. Loria D, González y col. “Cutaneous melanoma epidemiology in Argentina : analysis from the Argentine Cutaneous Melanoma Registry”. *Dermatología Argentina.* 2008;14:436–42.
  18. Acosta, A, Fierro E y col. “Melanoma : patogénesis , clínica e histopatología”. *Rev Asoc Colomb Dermatología.* 2009;17:87–108.
  19. Rodriguez S, Peralta R y col. “Dermatoscopia del melanoma extensivo superficial.” *Dermatologia Argentina.* 2017;23:154–6.
  20. Cobo H y col. *Dermatoscopia.* In: Journal E, editor. *Dermatoscopia.* Segunda ed. Buenos Aires; 2016. p. 213–75.
  21. Salerni G, Peralta R y col. “Dermatoscopia del melanoma amelanótico / hipomelanótico.” *Dermatologia Argentina.* 2017;23:208–10.
  22. Peralta R, Marcucci C y col. “Dermatoscopia del lentigo maligno/lentigo maligno melanoma: nuevos criterios.” *Dermatología Argentina.* 2015;21:152–3.
  23. Cabrera R, Recule F y col. “Unusual Clinical Presentations of Malignant Melanoma: A Review of Clinical and Histologic Features with Special Emphasis on Dermatoscopic Findings”. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19:15–23.
  24. Amin M, Edge y col. “American Joint Committee on Cancer (AJCC). *AJCC Cancer Staging Manual*”. 2017. 589–628 p.
  25. Cañueto J y Curto R. “Los nuevos sistemas de estadificación del AJCC incorporan novedades en el cáncer cutáneo”. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108:818–26.
  26. Valerdi F, Resendiz J y col. “Melanoma primario en mucosa de cavidad bucal”. *Medigraphi.* 2017;18:1526–9.
  27. Hayes A, Moskovic E y col. “Prospective cohort study of ultrasound surveillance of regional lymph nodes in patients with intermediate-risk

- cutaneous melanoma". *Br J Surg*. 2019;106:729–34.
28. Faries M, Thompson J y col. "Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma." *N Engl J Med*. 2017;376:2211–22.
  29. Leiter U, Stadler R y col. "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*. 2019;37:3000–8.
  30. Boutros C, Tarhini A y col. "Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination". *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13:473–86.
  31. Robert C, Schachter J y col. "Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma." *N Engl J Med*. 2015;372:2521–32.
  32. Haanen J, Carbonnel F y col. "Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up". *Ann Oncol*. 2017;28:119–42.
  33. Eggermont A, Chiarion-Sileni V y col. "Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): A randomised, double-blind, phase 3 trial." *Lancet Oncol*. 2015;16:522–30.
  34. Hwang S, Anforth R y col. "Cutaneous Adverse Events of New Anti-melanoma Therapies: Classification and Management." *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108:6–16.
  35. Collins L y col. "Cutaneous adverse effects of the immune checkpoint inhibitors". *Curr Probl Cancer*. 2017;41:125–8.
  36. Weber J y col "Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab". *J Clin Oncol*. 2012;30:2691–7.
  37. Lacouture M, Wolchok J y col. "Ipilimumab in patients with cancer and the management of dermatologic adverse events". *J Am Acad Dermatol*. 2014;71:161–9.
  38. Voskens C, Goldinger S y col. "The Price of Tumor Control: An Analysis of Rare Side Effects of Anti-CTLA-4 Therapy in Metastatic Melanoma from the Ipilimumab Network". *PLoS One*. 2013;8:e53745.
  39. Welborn M y col. "Pyoderma gangrenosum following initiation of immune checkpoint inhibitor therapy". *J Immunother Precis Oncol*. 2018;1:82.
  40. Welborn M, Kubicki S y col. "Twelve cases of acneiform eruptions while on anti-CTLA4 therapy". *Support Care Cancer*. 2020;28:2499–502.
  41. Zarbo A, Belum V y col. "Immune-related alopecia (areata and universalis) in

- cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors". *Br J Dermatol*. 2017;176:1649–52.
42. Amini Adle M y col. "Alopecia areata under ipilimumab". *Ann Dermatol Venereol*. 2018;145:465–6.
  43. Adler N, Murray W y col. "Sweet syndrome associated with ipilimumab in a patient with metastatic melanoma". *Clin Exp Dermatol*. 2018;43:497–9.
  44. Moreira A, Loquai C y col. "Myositis and neuromuscular side-effects induced by immune checkpoint inhibitors". *Eur J Cancer*. 2019;106:12–23.
  45. Chen C, Wu Mi y col. "Severe cutaneous adverse reactions induced by targeted anticancer therapies and immunotherapies". *Cancer Manag Res*. 2018;10:1259–73.
  46. Koelzer V, Buser T y col. "Grover's-like drug eruption in a patient with metastatic melanoma under ipilimumab therapy". *J Immunother Cancer*. 2016;4:1–5.
  47. Johnson D, Sullivan R y col. "Ipilimumab therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders". *JAMA Oncol*. 2016;2:234–40.
  48. Mochel M, Ming M y col. "Cutaneous autoimmune effects in the setting of therapeutic immune checkpoint inhibition for metastatic melanoma". *J Cutan Pathol*. 2016;43:787–91.
  49. Dolkar T, Trinidad y col. "Dermatologic toxicity from novel therapy using antimicrobial peptide LL-37 in melanoma: A detailed examination of the clinicopathologic features". *J Cutan Pathol*. 2018;45:539–44.
  50. Tosti G y col. "Anti-cytotoxic T lymphocyte antigen-4 antibodies in melanoma". *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2013;6:245–56.
  51. Failla C, Carbone M y col. "Melanoma and vitiligo: In good company." *Int J Mol Sci*. 2019;20:1–19.
  52. Staser K, Chen D y col. "Extensive tumoral melanosis associated with ipilimumab-treated melanoma". *Br J Dermatol*. 2016;175:391–3.
  53. Hamid O, Robert C y col. "Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001". *Ann Oncol*. 2019;30:582–8.
  54. Schachter J, Ribas A y col. "Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-

- label phase 3 study (KEYNOTE-006)". *Lancet* . 2017;390:1853–62.
55. Ribas A, Puzanov I DR y col. "Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): A randomised, controlled, phase 2 trial". *Lancet Oncol*. 2015;16:908–18.
  56. Larkin J, Minor D y col. "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;36:383–90.
  57. Ascierto P, Long G y col. "Survival Outcomes in Patients with Previously Untreated BRAF Wild-Type Advanced Melanoma Treated with Nivolumab Therapy: Three-Year Follow-up of a Randomized Phase 3 Trial." *JAMA Oncol*. 2019;5:187–94.
  58. Sociedad Española de Oncología Médica. "Informe SEOM de Evaluación de Pemrbolizumab en el Tratamiento Adyuvante del Melanoma Resecado Con Alto Riesgo de Recaída". *SEOM*. 2019;43:1–13.
  59. Weber J, Mandala M, y col. "Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma". *N Engl J Med*. 2017;377:1824–35.
  60. Das S y Johnson D. "Immune-related adverse events and anti-tumor efficacy of immune checkpoint inhibitors". *J Immunother Cancer*. 2019;7:1–11.
  61. Bottlaender L, Amini-Adle y col. "Cutaneous adverse events: a predictor of tumour response under anti-PD-1 therapy for metastatic melanoma, a cohort analysis of 189 patients". *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2020;0–3.
  62. Gerson J, Ramamurthy C y col. "Managing adverse effects of immunotherapy". *Clin Adv Hematol Oncol*. 2018;16:364–74.
  63. Weber J, Hodi F y col. "Safety profile of nivolumab monotherapy: A pooled analysis of patients with advanced melanoma". *J Clin Oncol*. 2017;35:785–92.
  64. Ciccarese C, Alfieri S y col. "New toxicity profile for novel immunotherapy agents: Focus on immune-checkpoint inhibitors". *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12:57–74.
  65. Simeone E, Grimaldi A y col. "Immunotherapy in metastatic melanoma: a novel scenario of new toxicities and their management". *Melanoma Manag*. 2019;6.
  66. Belum V, Benhuri B y col. "Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor." *Eur J Cancer*.

- 2016;60:12–25.
67. Boada A, Carrera C y col. “Cutaneous toxicities of new treatments for melanoma”. *Clin Transl Oncol*. 2018;20:1373–84.
  68. Hwang S, Carlos G y col. “Cutaneous adverse events (AEs) of anti-programmed cell death (PD)-1 therapy in patients with metastatic melanoma: A single-institution cohort”. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74:455–61.
  69. Schaberg K, Novoa R y col. “Immunohistochemical analysis of lichenoid reactions in patients treated with anti-PD-L1 and anti-PD-1 therapy”. *J Cutan Pathol*. 2016;43:339–46.
  70. Bonigen J, Raynaud-Donzel C y col. “Anti-PD1-induced psoriasis: a study of 21 patients”. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2017;31:e254–7.
  71. Carlos G, Anforth R y col. “A case of bullous pemphigoid in a patient with metastatic melanoma treated with pembrolizumab”. *Melanoma Res*. 2015;25:265–8.
  72. Hwang S, Carlos G y col. “Bullous pemphigoid, an autoantibody-mediated disease, is a novel immune-related adverse event in patients treated with anti-programmed cell death 1 antibodies.” *Melanoma Res*. 2016;26:413–6.
  73. Parakh S, Nguyen R y col. “Late presentation of generalised bullous pemphigoid-like reaction in a patient treated with pembrolizumab for metastatic melanoma”. *Australas J Dermatol*. 2016;58:109–12.
  74. Naidoo J, Schindler K y col. “Autoimmune bullous skin disorders with immune checkpoint inhibitors targeting PD-1 and PD-L1”. *Cancer Immunol Res*. 2016;4:383–90.
  75. Lopez A, Khanna T y col. “A review of bullous pemphigoid associated with PD-1 and PD-L1 inhibitors”. *Int J Dermatol*. 2018;57:664–9.
  76. De Golian E, Kwong B y col. “Cutaneous Complications of Targeted Melanoma Therapy.” *Curr Treat Options Oncol*. 2016;17:1–13.
  77. Danlos F, Pagès C y col. “Nivolumab-induced sarcoid-like granulomatous reaction in a patient with advanced melanoma”. *Chest*. 2016;149:e133–6.
  78. Sanlorenzo M, Vujic I y col. “Pembrolizumab cutaneous adverse events and their association with disease progression”. *JAMA Dermatology*. 2015;151:1206–12.
  79. Freeman-Keller M y col. “Nivolumab in resected and unresectable metastatic melanoma: Characteristics of immune-related adverse events and association

- with outcomes". *Clin Cancer Res.* 2016;22:886–94.
80. Sibaud Vicent. "Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors: Skin Toxicities and Immunotherapy". *Am J Clin Dermatol.* 2018;19:345–61.
  81. Hodi F, Chiarion-Sileni V y col. "Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial". *Lancet Oncol.* 2018;19:1480–92.
  82. Mondragón-Terán P, López Hernández L y col. "Mecanismos de señalización intracelular en cáncer de tiroides". *Cir Cir.* 2016;84:434–43.
  83. Chapman P, Robert C y col. "Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation-positive melanoma: final overall survival results of the randomised BRIM-3 study". *Ann Oncol.* 2017;28:2581–2587.
  84. Droppelmann M, León A y col. "Nuevas terapias sistémicas para el tratamiento del melanoma". *Rev Chil Cir.* 2016;68:81–6.
  85. Hauschild A, Grob J y col. "Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: A multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial". *Lancet.* 2012;380:358–65.
  86. Anforth R, Menzies A y col. "Factors influencing the development of cutaneous squamous cell carcinoma in patients on BRAF inhibitor therapy". *J Am Acad Dermatol.* 2015;72:809–15.
  87. Anforth R, Carlos G y col. "Cutaneous adverse events in patients treated with BRAF inhibitor-based therapies for metastatic melanoma for longer than 52 weeks." *Br J Dermatol.* 2015;172:239–43.
  88. Carlos G, Anforth R y col. "Cutaneous toxic effects of BRAF inhibitors alone and in combination with MEK inhibitors for metastatic melanoma." *JAMA Dermatology.* 2015;151:1103–9.
  89. M., Gençler B y Gönül. "Cutaneous side effects of BRAF inhibitors in advanced melanoma: Review of the literature". *Dermatol Res Pract.* 2016;2016:1–6.
  90. Vena G, Fargnoli M y col. "Drug-induced eruptive melanocytic nevi." *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2017;13:293–300.
  91. Vanneste L, Wolter P y col. "Cutaneous adverse effects of BRAF inhibitors in metastatic malignant melanoma, a prospective study in 20 patients". *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2015;29:61–8.
  92. Peuvrel L, Quéreux G y col. "Profile of Vemurafenib-Induced Severe Skin

- Toxicities". *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Feb 27;30:250–7.
93. Robert C, Flaherty K y col. "Five-year outcomes from a phase 3 METRIC study in patients with BRAF V600 E/K–mutant advanced or metastatic melanoma". *Eur J Cancer* . 2019;109:61–9.
  94. Mavropoulos J y Wang T. "Managing the skin toxicities from new melanoma drugs". *Curr Treat Options Oncol*. 2014;15:281–301.
  95. A., Eroglu Z y Ribas. "Combination therapy with BRAF and MEK inhibitors for melanoma: Latest evidence and place in therapy". *Ther Adv Med Oncol*. 2016;8:48–56.
  96. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. "Trametinib en el tratamiento del melanoma avanzado." AETSA. 2016;1–28.
  97. Davies M, Saiag P y col. "Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial". *Lancet Oncol*. 2017;18:863–73.
  98. Ribero S, Malavenda O y col. "BRAFi/MEKi in patients with metastatic melanoma: Predictive factors of complete response." *Futur Oncol*. 2019;15:133–9.
  99. Dummer R, Hauschild A y col. "Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up". *Ann Oncol*. 2015;26:v126–32.
  100. Curti B, Daniels G y col. "Improved survival and tumor control with Interleukin-2 is associated with the development of immune-related adverse events: Data from the PROCLAIMSM registry". *J Immunother Cancer*. 2017;5:1–9.
  101. Sanmartín O, Beato C y col. "Manejo clínico de los eventos adversos cutáneos en pacientes tratados con quimioterapia: consenso nacional de la Academia Española de Dermatología y Venereología y de la Sociedad Española de Oncología Médica". *Actas Dermosifiliogr*. 2019;110:448–59.
  102. Villadolid J y col. "Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: Update on management of immune-related toxicities". *Transl Lung Cancer Res*. 2015;4:560–75.
  103. Bristol-Myers. "Immune-mediated Adverse Reaction Management Guide - REMS Yervoy". Bristol-Myers Squibb Co PO. 2012;
  104. Grupo de Trabalho da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. "Diretrizes brasileiras de manejo de toxicidades imunomediadas associadas ao uso de

- bloqueadores de correceptores imunes.” *Braz J Oncol.* 2017;13:1–15.
105. Puzanov I, Diab A y col. “Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: Consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group”. *J Immunother Cancer.* 2017;5:1–28.
106. Logan I, Zaman S y col. “Combination therapy of ipilimumab and nivolumab-associated Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) in a patient with metastatic melanoma: A case report and literature review”. *J Immunother.* 2019;00:1–4.
107. Horvat T, Adel N y col. “Immune-related adverse events, need for systemic immunosuppression, and effects on survival and time to treatment failure in patients with melanoma treated with ipilimumab at memorial sloan kettering cancer center”. *J Clin Oncol.* 2015;33:3193–8.
108. Hua C, Boussemart L y col. “Association of vitiligo with tumor response in patients with metastatic melanoma treated with pembrolizumab.” *JAMA Dermatology.* 2016;152:45–51.