

Pautado Cáncer de piel y melanoma

21 de agosto de 2026.

Dres. Krygier, Amarillo, Peña, Pereira, Figuera.



Nota de confidencialidad

La siguiente presentación, incluida su discusión oral, es de carácter confidencial y protegido. Cualquier distribución, copia o uso de la información que contiene, está estrictamente prohibida, salvo en caso de aprobación por la dirección del servicio.

Al continuar conectado, todos los participantes adhieren a la presente nota de confidencialidad.

Presentación sujeta a normas de confidencialidad.



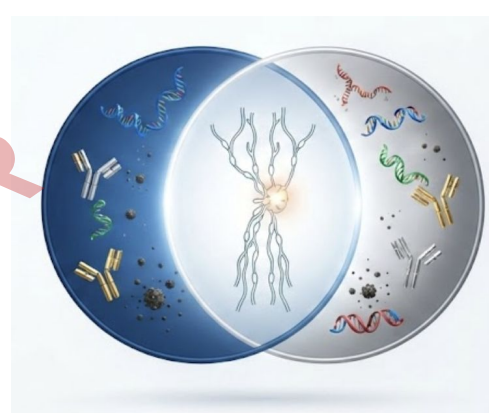
Agenda:

Viernes 21 de agosto:

- Actualización CHM 238
- Keynote 942
- Keyvibe 010
- Revisión sistemática y metanálisis: evaluación del beneficio en SV de la BGC
- MSLT-II análisis secundario

Viernes 28 de agosto:

- Ignite
- Matisse
- Lifuleucel
- Tils



ORIGINAL ARTICLE

Nivolumab for Resected Stage III or IV Melanoma at 9 Years

P.A. Ascierto,¹ M. Del Vecchio,² B. Merelli,³ H. Gogas,⁴ A.M. Arance,⁵ S. Dalle,⁶
C.L. Cowey,⁷ M. Schenker,^{8,9} C. Gaudy-Marqueste,¹⁰ J. Pigozzo,¹¹
I. Márquez-Rodas,¹² M.O. Butler,^{13,14} A.M. Di Giacomo,¹⁵ O. Gligich,¹⁶
L. De La Cruz-Merino,^{17,18} P. Arenberger,^{19,20} V. Atkinson,^{21,22} P. Nathan,²³ A. Hill,²⁴
M. Millward,^{25,26} L.A. Fecher,²⁷ N.I. Khushalani,²⁸ P. Queirolo,²⁹ R. Soomro,³⁰
D. Rathod,³⁰ M. Askelson,³⁰ M. Pe Benito,³⁰ D. Joseph,³⁰ and J. Larkin³¹

Contexto:

El tratamiento sistémico adyuvante en melanoma resecable de alto riesgo en estadio III o IV con nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab o con dabrafenib y trametinib en pacientes con mutaciones BRAF ha mejorado la sobrevida libre de recurrencia y actualmente es el tratamiento estándar.

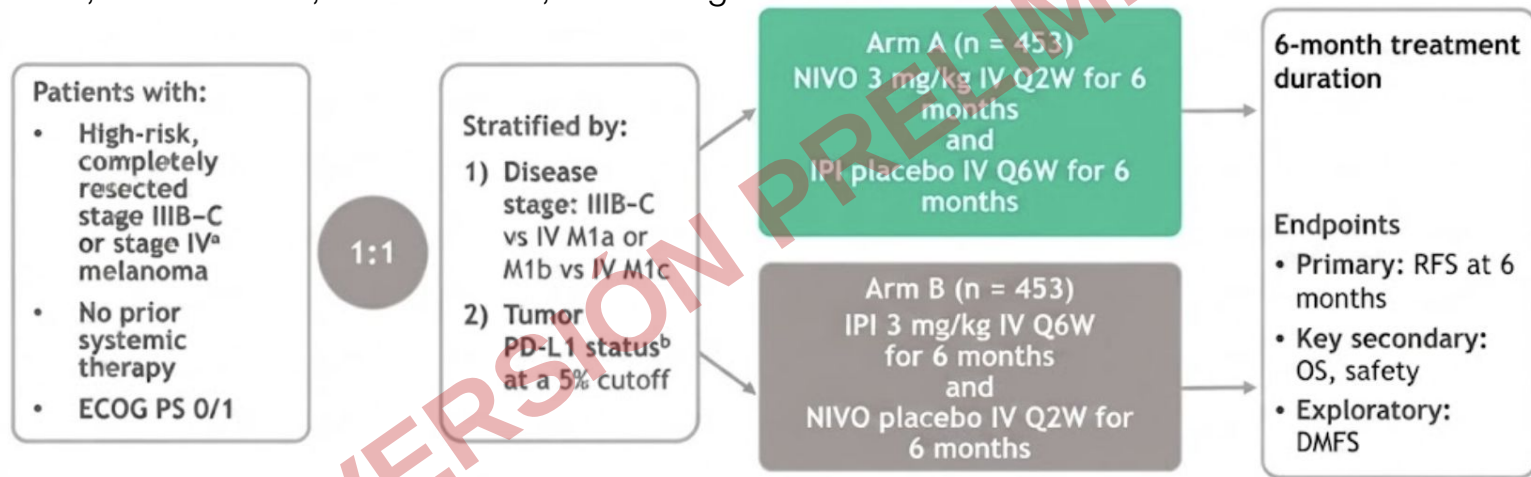
Los datos del análisis primario del ensayo CheckMate 238, demostraron que nivolumab adyuvante fue superior a ipilimumab en cuanto a supervivencia libre de recurrencia y supervivencia libre de metástasis a distancia, además nivolumab presentó un perfil de seguridad más favorable. Análisis posteriores demostraron que la supervivencia libre de recurrencia y de metástasis a distancia con nivolumab se mantuvo en la mayoría de los subgrupos, con un seguimiento mínimo de hasta 7 años. Sin embargo, la sobrevida global que se informó inicialmente a los 4 años, no difirió significativamente entre los tratamientos.

Se presentan los resultados finales del estudio CheckMate 238, con un seguimiento de 9 años, incluyendo análisis más actualizados y un nuevo análisis de riesgos competitivos para la probabilidad de muerte por melanoma.

Diseño de estudio:

CheckMate 238 study design

Fase III, multicéntrico, randomizado, doble ciego



El esquema “estándar” no se utiliza actualmente por su toxicidad elevada.

CT02388906; ^aPer American Joint Committee on Cancer, Cancer Staging Manual, Seventh Edition; ^bPD-L1 IHC 28-8 pharmDx assay. D-L1, programmed death-ligand 1; PS, performance status.

Republished with permission from Jeffrey Weber, MD, PhD: Weber J. *Annals of Oncology* (2020) 31 (suppl 4): S672-S710.

Consideraciones metodológicas:

En esta publicación se realizó una actualización a 9 años del ensayo CHM238 con el objetivo de evaluar a largo plazo la eficacia y seguridad de nivolumab frente a ipilimumab en pacientes con melanoma resecado en estadio III o IV, mediante el análisis de la supervivencia libre de recurrencia, la supervivencia libre de metástasis a distancia, la supervivencia global y la seguridad.

La probabilidad de muerte por melanoma se determinó mediante un análisis de riesgo competitivo con función de incidencia acumulada.

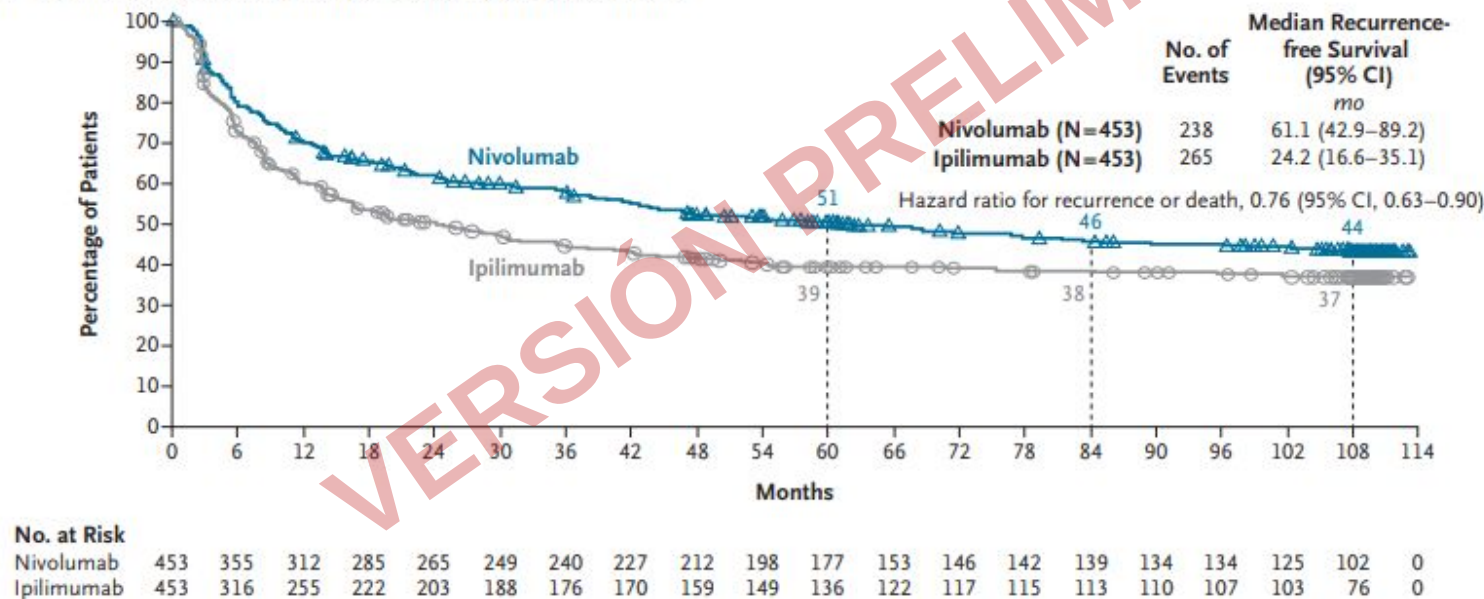
Por otro lado, se evaluó el efecto de la administración del fármaco antes y después de la 1p.m. sobre la supervivencia libre de recurrencia, la supervivencia global y la seguridad mediante el método de Kaplan-Meier.

Los análisis posteriores incluyeron la supervivencia libre de recurrencia durante la administración de la terapia de siguiente línea.

Resultados:

Sobrevida libre de recurrencia:

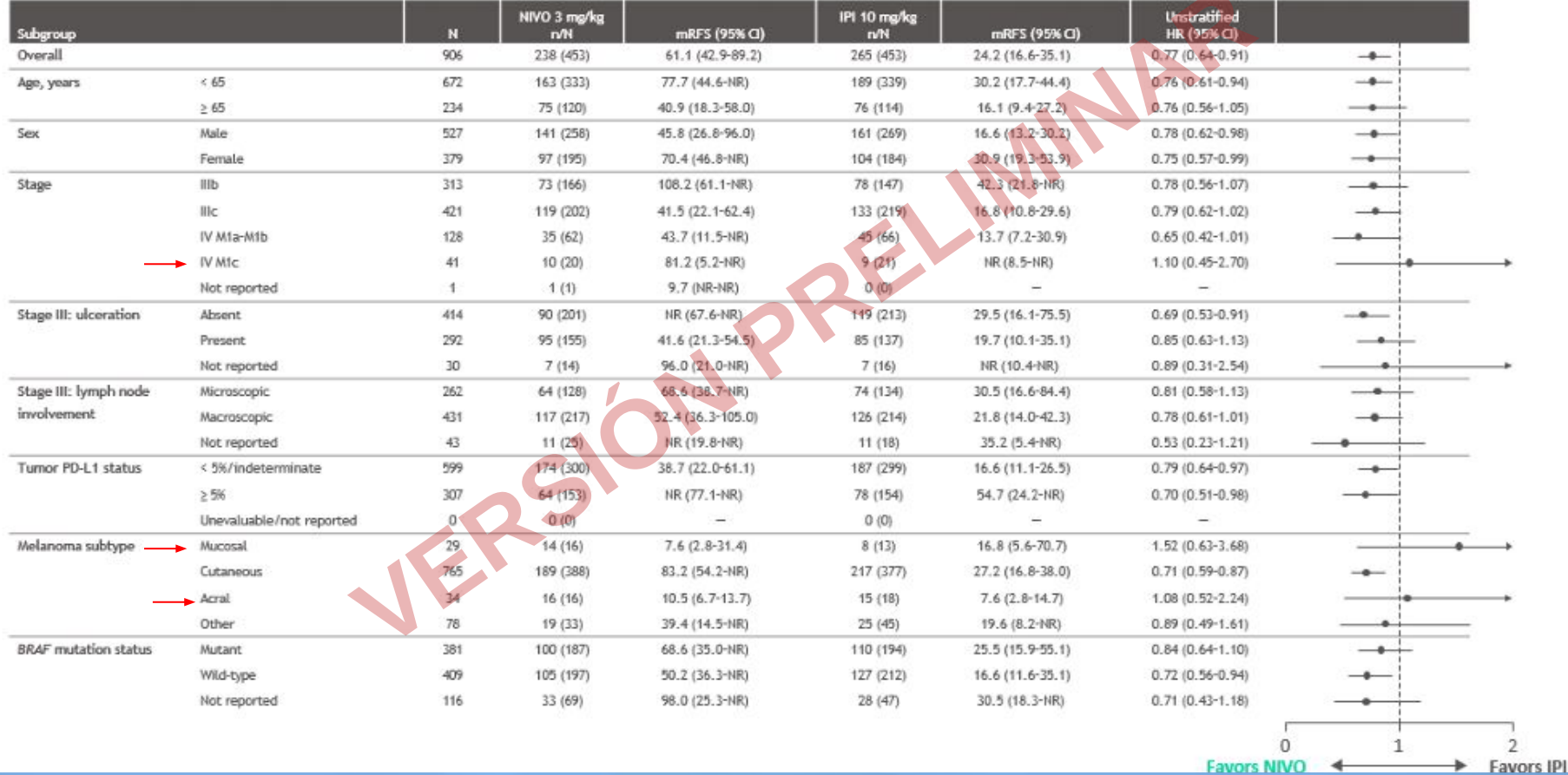
A Recurrence-free Survival among All Randomly Assigned Patients



Seguimiento de 9 años:

Mediana de supervivencia libre de recurrencia: 61,1 meses con nivolumab y 24,2 meses con ipilimumab. Supervivencia a 9 años fue del 44 % y 37 %, respectivamente.

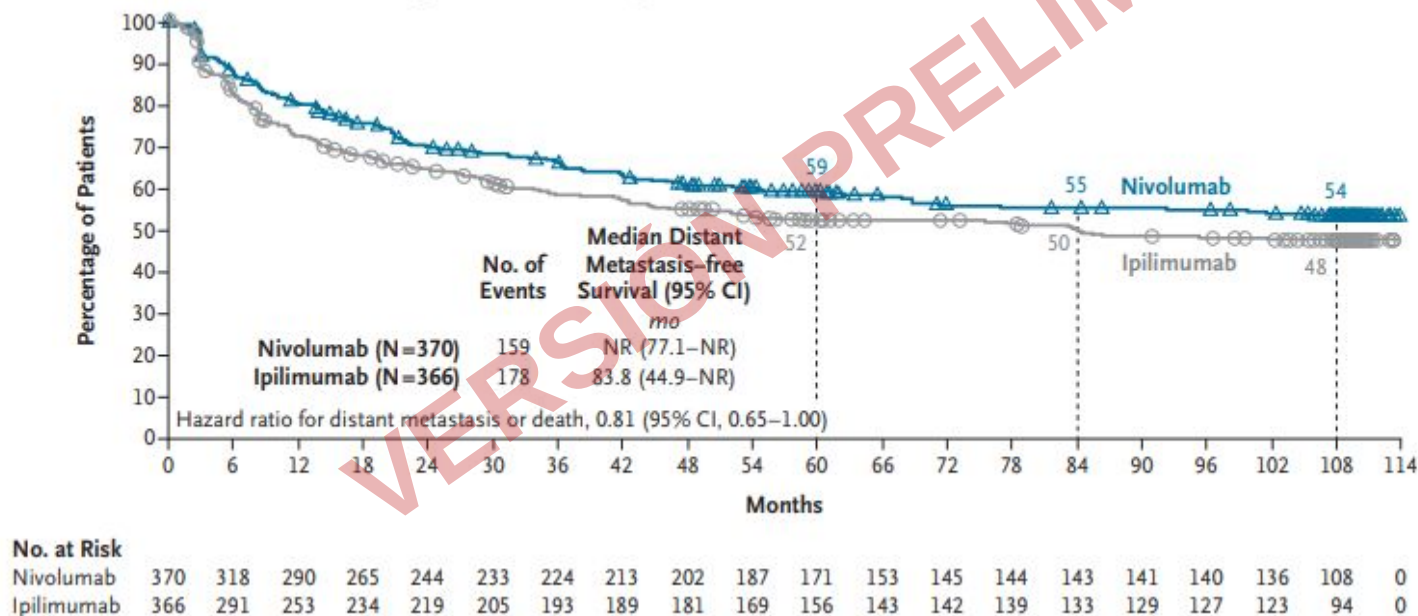
Panel A. Recurrence-Free Survival



Resultados:

Sobrevida libre de metástasis a distancia:

B Distant Metastasis-free Survival among All Patients with Stage III Melanoma



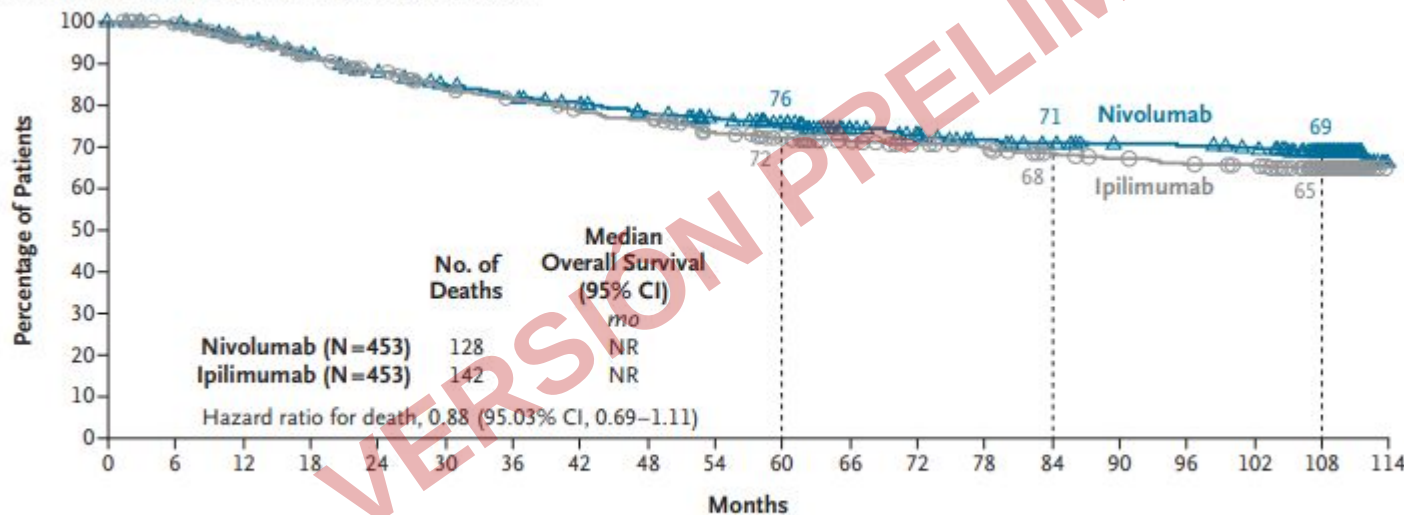
Seguimiento de 9 años:

En EIII tratados con nivolumab superó los 9 años, en comparación con los 83,8 meses con ipilimumab. A los 9 años, DMFS 54% con nivolumab vs 48% con ipilimumab.

Resultados:

Sobrevida global:

C Overall Survival among All Randomly Assigned Patients



No. at Risk

Nivolumab	453	447	427	405	383	366	350	338	325	313	297	260	246	234	228	222	220	215	170	0
Ipilimumab	453	441	416	395	373	350	340	324	317	296	284	255	242	236	225	219	213	209	158	0

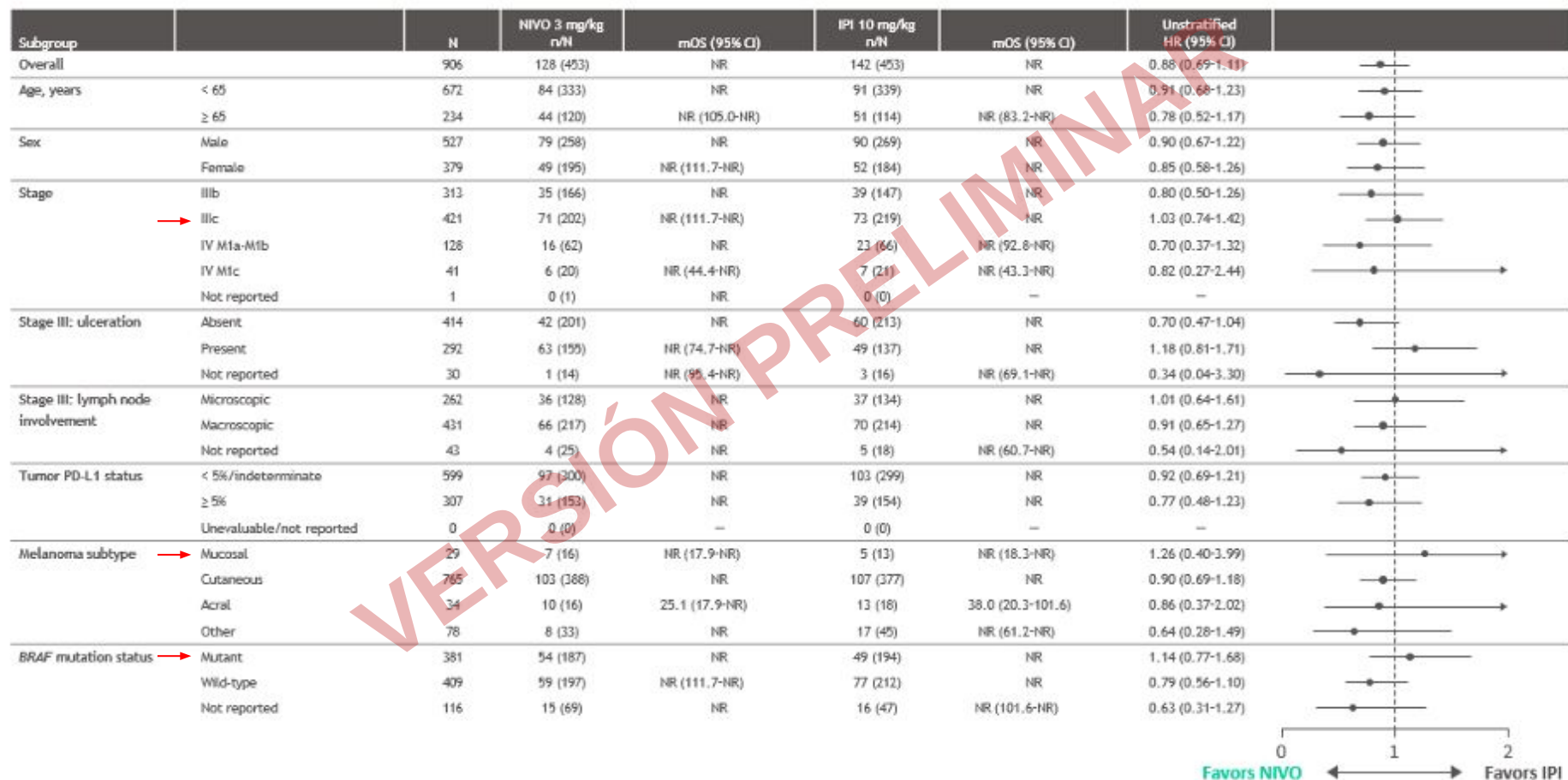
Seguimiento de 9 años:

69% en el grupo con nivolumab vs 65% en el grupo de ipilimumab.

Ausencia de diferencias en supervivencia global entre los tratamientos consistente en todos los subgrupos.

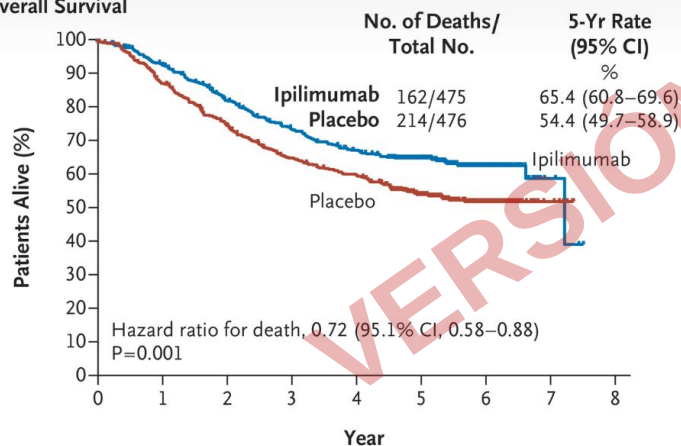
Estudio no diseñado para evaluar esta diferencia.

Panel B. Overall Survival



Si el HR real fuera...	Poder con 270 muertes	Muertes para 80% de poder
0,88 (lo observado)	18%	1.925
0,80 (COMBI-AD)	45%	632
0,72 (EORTC 18071-Ipilimumab)	77%	291

B Overall Survival



No. at Risk

Ipilimumab	475	431	369	325	290	199	62	4
Placebo	476	413	348	297	273	178	58	8

Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy

A.M.M. Eggermont, V. Chiarion-Sileni, J.-J. Grob, R. Dummer, J.D. Wolchok,

N Engl J Med 2016;375:1845-1855

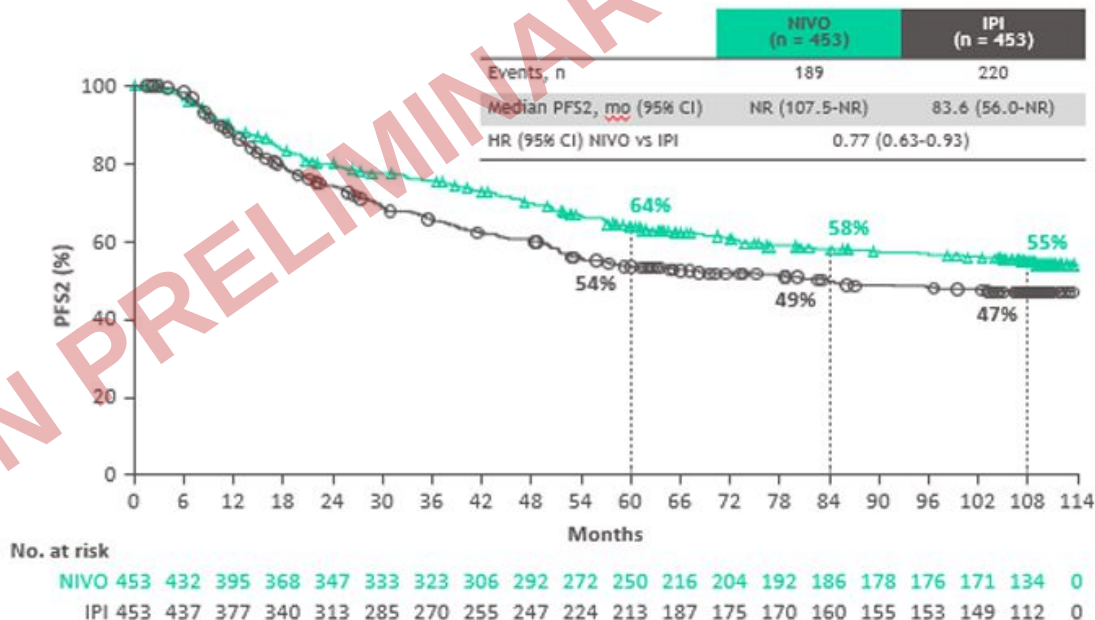
Resultados:

Terapias posteriores:

37,3% de los pacientes del grupo de nivolumab y 44,6% de los pacientes del grupo de ipilimumab recibieron terapia sistémica posterior (menos porcentaje de pacientes del grupo de nivolumab necesitaron tratamiento sistémico posterior).

Table 1. Subsequent Therapy.*		
Variable	Nivolumab (N = 453)	Ipilimumab (N = 453)
	number (percent)	
Patients with recurrence	232 (51.2)	250 (55.2)
Patients who received any subsequent therapy	205 (45.3)	230 (50.8)
Radiotherapy	42 (9.3)	48 (10.6)
Surgery	102 (22.5)	89 (19.6)
Systemic therapy	169 (37.3)	202 (44.6)
Immunotherapy	120 (26.5)	167 (36.9)
Nivolumab†	64 (14.1)	85 (18.8)
Pembrolizumab	35 (7.7)	93 (20.5)
Ipilimumab†	77 (17.0)	36 (7.9)
BRAF inhibitor‡	72 (15.9)	71 (15.7)
MEK or NRAS inhibitor‡	66 (14.6)	76 (16.8)
Experimental drug	19 (4.2)	20 (4.4)
Chemotherapy	48 (10.6)	56 (12.4)

Supervivencia libre de progresión después de la terapia de segunda línea:

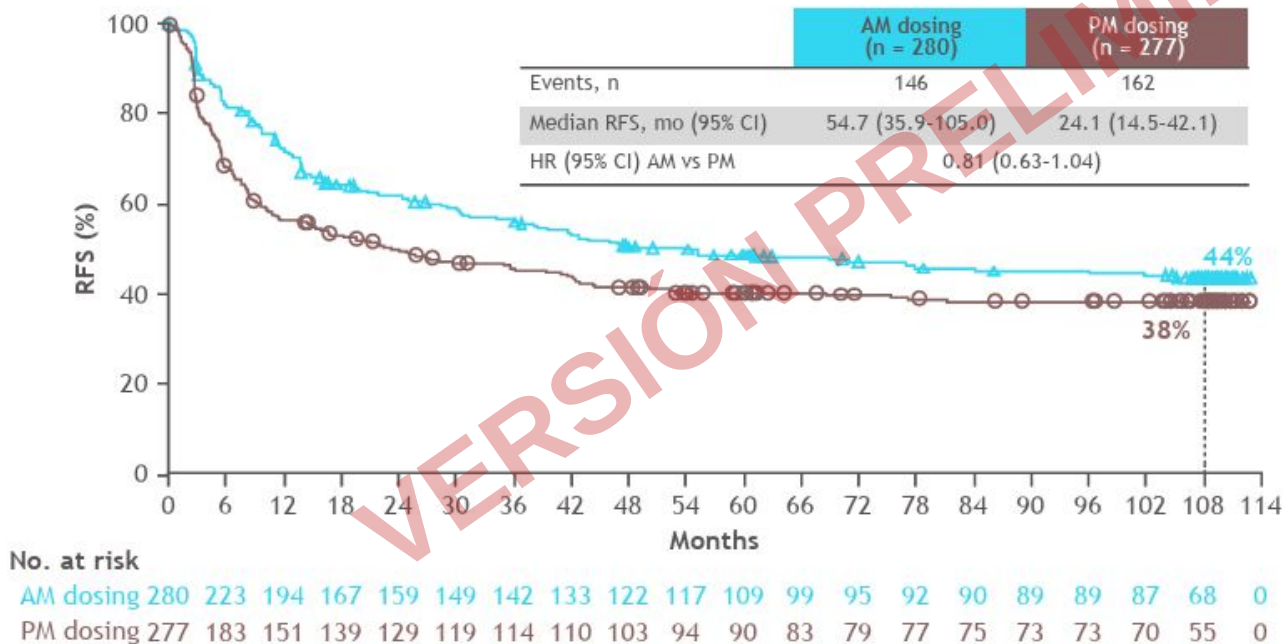


Beneficio estadísticamente significativo a favor del brazo de Nivolumab (PFS2 a los 9 años del 55% frente al 47% con Ipilimumab).

Resultados: RFS en pacientes que recibieron más del 75% de la dosis

Panel C. Time $\geq 75\%$ of the Doses Were Administered

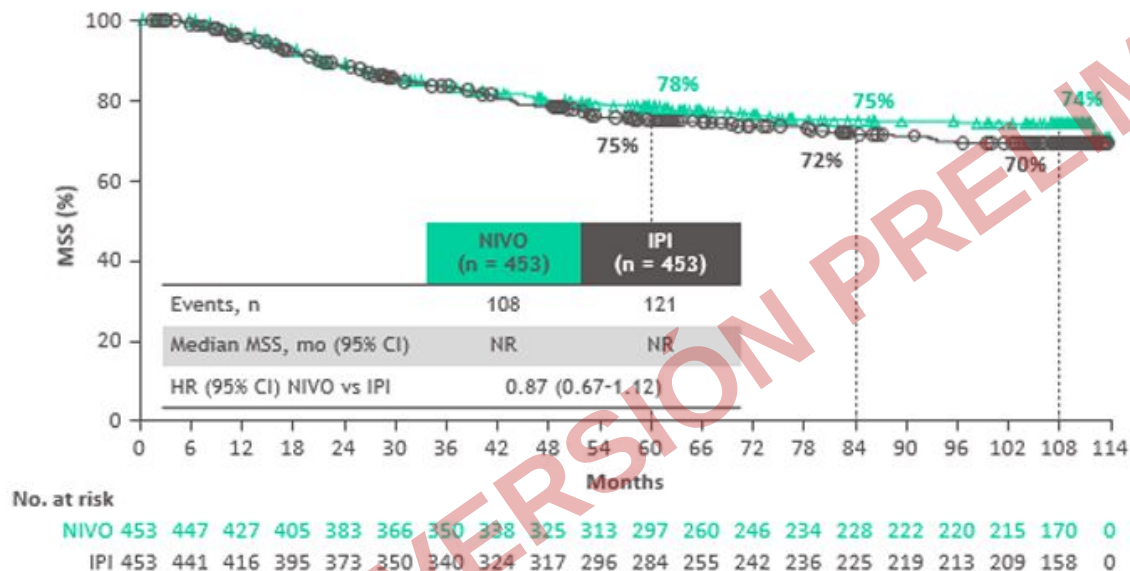
The multivariate Cox model includes dosing time, treatment, region, and lymph node involvement.



Momento de la administración del fármaco:

Análisis retrospectivos sugieren que se ve una tendencia hacia una mayor supervivencia libre de recurrencia con la administración del fármaco antes de la 1p.m. En este ensayo, la sobrevida libre de recurrencia y la supervivencia global fue similar en los grupos independientemente del momento del día en el que se administra el fármaco.

Resultados:



Incidencia de mortalidad por melanoma:

A los 9 años, la supervivencia específica por melanoma fue del 74% con nivolumab frente al 70% con ipilimumab (108 vs 121 muertes por melanoma) (IC del 95 %: 0,67 a 1,13).

Resultados:

Efectos adversos:

No se notificaron nuevos eventos adversos.

Causas finales de fallecimiento a los 9 años de seguimiento:

	Nivolumab (n=452) <i>no. (%)</i>	Ipilimumab (n=453) <i>no. (%)</i>
Deaths	128 (28.3)	142 (31.3)
Primary reason for death		
Melanoma	107 (23.7)	121 (26.7)
Study drug toxicity	0	2 (0.4) ^a
Unknown	7 (1.5)	6 (1.3)
Other	14 (3.1) ^b	13 (2.9) ^c

Conclusiones de los autores:

Tras un seguimiento mínimo de 9 años en pacientes con melanoma resecado en estadio IIIB-C o IV, los datos finales del ensayo CheckMate 238 sostienen el beneficio de nivolumab en comparación con ipilimumab en cuanto a la supervivencia libre de recurrencia (44% con nivolumab vs 37% con ipilimumab) siendo ésta estadísticamente significativa.

Dentro de los EP secundarios, la supervivencia libre de metástasis a distancia y la sobrevida global, no tuvieron la potencia suficiente como para detectar una diferencia estadísticamente significativa.

Los resultados a largo plazo de este estudio muestran que nivolumab es un tratamiento adyuvante probado para pacientes con melanoma de alto riesgo, con una mejora sostenida en la supervivencia libre de recurrencia. A su vez, se ve una tendencia de beneficio en la supervivencia libre de metástasis a distancia en comparación con ipilimumab, sin demostrar una diferencia estadísticamente significativa en supervivencia global y sin aparición de nuevas toxicidades tardías.

Propuesta de redacción:

En enero de 2026 se publicaron los resultados finales, con un seguimiento mínimo de 107 meses y cierre de base de datos en noviembre de 2024 (The New England Journal of Medicine, 2026; 394: 333-342). La SLR mediana fue de 61,1 meses con nivolumab (IC 95%, 42,9-89,2) y 24,2 meses con ipilimumab (IC 95%, 16,6-35,1), con HR 0,76 (IC 95%, 0,63-0,90); la tasa de SLR a nueve años fue de 44% vs. 37%. La SLMD en estadio III fue de 54% vs. 48% (HR 0,81; IC 95%, 0,65-1,00). La SVG a nueve años fue de 69% vs. 65% (HR 0,88; IC 95,03%, 0,69-1,11) y la incidencia acumulada de muerte por melanoma fue de 26% vs. 30% (HR 0,87; IC 95%, 0,67-1,13). Recibieron terapia sistémica posterior el 37,3% de los pacientes del grupo de nivolumab y el 44,6% del grupo de ipilimumab.

El ensayo carece de brazo sin tratamiento y su comparador es ipilimumab a 3 mg/kg, una dosis que no constituye el estándar en ningún escenario desde 2018. En consecuencia, CheckMate 238 no responde a la pregunta de si la adyuvancia es beneficiosa frente a la vigilancia, sino a qué agente elegir una vez tomada la decisión de tratar. Respecto de la sobrevida global, el ensayo fue diseñado para detectar diferencias en SLR: con las 270 muertes acumuladas el poder para detectar el HR observado de 0,88 es de 18%, y el intervalo de confianza resulta compatible tanto con una reducción de la mortalidad del 31% como con un incremento del 11%. El estudio no demuestra ausencia de beneficio en sobrevida global; carece de capacidad para determinarlo.

Si bien tanto ipilimumab como nivolumab son opciones válidas en el tratamiento adyuvante de este grupo de pacientes, dado el beneficio mantenido en SLR y el mejor perfil de toxicidad creemos que debe priorizarse el nivolumab como opción terapéutica para pacientes en quienes se opte por realizar tratamiento adyuvante.

En pacientes con enfermedad ganglionar macroscópica resecable corresponde considerar en primer término la inmunoterapia neoadyuvante (ver sección 2.4).

Propuesta de redacción:

.3.6 CONCLUSIONES DE ADYUVANCIA

A partir de los trabajos antes analizados, recomendamos el testeo de la mutación BRAF V600E y V600K en los pacientes con melanoma estadio III, además de los pacientes EIV.

En los portadores de melanoma estadio IIIB y IIIC o IV completamente resecado la adyuvancia con nivolumab por 12 meses (3 mg/kg o 240mg cada dos semanas, o 480 mg cada cuatro semanas, esquemas de uso actual) es una opción a considerar. En pacientes con enfermedad ganglionar macroscópica resecable, la conducta prioritaria a considerar es la inmunoterapia neoadyuvante, dado que el ensayo NADINA demostró superioridad frente a nivolumab adyuvante, que fue su brazo control (ver sección 2.4).

En estadios III A (con compromiso ganglionar mayor a 1 mm), IIIB o IIIC pembrolizumab adyuvante a dosis de 200 mg cada tres semanas por 12 meses (si bien este fue comparado con placebo y aún están pendientes los resultados en sobrevida) es también una opción válida en este escenario.

Si bien ipilimumab ha demostrado beneficio en sobrevida, considerando el perfil de seguridad y tolerancia, y los resultados favorables previamente comentados para nivolumab y pembrolizumab, no recomendamos su uso.

De ser portador de un melanoma EIIIA, B o C con mutación BRAF V600E y V600K (con compromiso ganglionar mayor a 1 mm) puede considerarse la adyuvancia con base en dabrafenib 150 mg vo dos veces al día más trametinib 2 mg vo una vez al día por 12 meses.

Si bien no fue comparado con las otras opciones de forma directa y los datos de seguridad, tolerancia y proporción de pacientes que tuvieron que discontinuar el tratamiento parecen menos favorables que los reportados para nivolumab o pembrolizumab, dada la magnitud del beneficio mostrada en el trabajo analizado es una opción para considerar, teniendo en cuenta el perfil de efectos adversos, y la discusión con el paciente al respecto.

Momento LAM del pautado, noticias del 19/8/2026



LA NACION - Sociedad

Cáncer de piel: una vacuna experimental de ARNm logró reducir el riesgo de recurrencia y propagación

Los resultados provisionales de un ensayo clínico de gran escala determinaron que el tratamiento cumplió con ambos objetivos, según anunciaron los laboratorios que la desarrollaron

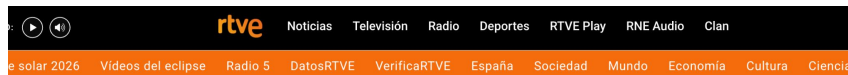
19 de agosto de 2026 - 18:40 - 5 minutos de lectura



Moderna y Merck afirman que su vacuna contra el melanoma tuvo éxito en un ensayo a gran escala

Por Meg Tirrell y Jamie Gumrecht, CNN

4 min de lectura - 11:31 ET (15:31 GMT) 20 de agosto de 2026



» Sociedad

Moderna y Merck anuncian resultados positivos en una vacuna contra el melanoma y se disparan en bolsa

- ▶ La cotización de Moderna se ha disparado el 176 % en Wall Street
- ▶ La terapia está basada en tecnología de ARN-mensajero

Intismeran Autogene Plus Pembrolizumab Versus Pembrolizumab Alone in High-Risk Resected Melanoma: 5-Year Update of the Randomized Phase IIb KEYNOTE-942 Study

Adnan Khattak, MD, PhD¹ ; Matteo S. Carlino, MD, PhD² ; Tarek Meniawy, PhD³ ; George Anstas, MD⁴ ; Matthew H. Taylor, MD⁵ ; Kevin B. Kim, MD⁶ ; Meredith McKean, MD⁷ ; Georgina V. Long, MD, PhD⁸ ; Ryan J. Sullivan, MD⁹ ; Mark Faries, MD¹⁰ ; Thuy T. Tran, MD, PhD¹¹ ; C. Lance Cowey, MD¹²; Andrew Pecora, MD¹³; Theresa Medina, MD¹⁴ ; Victoria Atkinson, MD¹⁵; Clemens Krepler, MD¹⁶; Thomas Jemielita, PhD¹⁶ ; Huzhang Mao, MD¹⁷; Jacky Chow, PhD¹⁷ ; Lauren S. Ojalvo, MD, PhD¹⁷ ; and Janice M. Mehnert, MD¹⁸ ; on behalf of the KEYNOTE-942 Investigators

DOI <https://doi.org/10.1200/JCO-26-00835>

Estudio abierto, aleatorizado, Fase IIb.

DOI <https://doi.org/10.1200/JCO-26-00835>

Diseño de INTISMERAN:

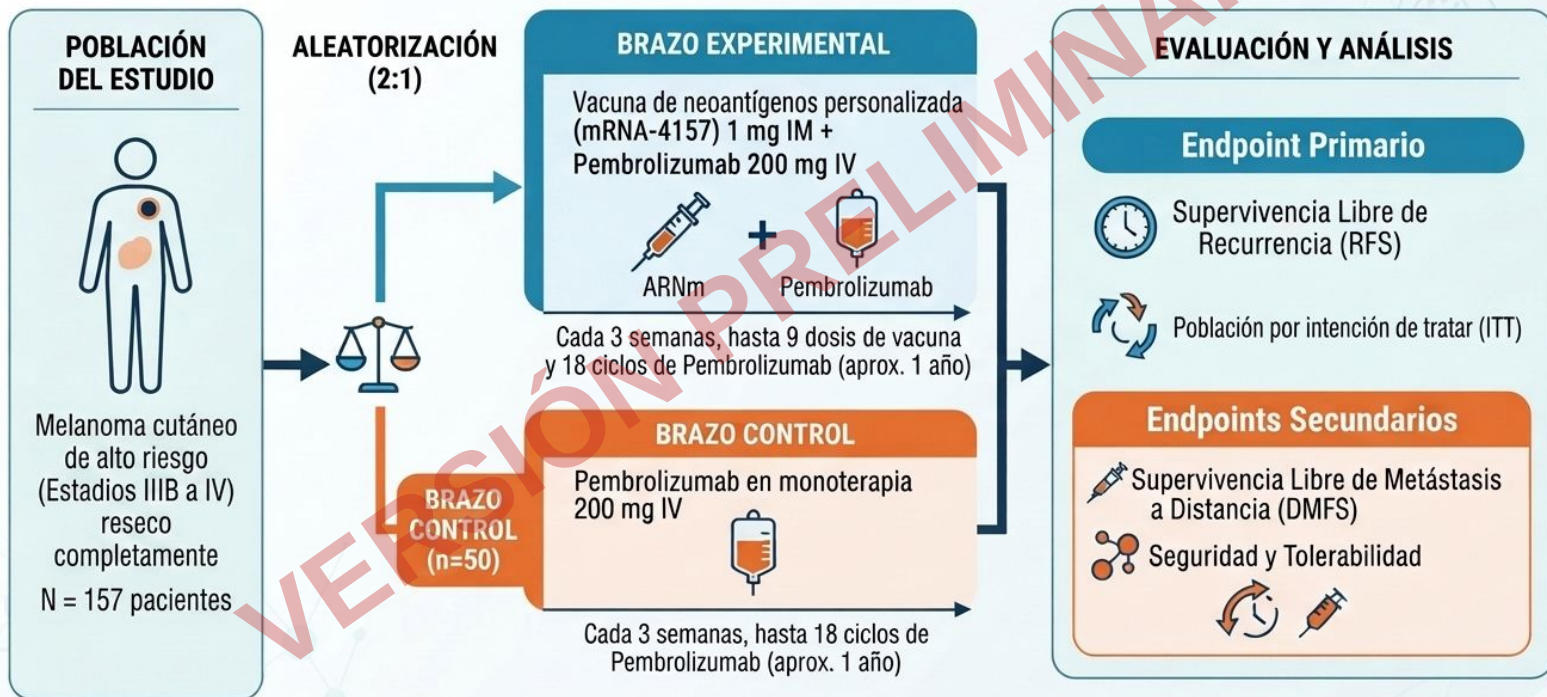
Es una terapia individualizada basada en ARNm diseñada para aumentar las respuestas de células T antitumorales específicas de neoantígenos.

Cada molécula de ARNm-4157 consiste en un único ARNm que codifica múltiples neoantígenos diseñados específicamente del genoma tumoral de cada paciente y teniendo en cuenta su tipo HLA.

Los neoantígenos se traducen de manera endógena, entran en la vía natural de procesamiento y presentación de antígenos de la célula.

Material necesario: Muestra tumoral fijada en formalina e incluida en parafina (FFPE), o un bloque FFPE con un volumen tumoral recomendado de 1 mm³, junto con una muestra de sangre total.

DISEÑO DEL ESTUDIO: KEYNOTE-942 (NCT03897881)



Características de la población:

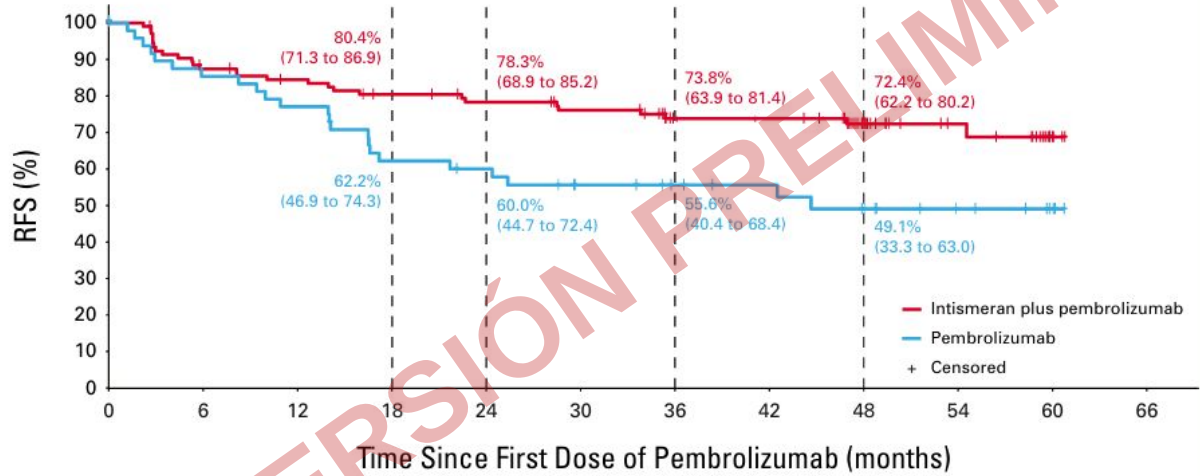
TABLE 1. Demographics and Baseline Characteristics

Characteristic	Intismeran + Pembrolizumab (n = 107)	Pembrolizumab (n = 50)
Age, years		
Median (range)	63.0 (26.0-83.0)	61.5 (24.0-89.0)
Mean (SD)	61.3 (13.5)	59.4 (14.3)
Age group, years, No. (%)		
<65	59 (55.1)	28 (56.0)
≥65	48 (44.9)	22 (44.0)
Sex ^a		
Male	70 (65.4)	31 (62.0)
Female	37 (34.6)	19 (38.0)
ECOG performance status score, No. (%)		
0	90 (84.1)	40 (80.0)
1	15 (14.0)	9 (18.0)
Missing ^b	2 (1.9)	1 (2.0)
Disease stage at random assignment, No. (%) ^c		
Stage IIIC	89 (83.2)	42 (84.0)
Stage IIID	2 (1.9)	2 (4.0)
Stage IV	16 (15.0)	6 (12.0)
No. of previous cancer-related surgeries, No. (%)		
1	39 (36.4)	21 (42.0)
2	37 (34.6)	19 (38.0)
≥3	31 (29.0)	10 (20.0)

Lymph node dissection, No. (%)	38 (35.5)	14 (28.0)
Lactate dehydrogenase, U/L, median (range) ^d	189.0 (118-528)	185.0 (113-1,180)
>Upper limit of normal, No. (%)	5 (4.7)	3 (6.0)
PD-L1 status, No. (%)		
Positive	70 (65.4)	28 (56.0)
Negative	14 (13.1)	5 (10.0)
Indeterminant ^e	23 (21.5)	17 (34.0)
<i>BRAF</i> , No. (%) ^f		
V600K or V600E mutation	41 (38.3)	20 (40.0)
Wildtype ^g	66 (61.7)	30 (60.0)
Tumor mutational burden, No. (%) ^d		
<175 mutations/exome	26 (24.3)	19 (38.0)
≥175 mutations/exome	79 (73.8)	30 (60.0)
Missing	2 (1.9)	1 (2.0)
ctDNA status, No. (%)		
Positive	13 (12.1)	2 (4.0)
Negative	76 (71.0)	33 (66.0)
Not evaluable ^h	18 (16.8)	15 (30.0)

Resultados SLR:

A



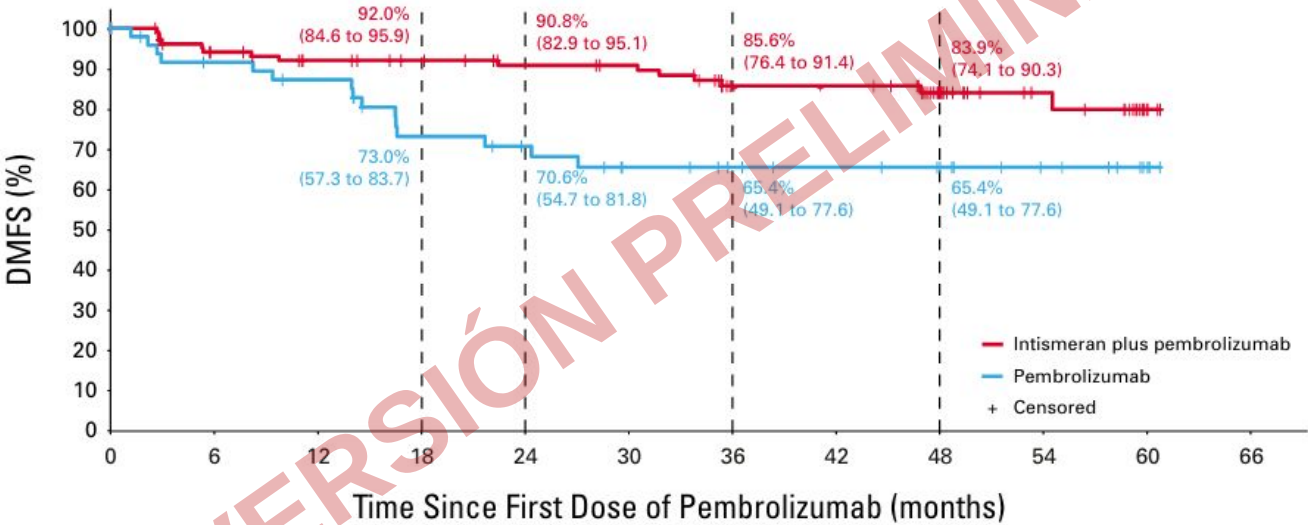
Number at risk (number censored)

Intismeran plus pembrolizumab	107 (0)	89 (5)	84 (7)	78 (9)	74 (11)	70 (13)	57 (24)	55 (26)	39 (41)	20 (60)	3 (76)	0 (79)
Pembrolizumab	50 (0)	41 (2)	37 (2)	29 (3)	27 (4)	22 (7)	19 (10)	17 (12)	12 (15)	7 (20)	3 (24)	0 (27)

SLR a cuatro años fue del 72,4 % con intismeran más pembrolizumab frente al 49,1 % con pembrolizumab (hazard ratio [HR], 0.510 [95% CI, 0.294 to 0.887]).

Resultados SLMD:

B



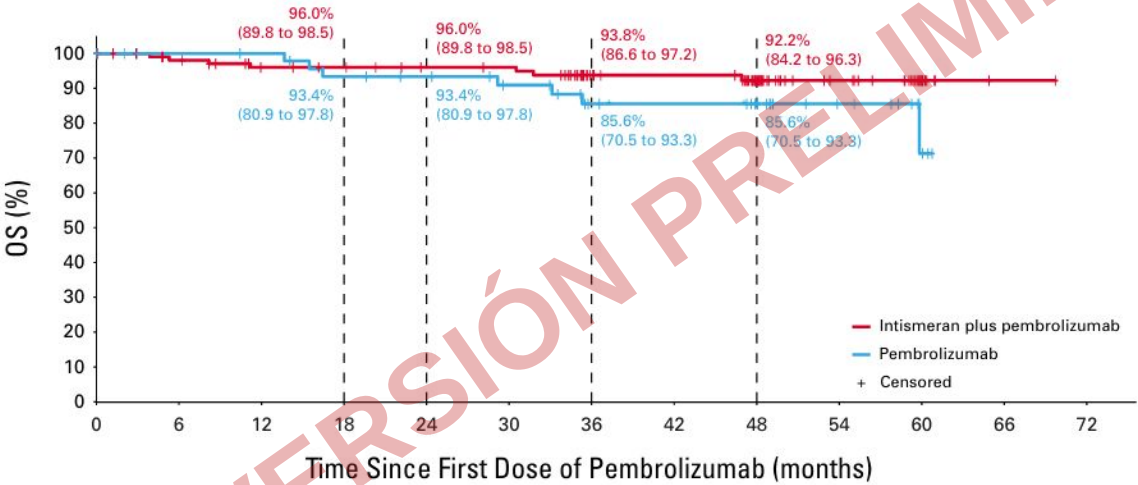
SLMD a 4 años fue del 83,9 % con intismeran más pembrolizumab frente al 65,4 % con pembrolizumab (HR, 0.411 [95% CI, 0.200 to 0.843]).

Number at risk (number censored)

Intismeran plus pembrolizumab	107 (0)	91 (10)	84 (15)	80 (19)	75 (23)	73 (25)	57 (37)	55 (39)	39 (54)	20 (73)	3 (89)	0 (92)
Pembrolizumab	50 (0)	42 (4)	39 (5)	30 (8)	27 (10)	22 (13)	19 (16)	17 (18)	13 (22)	8 (27)	3 (32)	0 (35)

Resultados SG:

C



Si bien son datos inmaduros, se observa una tendencia favorable en la supervivencia global (HR: 0,471 [IC del 95 %: 0,165 a 1,345]).

Number at risk (number censored)

Intismeran plus pembrolizumab	107 (0)	100 (5)	92 (11)	90 (13)	86 (17)	85 (18)	65 (36)	62 (39)	47 (53)	25 (75)	8 (92)	1 (99)	0 (100)
Pembrolizumab	50 (0)	47 (3)	46 (4)	42 (5)	40 (7)	36 (10)	29 (15)	27 (17)	21 (23)	12 (32)	5 (38)	0 (43)	0 (43)

Efectos adversos:

Table A4. Summary of AEs

Adverse Events	Intismeran + Pembrolizumab n=104	Pembrolizumab n=50
Any AE	104 (100)	47 (94.0)
Grade ≥3	35 (33.7)	15 (30.0)
Serious	20 (19.2)	12 (24.0)
Leading to death	1 (1.0)*	0
Leading to discontinuation/interruption/delay of pembrolizumab	47 (45.2)	22 (44.0)
Leading to discontinuation/interruption/delay of intismeran	29 (27.9)	—
Any treatment-related AE	104 (100)	42 (84.0)
Grade ≥3	26 (25.0)	7 (14.0)
Serious	14 (13.5)	5 (10.0)
Leading to death	0	0
Grade 3 intismeran-related AEs†	11 (10.6)	—
→ Fatigue	5 (4.8)	—
Alanine aminotransferase increased	1 (1.0)	—
Arthralgia	1 (1.0)	—
Autoimmune nephritis	1 (1.0)	—
Fibromyalgia	1 (1.0)	—
Hypertension	1 (1.0)	—
Muscular weakness	1 (1.0)	—
Myalgia	1 (1.0)	—
Osteoarthritis	1 (1.0)	—
Pyrexia	1 (1.0)	—
Syncope	1 (1.0)	—
Immune-mediated AEs‡	38 (36.5)	19 (38.0)

Conclusión de los autores:

El estudio demuestra un beneficio clínico sostenido y una seguridad manejable con intismeran más pembrolizumab en melanoma resecado de alto riesgo, vinculado a respuestas inmunitarias tumorales específicas mejoradas.

La evaluación de fase III en curso será fundamental para confirmar estos hallazgos y definir el papel de la terapia individualizada con neoantígenos en el panorama terapéutico actual.

**INTerpath-001: fase III en curso con resultados
auspiciosos NO PUBLICADOS al 21/8/26**

Propuesta de redacción:

2.3.5.3 Terapia de neoantígenos individualizada (KEYNOTE-942)

En junio de 2026 se publicó la actualización a cinco años del estudio KEYNOTE-942 (Journal of Clinical Oncology, 2026;), que evalúa intismeran autogene (previamente V940 o mRNA-4157), una terapia de neoantígenos individualizada basada en ARN mensajero que codifica hasta 34 neoantígenos encapsulados en una nanopartícula lipídica, en combinación con pembrolizumab. Los neoantígenos se identifican por NGS de una muestra tumoral en parafina, con sangre periférica como control normal, y se seleccionan mediante un algoritmo de aprendizaje automático según el perfil mutacional del tumor y el tipo HLA de cada paciente.

Es un ensayo fase IIb, abierto, que aleatorizó 2:1 a 157 pacientes con melanoma cutáneo estadio IIIB a IV resecado, a recibir nueve dosis intramusculares de intismeran 1 mg cada tres semanas junto a 18 dosis de pembrolizumab 200 mg cada tres semanas, o pembrolizumab en monoterapia. El objetivo primario fue la SLR evaluada por el investigador.

Con un seguimiento mediano planificado de 60,3 meses, el HR de SLR fue 0,51 (IC 95%, 0,29-0,88), con tasa de SLR a cuatro años de 72,4% (IC 95%, 62,2-80,2) frente a 49,1% (IC 95% 33,3-63,0). El HR de SLMD fue 0,41 (IC 95%, 0,200-0,843), con SLMD a cuatro años de 83,9% frente a 65,4%. Fallecieron 7 de 107 pacientes (6,5%) en el brazo combinado y 7 de 50 (14,0%) en el control, con HR 0,471 (IC 95%, 0,165-1,345). Los eventos adversos relacionados al tratamiento alcanzaron al 100% del brazo combinado y al 84% del control; los atribuidos a intismeran fueron grado 3 en 10,6%, sin eventos grado 4 o 5. La tasa de éxito del diseño de la vacuna fue de 84,3% (156 de 185 muestras) y la de fabricación superior al 99%.

Conclusión. Los datos son consistentes, pero no constituyen evidencia confirmatoria. No se recomienda fuera de protocolo de investigación hasta contar con los resultados del ensayo fase III INTERpath-001 (NCT05933577).

Vibostolimab coformulated with pembrolizumab versus pembrolizumab alone as adjuvant therapy for high-risk stage IIB–IV melanoma (KEYVIBE-010): a randomised, double-blind, phase 3 study



Reinhard Dummer, Jun Guo, Jason J Luke, Matteo S Carlino, Dirk Schadendorf, Muhammad A Khattak, Axel Hauschild, Paolo A Ascierto, Yu Chen, Sang Joon Shin, Piotr Rutkowski, Zhiguo Luo, Jing Chen, Gareth Rivalland, Corlia Coetzee, Antoni Ribas, Karnele Mujika, Gal Markel, Rodrigo U Villarroel, Omer Dizdar, Christian Caglevic, Dmitri Grebennik, Kevin Donovan, Clemens Krepler, Georgina V Long



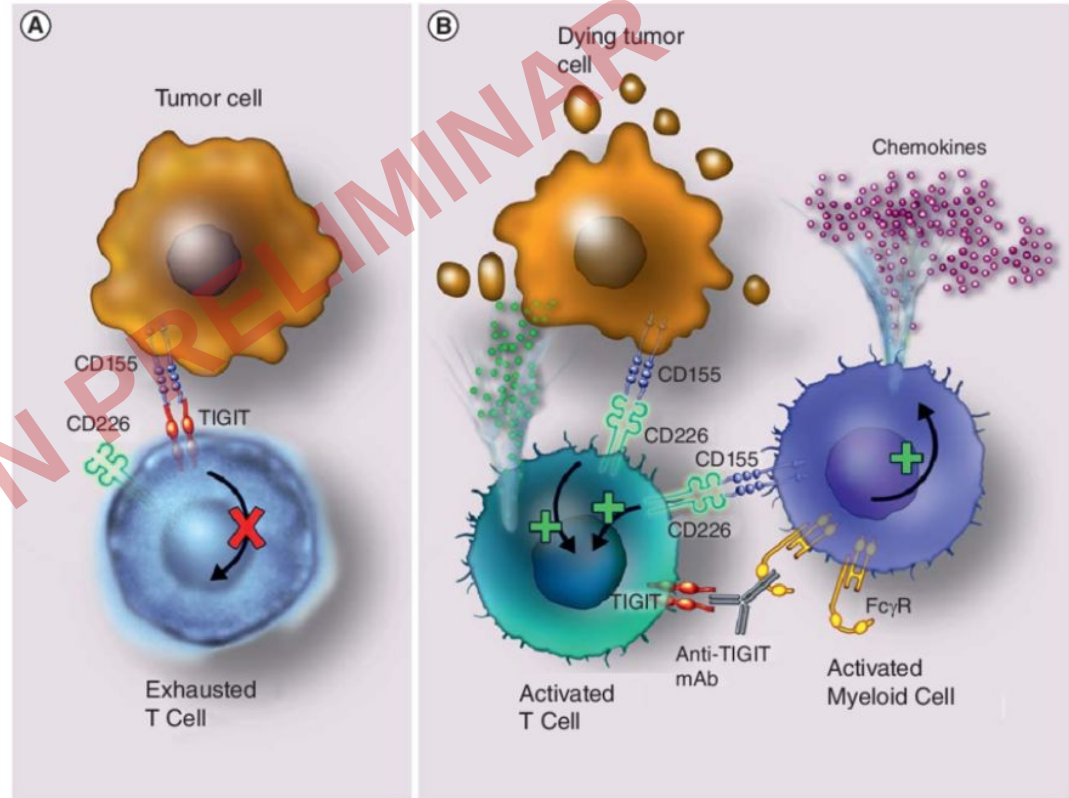
Fase III. Randomizado. Doble ciego

[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(25\)00709-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(25)00709-0)

Vibosotolimab:

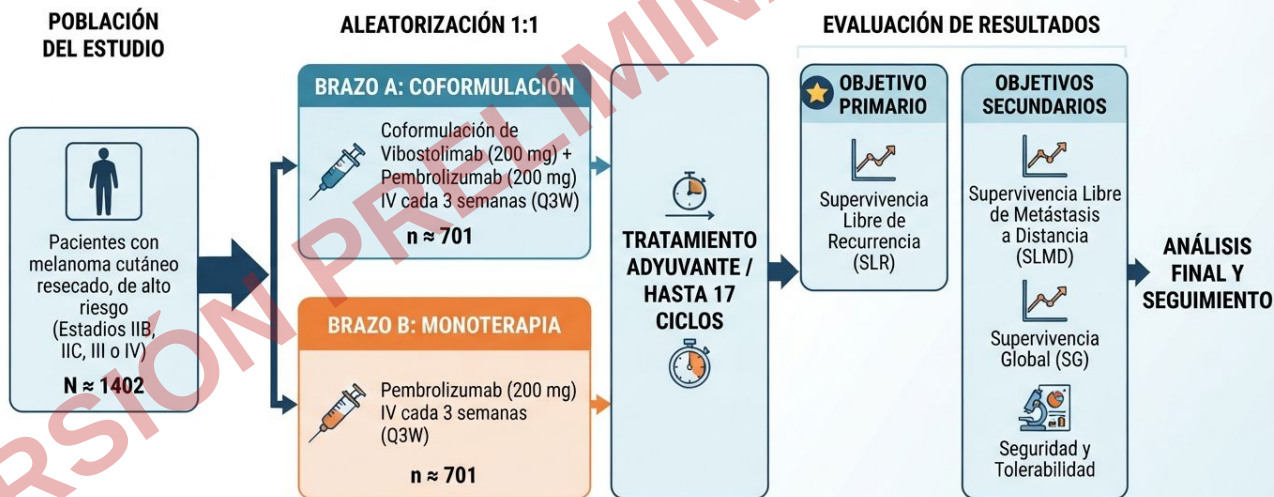
TIGIT: (Inmunorreceptor de células T con dominios Ig) es un receptor, inhibidor punto de control expresado en células T efectoras CD4 y CD8, células T reguladoras y células natural killer.

Anticuerpo IgG1 humanizado anti-TIGIT que bloquea la interacción de TIGIT con CD112 y CD155 y se une a los receptores Fcγ en las células mieloides activando la respuesta antitumoral.



Diseño del estudio:

DISEÑO DEL ESTUDIO KEYVIBE-010 (Fase 3): Coformulación de Vibostolimab + Pembrolizumab vs. Pembrolizumab en Melanoma de Alto Riesgo Resecado



Estadificados según: Riesgo (IIB-IIIB frente a IIIC-IV) y la región (Asia frente al resto del mundo)

Consideraciones metodológicas:

La eficacia se evaluó en todos los participantes asignados aleatoriamente al tratamiento.

La seguridad se evaluó en todos los participantes asignados aleatoriamente que recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio.

El estudio tenía previsto reclutar a 1560 participantes, lo que proporcionaría una potencia del 91 % para detectar un HR de recurrencia de 0,7 o mejor tras 451 eventos de supervivencia libre de recurrencia con un α unilateral del 2,5 % en el análisis final.

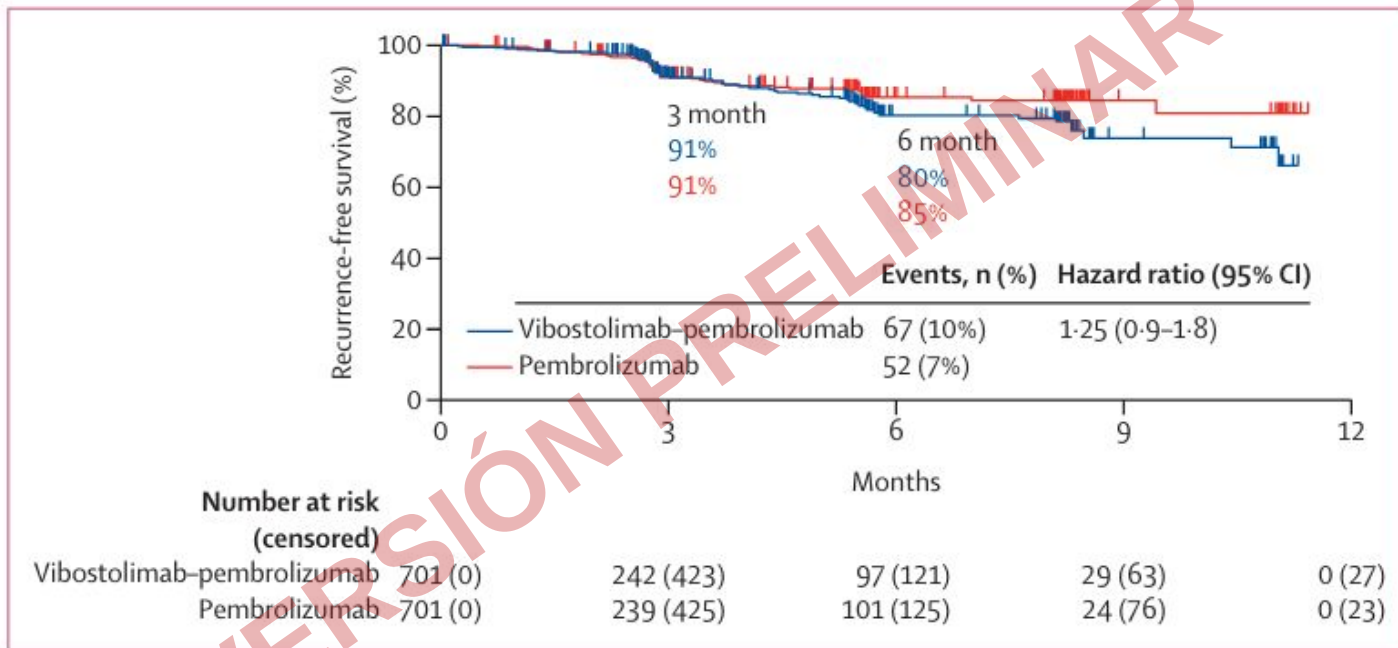
Se pre especificó un análisis interino con 111 eventos (25% del total), se planeaba detener el estudio con un HR 0.95.

Características de la población:

	Vibostolimab- pembrolizumab group (n=701)	Pembrolizumab group (n=701)
Age, years*	61.0 (51.0-69.0)	61.0 (50.0-70.0)
<65	419 (60%)	427 (61%)
≥65	282 (40%)	274 (39%)
Sex		
Male	419 (60%)	410 (58%)
Female	282 (40%)	291 (42%)
Race		
White	553 (79%)	554 (79%)
Asian	134 (19%)	139 (20%)
Other	12 (2%)	7 (1%)
Data missing	2 (<1%)	1 (<1%)
Ethnicity		
Hispanic or Latino	84 (12%)	73 (10%)
Not Hispanic or Latino	585 (83%)	586 (84%)
Not reported or unknown	32 (5%)	42 (6%)
Region		
Asia	133 (19%)	135 (19%)
Rest of world	568 (81%)	566 (81%)
ECOG performance status		
0	585 (83%)	590 (84%)
1	116 (17%)	111 (16%)

Overall cancer stage		
IIB	118 (17%)	111 (16%)
IIC	85 (12%)	87 (12%)
IIIA	77 (11%)	69 (10%)
IIIB	141 (20%)	159 (23%)
IIIC	223 (32%)	222 (32%)
IIID	19 (3%)	15 (2%)
IV	37 (5%)	36 (5%)
Data missing	1 (<1%)	2 (<1%)
Stratification risk-based stage		
IIB/IIC/clinical IIB and IIC/IIIA/IIIB	427 (61%)	427 (61%)
IIIC/IIID/IV	274 (39%)	274 (39%)
Data are median (IQR) or n (%). ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group. *No paediatric participants were enrolled; the youngest participant enrolled was age 21 years.		
Table 1: Baseline demographics and clinical characteristics		

Resultados SLR:



Mediana de seguimiento de 4.2 m

La mediana de supervivencia libre de recurrencia no se alcanzó en ninguno de los grupos (HR 1,25 [IC del 95 %: 0,9-1,8]).

Análisis por subgrupos de resultados SLR:

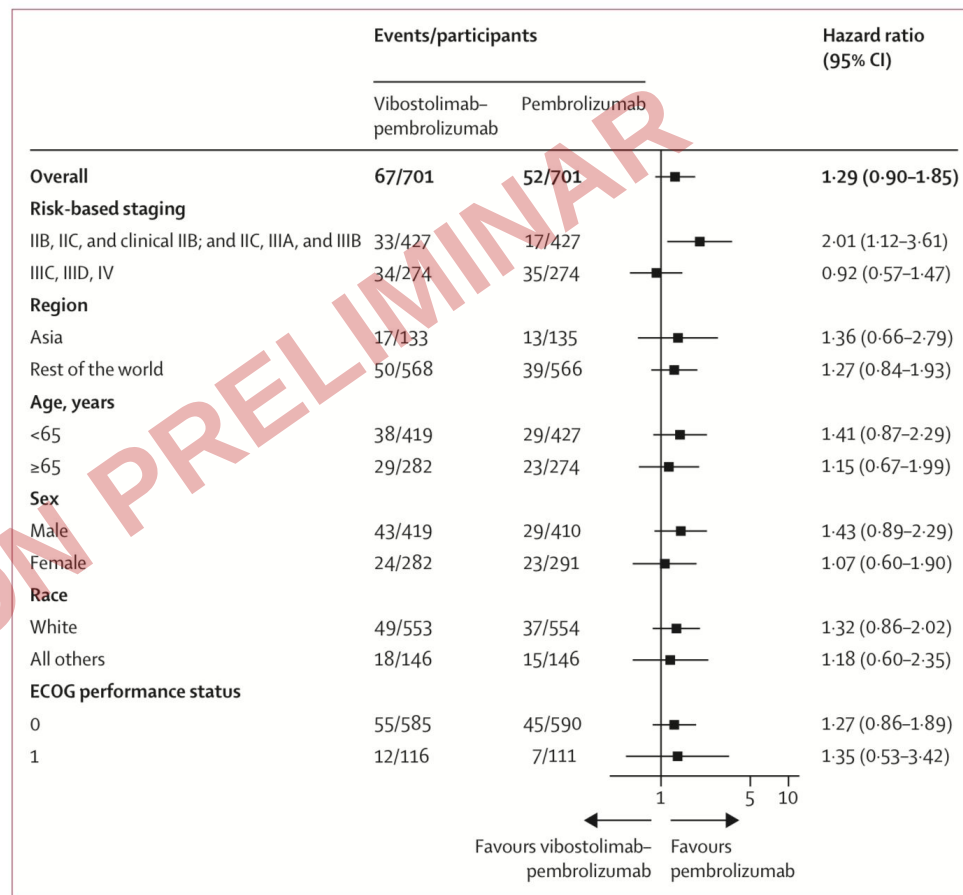


Figure 3: Recurrence-free survival per RECIST by investigator review in participant subgroups
ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group.

Efectos adversos:

Se registraron EA de cualquier causa en 574 participantes (82 %) en el grupo de vibostolimab-pembrolizumab y en 558 participantes (80 %) en el grupo de pembrolizumab solo.

Los EA de grado 3 o superior se registraron en 153 (22 %) y 76 (11 %) participantes en cada grupo, respectivamente.

3 muertes en el grupo de V-P (miastenia gravis, miocarditis y choque séptico),
1 muerte en el grupo P solo (miositis).

	Vibostolimab-pembrolizumab (n=698)				Pembrolizumab (n=700)			
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Pruritus	160 (23%)	6 (1%)	0	0	86 (12%)	0	0	0
Rash	153 (22%)	9 (1%)	0	0	65 (9%)	0	0	0
Fatigue	111 (16%)	0	0	0	114 (16%)	2 (<1%)	0	0
Hyperthyroidism	85 (12%)	0	0	0	78 (11%)	0	0	0
Hypothyroidism	62 (9%)	1 (<1%)	0	0	60 (9%)	0	0	0
Aspartate aminotransferase increased	51 (7%)	2 (<1%)	0	0	36 (5%)	4 (<1%)	0	0
Alanine aminotransferase increased	48 (7%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	48 (7%)	7 (1%)	0	0
Rash maculo-papular	37 (5%)	7 (1%)	0	0	22 (3%)	0	0	0
Diarrhoea	34 (5%)	1 (<1%)	0	0	31 (4%)	3 (<1%)	0	0
Asthenia	31 (4%)	1 (<1%)	0	0	12 (2%)	1 (<1%)	0	0
Nausea	29 (4%)	2 (<1%)	0	0	35 (5%)	0	0	0
Myalgia	25 (4%)	1 (<1%)	0	0	20 (3%)	1 (<1%)	0	0
Pyrexia	19 (3%)	1 (<1%)	0	0	3 (<1%)	0	0	0
Eczema	16 (2%)	1 (<1%)	0	0	2 (<1%)	0	0	0
Blood bilirubin increased	14 (2%)	1 (<1%)	0	0	14 (2%)	0	0	0
Dermatitis	14 (2%)	2 (<1%)	0	0	6 (1%)	0	0	0
Decreased appetite	13 (2%)	2 (<1%)	0	0	9 (1%)	1 (<1%)	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	13 (2%)	1 (<1%)	0	0	7 (1%)	1 (<1%)	0	0
Eosinophilia	12 (2%)	1 (<1%)	0	0	6 (1%)	0	0	0
Rash pruritic	11 (2%)	3 (<1%)	0	0	2 (<1%)	0	0	0
Adrenal insufficiency	9 (1%)	11 (2%)	2 (<1%)	0	5 (1%)	2 (<1%)	0	0
Anaemia	9 (1%)	0	1 (<1%)	0	7 (1%)	0	0	0
Blood alkaline phosphatase increased	9 (1%)	0	0	0	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	9 (1%)	2 (<1%)	0	0	9 (1%)	0	0	0
Lymphocyte count decreased	9 (1%)	2 (<1%)	0	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0
Hyperglycaemia	7 (1%)	3 (<1%)	0	0	9 (1%)	0	0	0

Conclusión de los autores:

Los resultados del estudio KEY VIBE-010 mostraron que la coformulación de vibostolimab con pembrolizumab no proporcionó beneficios en comparación con pembrolizumab solo como terapia adyuvante en participantes con melanoma resecado en estadio IIB a IV.

VERSIÓN PRELIMINAR

Propuesta de redacción:

2.3.5.2 Anti-TIGIT: vibostolimab (KEYVIBE-010)

En marzo de 2026 se publicó el estudio KEYVIBE-010 (The Lancet Oncology, 2026; 27: 327-339). Vibostolimab es un anticuerpo IgG1 humanizado anti-TIGIT, receptor inhibidor de punto de control expresado en linfocitos T efectores CD4 y CD8, linfocitos T reguladores y células natural killer, que bloquea la interacción de TIGIT con CD112 y CD155.

Se trata de un ensayo fase III, aleatorizado, doble ciego, que incluyó 1402 pacientes con melanoma cutáneo estadio IIB a IV resecado, aleatorizados 1:1 a vibostolimab 200 mg coformulado con pembrolizumab 200 mg o pembrolizumab 200 mg, por vía intravenosa cada tres semanas, estratificados por riesgo y región geográfica. El objetivo primario fue la SLR por intención de tratar. Se realizó un análisis interino de futilidad, con 119 eventos siendo el HR fue de 1,25 a favor de pembrolizumab monodroga, con SLR a seis meses de 80% con la combinación vs. 85%. Se cerró el reclutamiento por futilidad. Se registraron eventos adversos grado 3 o superior en 153 pacientes (22%) del brazo combinado y en 76 (11%) del brazo control, con tres muertes relacionadas en el brazo combinado (miastenia gravis, miocarditis y shock séptico) y una en el control (miositis).

Conclusión. El agregado de vibostolimab a pembrolizumab adyuvante no aporta beneficio y duplica la toxicidad grave. No se recomienda el uso de combinaciones con anti-TIGIT fuera de protocolos de investigación.

Assessment of survival benefit from sentinel node biopsy for melanoma: a systematic review and meta-analysis

Alexander H R Varey, Marie B Weitemeyer, Caroline A Gyorup, Serigne N Lo, Gabrielle J Williams, John F Thompson

Lancet Oncol 2026; 27: 452–60

[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(26\)00026-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(26)00026-4)

Introducción:

- El primer sitio de metástasis del melanoma cutáneo suele ser el ganglio centinela. Por este motivo, la biopsia del ganglio centinela (BGC) se desarrolló como un procedimiento de estadificación.
- La BGC proporciona información pronóstica y se ha demostrado que previene la recurrencia en el territorio ganglionar regional en aproximadamente el 80% de las personas con metástasis en el GC.
- No está demostrado si la BGC en personas con melanoma cutáneo mejora la sobrevida.
- El ensayo MSLT I, comparó la BGC vs no BGC luego de la resección del tumor primario, el análisis a 10 años sugirió una reducción no significativa del riesgo de muerte por melanoma después de la BGC; sin embargo, el estudio no tenía la potencia estadística, y el resultado fue inconcluso. Si demostró beneficio significativo en sobrevida libre de recurrencias.

Objetivo principal: evaluar si la BGC reduce el riesgo de muerte por melanoma

Criterios de inclusión:

Estudios que tenían participantes ≥ 18 años; (*hasta el 10% de la población menor de 18 años)

Informaban el número de participantes fallecidos, tasas de supervivencia o estimaciones de riesgo con IC95% para muerte por melanoma, muerte por cualquier causa, supervivencia en determinados momentos o curvas de supervivencia

Comparaban grupos sometidos a BGC con grupos sin BGC.

Criterios de exclusión:

Estudios en los que todos los participantes habían sido sometidos a disección ganglionar regional completa

Estudios exclusivamente pediátricos

Aquellos que no informaban resultados de supervivencia por separado para los grupos con y sin BGC.

Selección de estudios:

Registros identificados mediante bases de datos y otras fuentes:

864 MEDLINE
1798 Embase
114 Cochrane CENTRAL
39 ClinicalTrials.gov
2 actas de congresos

Registros evaluados por título y resumen (1560)

Artículos en texto completo evaluados (202)

1255 duplicados excluidos

Exclusiones por título o resumen: 1358

125 no correspondían a melanoma cutáneo
224 no trataban sobre biopsia del ganglio centinela (BGC)
34 pacientes pediátricos (menores de 18 años)
1 reporte de caso
54 revisiones o artículos de discusión
706 estudios en los que todos los pacientes habían recibido BGC o disección ganglionar
16 estudios en los que ningún paciente había recibido BGC
198 estudios que no informaban la supervivencia por separado para los grupos con BGC y sin BGC

Exclusiones tras la revisión del texto completo: 126

2 no trataban sobre BGC
1 incluía menos de 5 pacientes
19 revisiones o artículos de discusión
42 estudios en los que todos los pacientes habían recibido BGC o disección ganglionar
3 estudios en los que ningún paciente había recibido BGC
59 estudios que no informaban la supervivencia por separado para los grupos con BGC y sin BGC

Estudios de melanoma cutáneo que informaban supervivencia en pacientes con y sin BGC (76)

16 estudios duplicados excluidos

60 estudios que informaban resultados de supervivencia en pacientes con y sin BGC

Mortalidad específica por melanoma

31 estudios
22 con pacientes únicos
20 estudios con riesgo ajustado informado
14 con pacientes únicos

Recurrencia

27 análisis univariados
11 análisis multivariados
9 con pacientes únicos

Mortalidad por todas las causas

24 análisis univariados
12 análisis multivariados
10 con pacientes únicos

13 consideraron otras características pronósticas, presentaron un sesgo de selección limitado y fueron incluidos en el metaanálisis.

Resultados: La BGC se asoció con una reducción del 14% del riesgo de muerte por melanoma

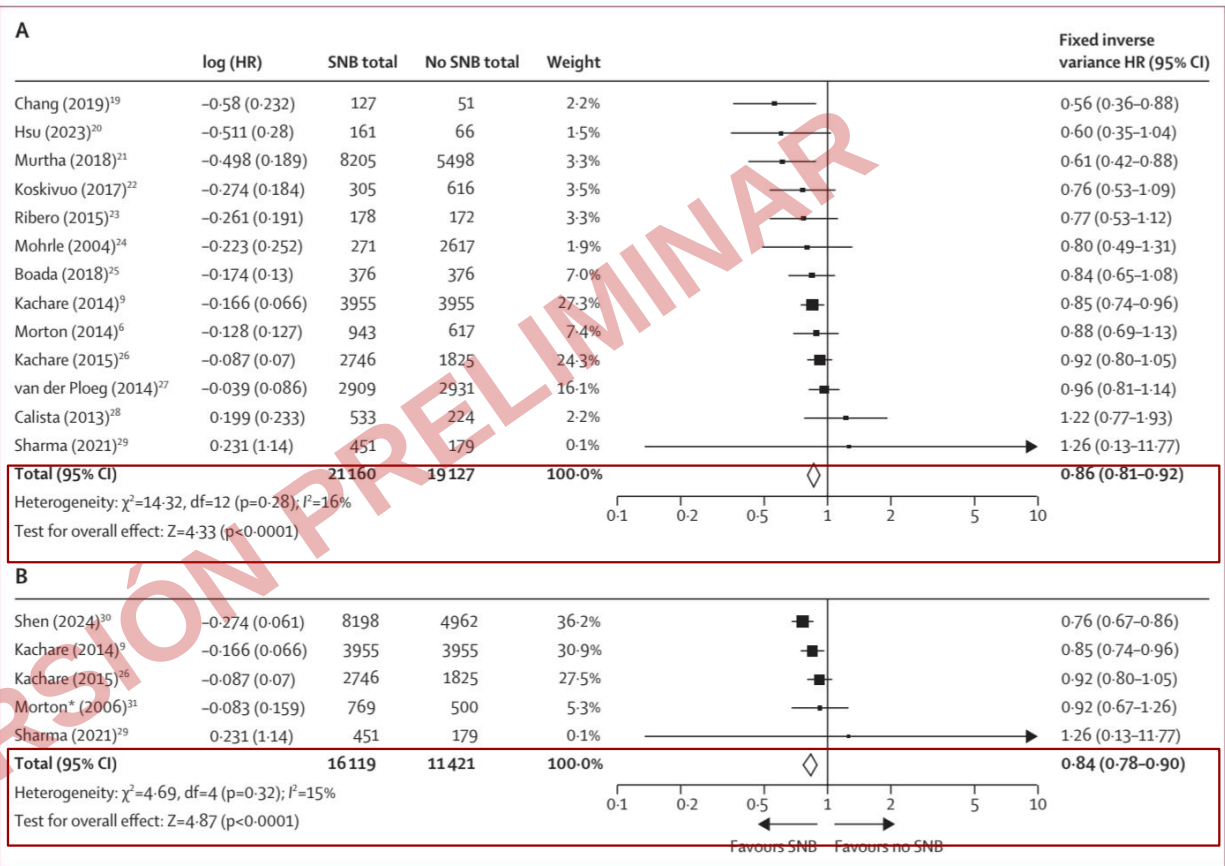


Figure 2: Risk of death from melanoma in people undergoing SNB compared with those not undergoing SNB, in studies using multivariate analyses, propensity score matching, or randomised controlled trials

No specified time frame (Blankenstein 2023 study¹⁸ excluded for selection bias). (B) Risk by 5 years. HR=hazard ratio. SNB=sentinel node biopsy. *5 years intermediate only, because this risk is for people with intermediate thickness melanomas (ie, 1.2-3.5 mm Breslow thickness) and their outcome was assessed at 5 years of follow-up.

Reducción significativa del riesgo de recurrencia en los pacientes sometidos a BGC: HR 0,71

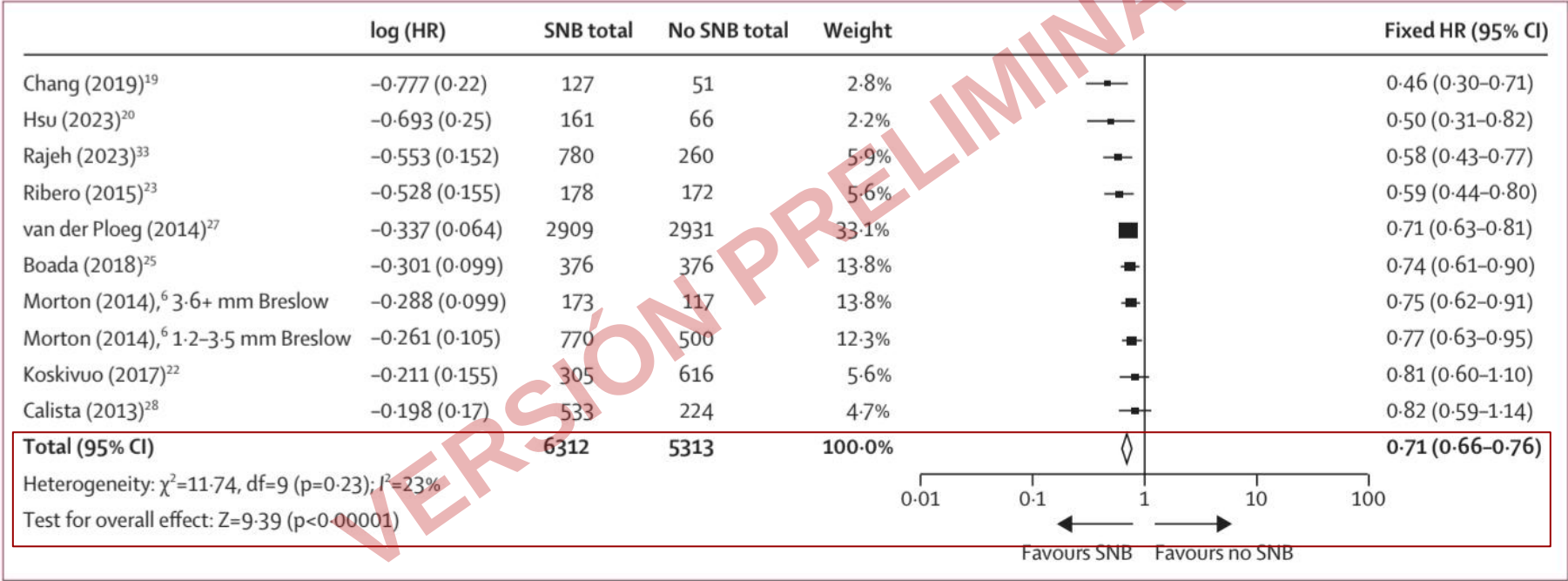


Figure 3: Risk of relapse or recurrence during follow-up at any time
 Studies using multivariable analysis, propensity score matched samples, or randomised controlled trials included. SNB=sentinel node biopsy.

	Number of studies	Participants with SNB	Participants without SNB	Pooled estimate, HR (95% CI)	I ² (p value)
Death from melanoma					
Risk at no specific timepoint (multivariable analysis, PSM, and RCT)*	14	22 329	20 539	0.88 (0.83–0.93)	23% (<0.0001)
Risk at no specific timepoint (multivariable analysis, PSM, and RCT)* after exclusion of Blankenstein 2023 study ¹⁸ for high selection bias	13	21 160	19 127	0.86 (0.81–0.92)	16% (<0.0001)
Risk by 5 years (multivariable analysis, PSM, and RCT)*	5	16 119	11 421	0.84 (0.78–0.90)	15% (<0.0001)
Risk by 10 years (multivariable analysis and RCT)	2†	1104	683	0.87 (0.71–1.06)	41% (0.17‡)
Risk of recurrence					
Any study type in no specified time frame (multivariable analysis, PSM, and RCT)	9	6312	5313	0.71 (0.66–0.76)	23% (<0.0001)

Only unique patient data included; overlapping data were excluded. HR=hazard ratio. PSM=propensity score matched samples. RCT=randomised controlled trial. SNB=sentinel node biopsy. *The risk estimate used for the Kachare 2014 study⁹ was from their matched group plus MVA. †Two studies with three estimates. ‡Not statistically significant.

Table: Survival outcomes and risk of recurrence in participants with SNB versus no SNB

A destacar:

Hubo baja heterogeneidad entre los estudios (I²)

Solo uno de los estudios incluidos era aleatorizado, los demás fueron observacionales
No hubo datos individuales de los pacientes.

Conclusión de los autores:

- Esta revisión sistemática con metaanálisis confirmó que, el uso rutinario de la BGC en pacientes elegibles se asocia con menos recurrencias regionales, a distancia, y muerte.
- Esto puede reducir la necesidad posterior de cirugía de mayor morbilidad y/o de terapias sistémicas de alto costo durante mayor tiempo, y que producen efectos tóxicos significativos en muchos pacientes.

Propuesta de redacción:

2.2 Tratamiento quirúrgico regional. ~~Linfadenectomía de la región ganglionar comprometida~~

2.2.1 Valor pronóstico y terapéutico de la biopsia de ganglio centinela

El único ensayo aleatorizado que comparó directamente la realización de BGC frente a la observación ganglionar es el MSLT-I, cuyo informe final se publicó en 2014 (*The New England Journal of Medicine*, 2014; 370: 599-609). Se aleatorizaron 2001 pacientes en relación 60:40 a BGC con linfadenectomía inmediata en caso de metástasis ganglionar, o a observación ganglionar con linfadenectomía al momento de la recaída regional. El análisis se realizó por cohortes según el espesor: melanoma de espesor intermedio de 1,20 a 3,50 mm y melanoma grueso mayor a 3,50 mm. El objetivo primario fue la sobrevida específica por melanoma. En el melanoma de espesor intermedio, la sobrevida específica por melanoma a diez años fue de 81,4% con BGC frente a 78,3% con observación (HR 0,84; IC 95%, 0,64-1,09; $p = 0,18$). En el melanoma grueso fue de 58,9% frente a 64,4% (HR 1,12; IC 95%, 0,76-1,67; $p = 0,56$), es decir numéricamente a favor de la observación. Considerando el conjunto de 1545 participantes con melanomas de 1,0 a 4,0 mm con datos a diez años, el HR de muerte por melanoma fue de 0,88 (IC 95%, 0,68-1,12; $p = 0,30$). Sí se observó beneficio en la sobrevida libre de enfermedad, significativo en ambas cohortes: 71,3 frente a 64,7 en el espesor intermedio (HR 0,76; IC 95%, 0,62-0,94; $p = 0,01$) y 50,7% frente a 40,5% en el melanoma grueso (HR 0,70; IC 95%, 0,50-0,96; $p = 0,03$). La tasa de metástasis ganglionares fue equivalente entre los brazos: 20,0% frente a 19,5% en el espesor intermedio y 39,9% frente a 41,4% en el melanoma grueso. La sobrevida específica por melanoma a diez años fue de 62,1% con BGC frente a 41,5% con observación (HR 0,56; IC 95%, 0,37-0,84; $p = 0,006$), con beneficio concordante en sobrevida libre de metástasis a distancia (HR 0,62; IC 95%, 0,42-0,91; $p = 0,02$).

Propuesta de redacción:

En marzo de 2026 se publicó una revisión sistemática con metaanálisis con el objetivo de establecer si la BGC reduce el riesgo de muerte por melanoma (The Lancet Oncology, 2026; 27: 452-460). De 1560 registros tamizados resultaron elegibles 60 estudios; tras excluir uno por alto sesgo de selección se incluyeron 13 estudios. El HR de muerte por melanoma fue de 0,86 (IC 95%, 0,81-0,92; $p < 0,0001$) a favor de la BGC, con heterogeneidad baja (I^2 16%). El análisis de los cinco estudios que reportaban riesgo a cinco años arrojó un HR de 0,84 (0,78-0,90) a favor de BGC. El análisis a diez años, basado en dos estudios con tres estimaciones, arrojó un HR de 0,87 (0,71-1,06; $p = 0,17$), con heterogeneidad mayor (I^2 41%). De nueve estudios que reportaban riesgo ajustado de recurrencia, el HR fue de 0,71 (0,66-0,76).

Conclusiones. El estado del ganglio centinela es el factor pronóstico individual más potente en melanoma clínicamente localizado, define la estadificación, establece la elegibilidad para tratamiento sistémico adyuvante y proporciona control del sector ganglionar en aproximadamente el 80% de los pacientes con centinela positivo a diez años. Corresponde discutir la omisión de la BGC en aquellos pacientes en quienes su resultado no modificaría la conducta, por no ser candidatos a tratamiento sistémico adyuvante, a ensayo clínico ni a cirugía ganglionar posterior.

Análisis secundario prospectivo MSLT-II

Therapeutic Value of Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients With Melanoma

A Randomized Clinical Trial

Multicenter Selective Lymphadenectomy Trials Study Group, [Jessica S Crystal](#)¹, [John F Thompson](#)²,

Publicación previa...

N Engl J Med 2017;376:2211-22.

DOI: 10.1056/NEJMoa1613210

Copyright © 2017 Massachusetts Medical Society.

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JUNE 8, 2017

VOL. 376 NO. 23

Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node
Metastasis in Melanoma

JAMA Surg

Published Online: August 3, 2022

2022;157;(9):835-842.

doi:10.1001/jamasurg.2022.2055

JAMA+

This article is featured in **JAMA+**.
Impactful topics, curated by experts.

MSLT-II: Study Design

Phase 3 Trial Evaluating CLND vs Observation With Nodal Ultrasonography in Node-Positive Intermediate-Thickness Melanoma

Key eligibility criteria

- Aged 18-75 years with clinically localised cutaneous melanoma
- Tumour-positive sentinel nodes
- ECOG PS 0 or 1

Stratified by

- Breslow thickness
- Ulceration
- Metastasis detection method (standard pathological assessment or RT-PCR)
- Enrolment at an MSLT-I centre

N = 1755

R
A
N
D
O
M
I
S
A
T
I
O
N

1:1

Complete Lymph Node Dissection
(n = 824)

Nodal Observation
(n = 931)

Monitored by clinical examination every
4 months during the first 2 years, every
6 months during years 3 to 5 and annually thereafter

Sentinel node basin monitored by nodal ultrasonography at
each visit for the first
5 years (observation group only)

Primary endpoint: MSS

Key secondary endpoints:
OS, DFS, survival without recurrence
of regional nodal metastases, DMFS
and extent of nodal involvement

Resultados:

En 2017 se presentaron los primeros resultados, tras una mediana de seguimiento de 43 meses:

- No hubo diferencia en la SV específica por melanoma entre ambos brazos ($86 \pm 1,3\%$ y $86 \pm 1,2\%$, respectivamente; $p = 0,42$)
- La SLE fue levemente mayor en el grupo que se realizó vaciamiento ganglionar inmediato comparado con el grupo de observación ($68 \pm 1,7\%$ y $63 \pm 1,7\%$, respectivamente; $p = 0,05$).
- No se observaron diferencias entre ambos grupos en cuanto a la SV libre de metástasis a distancia (HR ajustados 1,10; 95% IC, 0,92-1,31; $p = 0,31$).
- Los eventos adversos fueron más frecuentes en el grupo de disección ganglionar comparado con el grupo de observación, observándose linfedema en un 24,1% de los pacientes vs. 6,3%, respectivamente ($p < 0,001$).

MSLT-II: Study Design

Phase 3 Trial Evaluating CLND vs Observation With Nodal Ultrasonography in Node-Positive Intermediate-Thickness Melanoma

Key eligibility criteria

- Aged 18-75 years with clinically localised cutaneous melanoma
- Tumour-positive sentinel nodes
- ECOG PS 0 or 1

Stratified by

- Breslow thickness
- Ulceration
- Metastasis detection method (standard pathological assessment or RT-PCR)
- Enrolment at an MSLT-I centre

N = 1755

R
A
N
D
O
M
I
S
A
T
I
O
N

1:1

Complete Lymph Node Dissection
(n = 824)

Nodal Observation
(n = 931)

Monitored by clinical examination every
4 months during the first 2 years, every
6 months during years 3 to 5 and annually thereafter

Sentinel node basin monitored by nodal ultrasonography at
each visit for the first
5 years (observation group only)

Primary endpoint: MSS

Key secondary endpoints:
OS, DFS, survival without recurrence
of regional nodal metastases, DMFS
and extent of nodal involvement

Seguimiento medio de 10 años

Objetivo principal: **SLR ganglionar en la región correspondiente al GC metastásico.**

Se buscó identificar factores de riesgo de recurrencia que justificaran un seguimiento más estrecho.

Características de los pacientes:

Table 1. Description of Patients.

Characteristic	No. (%)
Total, No.	823
Sex	
Female	344 (41.8)
Male	479 (58.2)
Age, y	
Mean (SD)	52.8 (13.8)
Median (IQR)	54.6 (44-63)
Smoking status	
Never	451 (56.4)
Quit	201 (25.1)
Smoking	148 (18.5)
Missing, No.	23
Breslow tumor thickness	
Mean (SD), mm	2.81 (2.19)

Median (IQR), mm	2.20 (1.40-3.50)
<1.50 mm	212 (25.8)
1.50-3.50 mm	406 (49.3)
>3.50 mm	205 (24.9)
Clark level	
II	3 (0.4)
III	128 (16.2)
IV	618 (78.3)
V	40 (5.1)
Missing, No.	34
Primary site	
Extremity	350 (42.5)
Head or neck	81 (9.8)
Characteristic	No. (%)
Trunk	392 (47.6)
Ulceration	
Present	328 (39.8)
Absent	495 (60.2)

Características ganglionares:

Table 2. Nodal Pathology Characteristics.

Characteristic	SLN basin, No. (%)
Total, No.	855
Basin site	
Axilla	433 (50.6)
Epitrochlear	3 (0.4)
Groin	316 (37.0)
Popliteal	9 (1.0)
Neck	94 (11.0)
Positive SLNs, No.	
1	699 (81.8)
2	141 (16.5)
≥3	15 (1.7)
SLN tumor burden	
Total, No.	538
SLN area involvement, %	
Mean (SD)	7.4 (14.6)
Median (IQR)	1.00 (1.00-5.00)

Missing, No.	317
<5%	324 (60.2)
≥5%	214 (39.8)
Max diameter	
Total, No.	571
<0.1 mm	76 (13.3)
0.1-1.0 mm	266 (46.6)
>1.0 mm	229 (40.1)
Diameter, mm	
Mean (SD)	1.68 (2.88)
Median (IQR)	0.80 (0.20-2.00)
Characteristic	SLN basin, No. (%)
Missing, No.	284

Análisis univariado:

Table 3. Univariable Analysis Among 823 Patients With Sentinel Lymph Node (SLN) Metastases.

Factor	HR (95% CI) ^a	P value ^a	Factor effect, P value
Male vs female sex	1.14 (0.82-1.58)	.43	NA
Age			
≥50 y vs <50 y	2.05 (1.42-2.96)	<.001	NA
Continuous	1.03 (1.01-1.04)	<.001	
Primary tumor site			
Extremity vs trunk	1.25 (0.89-1.76)	.21	
Head or neck vs trunk	1.61 (0.95-2.72)	.08	.16
Extremity vs head or neck	0.78 (0.46-1.31)	.34	
Ulceration present vs absent	2.80 (2.02-3.89)	<.001	NA
Breslow tumor thickness, mm			
<1.50 vs 1.50-3.50	0.46 (0.28-0.78)	.004	
<1.50 vs >3.50	0.20 (0.12-0.34)	<.001	<.001
1.50-3.50 vs >3.50	0.44 (0.31-0.62)	<.001	
Nodal basin site			
Axilla vs groin	0.61 (0.44-0.86)	.005	
Axilla vs neck	0.64 (0.38-1.08)	.10	.01

Groin vs neck	1.05 (0.62-1.76)	.86	
Positive SLN, No.			
1 vs 2	0.71 (0.47-1.06)	.09	
1 vs ≥3	0.32 (0.14-0.75)	.008	.01
2 vs ≥3	0.46 (0.19-1.12)	.09	
Maximum SLN tumor diameter, mm ^b			
<1 vs ≥1	0.36 (0.24-0.54)	<.001	
<0.1 vs 0.1-1.0	0.66 (0.28-1.57)	.35	<.001
<0.1 vs >1	0.26 (0.11-0.60)	.002	
0.1-1.0 vs >1	0.39 (0.26-0.60)	<.001	
Factor	HR (95% CI) ^a	P value ^a	Factor effect, P value
SLN area involvement <5% vs ≥5% ^c	0.36 (0.24-0.54)	<.001	NA
Smoking status ^d			
Never vs quit	0.84 (0.57-1.23)	.37	
Never vs smoking	0.99 (0.64-1.53)	.97	.65
Quit vs smoking	1.18 (0.73-1.91)	.50	

*Se asociaron con mayor riesgo de recurrencia

Análisis multivariado:

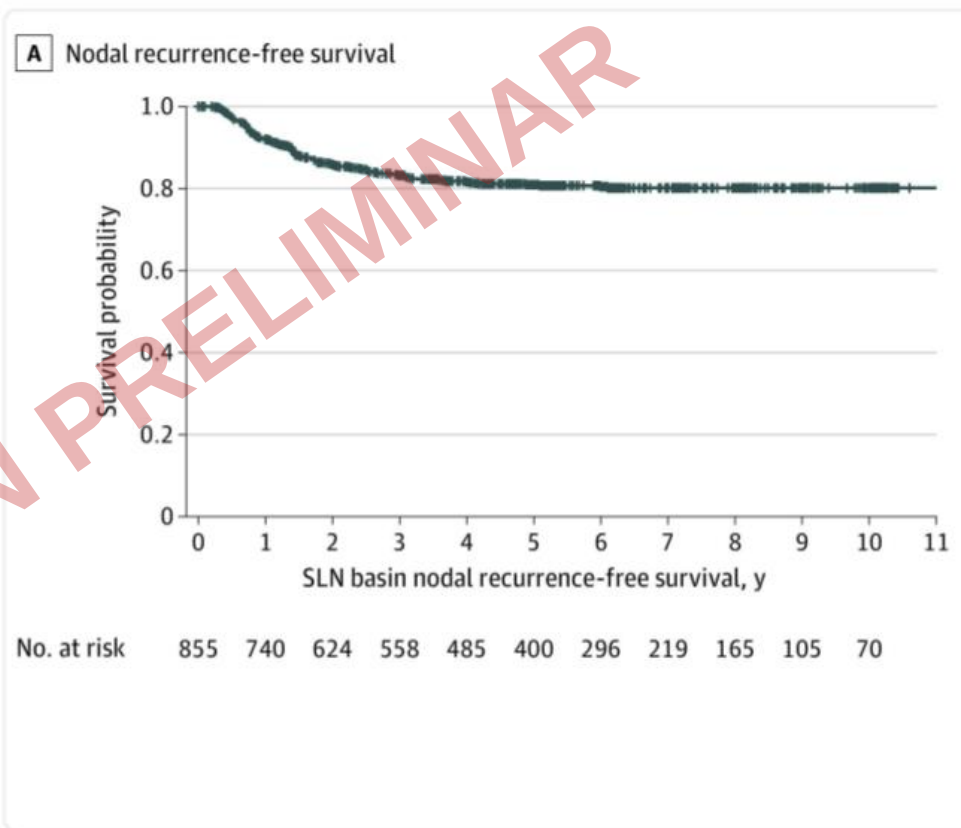
Table 4. Multivariable Analysis Among 418 Patients With Sentinel Lymph Node (SLN) Tumor Burden Measurements.

Factor	HR (95% CI) ^a	P value	Factor effect, P value
Age ≥50 y vs <50 y	1.74 (1.19-2.54)	.004	.004
Ulceration present vs absent	1.90 (1.32-2.74)	<.001	<.001
Breslow tumor thickness, mm			
<1.5	0.40 (0.22-0.70)	.002	
1.5 – 3.5	0.53 (0.37-0.76)	<.001	<.001
>3.5	1 [Reference]	NA	
SLN basin site			
Axilla	0.55 (0.31-0.96)	.03	
Groin	0.92 (0.53-1.59)	.77	.006
Neck	1 [Reference]	NA	
Maximum SLN tumor diameter, mm			
≥1	1.92 (1.24-2.98)	.007	
Missing	1.61 (1.02-2.52)	.04	.01
<1	1 [Reference]	NA	
SLN area involvement			
≥5%	1.73 (1.13-2.63)	.01	
Missing	0.85 (0.55-1.33)	.48	.002
<5%	1 [Reference]	NA	

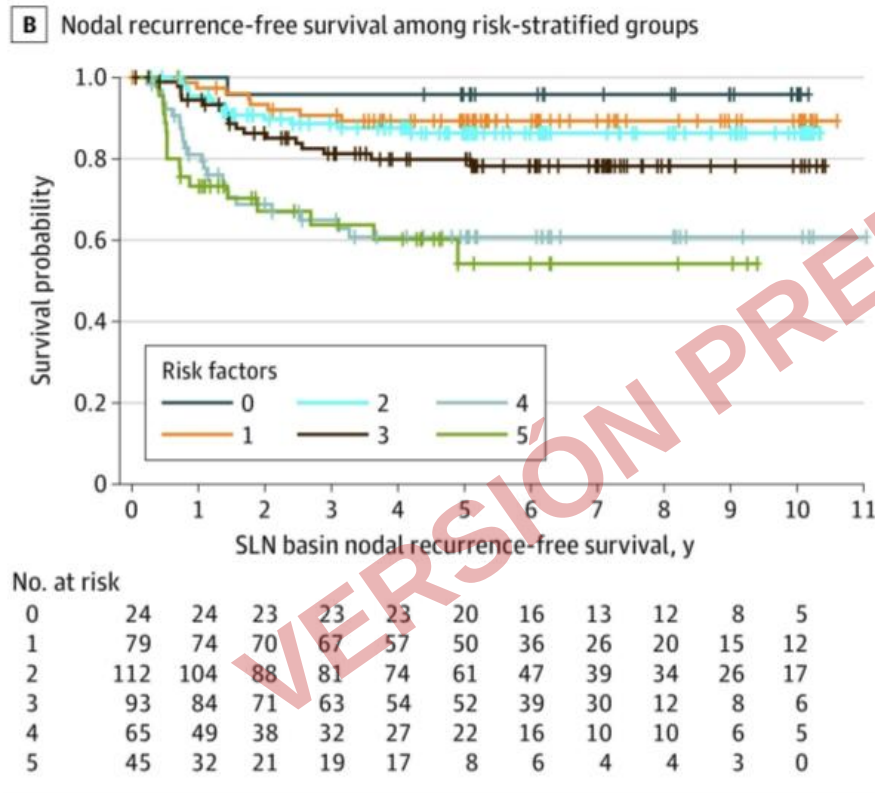
*Se asociaron independientemente con el control regional

OP: SLR en el sitio del GC:

**Sobrevida libre de
recurrencia ganglionar de
un 80,2% (IC95%,
77%-83%) a los 10 años.**



OP: SLR en el sitio del GC:



Considerando factores de riesgo:

Edad ≥ 50 años

Ulceración

Espesor de Breslow $>3,5$ mm

Región ganglionar no axilar

Carga tumoral con diámetro máximo ≥ 1 mm

y/o área metastásica $\geq 5\%$

Tasa de regiones libres de enfermedad a 5 años:

-96% con 0 factores de riesgo;

-89% con 1 FR;

-86% con 2 FR;

-80% con 3 FR;

-61% con 4;

-54% con 5 o 6 factores.

Conclusiones de los autores:

- Este estudio aporta datos del mayor grupo prospectivamente monitorizado de pacientes manejados mediante observación ganglionar después de metástasis en el ganglio centinela. Los hallazgos apoyan un efecto terapéutico de la BGC, proporcionando control de la enfermedad en la región ganglionar a largo plazo en más del 80% de los pacientes con metástasis en el ganglio centinela.
- La extirpación del ganglio centinela proporciona excelente control ganglionar además de información pronóstica.
- La edad, el espesor del tumor primario, la ulceración, la localización de la región ganglionar y la carga tumoral se asociaron con el riesgo de recurrencia regional.

Propuesta de redacción:

2.1 Conducta ante BGC positiva.

En pacientes con BGC positiva, completar la linfadenectomía mediante vaciamiento ganglionar regional es un tema que actualmente está en revisión. Se publicaron dos estudios prospectivos randomizados que analizan la sobrevida específica por melanoma en pacientes con BGC positiva con o sin vaciamiento (MSLT-II y DeCOG-SLT), con la intención de evitar la morbilidad quirúrgica que la linfadenectomía implica.

El MSLT-II (...)

Un análisis secundario del brazo de observación de MSLT-II se publicó en 2022 (JAMA Surgery, 2022; 157(9): 835-842) para evaluar factores pronósticos en el brazo de la observación. Se registraron 148 recurrencias ganglionares (17,3%), con una tasa de sobrevida libre de recurrencia ganglionar de 83,2% a los tres años y de 80,2% a los diez años, sin registrarse ninguna recurrencia regional después del año 7. En el análisis multivariado se asociaron independientemente con el control ganglionar la edad menor a 50 años (HR 0,57; IC 95%, 0,39-0,84), el menor espesor del tumor primario (menor a 1,5) (HR 0,40; IC 95%, 0,22-0,70), la localización axilar (HR 0,55; IC 95%, 0,31-0,96), un diámetro de la metástasis menor a 1 mm (HR 0,52; IC 95%, 0,33-0,81) y un área ganglionar comprometida menor al 5% (HR 0,58; IC 95%, 0,38-0,88). Considerando como factores de riesgo la edad igual o mayor a 50 años, la ulceración, el espesor de Breslow mayor a 3,5 mm, la región ganglionar no axilar, el diámetro máximo igual o mayor a 1 mm y el área metastásica igual o mayor al 5%, las tasas SV libre de enfermedad ganglionar a cinco años fueron de 96% en ausencia de factores, 89% con un factor, 86% con dos, 80% con tres, 61% con cuatro y 54% con cinco o seis factores.

2.2.3 Conclusiones sobre conducta ante BGC positiva.

Ante un ganglio centinela positivo, puede considerarse la observación del territorio ganglionar con control clínico y ecográfico, y no la linfadenectomía completa. MSLT-II y DeCOG-SLT demostraron de forma concordante que el vaciamiento inmediato no mejora la sobrevida específica por melanoma, sin beneficio en ningún subgrupo analizado, y a costa de una morbilidad sustancialmente mayor, con linfedema en el 24,1% de los pacientes frente al 6,3% en observación. Esta conducta exige que pueda garantizarse el seguimiento según el protocolo antes descrito, con un ecografista entrenado en la técnica y en los criterios de anormalidad allí definidos; de no poder asegurarse, la decisión debe considerarse individualmente. La omisión del vaciamiento no constituye impedimento para indicar tratamiento sistémico adyuvante. La elegibilidad queda establecida por la positividad del ganglio centinela y no requiere necesariamente linfadenectomía completa previa, de modo que en el paciente con ganglio centinela positivo manejado con observación puede ser candidato a adyuvancia según lo establecido en la sección 2.3.

El análisis secundario del brazo de observación de MSLT-II permite individualizar esa conducta, al estimar el riesgo de recaída ganglionar de cada paciente bajo observación a partir de seis factores: edad igual o mayor a 50 años, ulceración, espesor de Breslow mayor a 3,5 mm, región ganglionar no axilar, diámetro máximo de la metástasis igual o mayor a 1 mm y área ganglionar comprometida igual o mayor al 5%. Con cero a tres factores, el control regional se mantiene entre el 80% y el 96% a cinco años y se recomienda omitir el vaciamiento. Con cuatro o más factores desciende al 54-61%, de modo que aproximadamente uno de cada dos pacientes requerirá una linfadenectomía terapéutica diferida, de morbilidad mayor que la inmediata. En ese subgrupo es una opción a considerar discutir el vaciamiento inmediato, dejando constancia en la historia de los factores presentes y de la decisión adoptada. Debe explicitarse al paciente que en ese escenario el argumento es el control regional y la evitación de una cirugía diferida más mórbida, y no un beneficio en sobrevida, que no fue demostrado en ningún subgrupo. La aplicación de este modelo exige que el informe anatomopatológico del ganglio centinela consigne el diámetro máximo del foco metastásico en milímetros y el porcentaje del área ganglionar comprometida. Sin esos dos datos, dos de los seis factores no pueden determinarse.

gracias...

