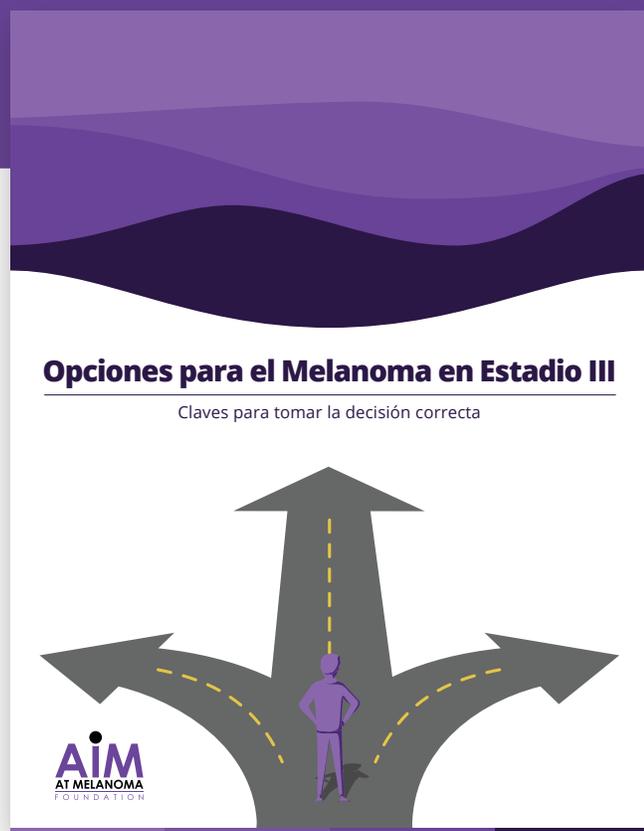


Opciones para Melanoma en Estadio III



Tomando la decisión más adecuada para usted

Artículo complementario para pacientes españoles



Este es un artículo complementario de la guía **Opciones para el melanoma en etapa III: Tomando la decisión más adecuada para usted**, que se puede descargar aquí (<https://aimwithimmunotherapy.org/spain/>).

Este complemento se desarrolló a partir de las respuestas dadas a las preguntas formuladas por pacientes reales, que asistieron a una revisión de la guía en Facebook Live. El contenido de este artículo complementario se ha personalizado para la audiencia española en base a las aportaciones de Virginia Aznar de Carrillo, de Melanoma España. Esperamos que esta información le resulte útil a medida que avanza en su diagnóstico de melanoma en Estadio III.

Un recurso de la Coalición Internacional de Defensores de Pacientes de Melanoma.
Este contenido fue creado a través de una colaboración de AIM en Melanoma Foundation y Melanoma España.



Preguntas y Respuestas

¿Qué es el melanoma en Estadio III?

El melanoma en Estadio III es un melanoma que se ha diseminado (haciendo metástasis), desde el tumor primario, a un área cercana o área regional. A diferencia del melanoma que se ha diseminado a un área más distante en el cuerpo. En el Estadio III, el melanoma se ha diseminado desde la ubicación original hasta la región que lo rodea, o un poco más hacia los ganglios linfáticos en la región cercana, o hacia los ganglios linfáticos regionales.

Es posible que esté familiarizado con los ganglios linfáticos de su cuello, axila o ingle. Por ejemplo, digamos que tuvo un melanoma primario en la parte superior del brazo. Los ganglios linfáticos a los que normalmente primero viajaría el melanoma serían debajo de la axila. Si los resultados del melanoma dieron positivo, se consideraría enfermedad en Estadio III. También podría tener otras formas de enfermedad regional (Estadio III). Por ejemplo, una metástasis en tránsito aparecería en algún lugar de los pequeños canales linfáticos que se alejan de la ubicación del tumor primario, pero no tan lejos como a los ganglios linfáticos de la axila. También sería una enfermedad en Estadio III si el melanoma se diseminó hasta el área alrededor del tumor primario original. Este tipo de diseminación a veces se detecta cuando su médico realiza una escisión local amplia, y se denomina microsatélite. Por lo tanto, es posible que escuche diferentes términos (enfermedad nodal, satélite, microsatélite o enfermedad en tránsito) para describir el melanoma que se ha diseminado en la región (enfermedad en Estadio III).

Nota aclaratoria:

La última parte de la guía contiene una discusión en profundidad sobre la estadificación del melanoma. Las páginas 26-27 explican enfermedad regional (melanoma en Estadio III) en texto e imágenes bajo el título N (clasificación nodal).

N= CLASIFICACIÓN DE LOS GANGLIOS (NÓDULOS)

La clasificación de los **ganglios** en el melanoma le indica si alguna de las células del melanoma se ha diseminado desde el tumor primario a los ganglios linfáticos (regionales) o piel / linfáticos cercanos. Como se muestra en el Gráfico 17, los ganglios linfáticos son estructuras pequeñas en forma de semilla que contienen grupos de células inmunes. Su función es filtrar el líquido linfático. Se encuentran en todo el cuerpo, especialmente en el cuello, la axila y la ingle. Como se mencionó anteriormente, las células cancerosas generalmente se diseminan desde el tumor primario hasta el ganglio linfático más cercano antes de viajar a otras partes del cuerpo.

La afectación de los ganglios linfáticos se clasifica en base a una serie de factores. Cuando se hace una biopsia, un factor es cuántos ganglios linfáticos tienen células de melanoma. Hay 4 designaciones de N: N0 significa que no hay compromiso de los ganglios linfáticos, mientras que las designaciones de N1, N2 y N3 se usan para medir los ganglios involucrados. Hay más subgrupos basados en si los ganglios linfáticos son visibles a simple vista / palpables (lo que significa que se pueden sentir con la mano). Algunos ganglios involucrados no son visibles / palpables y solo pueden detectarse mediante una biopsia del ganglio linfático centinela.

Los ganglios centinela son los primeros ganglios linfáticos (o un solo ganglio linfático) hacia los que fluye el líquido linfático y hacia los cuales el cáncer puede moverse cuando sale de la dermis. Para realizar una biopsia del ganglio centinela, un médico inyectará una sustancia radiactiva o tinte (marcador) en el área cerca de la ubicación del tumor primario; el marcador viajará a través de los vasos linfáticos hasta los ganglios centinela, y esto ayudará al cirujano a visualizarlos / identificarlos. Luego se extraerán los ganglios centinela y se examinarán para detectar células cancerosas. Los ganglios linfáticos en los que se identifican células de melanoma solo solo a realizar una biopsia de ganglios centinela, se clasifican como ocultos, ya que no son palpables, ni visibles a simple vista. En términos generales, cuando la afectación de los ganglios linfáticos es oculta frente a visible o palpable, marca un mejor curso de la enfermedad.

Finalmente, la clasificación N incluye la evaluación de satélites, metástasis en tránsito y microsatélites. Si bien pueden etiquetarse con diferentes términos, todos estos se agrupan como metástasis regionales intralinfáticas y se consideran una enfermedad regional. Todos representan metástasis pequeñas que están cerca pero separadas del tumor primario. No han alcanzado el ganglio linfático regional (cercano). Como se muestra en el Gráfico 17, cuando los ganglios están "agrupados / enmarañados", lo que significa que el proceso de propagación los ha unido, eso también es un marcador de una enfermedad más avanzada.

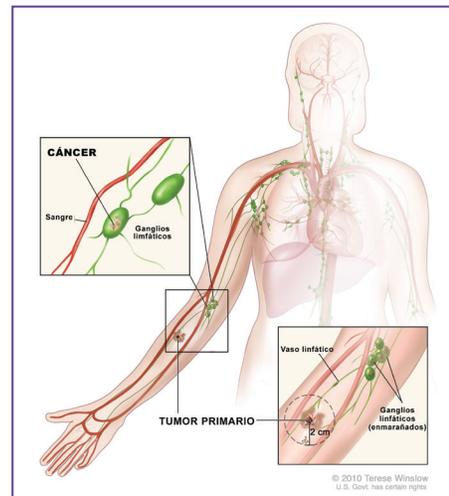


Gráfico 17. Melanoma en Estadio III. La figura muestra los ganglios en relación con el melanoma primario, así como los linfáticos que drenan el tejido que rodea el tumor. En el recuadro, varios de los ganglios linfáticos están agrupados / enmarañados, lo cual es un marcador de una enfermedad más avanzada. Utilizado con permiso de Terese Winslow, LLC.



¿Por qué es importante saber qué subestadio específico de melanoma en Estadio III tengo?

El melanoma en Estadio III abarca una amplia gama de afecciones. Es posible que sólo tenga uno o varios ganglios linfáticos que estén afectados. Sus ganglios linfáticos pueden agrandarse hasta el punto en que el profesional con quien está consultando pueda verlos o sentirlos. También es posible que los ganglios linfáticos afectados no sean evidentes; o que solo se hayan detectado cuando se realizó una biopsia del ganglio linfático y el cáncer fue visible al microscopio. Podría ser que tuviera ganglios linfáticos enmarañados o agrupados. Por otra parte, puede que tenga melanoma en la región entre la ubicación del tumor primario y los ganglios linfáticos. Su subestadio específico de melanoma en Estadio III también se ve afectado por las características de su melanoma primario: su grosor y si estaba ulcerado o no, lo que significa que parte de la capa superior de la piel esté rota en la parte superior del melanoma. Los melanomas ulcerados tienen un curso de enfermedad diferente (pronóstico) a los melanomas no ulcerados.

Es importante conocer esta información y saber qué subestadio de la enfermedad en Estadio III tiene, ya sea el Estadio IIIA, IIIB, IIIC o IIID. El pronóstico difiere para cada subestadio.

Notas aclaratorias: Además de las páginas 26 y 27 de la guía, que explican todos los diferentes elementos del sistema de clasificación ganglionar, la página 29 contiene una tabla que le ayuda a comprender cómo se pueden utilizar las características del tumor primario, y las características ganglionares, para determinar su subestadio. La tabla también muestra las tasas de supervivencia a 5 y 10 años asociadas con cada subestadio, en el momento en que se publicó el sistema de estadificación.

El profesional médico que lo atiende puede usar esta tabla para ayudarlo a comprender cómo llegó a su subestadio y qué significa eso para el curso previsto de su enfermedad (pronóstico). Sin embargo, es importante recordar que las tasas de supervivencia no predicen el resultado de un individuo. Cada persona y cada caso son diferentes y muchos factores contribuyen a la supervivencia de un individuo. También es importante recordar que en los últimos años han surgido tratamientos nuevos y exitosos, y que las tasas de supervivencia están aumentando para el melanoma en Estadio III.

Tumor primario, Categoría T con grosor, ulceración	Categoría del ganglio	Estadio	Supervivencia específica del Melanoma:	
			5 años	10 años
T1a o T2a: Menor a 2.0 mm, no ulcerado O T1b: Menor a 0.8 mm, ulcerado O 0.8 – 1.00 mm, independientemente de la ulceración	N1a: 1 ganglio encontrado, no visible o palpable (detectado por biopsia del ganglio centinela) O N2a: 2-3 ganglios encontrados, no visibles o palpables (detectado por biopsia del ganglio centinela)	Estadio IIIA	93%	88%
T3a: 2.1 – 4.0 mm, no ulcerado O T2b: 1.1 – 2.0 mm, ulcerado	N1a: ganglio encontrado, no visible o palpable (detectado por biopsia del ganglio centinela) O N2a: 2-3 ganglios encontrados, no visibles o palpables (detectado por biopsia del ganglio centinela)	Estadio IIIB	83%	77%
T1a-T3a: Menor a 4.0 mm, no ulcerado O T1b, T2b: Menor a 2.0 mm, ulcerado	N1b: 1 ganglio visible/palpable O N1c: Metástasis en tránsito, satélite o microsatélite pero sin enfermedad en el ganglio linfático regional O N2b: 2-3 ganglios como mínimo 1 visible/palpable			
T0: No se encontró melanoma primario	N1b: 1 ganglio visible/palpable O N1c: Metástasis en tránsito, satélite o microsatélite pero sin enfermedad en el ganglio linfático regional	Estadio IIIC	69%	60%
T1a-T3a: Menor a 4.0 mm, no ulcerado O T1b-T2b: Menor a 2.0 mm and ulcerado	N2c: 1 ganglio no visible o palpable (detectado por biopsia del ganglio centinela) o 1 ganglio visible/palpable con metástasis en tránsito, satélite o microsatélite O N3a: 4 o más ganglios, no visibles o palpables (detectado por biopsia del ganglio centinela) O N3b: 4 o más ganglios, como mínimo 1 visible o palpable, o ganglios agrupados O N3c: 2 o más ganglios, ya sea visibles/palpables o no visibles o palpables y/o ganglios agrupados y Metástasis en tránsito, satélite o microsatélite			
T3b: 2.1 – 4.0 mm, ulcerado O T4a: Mayor a 4.0 mm, no ulcerado	Cualquier N1, N2, or N3 (cualquier compromiso ganglionar o metástasis en tránsito, satélite o microsatélite)			
T4b: Mayor a 4.0 mm, ulcerado	N1a-N2c: Hasta 3 ganglios comprometidos, independientemente de si son visibles / palpables o con metástasis en tránsito, satélite o microsatélite sin afectación del ganglio regional o solo 1 nódulo regional detectado	Estadio IIID	32%	24%
T0: Primario no conocido	N2b: 2-3 ganglios, como mínimo 1 visible/palpable O N2c: 1 ganglio no visible o palpable (detectado por biopsia del ganglio centinela) o 1 ganglio visible o palpable metástasis en tránsito, satélite o microsatélite O N3b: 4 o más ganglios, como mínimo, 1 visible o palpable, o ganglios agrupados O N3c: 2 o más nódulos/ganglios, ya sean visibles / palpables o no visibles/no palpables (detectados por biopsia del ganglio centinela) y / o cualquier ganglio "agrupado", además de metástasis en tránsito, metástasis satélite o microsatélite.			
T4b: Mayor a 4.0 mm, ulcerado	N3a: 4 o más ganglios, no visibles o palpables (detectado por biopsia del ganglio centinela) O N3b: 4 o más ganglios, como mínimo 1 visible o palpable, o ganglios agrupados O N3c: 2 o más nódulos/ganglios, ya sean visibles / palpables o no visibles/no palpables (detectados por biopsia del ganglio centinela) y / o cualquier ganglio "agrupado", además de metástasis en tránsito, metástasis satélite o microsatélite.			

Gráfico 18. Criterios de sub-estadificación del melanoma en Estadio III.

Gráfico 18



¿Por qué a veces la cirugía no es suficiente?

Algunas veces, sólo la cirugía no es suficiente para la enfermedad en Estadio III. En los pacientes en Estadio III, el riesgo de que la enfermedad regrese (recurra) puede ser lo suficientemente alto como para que la extirpación quirúrgica del tumor, o tumores, no sea suficiente. Cuando un ganglio linfático es positivo, el melanoma puede extenderse al resto del cuerpo, por todo el sistema linfático. El sistema linfático está estrechamente ligado al torrente sanguíneo, que viaja por todo el cuerpo. Por lo tanto, aunque el melanoma haya comenzado en la mano, si entra en el sistema linfático, puede extenderse más fácilmente. En general, los pacientes en Estadio III tienen alrededor de dos tercios de probabilidades de recurrencia en 5 años. Por lo tanto, puede haber una fuerte justificación para tomar la medicación y así evitar que la enfermedad vuelva a aparecer. Cuanto mayor sea el subestadio del Estadio III, mayor será el riesgo de recurrencia de la enfermedad.

Notas aclaratorias: en las páginas 2 a 4, la guía aborda el riesgo de recurrencia del melanoma en Estadio III. Muestra curvas de supervivencia que le ayudan a comprender por qué el melanoma en Estadio III se considera de alto riesgo, y cómo ese riesgo aumenta con los subestadios progresivos (Estadio IIIA, Estadio IIIB, Estadio IIIC, Estadio IIID). También explica cómo el tumor puede volver a aparecer incluso cuando el cirujano extirpó todo lo que era visible.

COMPRENDER SU RIESGO

Su estadio de melanoma afecta el curso de su enfermedad. Los estadios del melanoma en general se dividen en 4 grupos:

Estadio 0 es un melanoma delgado que no ha penetrado (invadido) las capas más profundas de la piel (in situ).

Estadios I y II son melanomas que se limitan a la piel. Estos melanomas varían en cuanto a su grosor y si la piel que cubre el melanoma está ulcerada o no. Si son más gruesos o están ulcerados, estos melanomas tienen un mayor riesgo de recurrencia.

Estadio III es un melanoma que se ha propagado desde el melanoma primario a uno o más ganglios linfáticos cercanos, a la piel o tejido cercano. El melanoma en Estadio III se divide en 4 grupos, A, B, C y D, tal como se describe a continuación. Para obtener más información sobre cómo se definen estos grupos, consulte la sección **LECTURA ADICIONAL SOBRE ESTADIFICACIÓN**.

Estadio IV es el melanoma que se ha diseminado más allá de los ganglios linfáticos regionales, a sitios distantes como el pulmón, el hígado o el cerebro.

Una curva de supervivencia muestra cuántas personas se espera que sigan vivas, por lo general entre 1 y 10 años, después de su diagnóstico. Los gráficos 1 y 2 muestran la probabilidad de sobrevivir al melanoma durante 5 o 10 años (supervivencia específica del melanoma). Los pacientes que mueren por otras causas no están incluidos en esta cifra. Recuerde, las tasas de supervivencia son promedios estimados basados en casos pasados, pero no necesariamente predicen su supervivencia individual. Cada persona y cada caso es diferente, y muchos factores contribuyen a la supervivencia. Puede conversar acerca de estas curvas con su equipo de oncología.

TERMINOS CLAVE:

Nódulos linfáticos: Estructuras pequeñas en forma de judía que contienen glóbulos blancos que combaten las enfermedades. Éstos están ubicados en todo el cuerpo pero principalmente en la axila, la ingle y el cuello.

Ulcerado: Término utilizado para describir cuándo la capa superior de la piel en un tumor de melanoma está rota o no se encuentra presente.

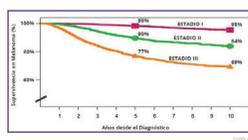


Gráfico 1. Diferencias en las tasas de supervivencia específicas de melanoma entre los estadios I y II de melanoma (Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer [AJCC] sistema de estadificación). Adaptado de Gershenwald et al. 2017.

Como se puede ver en este gráfico, luego de 10 años:

- 95% de los pacientes en Estadio I siguen con vida
- 84% de los pacientes en Estadio II siguen con vida
- En el Estadio III el 69% siguen con vida

El Estadio III presenta una prognosis relativamente pobre en comparación con el Estadio I o II del melanoma.

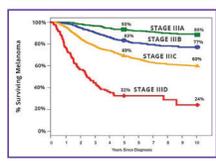


Gráfico 2. Diferencias dentro del Estadio III, su estado. El Estadio III se divide en Estadio IIIA, IIIB, IIIC y IIID (AJCC sistema de estadificación). Adaptado de Gershenwald et al. 2017.

Estadio	Supervivencia específica para el melanoma	
	5 años	10 años
Estadio IIIA	93%	88%
Estadio IIIB	83%	77%
Estadio IIIC	69%	60%
Estadio IIID	32%	24%

Gráfico 3. Destaca las diferencias entre la supervivencia para los diferentes sub-estadios del Estadio III (AJCC sistema de estadificación). Adaptado de Gershenwald et al. 2017.

Un estudio alemán del Registro Central de Melanoma Maligno (CMMR) evaluó recientemente las tasas de supervivencia de 1553 pacientes con diagnóstico de melanoma en Estadio III entre 2000 y 2012. Los investigadores encontraron tasas de supervivencia en general peores para los pacientes de este grupo (y de otros grupos europeos) en comparación con las comunicadas por el AJCC según el estadio. Por ejemplo, en el CMMR frente al grupo AJCC, la supervivencia a 5 años para el Estadio IIIA fue del 80% frente al 93%. Para el Estadio IIIB, fue del 75% frente al 83%. Se observaron resultados similares para los subestadios más avanzados, el Estadio III en general, y para las tasas de supervivencia a 10 años.

Dentro del grupo del Estadio III, las tasas de supervivencia generalmente empeoran a medida que pasa del Estadio IIIA al Estadio IIID. Es por eso que es importante que usted y su equipo de oncología conversen acerca de su estadio y riesgo individual.

¿POR QUÉ LOS PACIENTES EN ESTADIO III TIENEN UN ALTO RIESGO DE RECURRENCIA Y POR QUÉ DEBERÍAN CONSIDERAR UN TRATAMIENTO?

El melanoma de alto riesgo es un tipo de melanoma que tiene una alta probabilidad de **recurrencia** o propagación después de que el tumor primario haya sido extirpado quirúrgicamente. En general, los pacientes con melanoma en Estadio III tienen un riesgo del 68% de que su melanoma se repita dentro de un período de 5 años. Eso significa que 2 de cada 3 personas tendrán una recurrencia de su melanoma. Por esta razón, los pacientes en Estadio III deben considerar el tratamiento adyuvante (adicional a la cirugía).

La idea de que su cáncer podría volver a aparecer o propagarse puede ser confusa para usted, ya que le pueden haber dicho "lo extrajimos por completo". Se ha extirpado todo lo que se pudo ver. Sin embargo, lo que queda es lo que su equipo médico no puede ver. Desafortunadamente, existe la posibilidad de que algunas células del melanoma se hayan desprendido del tumor primario y aún estén en su cuerpo. Aunque su equipo médico ha hecho todo lo posible para eliminar todo el cáncer que es visible, no es posible buscar en todo su cuerpo células cancerosas que se han desprendido. La **terapia adyuvante** está diseñada para erradicar estas células que se han desprendido—ya sea al interferir con los procesos celulares que las células usan para crecer y multiplicarse o al ayudar al sistema inmunológico de su cuerpo a atraparlas y destruir las. De esta manera, se puede evitar que el cáncer se propague o vuelva a aparecer.

Hay una larga historia de personas que usaron terapia adyuvante en otros tipos de cáncer, como el cáncer de mama. La **terapia adyuvante** también se ha utilizado en el tratamiento del melanoma durante décadas, pero las opciones anteriores eran altamente tóxicas y no mejoraban la supervivencia. Esto ha cambiado. La buena noticia es que ahora tenemos más opciones para el melanoma en Estadio III, son más efectivas y generalmente tienen menos efectos secundarios. Las siguientes secciones le brindan información sobre estas opciones, y esperamos que puedan ayudar a usted y a su equipo de oncología a decidir qué es lo mejor para usted.

TERMINOS CLAVE:

Recurrencia: Melanoma que ha vuelto a aparecer después del tratamiento.



¿Qué necesito saber antes de ir al oncólogo?

Hay algunos datos que su equipo de oncología necesitará para evaluar las opciones de tratamiento de su melanoma de alto riesgo.

Primero, el equipo necesita todos los detalles sobre su Estadio; esto puede incluir el informe patológico del tumor primario original, así como toda la información de la evaluación de su ganglio linfático (por ejemplo, biopsia de ganglio linfático centinela, cirugía, biopsia con aguja, etc.). También necesitarán escaneos de la estadificación (imágenes) para asegurarse de que el melanoma no haya hecho metástasis en un área mucho más lejos, lo que significa que se ha extendido más allá de los ganglios linfáticos a otras partes del cuerpo, como el pulmón, el hígado o los huesos. Tales exploraciones de estadificación podrían incluir el uso de una exploración combinada de tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/TC), formación de imágenes por resonancia magnética (IRM) o una exploración TC o TAC. Si hay metástasis a distancia, entonces se lo clasificará como Estadio IV y usted y su oncólogo discutirán las opciones de terapia específicas para esa etapa.

Segundo, pero pieza importante del rompecabezas, es su estado *BRAF*. *BRAF* es una mutación que está presente en aproximadamente el 50% de los melanomas cutáneos (de la piel) que son analizados. Si tiene melanoma en sus manos/pies, su mucosa o su ojo, pueden estar involucradas diferentes mutaciones; no discutiremos esos tipos de melanoma en esta guía. Si tiene melanoma cutáneo, y tiene la mutación *BRAF*, la razón por la que es importante conocer su estado *BRAF* es que existen tratamientos farmacológicos, combinaciones de inhibidores *BRAF/MEK*, que son una opción para la terapia adyuvante. Pero esos medicamentos no funcionan si usted no tiene la mutación *BRAF*.

Para hacerse la prueba de la mutación *BRAF*, su oncólogo, patólogo, cirujano o dermatólogo, debe solicitar la prueba. Si el profesional médico que lo asiste no ha ordenado la prueba, deberá hablar con su oncólogo, cirujano o dermatólogo para solicitarla.

Nota aclaratoria:
La guía proporciona una discusión sobre las pruebas *BRAF* y el tratamiento para el melanoma *BRAF* positivo (páginas 5-6).

OPCIONES PARA EL MELANOMA EN ESTADIO III

Ahora usted trabajará con su equipo de oncología para decidir qué hacer a continuación. Hay 3 posibles opciones si usted tiene melanoma en Estadio III: terapia dirigida, inmunoterapia o vigilancia activa (sin medicación).

Para determinar si la **terapia dirigida** es una opción para usted, se deberá analizar su tumor para detectar un marcador llamado *BRAF*. Si la prueba *BRAF* muestra que su tumor tiene la mutación *BRAF*, usted es elegible para una terapia dirigida. Pero si su tumor no tiene la mutación *BRAF*, usted no es elegible para una terapia dirigida.

La segunda opción es la **inmunoterapia**. La inmunoterapia utiliza medicamentos diseñados para "despertar" el sistema inmunológico de su propio cuerpo a fin de ayudar a combatir las células cancerosas restantes. Usted es elegible para inmunoterapia independientemente del estado de la mutación de *BRAF* de su tumor.

Finalmente, la tercera opción es la **vigilancia activa**, lo que significa no tomar ningún medicamento, y vigilar su condición cuidadosamente con su equipo de oncología para detectar el melanoma de forma temprana si vuelve a aparecer.

Cada una de estas opciones se analiza a continuación y se incluye una revisión de las posibles ventajas y desventajas.

TERAPIA DIRIGIDA

Las quinazas *BRAF* y *MEK* son enzimas proteicas claves que contribuyen al crecimiento de las células de melanoma. Aproximadamente la mitad de todos los pacientes con melanoma tienen una forma mutada de código para la proteína *BRAF* en sus tumores. Esto se llama tener una mutación *BRAF*.

Para aquellos pacientes con una mutación *BRAF*, existe la opción de usar una combinación de medicamentos orales (por boca) llamados Dabrafenib (Tafinlar™) y Trametinib (Mekinist™) como terapia adyuvante. Cuando se administran juntos, estos medicamentos pueden ayudar a bloquear estas proteínas y detener el crecimiento del melanoma. Recuerde, estos medicamentos sólo funcionan en personas que tienen la mutación *BRAF*.

TÉRMINOS CLAVE: Mutación: Cambio en la estructura de un gen que produce cambios en cambios en una proteína.

AIM Opciones para el Melanoma en Estadio III: Clave para tomar la decisión correcta

Copyright © 2021 AIM at Melanoma Foundation and Terranova Medica. Todos los derechos reservados. Documento revisado el 10 de marzo de 2021

5

La combinación de Dabrafenib + Trametinib está aprobada para pacientes con melanoma en Estadio III que se extrajo quirúrgicamente y dio positivo para la mutación *BRAF*. No está aprobada para pacientes que no tienen la mutación *BRAF* (tumores **de tipo salvaje**). Por lo tanto, es fundamental saber si su tumor tiene esta mutación genética antes de elegir un tratamiento.

La prueba de la mutación *BRAF* requiere que una muestra de su tumor de melanoma se procese de una manera específica. Idealmente, su melanoma debe analizarse para detectar la mutación *BRAF* con una prueba aprobada por la Agencia Europea del Medicamento que debe garantizar que su equipo de atención médica tenga acceso a la información necesaria y para ayudar en su reembolso. Es importante utilizar una prueba aprobada por CE-IVD.

Al ser un tratamiento relativamente nuevo, es posible que su equipo médico no haya ordenado esta prueba. Usted debe consultar con ellos para ver si ya se ha solicitado. De lo contrario, usted deberá solicitar que le hagan una prueba de detección de la mutación *BRAF* antes de sentarse con su oncólogo para analizar sus opciones. Ocasionalmente, no hay suficiente tumor disponible para completar la prueba. Si esto sucede, su oncólogo analizará con usted los pasos a seguir. Los equipos de oncología se han vuelto más hábiles en el manejo de estas desafiantes situaciones, con más experiencia y opciones de prueba.

INMUNOTERAPIA

La inmunoterapia es un tratamiento que otorga a su sistema inmunológico más capacidad para combatir su cáncer. Todos los días, nuestro sistema inmunológico reconoce cosas peligrosas—células cancerosas, invasores externos como bacterias y algunos virus—y los persigue y los destruye. Sin embargo, algunas células cancerosas (incluidas algunas células de melanoma) tienen formas de evadir / frenar su sistema inmunológico, evitando que éste haga su trabajo. De hecho, es posible que el sistema inmunológico ni siquiera reconozca estas células cancerosas, lo que podría explicar por qué pueden seguir creciendo y multiplicándose.

Los inhibidores del punto de control inmunológico le quitan los frenos al sistema inmunológico, lo que le permite identificar y destruir las células cancerosas. Los inhibidores de PD-1 y los inhibidores de CTLA4 son tipos de inhibidores del punto de control inmunológico. Los inhibidores de PD-1 generalmente producen menos efectos secundarios y menos graves en comparación con los inhibidores de CTLA4, como Ipilimumab (Yervoy™). Además, en un ensayo clínico, el Nivolumab (Opdivo™) hizo un mejor trabajo al prevenir la recurrencia del cáncer en Estadio III en comparación con el Ipilimumab. Nivolumab es un inhibidor de PD-1 aprobado para su uso en el entorno adyuvante para el melanoma. El Pembrolizumab (Keytruda™), otro inhibidor de PD-1, también fue aprobado recientemente por la Agencia Europea del Medicamento como terapia adyuvante.

AIM Opciones para el Melanoma en Estadio III: Clave para tomar la decisión correcta

Copyright © 2021 AIM at Melanoma Foundation and Terranova Medica. Todos los derechos reservados. Documento revisado el 10 de marzo de 2021

6



¿Cuáles son las opciones para el melanoma en Estadio III?

Hay tres opciones para controlar el melanoma en Estadio III: terapia dirigida, inmunoterapia y vigilancia activa. A continuación, se analiza brevemente cada una de las opciones.

La terapia dirigida es una combinación de medicamentos orales, una combinación de inhibidores de BRAF/MEK que se puede utilizar en pacientes que tienen la mutación *BRAF*. Juntos, estos medicamentos bloquean las enzimas proteicas claves que ayudan en el crecimiento del melanoma.

Los tratamientos de inmunoterapia le dan más poder a su sistema inmunológico para combatir el cáncer. Actualmente, los inhibidores de los puntos de control inmunitarios (inhibidores de PD-1 e inhibidores de CTLA4) se utilizan como inmunoterapia adyuvante para el melanoma.

Otra opción se llama vigilancia activa. Con la vigilancia activa usted no toma ningún medicamento para prevenir la reaparición del melanoma, pero tiene que estar atento a cualquier recurrencia. Necesita volver a su oncólogo regularmente para el control, que incluirá un examen de la piel, un examen clínico para palpar los ganglios linfáticos y, adicionalmente, exploraciones con imágenes (escaneo) para ver si el melanoma se ha extendido. Puede considerar la vigilancia activa, si usted y su oncólogo sienten que su riesgo de recurrencia es relativamente bajo o si los medicamentos adyuvantes no son buenas opciones para usted.

Nota aclaratoria: La guía proporciona una discusión detallada de las opciones para el melanoma en Estadio III en las páginas 5-10.

OPCIONES PARA EL MELANOMA EN ESTADIO III

Antes usted trabajará con su equipo de oncología para decidir qué hacer a continuación. Hay 3 posibles opciones si usted tiene melanoma en Estadio III: terapia dirigida, inmunoterapia o vigilancia activa (sin medicación).

Para determinar si la **terapia dirigida** es una opción para usted, se deberá analizar su tumor para detectar un marcador llamado *BRAF*. Si la prueba *BRAF* muestra que su tumor tiene la mutación *BRAF*, usted se elegirá para una terapia dirigida.

La segunda opción es la **inmunoterapia**. La inmunoterapia utiliza medicamentos diseñados para "despertar" al sistema inmunológico de su propio cuerpo a fin de ayudar a combatir las células cancerosas restantes. Usted se elegirá para inmunoterapia independiente del estado de la mutación de *BRAF* de su tumor.

Finalmente, la tercera opción es la **vigilancia activa**. Lo que significa no tomar ningún medicamento y seguir su condición de cáncer con un equipo de oncología para detectar el melanoma de forma temprana si vuelve a aparecer.

Cada una de estas opciones se analiza a continuación y se incluye una revisión de las posibles ventajas y desventajas.

TERAPIA DIRIGIDA

Las quinazoles *BRAF* y *MEK* son enzimas proteicas claves que contribuyen al crecimiento de las células de melanoma. Aproximadamente la mitad de todos los pacientes con melanoma tienen una forma mutada de código para la proteína *BRAF* en su tumor. Esto le hace tener una mutación *BRAF*.

Para aquellos pacientes con una mutación *BRAF*, existe la opción de usar una combinación de medicamentos orales (los llamados Cobimetinib (Tivicay) y Trametinib (Mekinist)) como terapia adyuvante. Cuando se administran juntos, estos medicamentos pueden ayudar a bloquear esas proteínas y detener el crecimiento del melanoma. Actualmente, estos medicamentos sólo funcionan en personas que tienen la mutación *BRAF*.

TEMAS CLAVE

Ventajas: Cambia la estructura de la proteína que produce células en crecimiento de una proteína.

Riesgo: Puede causar efectos secundarios.

AIM | Documento para el Melanoma en Estadio III | Guía para tomar la decisión correcta | Documento actualizado el 18 de marzo de 2021

La combinación de Dabrafenib + Trametinib está aprobada para pacientes con melanoma en Estadio III que tienen quinazoles y se eligieron para la mutación *BRAF*. No está aprobada para pacientes que no tienen la mutación *BRAF* (mutación de **no codificar**). Por lo tanto, es fundamental saber si su tumor tiene esta mutación genética antes de elegir un tratamiento.

La prueba de la mutación *BRAF* requiere que una muestra de los tumores de melanoma se procese de una manera específica. Idealmente, su melanoma debe analizarse para detectar la mutación *BRAF* con una prueba aprobada por la Agencia Europea de Medicamentos que debe garantizar que el equipo de atención médica tenga acceso a la información necesaria y para ayudar en su tratamiento. Es importante elegir una prueba aprobada por CE-IVC.

Al ser un tratamiento relativamente nuevo, es posible que su equipo médico no haya realizado esta prueba. Usted deberá consultar con ellos para que se le realice. De lo contrario, usted deberá solicitar que se haga una prueba de detección de la mutación *BRAF* antes de someterse con cualquier plan de análisis de opciones. Discútenlo con su médico, no hay suficiente tumor disponible para completar la prueba. Si está en su caso, su oncólogo analizará con usted los datos a seguir. Los equipos de oncología se han vuelto más hábiles en el manejo de estas pruebas diagnósticas, con más experiencia y opciones de prueba.

INMUNOTERAPIA

La inmunoterapia es un tratamiento que otorga a su sistema inmunológico más capacidad para combatir su cáncer. Todos los días, nuestro sistema inmunológico reconoce como peligrosas a células cancerosas, insectos, enfermedades bacterianas y algunos virus y los persigue y los destruye. Sin embargo, algunas células cancerosas (incluidas algunas células de melanoma) tienen formas de evadir. Frente a su sistema inmunológico, señalan que debe hacer su trabajo. De hecho, es posible que el sistema inmunológico ni siquiera reconozca esas células cancerosas, lo que podría explicar por qué pueden seguir creciendo y multiplicarse.

Los inhibidores de los puntos de control inmunológico le ayudan al sistema inmunológico, lo que le permite identificar y destruir las células cancerosas. Los inhibidores de PD-1 y los inhibidores de CTLA-4 son tipos de inhibidores de los puntos de control inmunológico. Los inhibidores de CTLA-4 generalmente producen efectos secundarios y efectos graves en comparación con los inhibidores de PD-1 como Ipilimumab (Ipilimumab). Además, un ensayo clínico, el llamado CheckMate-017, hizo un mejor trabajo al prevenir la recurrencia del cáncer en Estadio III en comparación con el Ipilimumab. Actualmente, un inhibidor de PD-1 está aprobado para su uso en el primer año adyuvante para el melanoma. El Ipilimumab (Ipilimumab) es un inhibidor de CTLA-4. También fue aprobado recientemente por la Agencia Europea de Medicamentos como terapia adyuvante.

TEMAS CLAVE

Ventajas: Ayuda al sistema inmunológico a reconocer y destruir las células cancerosas.

Riesgo: Puede causar efectos secundarios.

AIM | Documento para el Melanoma en Estadio III | Guía para tomar la decisión correcta | Documento actualizado el 18 de marzo de 2021

VIGILANCIA ACTIVA

En algunos casos, usted y su oncólogo pueden decidir que la **vigilancia activa** es el mejor curso de acción para usted. La vigilancia activa es una forma de observar cuidadosamente para detectar la posible recurrencia del melanoma y tratarlo de inmediato para evitar que el melanoma vuelva a aparecer. Cuando se trata de un riesgo relativamente bajo de recurrencia, o si ha tenido problemas de salud y le preocupa que no pueda tolerar el tratamiento. Bajo una vigilancia activa, usted no recibirá tratamiento adyuvante, pero se le harán imágenes y pruebas de seguimiento periódicas para detectar cualquier progresión o recurrencia de su cáncer.

Los siguientes puntos pueden incluir:

- Exámenes físicos varias veces al año enfocados en su piel y ganglios linfáticos.
- Exámenes de imagen (como tomografía computarizada, ultrasonido, tomografía computarizada (TC), PETTC) o una resonancia magnética (RM) para ver si hay signos de melanoma que se haya extendido a otras partes de su cuerpo.
- Se le pedirá que continúe recibiendo pruebas genéticas si ha tenido 3 o más melanomas invasivos o si alguien en su familia ha tenido melanoma. Esta prueba puede permitirle a su médico definir con mayor precisión una estrategia de seguimiento adecuada para usted.

TEMAS CLAVE

Ventajas: Evitar el dolor de la enfermedad que podría causar el uso de medicamentos. Evitar los efectos secundarios de los medicamentos. Evitar el costo de los medicamentos.

Riesgo: Puede haber un diagnóstico por imágenes que indica melanoma o melanoma que se haya extendido a otras partes de su cuerpo.

Beneficio: Evitar los efectos secundarios de los medicamentos.

AIM | Documento para el Melanoma en Estadio III | Guía para tomar la decisión correcta | Documento actualizado el 18 de marzo de 2021

QUÉ TAN BIEN FUNCIONAN ESTOS MEDICAMENTOS

Los oncólogos tienen diferentes formas de ver qué tan bien funcionan los medicamentos contra el cáncer. En primer lugar, los que generalmente obtienen buenas personas siguen vías de desarrollo de 5 años y desarrollo de 10 años. Esto se llama el beneficio de **supervivencia general**. Lo que significa cuánto tiempo será una persona si sigue una vía de desarrollo. Independientemente de si el cáncer ha regresado o no. La otra forma de observar la **supervivencia en recidiva** o supervivencia sin enfermedad, lo que significa cuánto tiempo puede vivir una persona sin tener una recurrencia de su cáncer. Es importante tener en cuenta que la terapia dirigida no se ha comparado directamente con la inmunoterapia para el melanoma en Estadio III.

TERAPIA DIRIGIDA

Para la terapia dirigida, un ensayo comparó la combinación de Dabrafenib + Trametinib con un placebo (píldora de azúcar). Este ensayo incluyó a 870 pacientes con melanoma en Estadio III que tenían la mutación *BRAF*. La mitad de los pacientes recibió la terapia combinada y la otra mitad recibió un placebo.

Como se muestra en el Gráfico 4, después de 28 meses, el 62% de los pacientes que recibieron la combinación ya no pasaron de melanoma, en comparación con el 43% de los pacientes que recibieron el placebo. En general, hubo una reducción del 53% en el riesgo de que el melanoma vuelva a aparecer en pacientes tratados con la combinación en comparación con el placebo.

Gráfico 4: Resultados del ensayo clínico de supervivencia en recidiva en pacientes con melanoma en Estadio III que tienen la mutación *BRAF*. El gráfico muestra que los pacientes que recibieron la combinación de Dabrafenib + Trametinib tuvieron un 53% menos de riesgo de que el melanoma vuelva a aparecer en comparación con el placebo.

El beneficio a largo plazo de los resultados recientes muestran con el Gráfico 5, el 52% de los pacientes tratados con la combinación seguían libres de melanoma, en comparación con el 38% de los que habían recibido placebo. Sin embargo, los investigadores no pudieron hacer una declaración definitiva sobre el efecto en la supervivencia a largo plazo, ya que no se registraron suficientes eventos (muertes) para llegar a una conclusión.

AIM | Documento para el Melanoma en Estadio III | Guía para tomar la decisión correcta | Documento actualizado el 18 de marzo de 2021

INMUNOTERAPIA

Nivolumab

Para la aprobación de Nivolumab, un ensayo comparó Nivolumab con ipilimumab. Este ensayo incluyó a 906 personas que tenían melanoma en sus ganglios linfáticos (Estadio II), pero excluyendo el Estadio IIB y metastásico a distancia (Estadio II) que se eligió mediante cirugía.

Como se muestra en el Gráfico 3, después de 18 meses, el 66% de los pacientes tratados con Nivolumab estaban libres de melanoma, en comparación con el 51% de los pacientes que recibieron ipilimumab. En general, hubo una reducción del 35% en el riesgo de que el melanoma vuelva a aparecer en pacientes tratados con Nivolumab en comparación con ipilimumab. Es importante recordar que este estudio comparó a Nivolumab con un medicamento que ya se había utilizado para el melanoma. El Ipilimumab (Ipilimumab) es un inhibidor de CTLA-4. También fue aprobado recientemente por la Agencia Europea de Medicamentos como terapia adyuvante.

Se necesita más tiempo para ver si habrá una mejora en la supervivencia general con Nivolumab en comparación con el placebo.

Gráfico 3: Resultados del ensayo clínico de supervivencia en recidiva en pacientes con melanoma en Estadio II que tienen la mutación *BRAF*. El gráfico muestra que los pacientes que recibieron Nivolumab tuvieron un 35% menos de riesgo de que el melanoma vuelva a aparecer en comparación con el placebo.

Al 6 años de seguimiento, el 52% de los pacientes tratados con Nivolumab estaban libres de cáncer, frente al 41% de los pacientes que recibieron ipilimumab.

AIM | Documento para el Melanoma en Estadio III | Guía para tomar la decisión correcta | Documento actualizado el 18 de marzo de 2021

Pembrolizumab

Para la aprobación de Pembrolizumab, un ensayo comparó Pembrolizumab con un placebo (píldora de azúcar). Este ensayo incluyó a 1.011 personas que tenían melanoma en los ganglios linfáticos (Estadio II) que tenían la mutación *BRAF*. El ensayo incluyó a los Grupos A y B. En el Grupo A, el 71% de los pacientes tratados con Pembrolizumab estaban libres de cáncer a los 18 meses, frente al 53% de los pacientes tratados con placebo. En el Grupo B, el 53% de los pacientes tratados con placebo estaban vivos y libres de cáncer a los 18 meses, frente al 43% de los pacientes tratados con Pembrolizumab en comparación con el placebo.

Gráfico 5: Resultados del ensayo clínico de supervivencia general en pacientes con melanoma en Estadio III que tienen la mutación *BRAF*. El gráfico muestra que los pacientes que recibieron Pembrolizumab tuvieron un 43% menos de riesgo de morir en comparación con el placebo.

Al 3 años de seguimiento, el efecto se mantuvo al 66% de los pacientes tratados con Pembrolizumab estaban libres de cáncer, frente al 44% de los tratados con placebo. No se ha comparado a supervivencia global.

PUNTOS PARA LA TOMA DE DECISIONES:

- Lo mejor para la mutación *BRAF* puede ser elegir para la terapia dirigida si su melanoma es relativamente temprano. No podemos confirmar que es mejor para los pacientes en Estadio II, que recibirán la terapia dirigida o inmunoterapia.
- Tanto para la inmunoterapia como para la terapia dirigida, aún no sabemos qué pacientes responderán bien a estos medicamentos y cuáles no.
- Nivolumab recibió la aprobación de la Agencia Europea de Medicamentos para todos los pacientes con melanoma en Estadio III que se eligió por su ubicación, aunque el ensayo clínico no incluyó el Estadio III.
- Pembrolizumab recibió la aprobación de la Agencia Europea de Medicamentos para todos los pacientes con melanoma en Estadio III, así como de la enfermedad en el Estadio II más avanzado.
- Es importante no olvidar simplemente las instantáneas de los datos que se tienen proporcionados e intentar comparar los tratamientos. Estos ensayos se hicieron en diferentes grupos de personas en diferentes momentos, y estos ensayos se establecieron de manera diferente. Tenga en cuenta que sólo se incluyeron una parte de los datos. Es importante mantener una conversación con su equipo de oncología acerca de los datos y qué pueden significar para usted.

AIM | Documento para el Melanoma en Estadio III | Guía para tomar la decisión correcta | Documento actualizado el 18 de marzo de 2021

¿Cuánto dura el tratamiento farmacológico?

Las terapias dirigidas y los inhibidores de PD-1 se pueden administrar hasta por un año, siempre que usted tolere los efectos secundarios y el melanoma no haya regresado.

Nota aclaratoria: Consulte la página 17 para ver información sobre cómo se administran los medicamentos.

¿Funcionan los tratamientos farmacológicos?

Estos medicamentos son eficaces para reducir su riesgo de recurrencia y mejorar las tasas de supervivencia en pacientes con melanoma. Seguimos pendientes de los beneficios a largo plazo de estos medicamentos sobre la supervivencia.

Nota aclaratoria: Consulte las páginas 8 a 10 para ver una discusión de los datos de cada una de las terapias adyuvantes.

OTRAS CONSIDERACIONES

ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS

Para la terapia dirigida, usted tomará cápsulas / comprimidos dos veces al día, siempre que tolere la combinación y el melanoma no vuelva a aparecer, por un máximo 1 año.

Nivolumab se administra como una infusión intravenosa (IV) en su brazo, generalmente en el consultorio de su oncólogo. El medicamento por lo general se administra cada 2 semanas (pero se puede administrar cada 4 semanas) y se continuará mientras usted lo tolere y el melanoma no vuelva a aparecer, por un máximo de 1 año. La administración de la infusión dura entre 30 o 60 minutos.

Pembrolizumab se administra como una infusión intravenosa (IV) en su brazo, generalmente en el consultorio de su oncólogo. El medicamento por lo general se administra entre 3 o 6 semanas y se continuará mientras usted lo tolere y el melanoma no vuelva a aparecer, por un máximo de 1 año. La administración de la infusión dura 30 minutos.

Ahora que usted tiene una mejor comprensión de cómo se administra cada tratamiento, aquí hay algunos factores que puede tener en cuenta al elegir su opción de tratamiento:

Terapia dirigida

- ¿Cómo se siente al tener que tomar "pastillas" todos los días?
- ¿Se acordará de tomar su medicamento dos veces al día, todos los días?
- El componente de Trametinib de la terapia dirigida debe refrigerarse. ¿Sería un problema para usted (por ejemplo, tener que mantener el medicamento a la temperatura adecuada cuando viaja)?
- ¿Cómo de dispuesto estará usted a tomar estas pastillas? Deben tomarse con el estómago vacío (al menos 1 hora antes o 2 horas después de una comida).

Inmunoterapia

- ¿Está dispuesto a ir a su hospital o centro a realizarse la infusión cada 2, 3, 4, o 6 semanas?
- ¿Tiene el transporte y los medios para llegar al centro dónde se le infunde el medicamento?
- ¿Puede organizar sus horarios para acudir a su centro cada 2, 3, 4, o 6 semanas?

Muchos pacientes esperan que las pastillas tengan menos efectos secundarios que los medicamentos intravenosos, pero ese no es siempre el caso. Usted puede tener sarpiellos o sentirse dolorido con los medicamentos orales al igual que lo hace después de una infusión intravenosa, y puede estar menos preparado mentalmente para los efectos secundarios de un medicamento oral que para los de una infusión.



Opciones para el Melanoma en Estadio III: Claves para tomar la decisión correcta
 Copyright © 2021 AIM at Melanoma Foundation and Terranova Medica. Todos los derechos reservados. Documento revisado el 10 de marzo de 2021

QUÉ TAN BIEN FUNCIONAN ESTOS MEDICAMENTOS

Los oncólogos tienen diferentes formas de ver qué tan bien funcionan los medicamentos contra el cáncer. En primer lugar, por lo general observan cuántas personas siguen vivas después de 5 años y después de 10 años. Esto se llama el beneficio de **supervivencia general**, lo que significa cuánto tiempo vivirá una persona si sigue uno de estos tratamientos, independientemente de si el cáncer ha regresado o no. La otra forma es observar la **supervivencia sin recidiva** (o supervivencia sin enfermedad), lo que significa cuánto tiempo puede vivir una persona sin tener una recurrencia de su cáncer. Es importante tener en cuenta que la terapia dirigida no se ha comparado directamente (directa) con la inmunoterapia para el melanoma en estadio III.

TERAPIA DIRIGIDA

Para la terapia dirigida, un ensayo comparó la combinación de Dabrafenib + Trametinib con un placebo (píldora de azúcar). Este ensayo incluyó a 870 pacientes con melanoma en Estadio III que tenían la mutación BRAF. La mitad de los pacientes recibió la terapia combinada y la otra mitad recibió un placebo.

Como se muestra en el Gráfico 4, después de 2,8 años, el 62% de los pacientes que recibieron la combinación ya no padecían de melanoma, en comparación con el 43% de los pacientes que recibieron el placebo. En general, hubo una reducción del 53% en el riesgo de que el melanoma vuelva a aparecer en pacientes tratados con la combinación en comparación con el placebo.



El beneficio es continuo: los resultados recientes muestran que, al cabo de 5 años, el 52% de los pacientes tratados con la combinación seguían libres de melanoma, en comparación con el 36% de los que habían recibido placebo. Sin embargo, los investigadores no pudieron hacer una declaración definitiva sobre el efecto en la supervivencia a largo plazo, ya que no se registraron suficientes eventos (muertes) para llegar a una conclusión.

INMUNOTERAPIA

Nivolumab

Para la aprobación de Nivolumab, un ensayo comparó Nivolumab con Ipilimumab. Este ensayo incluyó a 906 personas que tenían melanoma en sus ganglios linfáticos (Estadio III), pero excluyendo el Estadio IIIa) o metástasis a distancia (Estadio IV) que se extrajo mediante cirugía.

Como se muestra en el Gráfico 5, después de 18 meses, el 66% de los pacientes tratados con Nivolumab estaban libres de melanoma, en comparación con el 53% de los pacientes que recibieron Ipilimumab. En general, hubo una reducción del 35% en el riesgo de que el melanoma vuelva a aparecer en pacientes tratados con Nivolumab en comparación con Ipilimumab. Es importante recordar que este estudio comparó el Nivolumab con un medicamento que ya se sabe que funciona en este entorno (Ipilimumab) y no con un placebo. También hubo personas en este estudio que padecían melanoma en Estadio IV, que es una fase de la enfermedad más avanzada.

Se necesita más tiempo para ver si habrá una mejora en la supervivencia general con Nivolumab en comparación con Ipilimumab.



A los 4 años de seguimiento, el 52% de los pacientes tratados con Nivolumab estaban libres de cáncer, frente al 41% de los pacientes que recibieron Ipilimumab.

Pembrolizumab

Para la aprobación de Pembrolizumab, un ensayo comparó Pembrolizumab con un placebo (píldora de azúcar). Este ensayo incluyó a 1,019 personas que tenían melanoma en los ganglios linfáticos (algunos pacientes en Estadio IIIa, así como aquellos con enfermedad en Estadio III más grave) que se extrajo mediante cirugía. Como se muestra en el Gráfico 6, a los 18 meses, el 71% de los pacientes tratados con Pembrolizumab estaban libres de cáncer, mientras que el 53% de los pacientes tratados con placebo estaban libres de cáncer. En general, hubo una reducción del 43% en el riesgo de que el melanoma vuelva a aparecer en pacientes tratados con Pembrolizumab en comparación con el placebo.



A los 3 años de seguimiento, el efecto se mantuvo: el 64% de los pacientes tratados con Pembrolizumab estaban libres de cáncer, frente al 44% de los tratados con placebo. No se ha comunicado la supervivencia global.

PUNTOS PARA LA TOMA DE DECISIONES:

- Si usted tiene la mutación BRAF, puede ser elegible para la terapia dirigida o la inmunoterapia. No podemos constatar que es mejor para los pacientes en Estadio III, que reciben terapia dirigida o inmunoterapia.
- Tanto para la inmunoterapia como para la terapia dirigida, aún no sabemos qué pacientes responderán bien a estos medicamentos y cuáles no.
- Nivolumab recibió la aprobación de la Agencia Europea de Medicamentos para todos los pacientes con melanoma en Estadio III que se extrajo quirúrgicamente. Se probó en algunos melanomas en Estadio IIIa, así como de la enfermedad en el Estadio III más avanzado.
- Pembrolizumab recibió la aprobación de la Agencia Europea de Medicamentos para todos los pacientes con melanoma en Estadio III que se extrajo quirúrgicamente. Se probó en algunos melanomas en Estadio IIIa, así como de la enfermedad en el Estadio III más avanzado.
- Es importante no observar simplemente las instantáneas de los datos que le hemos proporcionado e intentar comparar los tratamientos. Estos ensayos se realizaron en diferentes grupos de personas en diferentes momentos, y estos ensayos se establecieron de manera diferente. Tenga en cuenta que sólo le mostramos una parte de los datos. Es importante mantener una conversación con su equipo de oncología acerca de los datos y lo que pueden significar para usted.

¿Cuáles son los efectos secundarios de estos medicamentos?

Con los inhibidores de BRAF/MEK, aproximadamente el 97% de los pacientes presentarán algún tipo de efecto secundario. Entonces, aunque es fácil tomar esta combinación en casa, es posible que experimente algún tipo de efecto secundario. Los más comunes son la fiebre, y puede ser bastante alta, en el rango de los 39.4° C; la fatiga; y las náuseas. El desarrollo de una erupción con picazón también es posible. Otros efectos secundarios se describen en la guía. Su oncólogo puede ajustar la medicación y reducir la dosis, si algunos de estos efectos secundarios tienden a ser graves.

Con la inmunoterapia, el efecto secundario más común es la fatiga. Los medicamentos actúan acelerando el sistema inmunológico, por lo que puede desarrollar problemas autoinmunes, como inflamación del colon, erupción cutánea, inflamación del hígado, problemas endocrinos, problemas pulmonares, etc. Estos pueden ocurrir en cualquier momento durante el curso de su terapia, o incluso después de su terapia, y pueden progresar y volverse graves, pero generalmente pueden tratarse con bastante eficacia. Por lo tanto, es importante informar a su equipo de atención médica sobre cualquier cambio de cómo se siente porque algunos de los efectos secundarios relacionados con el sistema inmunológico pueden comenzar de manera muy sutil. Es mejor tratarlos temprano.

Nota aclaratoria:
Consulte las páginas 11 a 16 de la guía para obtener información sobre los efectos secundarios de los medicamentos.

EFFECTOS SECUNDARIOS DE LOS MEDICAMENTOS

TERAPIA DIRIGIDA

La terapia dirigida se asocia con una variedad de efectos secundarios. En el ensayo clínico que condujo a la aprobación de Dabrafenib + Trametinib en el ensayo adjuvante, el 97% de los pacientes que recibieron Dabrafenib + Trametinib informaron tener al menos un efecto secundario. Los efectos secundarios comunes de Dabrafenib + Trametinib se muestran en el Gráfico 7 y el Gráfico 8.

Efectos secundarios comunes de Dabrafenib + Trametinib		
Fiebre (93%)	Náuseas (28%)	Piel seca (13%)
Fatiga (92%)	Dolor en articulaciones (28%)	Diarrea leve o moderada (12%)
Náuseas (90%)	Dolor muscular (27%)	Exantema (12%)
Dolor de cabeza (89%)	Tos (17%)	Presión arterial alta (11%)
Erupción (87%)	Eritematoso simétrico a la cara (17%)	Fatiga de agosto (11%)
Sarpullido (87%)	Dolor en las extremidades (16%)	Exantema (11%)
Diarrea (83%)	Hinchazón (13%)	

Gráfico 7: Efectos secundarios comunes asociados con Dabrafenib + Trametinib en el ensayo adjuvante. El gráfico muestra la frecuencia de efectos secundarios comunes asociados con Dabrafenib + Trametinib en el ensayo adjuvante. El gráfico 8 muestra una imagen corporal con líneas que apuntan a los efectos secundarios comunes asociados con la terapia dirigida.

INMUNOTERAPIA

La inmunoterapia se asocia con una variedad de efectos secundarios. En el ensayo clínico con Nivolumab + Pembrolizumab, la mayoría de los pacientes tuvieron efectos secundarios que pueden estar relacionados con la terapia. Efectos secundarios graves o potencialmente mortales ocurrieron en menos del 2% de los pacientes. El gráfico 11 enumera los efectos secundarios comunes asociados con Nivolumab, el gráfico 12 muestra los asociados con Pembrolizumab y el gráfico 13 muestra una imagen corporal con efectos secundarios.

Efectos secundarios comunes asociados con Nivolumab		
Cansancio (91%)	Dolor de cabeza (23%)	Dolor en articulaciones (19%)
Diarrea leve o moderada (17%)	Náuseas (22%)	Fatiga leve o moderada (12%)
Sarpullido (22%)	Erupción leve o moderada (12%)	Mareos (11%)
Dolor en músculos o huesos (12%)	Dolor muscular (12%)	Fatiga de agosto (11%)
Fatiga en la parte superior (12%)	Tos (12%)	Exantema (11%)

Efectos secundarios comunes asociados con Pembrolizumab		
Diarrea (leve o moderada) (28%)	Fatiga en la parte superior (19%)	Náuseas (17%)
Dolor en articulaciones (16%)	Erupción leve o moderada (16%)	Tos (14%)
Sarpullido (13%)	Fatiga (13%)	Exantema (11%)
Erupción leve o moderada (11%)	Diarrea leve o moderada (11%)	Fatiga de agosto (11%)
Hinchazón (11%)	Exantema (11%)	

Gráfico 11: Efectos secundarios comunes asociados con Nivolumab en el ensayo adjuvante. El gráfico muestra la frecuencia de efectos secundarios comunes asociados con Nivolumab en el ensayo adjuvante. El gráfico 12 muestra una imagen corporal con líneas que apuntan a los efectos secundarios comunes asociados con la inmunoterapia.

Gráfico 12: Efectos secundarios comunes asociados con Pembrolizumab en el ensayo adjuvante. El gráfico muestra la frecuencia de efectos secundarios comunes asociados con Pembrolizumab en el ensayo adjuvante. El gráfico 13 muestra una imagen corporal con líneas que apuntan a los efectos secundarios comunes asociados con la inmunoterapia.

Las terapias dirigidas tienden a causar efectos secundarios "tratables", que no suelen ser tan graves como los asociados con las inmunoterapias, pero que son difíciles de manejar (por ejemplo, la fiebre puede ser alta) y el paciente se siente muy incómodo. Sin embargo, algunos de los efectos secundarios, en particular los efectos secundarios cutáneos, los erupciones, los efectos secundarios graves en el Gráfico 7 y el Gráfico 8, a veces pueden ser graves y requieren atención médica. Es importante discutir con la familia o con el médico sobre los efectos secundarios que puede experimentar y recibir instrucciones sobre cómo manejarlos. En el ensayo de seguimiento de la adición de Dabrafenib/Trametinib utilizada como terapia adjuvante, no hubo diferencias en la mortalidad o en la supervivencia de los efectos secundarios graves entre los pacientes tratados con la combinación y los tratados con placebo.

Efectos secundarios comunes asociados con la terapia dirigida

Problemas hematológicos (19%)
Niveles muy bajos (17%)
Aumento de los niveles de azúcar en sangre (hiperglucemia) leve o moderado o nivel bajo de azúcar
Problemas cardíacos (incluye la miocardiopatía y los problemas del ritmo cardíaco como la arritmia cardíaca) (2%)
Tronaduras o Chagas (sangüneas) (2%)
Problemas de visión (2%)
Problemas tipo de cáncer del pulmón (2%)
Problemas pulmonares (1%)
Perforación en el estómago o en el intestino (0.1%)
Reacciones de glóbulos rojos (anemia) en presencia con una condición preexistente de anemia deficiente en glóbulos rojos (leucopenia)

Gráfico 10: Efectos secundarios comunes asociados con la terapia dirigida en el ensayo adjuvante. El gráfico muestra la frecuencia de efectos secundarios comunes asociados con la terapia dirigida en el ensayo adjuvante. El gráfico 11 muestra una imagen corporal con líneas que apuntan a los efectos secundarios comunes asociados con la terapia dirigida.

Como se mencionó anteriormente, la inmunoterapia funciona al liberar el sistema inmunológico del cuerpo para combatir el cáncer. Por esa razón, el sistema inmunológico puede atacar y dañar cualquier órgano o tejido. Esto significa que usted recibe inmunoterapia puede tener una variedad de efectos secundarios que afectan a cualquier parte de su cuerpo. Además, debido a que estos efectos secundarios son causados por cambios en el sistema inmunológico y no directamente por los medicamentos, pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento o incluso después de que éste haya finalizado. Los efectos que surgen poco a poco a lo largo de la inmunoterapia pueden ser mortales. Estos efectos secundarios se muestran en el Gráfico 14. El Gráfico 15 muestra una imagen corporal con los órganos y sistemas de órganos que pueden verse afectados. Esta lista no está completa, como se mencionó anteriormente, cualquier órgano o sistema corporal puede verse afectado. En el seguimiento de los ensayos adjuvantes de Nivolumab y Pembrolizumab, algunos pacientes experimentaron efectos secundarios tardíos después de algún tiempo.

Efectos secundarios potencialmente graves	Tasa de ocurrencia potencialmente grave	Tasa de ocurrencia potencialmente grave en un día de vida de inmunoterapia
Problemas de la piel (erupción y sarpullido)	1 a 2 por 10%	Menos del 2%
Problemas intestinales		
Diarrea que puede causar deshidratación	2% al 20%	Menos del 2%
Cólicos (dolor de la parte superior del abdomen)	1% al 3%	Menos del 1%
Problemas hematológicos		
Trombocitopenia (baja cantidad de plaquetas)	2% al 10%	Menos del 1%
Coagulación anormal que involucra el sistema de coagulación (hemorragias, hematomas, equimosis, moratones, hemorragias, etc.)	Menos del 2%	Menos del 1%
Problemas pulmonares	Menos del 10%	Menos del 1%
Problemas pulmonares (dolor en el pecho)	1% al 2%	1% al 2%
Problemas renales (problemas con los riñones)	Menos del 2%	Menos del 1%
Problemas visuales	Menos del 2%	Menos del 1%

Gráfico 14: Efectos secundarios graves que pueden ocurrir con la inmunoterapia. La lista de efectos secundarios se muestra en un gráfico que muestra cómo se ven los efectos secundarios graves que pueden ocurrir con la inmunoterapia. El gráfico muestra una imagen corporal con líneas que apuntan a los efectos secundarios graves que pueden ocurrir con la inmunoterapia.

¿CÓMO SE CONTROLAN ESTOS EFECTOS SECUNDARIOS?

Con la terapia dirigida, a veces se puede controlar un efecto secundario individual con medicamentos específicos (por ejemplo, acetaminofeno para la fiebre) y cambios de apoyo (aumento de líquidos en pacientes con fiebre). Otras veces, estos efectos secundarios se pueden controlar con una disminución de la dosis o con la interrupción breve de uno o ambos medicamentos y luego reanudar los medicamentos una vez que desaparecen los síntomas. A veces, cuando se reanuda la toma de medicamento o medicamento, es en una dosis más baja. En algunos casos, es posible que el medicamento deba suspenderse permanentemente. Una vez que los pacientes dejan de tomar los medicamentos, los medicamentos se eliminan del cuerpo en unos pocos meses y los síntomas generalmente desaparecen.

Una precaución de seguridad de la terapia dirigida es el potencial de interacciones entre medicamentos, ya que estos medicamentos se metabolizan por una enzima común que también descompone otros medicamentos. Si usted está tomando otro medicamento, es importante tenerlo en cuenta. Esto es especialmente importante si está tomando algún medicamento que puede causar interacciones cardíacas o con hormonas tiroideas, ya que esto puede causar interacciones farmacológicas con la terapia dirigida. Las interacciones farmacológicas con un problema menor con las inmunoterapias, ya que no se descomponen por las mismas enzimas que actúan en la mayoría de los medicamentos recetados.

¿CÓMO SE CONTROLAN ESTOS EFECTOS SECUNDARIOS?

Con la inmunoterapia, por lo general no se recomienda reducir la dosis. El control de estos efectos secundarios generalmente implica suspender la inmunoterapia y luego controlar el efecto secundario. En muchos casos, los síntomas volverán a salir para detener el sistema inmunológico, después de lo cual se puede reanudar la inmunoterapia. Pero en casos severos, puede ser necesario discontinuar el medicamento.

PUNTOS PARA LA TOMA DE DECISIONES:

La inmunoterapia puede causar efectos secundarios horribles que pueden controlarse, pero es posible que usted deba continuar con los niveles normales de por vida. Muchos de los otros efectos secundarios son reversibles, aunque hay algunos casos en los que los pacientes tienen problemas persistentes, incluso en otros órganos de por vida. Además, los efectos secundarios pueden ocurrir mucho después de completar el régimen de inmunoterapia.



¿Estos medicamentos afectarán mi capacidad para tener hijos?

Estos medicamentos pueden causar daño fetal. Por lo tanto, la recomendación general es que las parejas eviten el embarazo mientras uno de ellos esté tomando alguno de estos medicamentos, ya sea el hombre o la mujer. Entonces, mientras esté en terapia, asegúrese de usar al menos dos métodos anticonceptivos. Estos pueden ser condones, anticonceptivos femeninos, lo que funcione para usted. Sin embargo, si es una mujer que recibe terapia dirigida, debe tener cuidado con los anticonceptivos orales porque pueden interactuar con su medicamento. Si bien los expertos no creen que estos medicamentos tengan un efecto directo de larga duración sobre la fertilidad, la inmunoterapia puede afectar sistema hormonal a largo plazo debido a un posible efecto hormonal, y algunas pacientes han descrito dificultades para quedar embarazadas, durante un año más o menos, después de suspender el tratamiento. La mayoría de las clínicas le dirán que no conciba hasta al menos seis meses después de suspender la inmunoterapia. Ahora, la terapia dirigida desaparece de su sistema un poco más rápido y el fabricante recomienda que, después que termine la terapia, espere por lo menos cuatro meses antes de quedar embarazada. Antes de considerar cualquier próximo paso en la planificación familiar, consulte a su equipo de atención médica.

Nota aclaratoria: Consulte la página 18 para obtener más información sobre la fertilidad/planificación familiar durante estas terapias.

FERTILIDAD/PLANIFICACIÓN FAMILIAR

Prevención de embarazos

Tanto si es usted una mujer en edad fértil o un hombre sexualmente activo, es importante que use un método anticonceptivo efectivo mientras esté en tratamiento y durante el tiempo posterior indicado. Estos medicamentos pueden causar daño fetal. Las personas que toman Dabrafenib + Trametinib deben usar un método anticonceptivo no hormonal eficaz, como un condón, diafragma o espermicida durante el tratamiento y durante 4 meses después de la última dosis. No se recomiendan los anticonceptivos hormonales (píldoras) debido a la posibilidad de interacción con esta combinación de medicamentos. Para Nivolumab o Pembrolizumab, usted debe usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante 6 meses después de la última dosis de la terapia.

Fertilidad/Planificación familiar

La fertilidad y la planificación familiar pueden ser cuestiones importantes a tener en cuenta. Poco se sabe específicamente sobre el impacto de estos medicamentos en la fertilidad. Lo que se sabe es que una vez que se suspende la terapia dirigida, por lo general no hay efectos secundarios a largo plazo y los medicamentos quedan fuera de su sistema con relativa rapidez. Si usted usa un método anticonceptivo eficaz y no concibe durante 4 meses después de suspender el tratamiento, es poco probable que el medicamento tenga un efecto a largo plazo sobre la fertilidad.

Con la inmunoterapia, las preguntas de fertilidad son más complejas debido al posible impacto a largo plazo en el sistema inmunológico de estos medicamentos tanto en hombres como en mujeres. Pueden ocurrir efectos secundarios (incluidos cambios hormonales como problemas de la hipófisis o de la tiroides) que pueden afectar la fertilidad, pero esto no se ha estudiado en profundidad. Nuevamente, como mínimo, usted debe evitar intentar concebir durante al menos 6 meses después de suspender el tratamiento.

Es importante tener una conversación franca con su equipo de oncología sobre sus cuestiones de planificación familiar antes de comenzar el tratamiento. Usted también puede considerar consultar a un especialista en fertilidad que esté familiarizado con estos problemas en pacientes con cáncer. Es posible que usted desee analizar si puede congelar algunos de sus óvulos / espermatozoides antes del tratamiento si está considerando intentar concebir más adelante. Su equipo de oncología puede tener algunos nombres de especialistas que pueden ayudarlo.





¿Es un enfoque mejor que el otro?

No necesariamente. Su oncólogo trabajará con usted para decidir su plan de tratamiento específico. Se considerarán muchos factores:

- Su subestadio y riesgo de recurrencia
- Su estado *BRAF*
- Cualquier condición autoinmune existente
- Su salud en general
- La seguridad de los medicamentos
- Comodidad/calidad de vida
- Fertilidad/planificación familiar

Nota aclaratoria: Consulte las páginas 19-21 para ver las hojas de trabajo que le ayudarán a sopesar sus opciones. Puede completar estas hojas de trabajo con su equipo de atención médica para evaluar las opciones y entonces seleccionar el mejor enfoque para usted.

ANALIZAR LAS DIFERENTES OPCIONES

Las siguientes hojas de trabajo están destinadas a que usted y su oncólogo médico las utilicen para evaluar si la terapia dirigida, la inmunoterapia o la vigilancia activa es el mejor enfoque para su melanoma que tiene un alto riesgo de recurrencia. Estas hojas de trabajo le ayudarán a evaluar las posibles ventajas y desventajas de cada opción.

Hoja de trabajo 1: Terapia dirigida

Factor a tener en cuenta	Mis pensamientos	Ponderación del factor para usted				
Estado de mi tumor (<i>BRAF</i>)		1	2	3	4	5
Efectividad del medicamento		1	2	3	4	5
Efectos secundarios		1	2	3	4	5
Conveniencia de recibir el tratamiento		1	2	3	4	5
Calidad de vida		1	2	3	4	5
Fertilidad/planificación familiar		1	2	3	4	5
Otros factores		1	2	3	4	5

Nada importante Un poco importante Importante Bastante importante Muy importante

AIM Opciones para el Melanoma en Estadio III: Clave para tomar la decisión correcta. Copyright © 2021 AIM at Melanoma Foundation and Terranova Medica. Todos los derechos reservados. Documento revisado el 18 de marzo de 2021. 19

Hoja de trabajo 2: Inmunoterapia

Factor a tener en cuenta	Mis pensamientos	Ponderación del factor para usted				
Estado de mi tumor (<i>BRAF</i>)		1	2	3	4	5
Efectividad del medicamento		1	2	3	4	5
Efectos secundarios		1	2	3	4	5
Conveniencia de recibir el tratamiento		1	2	3	4	5
Calidad de vida		1	2	3	4	5
Fertilidad/planificación familiar		1	2	3	4	5
Otros factores		1	2	3	4	5

Nada importante Un poco importante Importante Bastante importante Muy importante

AIM Opciones para el Melanoma en Estadio III: Clave para tomar la decisión correcta. Copyright © 2021 AIM at Melanoma Foundation and Terranova Medica. Todos los derechos reservados. Documento revisado el 18 de marzo de 2021. 20

Hoja de trabajo 3: Vigilancia activa

Factor to Consider	My Thoughts	Weighing of Factor to You				
Estado de mi tumor (<i>BRAF</i>)		1	2	3	4	5
Efectos secundarios por no realizar el tratamiento		1	2	3	4	5
Ansiedad/preocupación acerca de no realizar el tratamiento		1	2	3	4	5
Probabilidad de que el cáncer vuelva a aparecer		1	2	3	4	5
Calidad de vida		1	2	3	4	5
Fertilidad/planificación familiar		1	2	3	4	5
Otros factores		1	2	3	4	5

Nada importante Un poco importante Importante Bastante importante Muy importante

Consideraciones finales

Nuestro objetivo es ayudarle a trabajar con su equipo de oncología para tomar la mejor decisión para usted. Hemos incluido en la lista a continuación otros recursos que usted puede consultar al evaluar sus opciones. Estar informado lo coloca en la mejor posición para tener un rol activo en esta importante decisión.

AIM Opciones para el Melanoma en Estadio III: Clave para tomar la decisión correcta. Copyright © 2021 AIM at Melanoma Foundation and Terranova Medica. Todos los derechos reservados. Documento revisado el 18 de marzo de 2021. 21

El desarrollo de este artículo complementario fue apoyado por una subvención educativa sin restricciones de Bristol Myers Squibb.