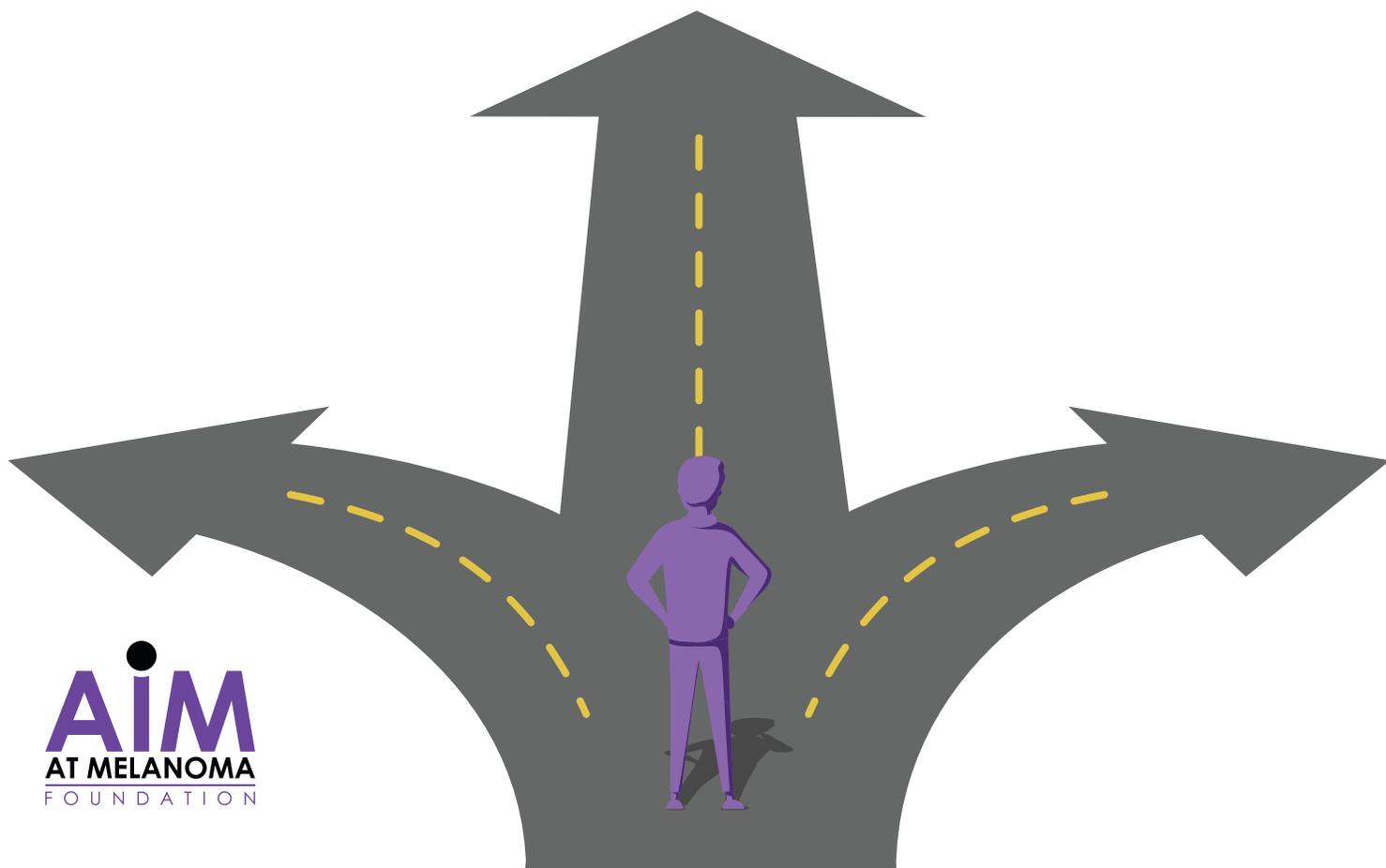


# Opciones para el Melanoma en Estadio III

Claves para tomar la decisión correcta



# INTRODUCCIÓN

Si está leyendo esto es porque usted o un ser querido ha sido diagnosticado de melanoma en Estadio III. Enfrentar un diagnóstico de melanoma puede ser una experiencia abrumadora. Es posible que usted, o su ser querido, haya tenido una cirugía para extirpar el tumor. Aún así, el melanoma tiene un alto riesgo de volver a aparecer o propagarse.

La buena noticia es que en la actualidad hay varias opciones disponibles para usted, incluidos los tratamientos que pueden ayudar a reducir el riesgo de que su melanoma vuelva a aparecer. Además de la vigilancia activa, hay medicamentos que se han probado en pacientes con melanoma más avanzado que el suyo, por lo que hemos aprendido mucho sobre ellos. Además, se han probado en pacientes con melanoma en Estadio III extirpado quirúrgicamente— su estadio, y dichos estudios revelaron que los nuevos tratamientos ayudan a reducir el riesgo de que el melanoma vuelva a aparecer en esos pacientes. **Este tipo de tratamiento se llama terapia adyuvante, porque se administra después del tratamiento primario, en su caso la cirugía, y es una terapia medicamentosa.**

Esta guía está organizada para brindarle información sobre su enfermedad, las opciones disponibles y cómo ayudarle a analizar las opciones con su equipo de oncología para tomar la decisión adecuada para usted. Explore los siguientes temas:

● <b>COMPRENDER SU RIESGO</b> .....	2
● <b>¿POR QUÉ LOS PACIENTES EN ESTADIO III TIENEN UN ALTO RIESGO DE RECURRENCIA Y POR QUÉ DEBERÍAN CONSIDERAR UN TRATAMIENTO?</b> .....	4
● <b>OPCIONES PARA EL MELANOMA EN ESTADIO III</b> .....	5
○ Terapia dirigida .....	5
○ Inmunoterapia .....	6
○ Vigilancia activa.....	7
● <b>QUÉ TAN BIEN FUNCIONAN ESTOS MEDICAMENTOS</b> .....	8
● <b>EFFECTOS SECUNDARIOS DE LOS MEDICAMENTOS</b> .....	11
● <b>OTRAS CONSIDERACIONES</b> .....	17
○ Administración de medicamentos .....	17
○ Fertilidad/Planificación familiar .....	18
● <b>ANALIZAR LAS DIFERENTES OPCIONES</b> .....	20
● <b>MÁS INFORMACIÓN</b> .....	22
● <b>LECTURA ADICIONAL SOBRE ESTADIFICACIÓN</b> .....	24
● <b>RECONOCIMIENTOS</b> .....	31

# 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.

## TÉRMINOS 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.

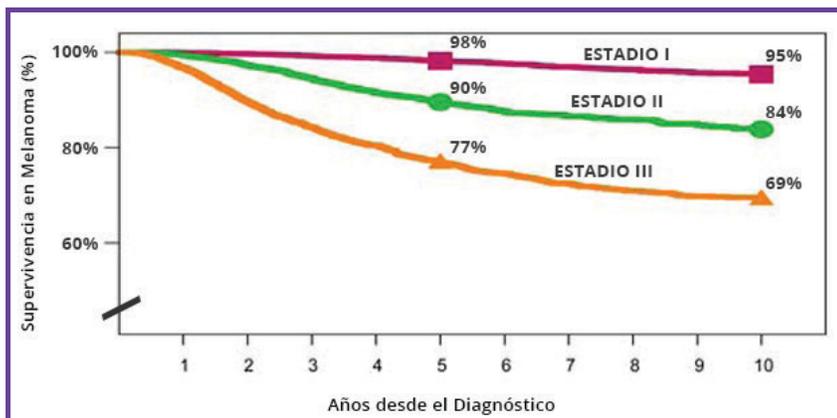


Gráfico 1

Gráfico 1. Diferencias en las tasas de supervivencia específicas de melanoma entre los Estadios I, II y III 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.

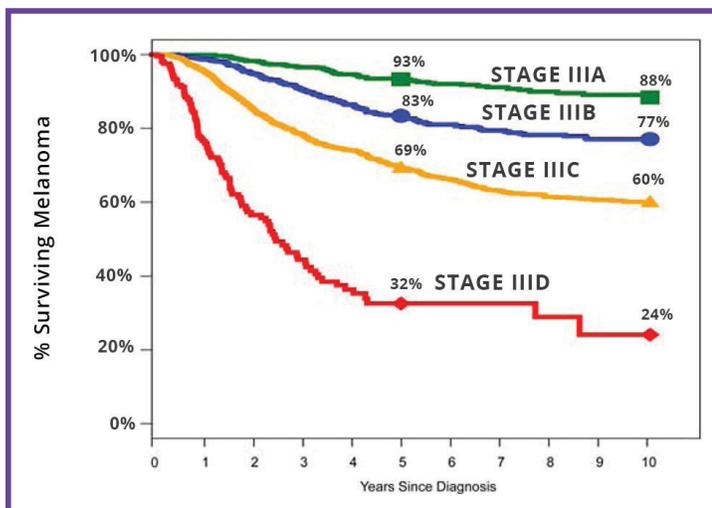


Gráfico 2

Gráfico 2. Diferencias dentro del Estadio III, su estadio. 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
<b>Estadio IIIA</b>	93%	88%
<b>Estadio IIIB</b>	83%	77%
<b>Estadio IIIC</b>	69%	60%
<b>Estadio IIID</b>	32%	24%

Gráfico 3

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 extirpamos 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 destruirlas. De esta manera, se puede evitar que el cáncer se propague o vuelva a aparecer.

Hay una larga historia de personas que usan 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.

## TÉRMINOS CLAVE:

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

# 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 quinasas *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 una proteína.

La combinación de Dabrafenib + Trametinib está aprobada para pacientes con melanoma en Estadio III que se extirpó 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.

## 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 monitorizarlo de cerca para detectar la posible recurrencia del melanoma y tratarlo de inmediato para evitar que el melanoma vuelva a aparecer. Quizás su tumor tiene 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 exámenes y pruebas de seguimiento periódicas para detectar cualquier propagación o recurrencia de su cáncer.

Los seguimientos pueden incluir:

- Exámenes físicos varias veces al año enfocados en su piel y ganglios linfáticos .
- Exploraciones por imágenes como una **ecografía**, radiografía, **tomografía computarizada (TC)**, **PETTC** o una **resonancia magnética (RM)** para ver si hay signos de melanoma en los ganglios linfáticos u otras áreas de su cuerpo.
- Su equipo de oncología puede recomendar 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.

### TÉRMINOS CLAVE:

**Vigilancia activa:** un plan de manejo de la enfermedad que implica observar de cerca la condición del paciente y realizar exámenes y pruebas periódicas para determinar si la condición está progresando. Se consideraría el tratamiento si la enfermedad avanza (en este caso, el melanoma vuelve a aparecer o se propaga).

**Ecografía:** Un diagnóstico por imágenes que utiliza ultrasonidos o vibraciones para crear una imagen de las partes internas del cuerpo.

**Tomografía computarizada (TC):** Una técnica de diagnóstico por imágenes que utiliza rayos x desde diferentes ángulos para crear una imagen tridimensional del interior del cuerpo.

**Tomografía por emisión de positrones (PETTC):** Un método de imagen que combina la TC con otra prueba de imagen nuclear (PET) para proporcionar información detallada sobre la estructura (TC) y la función (PET) de las células y los tejidos del cuerpo. Esta prueba es útil para encontrar y clasificar tumores.

**Resonancia Magnética (RM):** Una técnica de exploración que utiliza imanes y ondas de radio para generar imágenes de los órganos del cuerpo.

# 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 recaída** (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.

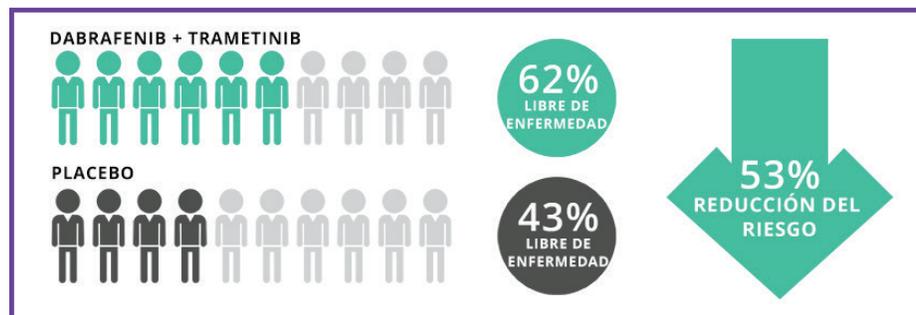


Gráfico 4. Resultados del ensayo adyuvante de Dabrafenib + Trametinib versus placebo en pacientes cuyos tumores de melanoma se extirparon quirúrgicamente y que tienen un alto riesgo de recurrencia. Adaptado de Long et al. 2017.

Gráfico 4

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 extirpó 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.

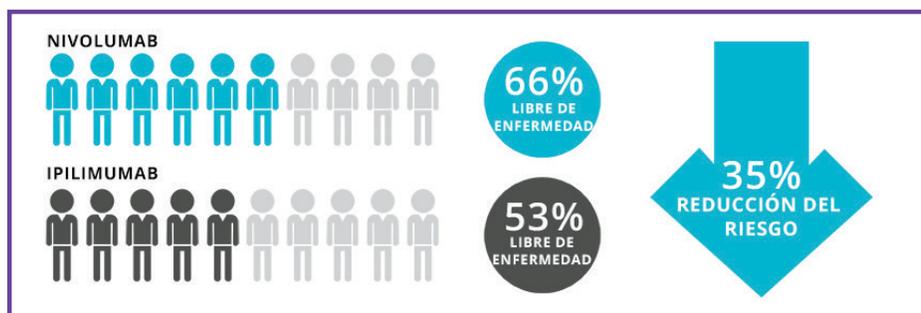


Gráfico 5. Resultados del ensayo de Nivolumab vs Ipilimumab en pacientes con melanoma extirpado quirúrgicamente por completo que tienen un alto riesgo de recurrencia. Adaptado de Weber et al. 2017.

Gráfico 5

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 extirpó 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.

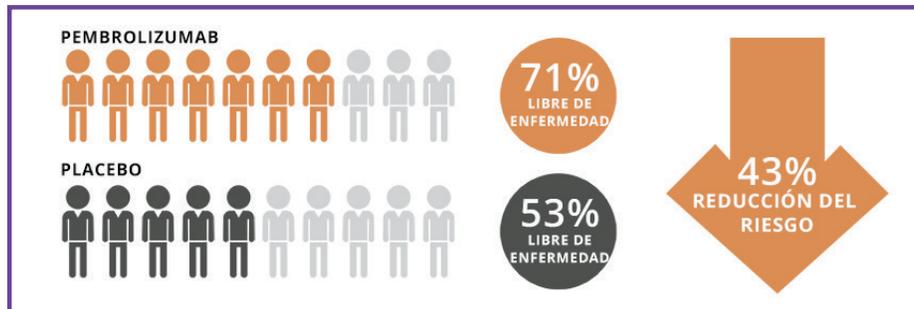


Gráfico 6. Resultados del ensayo de Pembrolizumab versus placebo en pacientes con melanoma en Estadio III extirpado quirúrgicamente por completo. Adaptado de Eggermont 2018.

Gráfico 6

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 reciban 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 extirpó quirúrgicamente, aunque el ensayo clínico no incluyó el Estadio IIIA.
- Pembrolizumab recibió la aprobación de la Agencia Europea de Medicamentos para todos los pacientes con melanoma en Estadio III que se extirpó 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.

# EFECTOS 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 entorno adyuvante, el 97% de los pacientes que recibieron Dabrafenib + Trametinib informaron tener al menos 1 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 (63%)
- Fatiga (59%)
- Náuseas (40%)
- Dolor de cabeza (39%)
- Escalofríos (37%)
- Sarpullido (37%)
- Diarrea (33%)
- Vómitos (28%)
- Dolor en articulaciones (28%)
- Dolores musculares (20%)
- Tos (17%)
- Enfermedades similares a la gripe (15%)
- Dolor en las extremidades (14%)
- Hinchazón (13%)
- Piel seca (13%)
- Dermatitis similar al acné (12%)
- Estreñimiento (12%)
- Presión arterial alta (11%)
- Pérdida de apetito (11%)
- Enrojecimiento (11%)

Gráfico 7

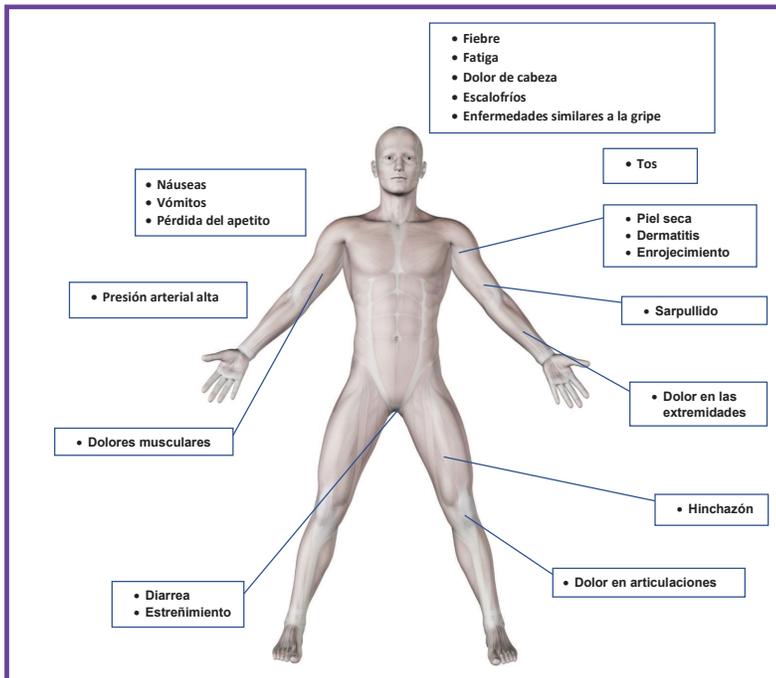


Gráfico 8

Gráfico 7 (encima). Efectos secundarios comunes asociados con Dabrafenib + Trametinib y el porcentaje de pacientes que experimentan estos efectos secundarios en los ensayos clínicos. Estos efectos secundarios se enumeran en orden descendente del más común al menos común. Información que aparece en la prescripción del fabricante.

Gráfico 8 (la izquierda). Imagen corporal que muestra los efectos secundarios comunes asociados con la terapia dirigida.

Las terapias dirigidas tienden a causar efectos secundarios “molestos”, que no suelen ser tan graves como los asociados con las inmunoterapias, pero que son difíciles de manejar (por ejemplo, la fiebre puede hacer que el paciente se sienta muy incómodo). Sin embargo, algunos de los efectos secundarios, en particular los efectos secundarios cardíacos y los problemas de visión, pueden ser muy graves y deben informarse de inmediato. El rango de efectos secundarios graves se muestra en el Gráfico 9 y el Gráfico 10 a continuación. Es importante destacar que la fiebre comúnmente asociada con Dabrafenib + Trametinib puede empeorar y provocar complicaciones graves si no se trata a tiempo. En el estudio de seguimiento de la asociación Dabrafenib/Trametinib utilizada como terapia adyuvante, no hubo diferencias en la incidencia, o en la severidad, 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 hemorrágicos (19%)
- Fiebre muy elevada (17%)
- Aumento de los niveles de azúcar en sangre (Hiperglucemia) (<6% severo o con riesgo de vida)
- Problemas cardíacos (incluido la insuficiencia cardíaca y los problemas del ritmo cardíaco como la arritmia cardíaca.) (3%)
- Trombosis o Coágulos sanguíneos (2%)
- Problemas de visión (2%)
- Nuevos tipos de cáncer de piel (<2%)
- Problemas pulmonares (<1%)
- Perforación en el estómago o en el intestino (0.3%)
- Bajo recuento de glóbulos rojos (anemia) en personas con una condición relativamente rara llamada deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

Gráfico 9

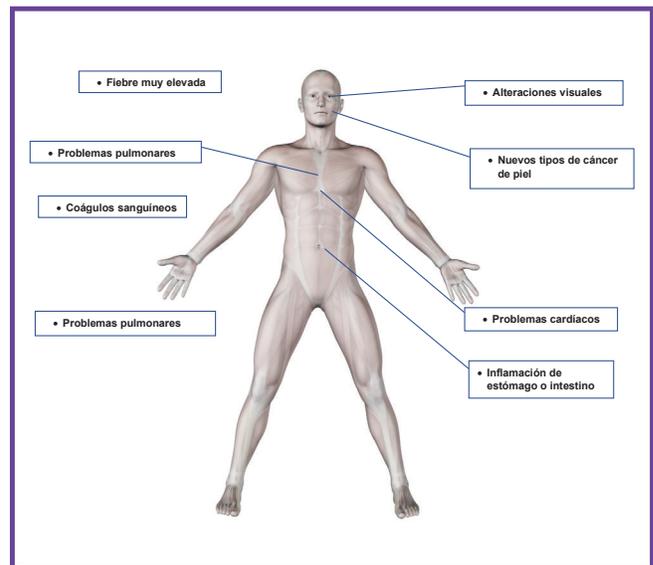


Gráfico 10

Gráfico 9 (la izquierda). Efectos secundarios graves asociados con Dabrafenib + Trametinib y la frecuencia de su aparición en el contexto adyuvante. Adaptado de la información de prescripción del fabricante.

Gráfico 10 (encima). Imagen corporal que muestra los efectos secundarios comunes asociados con Dabrafenib + Trametinib.

## ¿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 cuidados 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 del medicamento o medicamentos, es en una dosis más baja. En algunos casos raros, 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 preocupación 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 otros medicamentos, eso es algo a tener en cuenta. Esto es especialmente importante si está tomando algún medicamento que pueda causar arritmias cardíacas o si está tomando anticonceptivos hormonales, ya que esto puede causar interacciones farmacológicas con la terapia dirigida. Las interacciones farmacológicas son un problema menor con las inmunoterapias, ya que no se descomponen por las mismas enzimas que actúan en la mayoría de los medicamentos recetados.

# INMUNOTERAPIA

La inmunoterapia se asocia con una variedad de efectos secundarios. En los ensayos clínicos con Nivolumab y Pembrolizumab, la mayoría de los pacientes tuvieron efectos secundarios que podrían estar relacionados con la terapia. Efectos secundarios graves o potencialmente mortales ocurrieron en menos del 20% 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 estos efectos secundarios.

## Efectos secundarios comunes asociados con Nivolumab

- |                                    |   |                                 |
|------------------------------------|---|---------------------------------|
| • Cansancio (57%)                  | • Dolor de cabeza (23%)                               | • Dolor de articulaciones (19%) |
| • Diarrea (heces blandas) (37%)    | • Náuseas (23%)                                       | • Función tiroidea baja (12%)   |
| • Sarpullido (35%)                 | • Infección respiratoria de las vías superiores (22%) | • Mareos (11%)                  |
| • Dolor en músculos o huesos (32%) | • Dolor estomacal (21%)                               | • Falta de aire (10%)           |
| • Picazón en la piel (28%)         | • Tos (19%)   | • Estreñimiento (10%)           |

Gráfico 11

Gráfico 11. Efectos secundarios comunes asociados con Nivolumab y el porcentaje de pacientes que los experimentan en los ensayos clínicos. Estos efectos secundarios se enumeran en orden descendente del más común al menos común. Adaptado de la información de prescripción del fabricante.

## Efectos secundarios comunes asociados con Pembrolizumab

- Diarrea (heces blandas) (28%)
- Picazón en la piel (19%)
- Náuseas (17%)
- Dolor de articulaciones (16%)
- Función tiroidea baja (15%)
- Tos (14%)
- Sarpullido (13%)
- Debilidad muscular (11%)
- Enfermedad similar a la gripe (11%)
- Pérdida de peso (11%)
- Hipotiroidismo (10%)

Gráfico 12

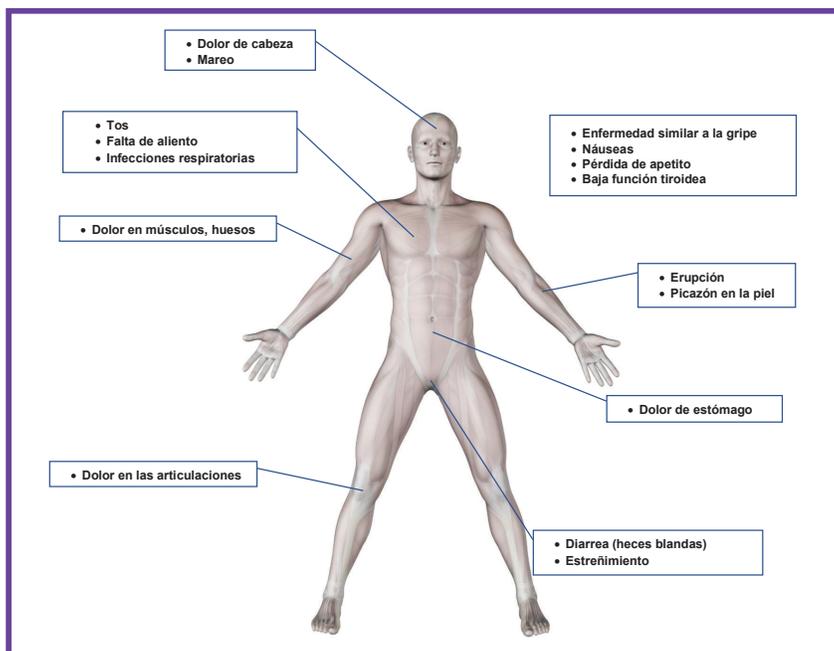


Gráfico 13

Gráfico 12 (la izquierda). Efectos secundarios comunes asociados con Pembrolizumab y el porcentaje de pacientes que los experimentan en los ensayos clínicos. Estos efectos secundarios se enumeran en orden descendente del más común al menos común. Adaptado de la información de prescripción del fabricante.

Gráfico 13 (encima). Imagen corporal que muestra los efectos secundarios comunes asociados con la inmunoterapia.

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 acelerarse y atacar cualquier órgano o tejido. Esto significa que si usted recibe inmunoterapia, puede tener una variedad de efectos secundarios que afecten a cualquier parte de su cuerpo. Además, debido a que estos efectos secundarios son causados por cambios en su sistema inmunológico y no directamente por el medicamento, pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento o incluso después de que éste haya finalizado.

Los efectos secundarios potencialmente graves 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 estudios adyuvantes de Nivolumab y Pembrolizumab, algunos pacientes experimentaron efectos secundarios tardíos después de dejar la terapia.

Efecto secundario potencialmente grave	Tasa de ocurrencia general (% de pacientes afectados)	Tasa de ocurrencia severa o con riesgo de vida (% de pacientes afectados)
<b>Problemas de la piel</b> (como sarpullido y picazón en la piel)	Hasta el 40%	Menos del 2%
<b>Problemas intestinales</b>		
<b>Diarrea</b> , que puede causar deshidratación	8% al 20%	Menos del 2%
<b>Colitis</b> (inflamación del colon)	1% al 3%	Menos del 1%
<b>Problemas hormonales</b>		
<b>Tiroideos</b> (más común)	3% al 10%	Menos del 1%
<b>Otras endocrinopatías</b> que involucran el páncreas (diabetes), glándulas adrenales, suprarrenales o glándula pituitaria (centro de control del cerebro)	Menos del 3%	Menos del 3%
<b>Problemas hepáticos</b>	Menos del 10%	Menos del 1%
<b>Problemas pulmonares</b> (llamado neumonitis)	1% al 6%	1% al 2%
<b>Problemas neurológicos</b> (incluida la inflamación del cerebro)	Menos del 3%	Menos del 1%
<b>Problemas renales</b>	Menos del 2%	Menos del 1%

Gráfico 14

Gráfico 14. Efectos secundarios graves que pueden ocurrir con la inmunoterapia. Las tasas de eventos adversos se enumeran en ensayos clínicos; pueden ser más altos en el entorno del mundo real. Estos generalmente se agrupan del más común al menos común.

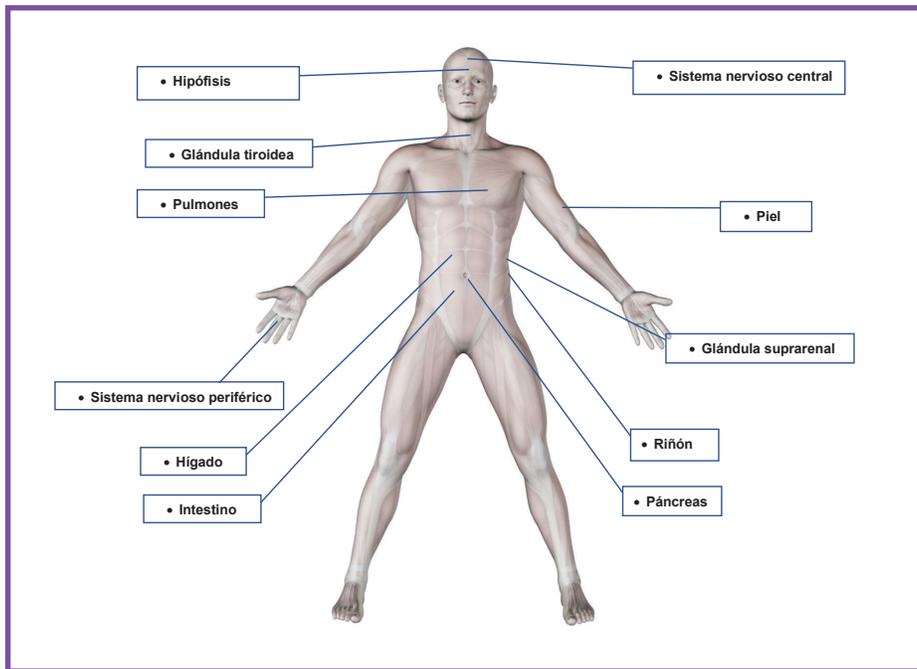


Gráfico 15. Órganos y sistemas de órganos afectados por la inmunoterapia. El resultado puede ser efectos secundarios graves.

Gráfico 15

## ¿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 corticosteroides se usan para silenciar el sistema inmunológico, después de lo cual se puede reiniciar la inmunoterapia. Pero en casos severos, puede ser necesario discontinuar el medicamento.

## PUNTOS PARA LA TOMA DE DECISIONES:

- La inmunoterapia puede causar efectos secundarios hormonales que pueden controlarse, pero es posible que usted deba continuar con el reemplazo hormonal de por vida. Muchos de los otros efectos secundarios son reversibles, aunque hay algunos casos en que los pacientes tienen problemas hepáticos, renales o de otros órganos de por vida. Además, los efectos secundarios pueden ocurrir mucho después de completar el régimen de inmunoterapia.

# 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 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 píldoras? 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 píldoras tengan menos efectos secundarios que los medicamentos intravenosos, pero ese no es siempre el caso. Usted puede tener sarpullidos 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.

# 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.



# 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				
		1	2	3	4	5
Estado de mi tumor (BRAF)		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

## Hoja de trabajo 2: Inmunoterapia

Factor a tener en cuenta	Mis pensamientos	Ponderación del factor para usted				
		1	2	3	4	5
Estado de mi tumor (BRAF)		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

### Hoja de trabajo 3: Vigilancia activa

Factor to Consider	My Thoughts	Weighing of Factor to You				
Estado de mi tumor (BRAF)		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.

# MÁS INFORMACIÓN

AIM at Melanoma

<https://www.aimatmelanoma.org>

American Cancer Society. Trabajar durante el tratamiento contra el cáncer. <https://www.cancer.org/treatment/survivorship-during-and-after-treatment/staying-active/working-during-and-after-treatment/working-during-cancer-treatment.html>

Melanoma España. Disponible en <http://www.melanomaespana.es>.

National Comprehensive Cancer Center Patient and Caregiver Resources. NCCN Guidelines for Patients. Melanoma. 2018. Available at <https://www.nccn.org/patients/guidelines/melanoma>

Patient Resources. Melanoma: Classifying and Staging Melanoma of the Skin. Disponible en [https://www.patientresource.com/Melanoma\\_Staging.aspx](https://www.patientresource.com/Melanoma_Staging.aspx)

# LECTURA EN PROFUNDIDAD SOBRE LA LITERATURA CIENTÍFICA

Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandalá M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21:1465-1477.

Dummer R, Hauschild A, Santinami M, et al. Five-year analysis of adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III Melanoma. *N Engl J Med.* 2020;383:1139-1148.

Eggermont AMM, Kicinski M, Blank CU, et al. Association between immune-related adverse events and recurrence-free survival among patients with stage III melanoma randomized to receive pembrolizumab or placebo: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2020;6:519-527.

Eggermont AMM, Robert C, Suciú S. Adjuvant pembrolizumab in resected stage III melanoma. *N Engl J Med.* 2018;379:593-595.

Garbe C, Keim U, Suciú S, et al.; German Central Malignant Melanoma Registry and the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Prognosis of patients with stage III melanoma according to American Joint Committee on Cancer Version 8: a reassessment on the basis of 3 independent stage III melanoma cohorts. *J Clin Oncol.* 2020;38:2543-2551.

Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al; for members of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Expert Panel and the International Melanoma Database and Discovery Platform. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67:474-492.

Keung EZ, Balch CM, Gershenwald JE, Halpern AC. Key changes in the AJCC eighth edition melanoma staging system. *Melanoma Lett.* 2018;36:1-10.

Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377:1813-1823.

Weber J, Mandalá M, Del Vecchio M, et al; for the CheckMate 238 Collaborators. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377:1824-1835.

## SU ESTADIO

¿Cómo determinan los médicos qué tan avanzado es su melanoma? El proceso que utiliza su equipo de atención médica para determinar la extensión y gravedad del cáncer se denomina estadificación y se basa en un sistema desarrollado por el “*American Joint Committee on Cancer*” (AJCC, Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer). Este sistema de estadificación se actualizó por última vez en 2017. La estadificación ayuda a los médicos a identificar los mejores tratamientos para su cáncer.

Su estadio se determina al analizar la información clínica y patológica. La información clínica se compone de un examen físico de todo su cuerpo, que incluye un examen exhaustivo de la piel y cualquier otra prueba que usted se pueda realizar, como radiografías, tomografías computarizadas, etc. La información patológica incluye los resultados de su biopsia original (un examen microscópico de la muestra de tejido de su melanoma original) y la biopsia de los ganglios linfáticos más cercanos al sitio del tumor si se extirparon quirúrgicamente.

La forma más frecuentemente utilizada de determinar el estadio del cáncer se llama sistema TNM (Tumor-Nódulo[Ganglio]-Metástasis). Una serie de factores clínicos y patológicos determinan el estadio del melanoma.

## T = CLASIFICACIÓN DEL TUMOR

La clasificación del **tumor** en el melanoma está determinada por 2 factores, el grosor del tumor y la ulceración. Cuanto más grueso es el tumor, más ha penetrado el melanoma en las capas más profundas de la dermis y es más probable que se extienda. Hay 5 designaciones del tumor (T): la primera es in situ, luego hay 4 designaciones adicionales, cada una de las cuales está subdividida.

El otro factor primario en la clasificación del tumor es la ulceración. Como se ilustra en el Gráfico 16, una úlcera es una ruptura (una herida abierta) de la piel. Puede cubrir una parte o la mayor parte del melanoma, y puede tener una costra alrededor de los bordes. Por lo general, no se cura. La ulceración es una parte clave del sistema de estadificación de AJCC recientemente revisado porque se ha demostrado que los melanomas ulcerados tienen más probabilidades de diseminarse y están asociados con tasas de supervivencia más bajas en comparación con los melanomas que no están ulcerados. El patólogo determina la ulceración cuando observa su biopsia bajo el microscopio.

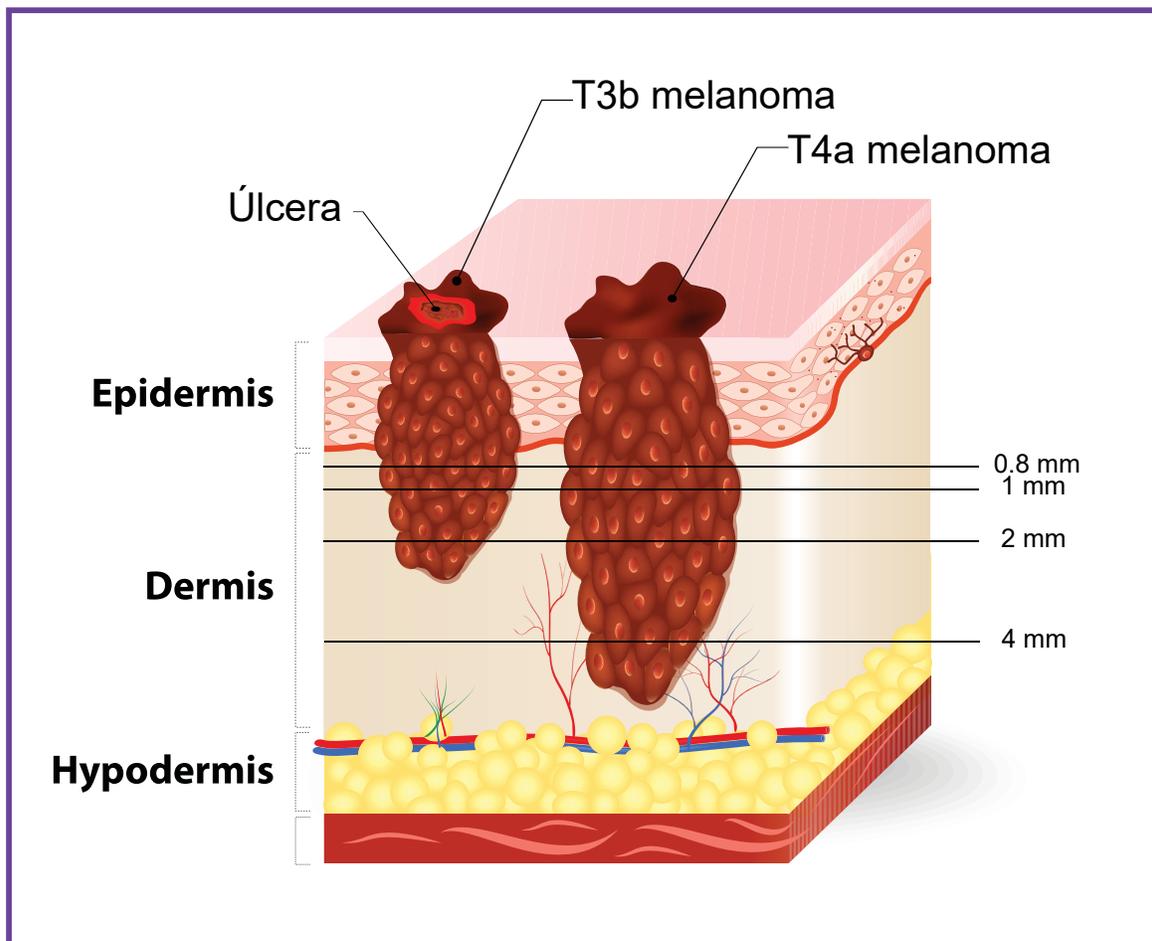


Gráfico 16. Ejemplo de la clasificación T de un melanoma localizado.

Gráfico 16

## 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 nódulos (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 radioactiva 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 sólo al 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 microsateélites. 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.

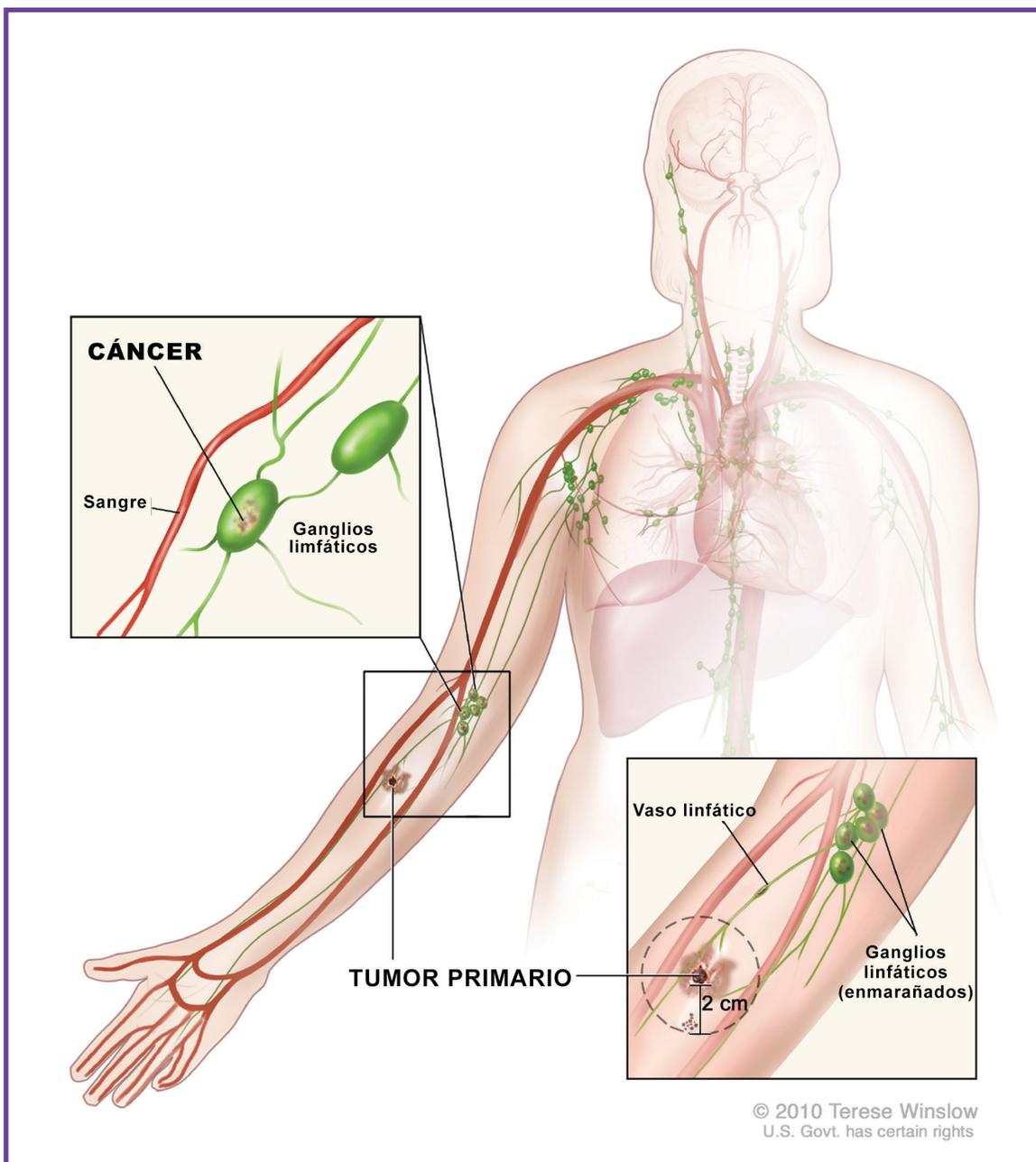


Gráfico 17

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.

## M = METASTASIS (A DISTANCIA)

La clasificación **M** (metástasis) aborda a qué otros sitios se ha propagado el cáncer en el cuerpo, ya sea a los ganglios linfáticos lejanos u otros órganos, como los pulmones o el cerebro, etc. conocida como **metástasis a distancia**.

La enfermedad en Estadio III se clasificaría como M0 (sin metástasis a distancia). M1 significa que el cáncer se ha diseminado a sitios distantes del cuerpo más allá de los ganglios linfáticos regionales, que es la enfermedad en Estadio IV. M1 puede desglosarse por la ubicación de las metástasis a distancia, para incluir la piel, los tejidos blandos o los músculos, otros ganglios linfáticos, los pulmones, las vísceras (órganos del sistema digestivo como el intestino delgado y grueso) y el cerebro / o la médula espinal (sistema nervioso central).

Después de haber sido diagnosticado con melanoma en Estadio III, usted puede trabajar con su equipo de oncología utilizando el Gráfico 18 para identificar los factores que determinaron cuál es su estadio secundario (IIIA, IIIB, IIIC o IIID). Es posible que desee pedirle información a su médico sobre el tumor y la afectación ganglionar para saber cuál es su estadio.

Tumor primario, Categoría T con grosor, ulceración	Categoría del ganglio	Estadio	Supervivencia específica del Melanoma-	
			5 años	10 años
<b>T1a o T2a:</b> Menor a 2.0 mm, <b>no ulcerado</b> O <b>T1b:</b> Menor a 0.8 mm, <b>ulcerado</b> O 0.8 – 1.00 mm, <b>independientemente de la ulceración</b>	<b>N1a:</b> 1 ganglio encontrado, no visible o palpable (detectado por biopsia del ganglio centinela) O <b>N2a:</b> 2-3 ganglios encontrados, no visibles o palpables (detectado por biopsia del ganglio centinela)	<b>Estadio IIIA</b>	93%	88%
<b>T3a:</b> 2.1 - 4.0 mm, <b>no ulcerado</b> O <b>T2b:</b> 1.1– 2.0 mm, <b>ulcerado</b>	<b>N1a:</b> ganglio encontrado, no visible o palpable (detectado por biopsia del ganglio centinela) O <b>N2a:</b> 2-3 ganglios encontrados, no visibles o palpables (detectado por biopsia del ganglio centinela)	<b>Estadio IIIB</b>	83%	77%
<b>T1a-T3a:</b> Menor a 4.0 mm, <b>no ulcerado</b> O <b>T1b, T2b:</b> Menor a 2.0 mm, <b>ulcerado</b>	<b>N1b:</b> 1 ganglio visible/palpable O <b>N1c:</b> Metástasis en tránsito, satélite o microsatélite pero sin enfermedad en el ganglio linfático regional O <b>N2b:</b> 2-3 ganglios como mínimo 1 visible/palpable			
<b>T0:</b> No se encontró melanoma primario	<b>N1b:</b> 1 ganglio visible/palpable O <b>N1c:</b> Metástasis en tránsito, satélite o microsatélite pero sin enfermedad en el ganglio linfático regional			
<b>T1a-T3a:</b> Menor a 4.00 mm, <b>no ulcerado</b> O <b>T1b-T2b:</b> Menor a 2.00 mm and <b>ulcerado</b>	<b>N2c:</b> 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 <b>N3a:</b> 4 o más ganglios, no visibles o palpables (detectado por biopsia del ganglio centinela) O <b>N3b:</b> 4 o más ganglios, como mínimo 1 visible o palpable, o ganglios agrupados O <b>N3c:</b> 2 o más ganglios, ya sea visibles/palpables o no visibles o palpables y/o ganglios agrupados y Metástasis en tránsito, satélite o microsatélite	<b>Estadio IIIC</b>	69%	60%
<b>T3b:</b> 2.1 – 4.0 mm, <b>ulcerado</b> O <b>T4a:</b> Mayor a 4.0 mm, <b>no ulcerado</b>	<b>Cualquier N1, N2, or N3</b> (cualquier compromiso ganglionar o metástasis en tránsito, satélite o microsatélite)			
<b>T4b:</b> Mayor a 4.00 mm, <b>ulcerado</b>	<b>N1a-N2c:</b> Hasta 3 ganglios comprometidos, independientemente de si son visibles / palpables o con metástasis en tránsito, satélite o microsatélite sin afectación del ganglio regional o sólo 1 nódulo regional detectado			
<b>T0:</b> Primario no conocido	<b>N2b:</b> 2-3 ganglios, como mínimo 1 visible/palpable O <b>N2c:</b> 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 <b>N3b:</b> 4 o más ganglios, como mínimo, 1 visible o palpable, o ganglios agrupados O <b>N3c:</b> 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.			
<b>T4b:</b> Mayor a 4.00 mm, <b>ulcerado</b>	<b>N3a:</b> 4 o más ganglios, no visibles o palpables (detectado por biopsia del ganglio centinela) O <b>N3b:</b> 4 o más ganglios, como mínimo 1 visible o palpable, o ganglios agrupados O <b>N3c:</b> 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.	<b>Estadio IIID</b>	32%	24%

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

# RECONOCIMIENTOS

Este folleto fue creado a través de una colaboración entre AIM at Melanoma Foundation y Terranova Medica, LLC.

Queremos agradecer a nuestros consultores/profesores por dirigir y revisar el contenido:

- Dr. Eric D. Whitman, MD, FACS; Medical Director of Atlantic Health System's Oncology Service Line; Morristown, New Jersey
- Janice M. Mehnert, MD; Regional Phase 1 Clinical Program Director; Medical Oncologist; Rutgers Cancer Institute; New Brunswick, New Jersey
- Lisa A. Kottschade, APRN, MSN, CNP; Coordinator, Outpatient Oncology Melanoma Practice; Mayo Clinic; Rochester, Minnesota

El desarrollo de este folleto fue apoyado por subvenciones educativas sin restricciones de Bristol Myers Squibb; Merck & Co., Inc; y Novartis Pharmaceuticals Corporation.

AIM at Melanoma Foundation desea agradecer a la defensora de pacientes Virginia Aznar por traducir y asesorar este contenido para la audiencia española.

## **Acerca de AIM at Melanoma**

AIM at Melanoma es una organización comprometida globalmente y dedicada localmente a avanzar en la lucha contra el melanoma a través de la investigación innovadora, las reformas legislativas, la educación, el cuidado y el apoyo a los pacientes y cuidadores. Fundada en 2004, AIM at Melanoma es la mayor fundación internacional de melanoma dedicada a encontrar la cura para el melanoma. Estamos dedicados a:

### ***Innovación en la investigación del melanoma***

Creemos que la cura para el melanoma se encontrará más rápidamente al reunir a los principales investigadores mundiales y al financiar su investigación colaborativa. Nuestras tres iniciativas de investigación global que cambian de paradigma, incluido el Melanoma Tissue Bank Consortium están, preparadas para transformar el futuro del melanoma.

Somos una voz respetada del melanoma en todo el país. Cuando se aprueban los medicamentos, se redacta la legislación y se evalúa la investigación, AIM participa activamente, dando una voz alta y clara en nombre de los pacientes y sus familias. Somos asesores de confianza para compañías farmacéuticas, juntas médicas y agencias gubernamentales en temas críticos que afectan a pacientes con melanoma.

### ***Información & Recursos***

Tanto en los EE. UU. como a nivel mundial, proporcionamos información, recursos completos y de fácil acceso sobre el melanoma a pacientes y profesionales de la salud.

Para obtener más información acerca de AIM at Melanoma, visite [www.AIMatMelanoma.org](http://www.AIMatMelanoma.org).

