

TRABAJOS ORIGINALES

# Melanoma avanzado. Cambios en el paradigma terapéutico

## Advanced melanoma. Changes in the therapeutic paradigm

Daiana Mariel Cisnero<sup>1</sup>, Camila del Rosario Pavón<sup>2</sup>, María Laura Mauri<sup>1</sup>, Roberta Pedevilla<sup>3</sup> y Patricia Silvia Della Giovanna<sup>4</sup>

*Mención Aarón Kaminsky 2023*

### RESUMEN

**Antecedentes:** la incidencia del melanoma ha aumentado en las últimas décadas. Su tratamiento en etapas avanzadas aún es un reto. El surgimiento de las terapias dirigidas y la inmunoterapia ha cambiado su pronóstico. Dentro de las terapias inmunes, los anti PD-1 mostraron resultados favorables en la sobrevida de los pacientes.

**Objetivos:** establecer las características poblacionales de los pacientes en nuestro centro, y comparar nuestra experiencia en el tratamiento de melanomas avanzados con inmunoterapia con los datos existentes a nivel mundial.

**Diseño:** se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y de corte transversal.

**Materiales y métodos:** se efectuó una búsqueda de archivo fotográfico e historias clínicas de pacientes con melanoma avanzado que recibieron terapia inmune desde 2018 a 2022 en el consultorio interdisciplinario de Dermatología y Oncología del Hospital Nacional Posadas.

**Resultados:** la muestra incluyó 158 pacientes con diagnóstico de me-

lanoma. En relación a los estadios avanzados, los estadios IIIc y IV se observaron en 54 pacientes; de estos, 18 (33%) recibieron terapia inmune. El 22% recibió pembrolizumab y el 78% nivolumab, ambos en monoterapia. El tumor primario más frecuente fue el nodular (33%). La mutación del gen *BRAF* estuvo en el 39%. Tuvo respuesta favorable el 56%, de estos, el 44% presentó respuesta completa y mejoría del ECOG al final del tratamiento en relación con quienes no respondieron al tratamiento ( $p < 0,001$ ). La sobrevida global al año fue del 55%.

**Conclusiones:** el melanoma avanzado aún es un reto terapéutico. El uso de la terapia inmune demostró altas tasas de sobrevida. En nuestra experiencia se observaron resultados positivos con inmunoterapia, con resultados de sobrevida global similares a los publicados a nivel internacional.

**Palabras clave:** melanoma, tratamiento, inmunoterapia, pembrolizumab-nivolumab.

Dermatol. Argent. 2024; 30(1): 21-27

### ABSTRACT

**Introduction:** cancer melanoma has increased its incidence in the last decades. Its treatment is still a challenge. The advent of target therapies and immunotherapies have changed its prognosis. Within immune therapy, anti-PD1, have shown auspicious outcomes in patient's survival.

**Objectives:** to establish the population characteristics of the patients in our hospital and compare our experience in the treatment of advance melanoma with immunotherapy with existing globally data.

**Design:** a retrospective, descriptive and cross-sectional study was carried out.

**Materials and methods:** 158 patients were diagnosed with melanoma. Advanced stages (IIIc and IV) were observed in 54 patients. Of these, 18 (33%) received immune therapy, 22% received pembrolizumab and 78% nivolumab,

both as monotherapy. BRAF mutation was disclosed in 39% of the cases. 56% of these patients had a favorable response, 44% had a complete response and an improvement in the ECOG score at the end of the treatment in relation to those who did not respond. Overall survival at one year was 55%.

**Conclusions:** advanced melanoma cancer is still a therapeutic challenge. The use of immune therapy demonstrated high survival rates. In our professional experience, positive outcomes were observed with immunotherapy with overall survival results similar to those reported globally.

**Key words:** melanoma, treatment, immunotherapy, pembrolizumab-nivolumab.

Dermatol. Argent. 2024; 30(1): 21-27

<sup>1</sup> Médica Dermatóloga, Servicio de Dermatología

<sup>2</sup> Médica Dermatóloga, Jefa de Residentes, Servicio de Dermatología

<sup>3</sup> Médica Oncóloga, Servicio de Oncología

<sup>4</sup> Médica Dermatóloga, Jefa del Servicio, Servicio de Dermatología Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Daiana Mariel Cisnero

E-mail: marielcisnero4@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 3/10/2023

Fecha de trabajo aceptado: 8/1/2024

Conflicto de interés: las autoras declaran no tener conflicto de interés.

## INTRODUCCIÓN

En la Argentina se estima que el melanoma cutáneo representa aproximadamente el 1,2% de todos los tumores malignos, con unos 1.500 casos nuevos por año<sup>1</sup>. En estadios avanzados, aún es una enfermedad incurable en la cual los objetivos del tratamiento apuntan a prolongar la sobrevida global (SVG) y mejorar la calidad de vida. El tratamiento del melanoma avanzado ha tenido un avance sin precedentes en la última década<sup>2</sup>. A partir de 2011, con el desarrollo de los inhibidores de puntos de control inmunológico y las terapias dirigidas, se produjo un cambio trascendental en el escenario terapéutico, pasando de respuestas deficientes y corta sobrevida, a un escenario completamente nuevo, con estudios que demuestran una mejoría significativa en la tasa de respuesta generando un aumento en la SVG y libre de enfermedad<sup>3-4</sup>.

Actualmente existen dos estrategias para el tratamiento sistémico del paciente con melanoma avanzado: inmunoterapia y terapias dirigidas. Respecto de la terapia inmune, puede ser de dos tipos: los inhibidores de anticuerpos antiproteína de muerte celular programada 1 (PD-1 por sus siglas en inglés de *anti-programmed cell death 1*) como nivolumab y pembrolizumab, y anticuerpos anti-CTLA4 (*at cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4*) como el ipilimumab<sup>2</sup>. Estos mejoran la actividad de los linfocitos T en el sistema inmune en general y especialmente contra las células tumorales en el microambiente tumoral. El primero en aprobarse por la ANMAT para el tratamiento fue el ipilimumab, un anti-CTLA4 en 2011, seguido por los anti PD-1, pembrolizumab en 2014 y nivolumab en 2015<sup>5</sup>.

Por otro lado, la presencia de la mutación del gen *BRAF*, presente en casi el 50% de los melanomas, condujo al desarrollo de la terapia molecular dirigida a estas mutaciones. Así surgió la terapia con inhibidores *BRAF* como vemurafenib y dabrafenib, y los inhibidores MEK, cobimetinib y trametinib<sup>4</sup>.

La terapia inmune con anti PD-1 fue autorizada como monoterapia para pacientes con melanoma metastásico o inoperable, independientemente del estado *BRAF*<sup>3-5</sup>.

Los objetivos de este trabajo fueron: establecer las características poblacionales de los pacientes en nuestro centro; comparar nuestra experiencia en el tratamiento de melanomas avanzados con inmunoterapia con los datos existentes a nivel mundial respecto de la sobrevida global y tiempo libre de enfermedad, y reportar eventos adversos registrados.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y de corte transversal mediante la revisión de historias clínicas. Se estudiaron pacientes atendidos en el consultorio interdisciplinario de Dermatología y Oncología del Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas con diagnóstico de melanoma avanzado, que recibieron terapia inmune entre 2018 y 2022. La población se seleccionó según los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

### Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, con diagnóstico de melanoma avanzado que recibieron terapia inmune. La estadificación de la enfermedad en melanoma avanzado se definió según los estadios IIIC y IV de la clasificación de la *American Joint Committee on Cancer* de 2002 (Tabla 1).

- Firma de consentimiento informado.

### Criterios de exclusión

- Pacientes con pérdida de seguimiento, derivados a otro centro para tratarse mediante obra social o cápita, que hayan recibido otros esquemas diferentes a terapia inmune o sin posibilidad terapéutica por progresión.

### Variables clínicas

Las variables analizadas fueron: sexo, edad, presencia de tumor primario, localización anatómica del tumor primario, subtipo histológico, presencia de metástasis a distancia, localización de cada una de ellas y mutación del gen *BRAF*.

Las variables evolutivas del tratamiento se definieron según la Organización Mundial de la Salud y el *National Cancer Institute* (Tabla 2). Se registraron los efectos adversos inmunomediados y no inmunomediados. En todos los casos se realizó la medición del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) para evaluar la calidad de vida del paciente con cáncer pre y postratamiento (Tabla 3).

### Análisis estadístico

Los datos de las variables se registraron en una base de datos de *Microsoft Excel*; se calcularon las frecuencias absolutas y relativas en relación con el total de casos. Para el análisis estadístico se empleó el programa estadístico InfoStat. Para el cálculo de la media en las variables cuantitativas se aplicó la prueba *t* de Student y en el análisis de variables categóricas se utilizó análisis de la varianza (ANOVA) test de Tukey y chi-cuadrado. El nivel de significación estadística se estableció en 0,05. Cuando fue necesario, se estimaron los intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

### Aspectos éticos

Los datos personales se trataron confidencialmente y la identidad de los pacientes se preservó según lo exige la Ley 25326 de *Habeas Data*.

### RESULTADOS

Se revisó un total de 158 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de melanoma. El 66% (n=104) incluyó melanomas estadios I, II y III resecables. Cincuenta y cuatro pacientes tuvieron melanomas avanzados estadios IIIC y IV, de estos, 18 (33%) recibieron terapia inmune. Un 22% (n=4) recibió pembrolizumab y un 78% nivolumab (n=14), ambos en monoterapia (Figura).

De los pacientes tratados con inmunoterapia, el 56% correspondió al sexo femenino. La edad media fue de 70,11 años (min: 48-máx: 91; IC 95% 64,70-75,52). El tumor primario más frecuente fue el nodular con 33% (n=6) y la localización más observada fue en los miembros inferiores en el 28% (n=5) (Tabla 4). La mutación del *BRAF* fue positiva en el 39% (n=7). En 2 (11%) pacientes se registraron tumores primarios desconocidos con metástasis a distancia. Las localizaciones de las metástasis más frecuentes fueron en los ganglios (83%; n=15) y subcutáneas (28%; n=5).

La media de seguimiento de los pacientes desde la

primera consulta fue de 36,28 meses (min: 5 máx: 78; IC 95% 25,69-46,87). La valoración del ECOG al inicio del tratamiento fue en promedio de 1,67 (min: 0 máx: 3; IC 95% 1,22-2,12).

Se evaluó la respuesta al tratamiento en los pacientes que recibieron terapia inmune; el 56% obtuvo buena respuesta (n=10), de estos, 8 (44%) tuvieron respuesta completa, 1 (6%) respuesta parcial y 1 (6%) enfermedad estable. Los pacientes que no respondieron a la terapéutica presentando progresión de la enfermedad fueron el 44% (n=8).

Con respecto a los efectos adversos (EA), el 61% (n=11) de los pacientes no tuvo ningún evento registrado. Las lesiones vitiligoides (22%; n=4) y la insuficiencia hipofisaria (17%; n=3) fueron las más frecuentes.

El valor medio del ECOG al final del tratamiento fue de 2,33 (min: 0 máx: 5; IC 95% 1,23-3,44) en todos los pacientes incluidos. En los pacientes con respuesta completa, el ECOG promedio fue de 0,37.

Los pacientes con respuesta favorable al tratamiento tuvieron una sobrevida libre de enfermedad (SLE) promedio de 28,25 meses (min: 12 máx: 60; IC 95% 12,60-43,90). Además, este grupo tuvo una mejoría del ECOG al final del tratamiento estadísticamente significativo. La SVG al año calculada en esta población fue de un 55%.

Estadios	TNM
Estadio 0	Tis, N0, M0
Estadio IA	T1b, N0, M0 T2a, N0, M0
Estadio IIA	T2b, N0, M0 T3a, N0, M0
Estadio IIB	T3b, N0, M0 T4a, N0, M0
Estadio IIC	T4b, N0, M0
Estadio IIIA	T1-4b, N1a, M0 T1-4b, N2a, M0
Estadio IIIB	T1-4b, N1a, M0 T1-4b, N2a, M0 T1-4a, N1b, M0 T1-4a, N2b, M0 T1-4a/b, N2c, M0
Estadio IIIC	T1-4b, N1b, M0 T1-4b, N2b, M0 T1-4b, N2c, M0 Cualquier T, N3, M0
Estadio IV	Cualquier T, cualquier N, M1

**Tabla 1:** Estadificación del melanoma según la clasificación de la *American Joint Committee on Cancer* de 2002.

Variable	Definición
Respuesta terapéutica	1) Buena respuesta terapéutica . Enfermedad estable: sin respuesta parcial ni progresión . Respuesta completa: desaparecen las lesiones con ausencia de síntomas durante al menos 4 semanas . Respuesta parcial: reducción de al menos un 50% de la suma de los diámetros de las lesiones diana 2) Mala respuesta terapéutica: . Progresión: $\geq 25\%$ de aumento de la suma de las áreas o aparición de nuevas metástasis o progresan las lesiones no diana
Sobrevida global	Sobrevida de los pacientes desde el inicio del tratamiento, independientemente de si están libres de la enfermedad o tienen la enfermedad activa, hasta la muerte. Se expresa en meses

**Tabla 2:** Definición de variables.

<b>ECOG 0</b>	El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria
<b>ECOG 1</b>	El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente solo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno
<b>ECOG 2</b>	El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que lo obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día (además de las nocturnas), pero que no superan el 50% del día. Puede satisfacer la mayoría de sus necesidades sin ayuda
<b>ECOG 3</b>	El paciente necesita estar en cama más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria, por ejemplo, para vestirse
<b>ECOG 4</b>	El paciente permanece en cama el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria: higiene corporal, movilización en la cama y alimentación
<b>ECOG 5</b>	Fallecido

**Tabla 3:** Clasificación del ECOG.

	Total de pacientes con estadios IIIC/IV (n=54)		Pacientes con estadios IIIC/IV tratados con terapia inmune (n=18)	
	Número	Porcentaje (%)	Número	Porcentaje (%)
<b>Sexo</b>				
Femenino	29	54%	10	56
Masculino	25	46%	8	44
<b>Subtipo histológico</b>				
Nodular	16	30%	6	33%
Acrolentiginoso	15	28%	4	22%
Mucoso	10	19%	5	28%
Desconocido	8	15%	2	11%
Extensivo superficial	3	6%	1	6%
Vítreo	1	2%	-	-
<b>Localización de tumor primario</b>				
Miembros inferiores	21	39%	5	28%
Tronco posterior	6	11%	2	11%
Tronco anterior	5	9%	2	11%
Ano/recto	4	7%	-	-
Mucosa nasal	3	6%	2	11%
Vulva	2	4%	2	11%
Cuero cabelludo	1	2%	1	6%
Conjuntiva	1	2%	1	6%
Rostro	1	2%	1	6%
Ocular	1	2%	-	-
Desconocido	8	15%	2	11%

**Tabla 4:** Características del total de melanomas avanzados y los tratados con inmunoterapia.

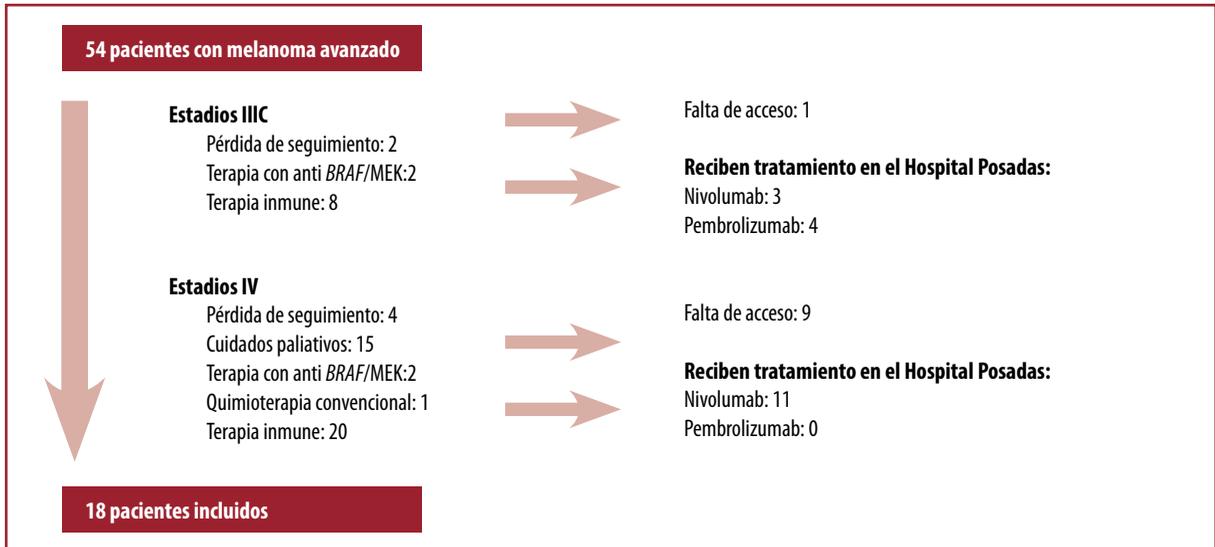


Figura: Diagrama de flujo de selección de la población.



FOTO 1: Melanoma vulvar avanzado.



FOTO 2: Melanoma vulvar avanzado, respuesta luego del tratamiento completo con nivolumab.



FOTO 3: Melanoma conjuntival del ojo izquierdo.

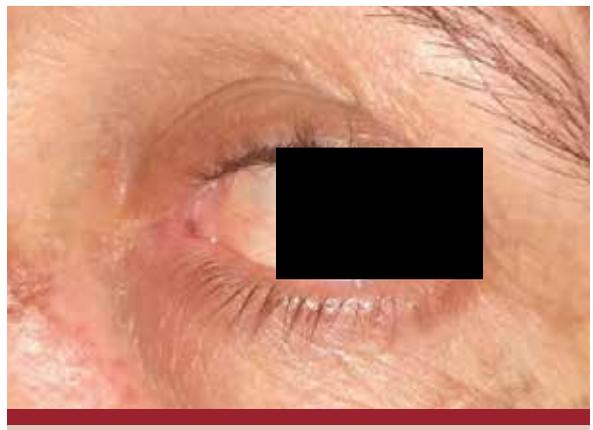


FOTO 4: Melanoma conjuntival del ojo izquierdo, respuesta completa luego del tratamiento con pembrolizumab.

## DISCUSIÓN

El melanoma representa una patología de gran interés dado que se trata de un tumor de gran malignidad, frecuente en pacientes jóvenes y cuya incidencia aumenta cada año en la mayoría de los países<sup>6</sup>.

El 66% (n=104) correspondió a melanomas estadios I, II y III resecables. Cincuenta y cuatro pacientes tuvieron melanomas avanzados. En la distribución demográfica en los pacientes con melanoma avanzado detectamos un ligero predominio del sexo femenino (56%) y en la séptima década de la vida. Tanto en Europa como en Latinoamérica, la mayoría se observa en hombres y se presenta a edades más tempranas (66,1 y 61,2 años respectivamente)<sup>7-8</sup>; en nuestro país, esto puede deberse al retraso en la consulta por el contexto socioeconómico de bajos recursos de los pacientes que acuden al hospital público y a nuestro Servicio.

De las cuatro formas clínicas principales, en nuestro estudio identificamos la nodular como la más frecuente, mientras que en Europa y en América del Norte el subtipo más habitual es el extensivo superficial<sup>7-8</sup>. Consideramos que el tipo nodular es el más común en nuestra población de melanomas avanzados por su crecimiento vertical que le permite evolucionar rápidamente a formas diseminadas. Las localizaciones de las metástasis más frecuentes fueron ganglios y subcutáneas (83 y 28% respectivamente), coincidente con la bibliografía consultada<sup>8</sup>.

Solo 22 pacientes con melanoma avanzado pudieron acceder a algún tipo de tratamiento específico, ya sea *target* o inmune en el tiempo estipulado. Esta dificultad se adjudicó al bajo nivel socioeconómico de nuestra población, el difícil acceso, la falta de cobertura social, la burocracia y los trámites administrativos, entre otros aspectos.

El melanoma cutáneo es un tipo tumoral con alta inmunogenicidad derivado de una elevada carga mutagénica secundaria a la exposición solar. Esta inmunogenicidad se traduce en la liberación de autoantígenos tumorales que, procesados por las células presentadoras de antígeno, interactúan con receptores linfocitarios favorecedores de la respuesta inmune, conocidos como puntos de control inmunológico<sup>4</sup>. Tanto nivolumab como pembrolizumab son anticuerpos inhibidores del punto de control inmunológico IgG4 PD-1 humano que interrumpen la activación y proliferación de las células T. Recibieron la aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) como primera línea de tratamiento en 2015. En Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) aprobó en febrero de 2016 el pembrolizumab y en diciembre del mismo año el nivolumab para el tratamiento del melanoma irreseccable

o metastásico con mutación *BRAF* positiva o negativa, como monoterapia y en combinación con ipilimumab<sup>5-11</sup>. Ensayos clínicos evaluaron ambos como único agente terapéutico de primera línea en melanoma irreseccable o metastásico, demostrando una mejoría significativa en la SVG al año. En CheckMate 066, un ensayo clínico fase III, se evaluó nivolumab (73%) y en el estudio Fase III Keynote 006, pembrolizumab (71%)<sup>12,13</sup>.

En nuestro estudio, el 56% tuvo una respuesta favorable, 8 pacientes (44%) con respuestas completas postratamiento, números superiores a los descritos en otros ensayos clínicos con pembrolizumab y nivolumab con tasas de respuesta clínica del 40%. Estudios recientes confirmaron que la mayoría de estas respuestas continúan 5 años después del inicio del tratamiento<sup>10-14</sup>; en nuestro caso no se ha podido alcanzar esa mediana de seguimiento aún.

Por otro lado, estos pacientes presentaron una mejoría en su ECOG postratamiento, a pesar de que en los ensayos los pacientes son seleccionados solo con ECOG  $\leq 1$  y en nuestro estudio la valoración del ECOG al inicio del tratamiento fue en promedio de 1,67. La SVG al año fue del 55%, cifras por debajo de las mencionadas en los estudios citados<sup>12-13</sup>.

Las mutaciones activadoras en *BRAF* están presentes en aproximadamente el 50% de los melanomas<sup>15</sup>. A todos los pacientes con melanoma avanzado se midió la mutación del *BRAF*; en nuestro estudio la mutación *BRAF* estuvo presente en el 39% de los pacientes, un porcentaje más bajo que los descritos en las estadísticas<sup>17,19</sup>. Esto se interpreta por el alto porcentaje de pacientes con tipo histológico acrolentiginoso (28%), en los que la mayoría el *BRAF* es negativo<sup>15</sup>.

Con respecto a los melanomas de las mucosas (nasal, conjuntival, oral, genital y anal), representan el 1% del total de los melanomas. En el estudio contamos con 10 casos: 2 en vulva, 3 en mucosa anal, 1 en recto (localizaciones frecuentes en edades avanzadas; Fotos 1 y 2), además 1 en conjuntiva (Fotos 3 y 4) y 3 en mucosa nasal (esta última es la localización más frecuente de melanoma de cabeza y cuello con un 59-80%). Los melanocitos de las superficies mucosas, que no participan en la fotoprotección, cumplen funciones inmunológicas, antibacterianas, fagocíticas, y de presentación de antígenos y producción de citocinas. Por su localización suele diagnosticarse en estadios avanzados<sup>16</sup>. Cinco pacientes realizaron inmunoterapia y si bien es una entidad clínica y biológicamente distinta del melanoma cutáneo, el 60% respondió favorablemente.

En relación con los efectos adversos (EA), se han documentado diversos efectos inmunomediados, de etiología inflamatoria y autoinmune, que tienen un

espectro de severidad variable, pudiendo llevar, solo algunos, a la interrupción del tratamiento<sup>8-17</sup>.

Los EA dermatológicos son los más frecuentes y precoces; suelen ser leves (erupción cutánea, prurito y vitiligo) y se desarrollan en las primeras semanas de tratamiento. Por su parte, los EA cutáneos graves son poco frecuentes. Un EA cutáneo relacionado con el sistema inmunitario, el vitiligo, parece estar asociado con buenas respuestas clínicas a los anti PD-1 y se observa exclusivamente en pacientes con melanoma<sup>9</sup>. Con mejor frecuencia se ha notificado *alopecia areata*, esomatitis, xerosis cutis y fotosensibilidad. También se ha informado, en muy pocos casos, exacerbación de la psoriasis, así como reacciones cutáneas psoriasiformes o liquenoides en pacientes sin antecedentes de dicha enfermedad cutánea<sup>17</sup>. En nuestro estudio, 8 pacientes presentaron EA, de los cuales 3 fueron cutáneos. Un paciente presentó psoriasis sin antecedentes de esta patología y 4 pacientes vitiligo. Solo una paciente debió interrumpir transitoriamente el tratamiento por paniculitis de miembros inferiores.

Otro de los EA inmunomediados es la disfunción tiroidea. La tasa de disfunción tiroidea informada varía del 5 al 10%, similar a la encontrada en nuestros pacientes (11%). La hipofisitis está presente en el 1% de los pacientes tratados con anti PD-1<sup>18</sup>, aunque pu-

dimos observar insuficiencia hipofisaria en el 16% de los casos. En estas situaciones se realizó tratamiento sustitutivo cuando fue necesario. Dos pacientes presentaron reacciones adversas graves, hepatitis y toxicidad intestinal, y debieron suspender el tratamiento.

## CONCLUSIONES

El tratamiento del melanoma avanzado ha presentado enormes progresos desde 2010, provocando un cambio de paradigma en la supervivencia de estos pacientes.

En la actualidad, con las nuevas terapias sistémicas, se demostró un aumento de la SVG: 1 de cada 2 pacientes con melanoma metastásico está vivo a los 5 años después del diagnóstico cuando son tratados con inmunoterapia, contrastando con una supervivencia <5% a los 5 años antes de 2010<sup>19</sup>. En nuestro trabajo, el 56% obtuvo una respuesta favorable y el 44% respuestas completas postratamiento, hecho impensado hace poco más de 10 años.

El rol del dermatólogo es central e indispensable en todas las etapas de la atención del melanoma cutáneo, conformando una pieza fundamental en las unidades de melanoma junto con el oncólogo. Por último, queremos resaltar lo enriquecedor del trabajo multidisciplinario, aportando nuestra casuística en un hospital público de Buenos Aires con terapias innovadoras.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Campaña Nacional de Cáncer de Piel. Sociedad Argentina de Dermatología; 2016. Estadísticas. Disponible en: [cancerdepiel.org.ar/prensa/CDP2016\\_Estadisticasramc.pdf](http://cancerdepiel.org.ar/prensa/CDP2016_Estadisticasramc.pdf) [Consultado agosto 2023].
2. da Silveira Nogueira Lima JP, Georgieva M, Haaland B, de Lima Lopes G. A systematic review and network meta-analysis of immunotherapy and targeted therapy for advanced melanoma. *Cancer Med*. 2017;6:1143-1153.
3. Luke JJ, Flaherty KT, Ribas A, Long GV. Targeted agents and immunotherapies: optimizing outcomes in melanoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14:463-482.
4. Jenkins R, Fisher D. Treatment of advanced melanoma in 2020 and beyond. *J Invest Dermatol*. 2021;141:23-31.
5. ANMAT. Boletín de disposiciones. Disposición N° 1935. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/febrero\\_2016/Dispo\\_1935-16.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/febrero_2016/Dispo_1935-16.pdf) [Consultado octubre 2023].
6. Jin C, Zhang X, Zhao K, Xu J, et al. The efficacy and safety of nivolumab in the treatment of advanced melanoma: a meta-analysis of clinical trials. *Onco Targets Ther*. 2016 Mar 16;9:1571-1578.
7. Rosés-Gibert P, Podlipnik S, de la Torre Gomar FJ, Saenz-Aguirre A, et al. Estudio descriptivo de los pacientes diagnosticados de melanoma en la provincia de Álava entre los años 2015 y 2018. *Actas Dermosifiliogr*. 2022;113:178-182.
8. Amarillo D, De Boni D, Nantes F, Tambasco C, et al. Melanoma cutáneo en Uruguay. *Rev Med Urug*. 2020;36:146-154.
9. Montes MV, Fouces B, Valdez R, de Diego MC, et al. Comparación epidemiológica de los melanomas cutáneos diagnosticados en dos períodos en el Hospital Universitario Austral. *Dermatol Argent*. 2023;29:10-16.
10. Tejera-Vaquero A, Barrera-Vigo MV, Fernández-Canedo I, Blázquez-Sánchez N, et al. Estudio temporal de los diferentes patrones metastásicos en la progresión del melanoma cutáneo. *Actas Dermosifiliogr*. 2007;98:531-538.
11. Catalano H, Faillo A, Jolly H, Lifschitz E. Pembrolizumab en primera línea para melanoma avanzado, metastásico o irreseccable, sin mutación *BRAF*. Buenos Aires, Argentina: Ministerio de Salud, Mar 2021. Disponible en: [https://www.argentina.gov.ar/sites/default/files/informe-13-pembrolizumab\\_0.pdf](https://www.argentina.gov.ar/sites/default/files/informe-13-pembrolizumab_0.pdf) [Consultado octubre 2023].
12. Force J, Salama A. First line treatment of metastatic melanoma: role of nivolumab. *Immunotargets Ther*. 2017;13:1-10.
13. Schachter J, Ribas A, Long GV, Arance A, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE - 006). *Lancet*. 2017;390:1853-1862.
14. Davies M. Is it safe to stop anti PD-1 immunotherapy in patients with metastatic melanoma who achieve a complete response? *J Clin Oncol*. 2020;38:1645-1647.
15. Duarte C, López H. Melanoma acral lentiginoso, revisión bibliográfica. *Rev Colomb Cir*. 2014;29:155-166.
16. Ballester-Sánchez R, de Unamuno-Bustos B, Navarro-Mira B, Botella-Estrada R. Actualización en melanoma mucoso. *Actas Dermosifiliogr*. 2015;106:96-103.
17. Thompson J, Schneider B, Brahmer J, Achufusi A, et al. Management of immunotherapy related toxicities, version 1.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20:387-405.
18. Hannen JBAG, Carbonnel F, Robert C, Kerret KM, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28:119-142.
19. Bradish J, Cheng L. Molecular pathology of malignant melanoma: changing the clinical practice paradigm toward a personalized approach. *Hum Pathol*. 2014;45:1315-1326