

# Opciones de Tratamiento del Melanoma en Estadío IV

Tomar la Decisión más Adecuada Para Ti



# TABLA DE CONTENIDOS

---

INTRODUCCIÓN .....	1
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL MELANOMA EN ESTADIO IV .....	2
PLANIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO DEL MELANOMA EN ESTADIO IV .....	3
Pruebas .....	3
Factores para la toma de decisiones .....	4
OPCIONES TERAPÉUTICAS PARA EL MELANOMA EN ESTADIO IV .....	10
Descripción general de las terapias .....	10
Qué tan bien funcionan las terapias sistémicas .....	19
Efectos secundarios de las terapias sistémicas en estadio IV .....	32
Cómo se administran los medicamentos .....	41
Embarazo, fertilidad y planificación familiar .....	44
TOMA DE DECISIONES COMPARTIDA .....	46
SUPERVIVENCIA Y PLANIFICACIÓN DE ATENCIÓN AVANZADA .....	49
RECURSOS DE INFORMACIÓN .....	50
LECTURA PROFUNDA DE LA LITERATURA CIENTÍFICA .....	
ANEXO: DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DEL MELANOMA EN ESTADIO IV .....	54
Signos clínicos de la enfermedad en estadio IV .....	54
Imágenes .....	55
Biopsia .....	57



# INTRODUCCIÓN

---

Si está leyendo este folleto, es probable que usted (o alguien a quien ama) haya sido diagnosticado con melanoma en estadio IV o esté siendo evaluado para detectarlo. El estadio IV es un melanoma avanzado, lo que significa que se ha diseminado desde su sitio original a una ubicación distante en el cuerpo. Si bien este diagnóstico puede ser abrumador, es importante saber que el melanoma en estadio IV no significa "melanoma en etapa terminal". Afortunadamente, en los últimos 10 a 15 años hemos avanzado mucho en el tratamiento de esta etapa del melanoma. Ahora hay varios tratamientos efectivos disponibles, y se están investigando muchos más. Los pacientes con melanoma en estadio IV pueden vivir vidas largas y productivas gracias a estos avances.

Este documento está diseñado para ayudarle a usted y a su equipo de oncología a evaluar las opciones de tratamiento e identificar las diferentes consideraciones que le interesan al decidir el curso de su tratamiento. Con esta guía, usted y su equipo pueden sopesar las opciones para tomar la decisión adecuada para usted.

Para las personas que ya han sido diagnosticadas con melanoma en estadio IV, recomendamos que comiencen su revisión al comienzo de este documento, que empieza con la planificación del tratamiento. Si aún lo están evaluando para el melanoma en estadio IV (y desea obtener más información sobre las técnicas de imagen y biopsia), le sugerimos que primero consulte el Apéndice titulado **DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DEL MELANOMA EN ESTADIO IV**. Este documento informativo proporciona detalles sobre las pruebas a las que se someterá para llegar a un diagnóstico.



\*Este documento ha sido desarrollado para apoyar la toma de decisiones para el melanoma cutáneo en estadio IV, específicamente el tipo que ocurre en la piel expuesta al sol. Hay otros tipos de melanoma (lentigo, ocular, mucoso y acral) que no se analizan aquí. Para obtener más información sobre estos otros tipos de melanoma y su tratamiento, consulte <https://www.aimatmelanoma.org/melanoma-101/types-of-melanoma/>.

# DESCRIPCIÓN GENERAL DEL MELANOMA EN ESTADIO IV

El melanoma en estadio IV es un melanoma que se ha propagado (**metastatzado**) a sitios alejados del lugar donde comenzó (el **melanoma primario**). Como se muestra en el Gráfico 1, estos sitios distantes pueden incluir el pulmón, el hígado, el cerebro, los huesos o incluso la piel o los ganglios linfáticos, lejos del sitio primario (original) del melanoma. Por el contrario, el melanoma en estadio III significa que el cáncer se diseminó solo a los ganglios linfáticos más cercanos o a la región de la piel que rodea el melanoma primario.

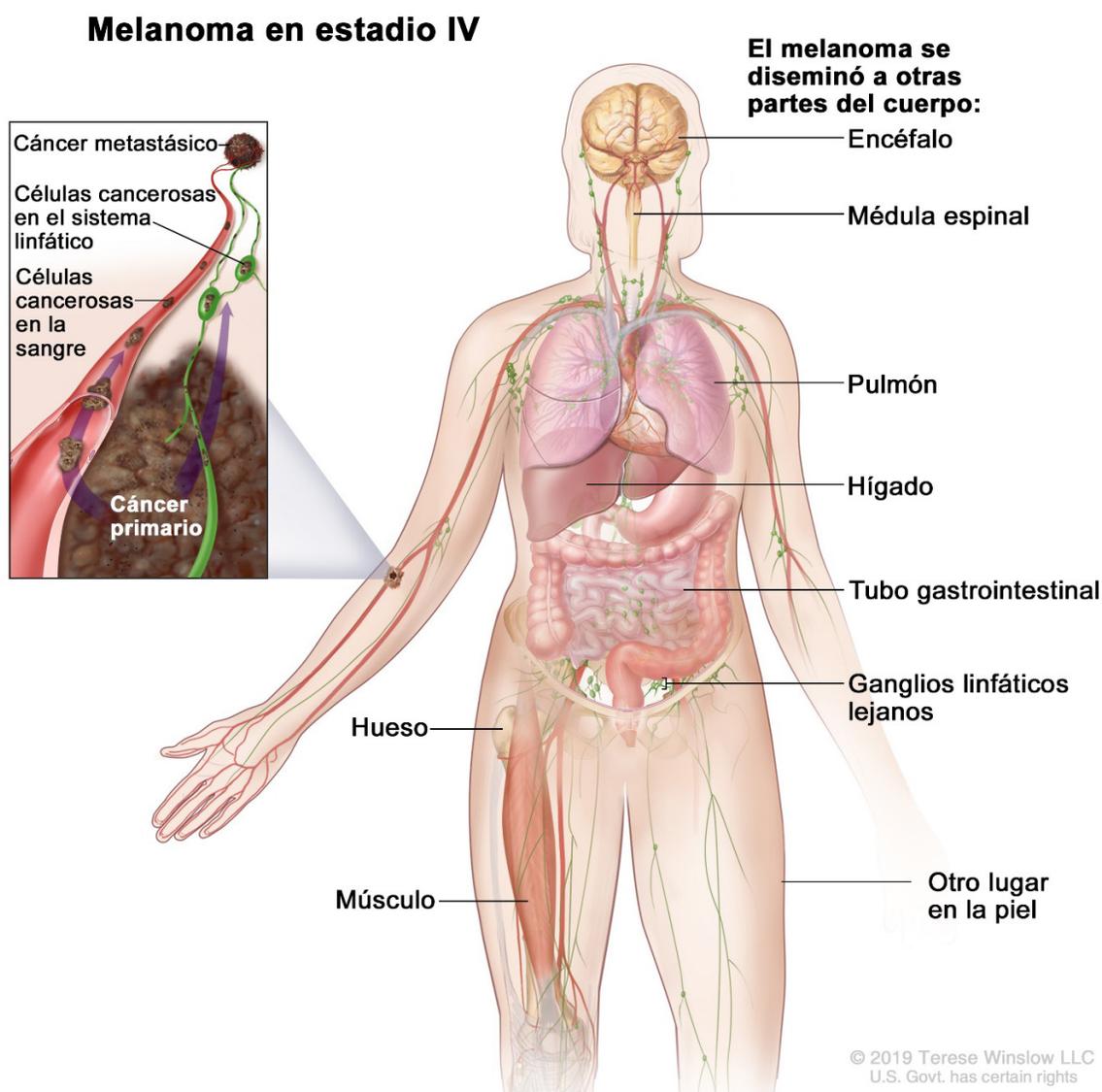


Gráfico 1. Representación visual del melanoma en estadio IV. Adaptado con permiso de Terese Winslow.

# PLANIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO PARA LA ENFERMEDAD EN ESTADIO IV

---

A continuación, se describen algunas de las pruebas y otros factores que se considerarán al elaborar su plan de tratamiento. Esta guía le ayudará a usted y a su equipo de atención médica a evaluar estos factores para que, juntos, puedan tomar la mejor decisión para usted.

## Pruebas

Para evaluar el melanoma en estadio IV, su equipo de oncología ordenará una serie de pruebas de patología o de laboratorio, algunas en el tumor, otras en la sangre. Se toma una muestra del tumor a través de una biopsia. Lo más probable es que también se someta a algunas exploraciones por imágenes. Los detalles de los diferentes tipos de biopsias y las exploraciones por imágenes se analizan en el Apéndice.

Algunas de las pruebas que ordenará su equipo de oncología son la búsqueda de biomarcadores, que son sustancias en su tejido, sangre, fluidos corporales o el tumor mismo, que nos brindan información clave sobre su cáncer. Un biomarcador podría decirnos qué tan agresivo es su cáncer, si responderá a una terapia específica o cómo responde su cuerpo a la presencia del cáncer. Discutimos algunos biomarcadores clave de melanoma a continuación.

### Consideración Clave

Hágase cargo de su salud. Lo más probable es que esté muy ocupado sometiéndose a pruebas de patología, laboratorio e imágenes durante su evaluación del melanoma en estadio IV. Cuando se siente con su oncólogo para tomar decisiones de tratamiento, es mejor tener disponibles tantos resultados de sus pruebas como sea posible. **Como mínimo, asegúrese de que su oncólogo tenga los resultados de la prueba BRAF, porque eso es clave para conocer todas sus opciones de tratamiento.** Los detalles de la prueba BRAF se describen en el texto.



## Pruebas en la patología del tumor

Cuando el tumor de la biopsia llega al laboratorio de patología, el patólogo realizará pruebas específicas en el tejido tumoral para obtener más información al respecto.

### ***BRAF***

Una de las pruebas de biomarcadores tumorales más importantes que realizará el patólogo es la prueba de la mutación *BRAF* (pronunciado "Bee-Raf"). *BRAF* es un gen que produce una proteína llamada *BRAF*, que participa en el envío de señales en las células y en el crecimiento celular. Todo el mundo tiene este gen en sus células corporales normales, pero algunos tumores portan una forma mutada (o modificada) de *BRAF*. Cuando se altera el *BRAF*, cambia la forma en que crece el melanoma. Aproximadamente la mitad de todos los melanomas cutáneos de la piel expuesta al sol portan esta mutación. Estos melanomas se denominan *BRAF* positivos. Los melanomas que no tienen esta mutación se denominan de tipo salvaje ("wild") o *BRAF* negativos. Si se encuentra una mutación *BRAF*, no significa que su melanoma se haya heredado genéticamente o que esté en riesgo de transmitir un gen de susceptibilidad al melanoma relacionado con *BRAF* a parientes de primer grado, como los niños. Simplemente significa que hay una proteína anormal en sus células de melanoma.

Es importante asegurarse de que su equipo de oncología haya obtenido su prueba *BRAF* lo antes posible, ya que esto ayudará a determinar qué opciones de terapia están disponibles para usted. Se recomienda encarecidamente la prueba *BRAF* para todos los pacientes con melanoma en estadio III y IV, por lo que es posible que ya se haya hecho la prueba del tumor. De lo contrario, debe hablar con su oncólogo acerca de hacerse la prueba *BRAF*. Actualmente, la prueba *BRAF* requiere tejido tumoral. El consultorio de su oncólogo verá qué tejido tumoral está disponible para analizar. Se extraerá ADN del tejido para buscar la mutación. Para asegurar una muestra de tamaño adecuado, pueden ser necesarias biopsias adicionales.

### ***PD-L1***

Si participa en un ensayo clínico, es posible que su oncólogo le indique que se haga una prueba para medir sus niveles de "ligando de muerte programada 1" o PD-L1, PD-L1 es lo que se llama un punto de control inmunitario, una proteína que actúa para "frenar" el sistema inmunitario, lo que puede permitir que el cáncer crezca sin control. Los inhibidores de puntos de control son un tipo de medicamento de inmunoterapia que "quitan los frenos" al sistema inmunitario para que pueda combatir el cáncer. Para algunos tipos de cáncer, es importante evaluar los niveles de PD-L1 para ver si el inhibidor del punto de control funciona. Actualmente, en la práctica diaria, los inhibidores de puntos de control utilizados en el melanoma no requieren pruebas de niveles de PD-L1. Pero como mencionamos, el uso de niveles de PD-L1 para guiar la terapia se está estudiando en algunos ensayos clínicos de melanoma. Es posible que también escuche que esta prueba es necesaria para otros tipos de cáncer que se tratan con inhibidores de puntos de control.

## Otras mutaciones

Actualmente, a algunos pacientes con melanoma se les hace una prueba conocida como secuenciación dirigida del exoma. Esta prueba le da a su oncólogo una lectura de cientos de genes en el tumor, incluidas algunas mutaciones raras. Es importante identificar los melanomas que contienen algunas de estas mutaciones menos comunes porque pueden tratarse de manera diferente, como se describe a continuación. Las mutaciones menos comunes incluyen una fusión del receptor quinasa de tropomiosina neurotrófica (NTRK), que se trataría con una terapia específica para esa mutación. Otra mutación que podría encontrar la prueba es una mutación en el gen c-KIT. c-KIT es una proteína que también está implicada en el crecimiento de los cánceres. c-KIT está más comúnmente mutado en otros cánceres y en melanomas no cutáneos (como los de las membranas mucosas). En el melanoma cutáneo, las mutaciones de c-KIT son más comunes en los melanomas que surgen en la piel dañada por el sol de forma crónica. El melanoma mutado puede responder a tipos específicos de terapia que se describen a continuación.

Si su oncólogo realiza la prueba de secuenciación del exoma dirigida, es útil discutir esos resultados y cómo se utilizará la información para guiar el tratamiento. Si bien la prueba puede detectar mutaciones menos comunes para las que existen terapias específicas, muchas veces los resultados muestran diferentes mutaciones que los médicos aún no saben cómo tratar. Por lo tanto, es importante que su equipo tenga un plan sobre cómo analizar todos los resultados y utilizar mejor la información de la prueba.

## Análisis de sangre

Los análisis de sangre le informarán a su equipo de atención oncológica sobre su salud general, así como información más específica sobre el cáncer y cómo su cuerpo lo está combatiendo.

Algunos biomarcadores se prueban en la sangre. Estas pruebas a menudo son útiles para hacer un seguimiento de su cáncer (y la respuesta de su cuerpo al cáncer) a lo largo del tiempo.

### *Lactato deshidrogenasa (LDH)*

Se pueden analizar los niveles de LDH en su suero sanguíneo. LDH es una proteína que se utiliza para convertir el azúcar en energía para alimentar las células. Se utiliza en diferentes partes de su cuerpo. Las células cancerosas necesitan mucha de esta proteína porque necesitan mucha energía y les ayuda a sobrevivir en ambientes con poco oxígeno. Cuando las células cancerosas se dañan, liberan LDH en la sangre, razón por la cual se encuentran niveles más altos de LDH en el suero sanguíneo cuando las células cancerosas se propagan rápidamente. Los niveles de LDH pueden estar relacionados con la cantidad de melanoma presente. Los niveles de LDH también se han asociado con los resultados del tratamiento.

### *ADN tumoral circulante (ctDNA)*

También se pueden analizar los niveles de ctDNA. El ctDNA son pequeños fragmentos de ADN liberados de las células tumorales que llegan al torrente sanguíneo. ctDNA es una prueba sensible que ayuda a determinar si tiene algún tumor en su cuerpo, incluso si los tumores no son visibles en las tomografías (un estado conocido como ausencia de evidencia de enfermedad). Esta sigue siendo una prueba experimental en el melanoma y actualmente no se usa ampliamente para tomar las decisiones sobre el tratamiento o el seguimiento.

## FACTORES PARA LA TOMA DE DECISIONES

Una vez que su equipo de oncología haya recopilado la información sobre su melanoma a partir de las diferentes pruebas, tendrán una idea más clara de lo que está sucediendo. Ellos evaluarán una serie de elementos sobre su enfermedad.

### Extensión, crecimiento y localización de la enfermedad

Es importante reconocer que el melanoma en estadio IV puede adoptar muchas formas. Puede tener una sola metástasis (un sitio) o puede tener metástasis en muchas partes de su cuerpo. La extensión de la enfermedad afecta qué tratamientos se consideran. Por lo tanto, es importante comprender el alcance de la enfermedad.

Su equipo de oncología también puede observar qué tan rápido se ha propagado el melanoma (el **ritmo de la enfermedad**) en base a exploraciones y pruebas anteriores, así como también cuántos sitios están involucrados. Si el tumor se propaga rápidamente, su equipo puede recomendar un enfoque de tratamiento más agresivo.

La **ubicación** de la enfermedad también es importante. Algunas terapias pueden llegar a todo el cuerpo, pero no son efectivas cuando hay melanoma en el cerebro. Otras pueden trabajar eficazmente en el cerebro. A veces, el melanoma se disemina a sitios distantes en la piel y en los ganglios linfáticos, y se puede extirpar o tratar con la inyección de medicamentos, por lo que también es importante tener en cuenta la ubicación al seleccionar la terapia.



## OTROS ASPECTOS DE LA PLANIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO

Si bien los factores anteriores tienen que ver con su melanoma, usted, su salud general y sus objetivos, también son consideraciones importantes.

### *Su condición física*

Usted y su equipo de oncología considerarán su salud general al seleccionar la terapia y al evaluar qué tipo de apoyo necesita. A los oncólogos les gusta usar criterios objetivos cuando evalúan el estado físico. Una escala que se utiliza es el sistema del Grupo Oncológico Cooperativo del Este/Organización Mundial de la Salud (ECOG/OMS) para el **estado funcional**. Este sistema clasifica su capacidad para realizar tareas en una escala de 0 a 5. El Gráfico 2 muestra una descripción general de la escala de estado funcional ECOG/OMS.

Gráfico 2. Estado de desempeño de ECOG/OMS.

Estado de rendimiento	Descripción
0	Totalmente activo, sin restricciones en las actividades. Un estado de rendimiento de 0 significa que no hay restricciones en el sentido de que alguien puede hacer todo lo que pudo hacer antes de su diagnóstico.
1	Incapaz de hacer actividades extenuantes, pero capaz de llevar a cabo tareas domésticas ligeras y actividades sedentarias. Este estado básicamente significa que no puedes hacer un trabajo pesado, pero puedes hacer cualquier otra cosa.
2	Capaz de caminar y manejar el autocuidado, pero incapaz de trabajar. Fuera de la cama más del 50% de las horas de vigilia. En esta categoría, las personas generalmente no pueden llevar a cabo ninguna actividad laboral, incluido el trabajo de oficina ligero.
3	Confinado a la cama o a una silla más del 50 por ciento de las horas de vigilia. Capaz de un autocuidado limitado.
4	Completamente deshabilitado. Totalmente confinado a una cama o silla. Incapaz de hacer ningún autocuidado.
5	Muerte

## *Sus objetivos para la terapia*

Su equipo de oncología trabajará con usted para alcanzar sus objetivos de terapia. Es importante que piense qué tan agresivo quiere ser en la lucha contra el cáncer y cómo valora esa agresividad frente a las compensaciones en términos de conveniencia, calidad de vida y otros factores que le importan. Cada terapia tiene sus pros y sus contras en términos de qué tan bien funciona, los efectos secundarios, cómo se administra (y qué tan conveniente es para usted), el costo y el impacto en la planificación familiar. Todos estos son puntos a considerar, y el resto de este documento proporciona mucha más información sobre estos temas.

Más allá de la toma de decisiones inmediata con respecto a su tratamiento, tiene muchas otras decisiones que tomar sobre su futuro. Para obtener más información sobre este tipo de planificación, consulte la sección **PLANIFICACIÓN DE SUPERVIVENCIA Y CUIDADO AVANZADO** al final de este documento.

## **SOPESANDO TODOS LOS FACTORES**

Para tomar decisiones sobre el tratamiento, usted y su equipo de oncología tendrán en cuenta todos los factores descritos anteriormente: sus exploraciones y resultados de las pruebas; la extensión, el ritmo y la ubicación de su cáncer; su salud en general; y sus metas. Además, usted y su equipo considerarán lo que sabemos sobre qué tan bien funciona cada tratamiento, los costos y los efectos secundarios. El Gráfico 3 muestra algunas preguntas que usted y su equipo de oncología considerarán en este proceso.



Gráfico 3. Factores a considerar en el proceso de toma de decisiones de la Etapa IV.

<b>Extensión y ubicación de la enfermedad</b>
¿A cuántos sitios (y ubicaciones) se ha diseminado el tumor? ¿Está en el cerebro? ¿Hay tumores en / debajo de la piel o en los ganglios linfáticos que se pueden inyectar?
<b>Crecimiento de la enfermedad</b>
¿La enfermedad está progresando rápidamente? ¿El cáncer está causando dolor y otros síntomas? Si es así, ¿qué tan graves son estos síntomas? ¿El cáncer te está enfermando mucho? ¿Cuál es el nivel de LDH?
<b>Otras características tumorales</b>
¿Cuál es su estado <i>BRAF</i> ? ¿El tumor tiene mutaciones raras que podrían ser atacadas?
<b>Terapia previa</b>
¿Recibió terapia adyuvante (terapia administrada después de la extirpación quirúrgica) para evitar que el cáncer regrese? ¿Ha recibido tratamiento antes para la enfermedad en estadio IV? ¿Ha recibido corticoides recientemente?
<b>Consideraciones de terapia</b>
¿Qué probabilidad hay de que esa terapia funcione para usted? ¿Cuáles son los efectos secundarios de la terapia y qué tan bien los tolerará? ¿Cómo se administra la terapia? ¿Cuánto le costará la terapia?
<b>Consideraciones personales</b>
¿Cómo afectará la elección de la terapia a su planificación familiar? Es una consideración importante. ¿Qué tan conveniente es cada terapia para usted? ¿Cuánto está dispuesto a sacrificar en términos de otros factores (efectos secundarios, etc.), por una terapia que funcione bien?

# OPCIONES TERAPÉUTICAS PARA EL MELANOMA EN ESTADIO IV

---

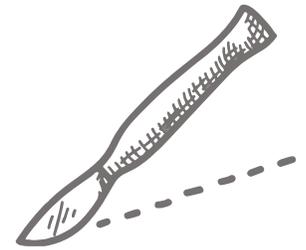
Esta sección comienza con una descripción general de los diferentes tipos de terapias utilizadas para tratar el melanoma en estadio IV en España. Luego profundizamos en detalle sobre los medicamentos utilizados para tratar el melanoma: qué tan bien funcionan, sus efectos secundarios, cómo se administran, los problemas financieros y de acceso, así como las consideraciones sobre el embarazo y la planificación familiar. Nuestro objetivo aquí es cubrir todas estas consideraciones para proporcionar la información que necesita para respaldar el proceso de toma de decisiones compartida.

## DESCRIPCIÓN GENERAL DE LAS TERAPIAS

En esta subsección, revisamos las terapias según el orden en que normalmente se consideran u ofrecen como opciones para usted: cirugía (si es posible), medicamentos y radioterapia. Luego analizamos las terapias específicas para el manejo de las metástasis cerebrales, ya que son independientes. Terminamos con los ensayos clínicos, porque los ensayos clínicos pueden incluir cualquiera de estos tipos de tratamiento.

### Cirugía

En algunos casos, es posible que su cáncer se haya propagado desde el melanoma primario a uno o varios sitios, y se puede extirpar quirúrgicamente. Si el cáncer es visible se puede extirpar por completo, entonces su estado se convierte en sin evidencia de enfermedad (SEE/NED). Pero incluso si la cirugía no puede extirpar todo el cáncer, aún puede reducir la cantidad de tumor en su cuerpo (**carga de la enfermedad**), lo que puede ser útil. Muchos de los medicamentos que su oncólogo puede ofrecerle funcionan mejor cuando la carga de la enfermedad es baja. Entonces, el manejo quirúrgico puede tener sentido, si es posible. Solo usted y su equipo de tratamiento pueden determinar si sus tumores pueden extirparse quirúrgicamente de manera segura. Los tumores que se encuentran en el cerebro se analizan en la siguiente sección.

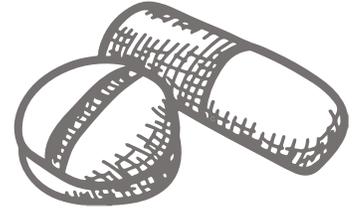


Una vez que se complete la cirugía, su equipo determinará si se extirpó quirúrgicamente todo el melanoma y se ofrecerá **terapia adyuvante**, que es la terapia proporcionada para evitar que la enfermedad regrese. Si la cirugía no logra extirpar todo el tumor, se determinará la extensión del cáncer restante. Si es factible realizar más cirugías, es posible que se la ofrezcan. Sin embargo, lo más probable es que en ese momento le ofrezcan medicamentos, generalmente administrados sistémicamente para combatir el cáncer.

Actualmente, se están realizando muchos estudios para investigar el papel de los medicamentos administrados antes de la cirugía. Estas terapias **neoadyuvantes** pueden reducir o destruir el tumor y hacerlo más operable. Por lo tanto, vale la pena discutir esta opción con su cirujano y médico oncólogo.

## Medicamentos Para la Enfermedad en Estadio IV

Aquí proporcionamos una descripción general de los medicamentos que se usan en el melanoma en estadio IV. Los hemos organizado por cómo funcionan los medicamentos, que es una forma común en que los oncólogos los clasifican y los presentan a los pacientes. Muchos de estos medicamentos se consideran **terapias sistémicas**, lo que significa que funcionan en todo el cuerpo para combatir el melanoma.



### Terapias Dirigidas

Las terapias dirigidas son medicamentos que "se dirigen" a ciertos procesos o proteínas en las células del melanoma. Comenzaremos con las terapias dirigidas BRAF/MEK, ya que son las terapias dirigidas más comunes utilizadas en el melanoma.

Como se mencionó anteriormente, BRAF es una proteína clave que ayuda al crecimiento de las células del melanoma. Los pacientes cuyo melanoma lleva un gen *BRAF* mutado son elegibles para la terapia dirigida a BRAF, que ayuda a bloquear la proteína y retardar el crecimiento del melanoma. Cuando los inhibidores de BRAF se introdujeron y usaron solos por primera vez, no eran muy buenos para retardar el crecimiento del melanoma y tenían algunos efectos secundarios problemáticos. La eficacia limitada y los efectos secundarios adicionales fueron causados por la célula que descubrió formas de sortear el bloqueo en la vía celular. Los investigadores descubrieron que cuando un inhibidor de *BRAF* se combinaba con un inhibidor de MEK, que se dirige a una proteína más abajo en la misma vía celular, la combinación era mejor para retardar el crecimiento del melanoma y eliminaba o reducía algunos de los molestos efectos secundarios asociados con los inhibidores de BRAF. Fue como si la combinación de medicamentos golpeará al melanoma con un doble golpe más efectivo.

Los inhibidores de BRAF/MEK son medicamentos orales (por la boca). Para los pacientes con una mutación *BRAF*, las terapias dirigidas a los inhibidores de BRAF/MEK están disponibles tanto para el tratamiento adyuvante como para el control de la enfermedad en estadio IV que no se puede controlar quirúrgicamente (irresecable).

Las terapias dirigidas BRAF/MEK disponibles son:

- Dabrafenib (TAFINLAR®) + Trametinib (MEKINIST®)
- Vemurafenib (ZELBORAF®) + Cobimetinib (COTELLIC®)
- Encorafenib (BRAFTOVI®) + Binimetinib (MEKTOVI®)



Como mencionamos, los inhibidores de BRAF y MEK funcionan mejor cuando se combinan. Por esta razón, aunque estos fármacos están comercialmente disponibles para uso exclusivo, rara vez se utilizan solos. Por lo general, se usan solos si alguien tiene una contraindicación o no puede tolerar el otro fármaco en combinación. Por lo tanto, no dedicaremos más tiempo a discutir el uso de estos medicamentos como agentes únicos. Si, por algún motivo, necesita una terapia de agente único, su oncólogo lo ayudará a evaluar esa opción de tratamiento.

Hay otras terapias disponibles que se enfocan en mutaciones menos comunes que ocurren en el melanoma. Para los pacientes que tienen melanomas que portan fusiones NTRK, hay medicamentos disponibles como larotrectinib (VITRAKVI®) y entrectinib (ROZLYTREK®). Estos medicamentos no están aprobados específicamente para el melanoma, pero su oncólogo puede recetarle uno si lo considera apropiado. Las fusiones de NTRK a menudo se identifican mediante amplias pantallas genéticas. Para las mutaciones de c-KIT, se evaluaron inhibidores como imatinib (GLEEVEC®), nilotinib (TASIGNA®), dasatinib (SPRYCEL®) y sunitinib (SUTENT®) en estudios pequeños. Los enfoques combinados, incluidas las estrategias que implican la terapia dirigida por c-KIT más la inmunoterapia, se están investigando en ensayos clínicos.

## ***Inmunoterapia***

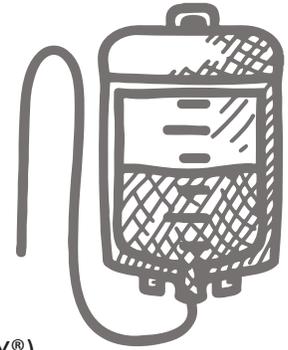
La inmunoterapia es un tratamiento que le da a su sistema inmunológico más poder para combatir su cáncer. Todos los días, nuestro sistema inmunitario reconoce sustancias peligrosas (células cancerosas, invasores extraños como bacterias y algunos virus) y las caza y las destruye. Sin embargo, algunas células cancerosas (incluidas las células de melanoma) tienen formas de evadir su sistema inmunológico, impidiendo que haga su trabajo. De hecho, es posible que el sistema inmunitario ni siquiera reconozca estas células cancerosas, por lo que pueden seguir creciendo y multiplicándose.

Actualmente, las inmunoterapias que analizaremos a continuación se administran por vía intravenosa, con la excepción del Talimogene laherparepvec, que se administra por vía intralesional (intratumoral o directamente en el tumor).



## Inhibidores del Punto de control

Los inhibidores de los puntos de control "quitan los frenos" del sistema inmunitario, lo que le permite identificar y destruir las células cancerosas. Actualmente en el melanoma, hay una serie de inhibidores de puntos de control aprobados:



Inhibidores de PD-1

- Pembrolizumab (KEYTRUDA®)
- Nivolumab (OPDIVO®) (administrado solo y en combinación con YERVOY®)

Inhibidores de PD-L1:

- Atezolizumab (TECENTRIQ®) (utilizado en combinación con ZELBORAF® + COTELLIC®)

Inhibidores de CTLA4:

- Ipilimumab (YERVOY®) (administrado solo y en combinación con OPDIVO®)

Los inhibidores de PD-1, PD-L1 y CTLA-4 son tipos de inhibidores de puntos de control. Los inhibidores de PD-1 y PD-L1 generalmente producen menos efectos secundarios y menos graves en comparación con los inhibidores de CTLA-4, como Ipilimumab. Sin embargo, la combinación del inhibidor de PD-1 Nivolumab y el inhibidor de CTLA-4 Ipilimumab se considera altamente eficaz cuando se necesita una respuesta fuerte, aunque el uso de esta combinación se asocia con un perfil de efectos secundarios más severo. También existe una terapia combinada de Atezolizumab (inhibidor de PD-L1) + Vemurafenib + Cobimetinib (ambas terapias dirigidas) que proporciona una respuesta más prolongada que la terapia dirigida sola. Nuevamente, es importante recordar que esta combinación triple solo está disponible para pacientes cuyo melanoma es *BRAF* positivo.

También es importante mencionar que el inhibidor de CTLA-4 Ipilimumab estuvo disponible comercialmente en 2011, antes que los inhibidores de PD-1 y PD-L1. Fue el primer tratamiento nuevo aprobado para el melanoma en décadas y marcó el comienzo de una nueva era en la investigación y el tratamiento del melanoma. Sin embargo, como verá a continuación en **¿Qué tan bien funcionan estas terapias?**, los inhibidores de PD-1 tienen un mejor perfil de eficacia y seguridad. Por lo tanto, Ipilimumab rara vez se prescribe como terapia de agente único. En cambio, se usa con más frecuencia en combinación con Nivolumab. Por esta razón, no dedicaremos tiempo a discutir Ipilimumab como terapia de agente único.

### \*\*Una nota sobre los corticosteroides

Los corticosteroides a veces se usan para reducir la inflamación en el cerebro debido a metástasis de melanoma o cirugía. Los pacientes que reciben corticosteroides a veces no son elegibles para la inmunoterapia de inmediato. Por lo tanto, el uso de corticosteroides es un factor importante a considerar en la elección de la terapia.

## Terapia con interleukina-2

Otra inmunoterapia que se ha utilizado durante décadas para tratar el melanoma es la interleukina-2 (IL-2) en dosis altas. La interleukina-2 es una proteína natural que aumenta el crecimiento y la actividad de una variedad de células inmunitarias. Cuando se utiliza como terapia se hace a dosis altas para el melanoma, la IL-2 mejora la capacidad de las células del sistema inmunitario para atacar y destruir las células cancerosas. La IL-2 en dosis altas es una terapia muy poderosa que debe administrarse en el ámbito hospitalario porque causa algunos efectos secundarios graves. Sin embargo, para un pequeño subconjunto de pacientes, la terapia con IL-2 puede hacer que el cáncer desaparezca durante un período de tiempo muy prolongado. Como se analiza a continuación en los ensayos clínicos, la IL-2 también se está estudiando en forma de ingeniería para que sea más eficaz en la destrucción de las células cancerosas y al mismo tiempo disminuya su toxicidad. También se está estudiando en combinación con inhibidores de puntos de control y en combinación con la terapia de linfocitos infiltrantes de tumores (TIL). La terapia TIL se describe en la sección de ensayos clínicos a continuación.

## Viroterapia oncolítica

Talimogene laherparepvec (IMLYGIC®, T-VEC) es una inmunoterapia hecha modificando un virus del herpes para aumentar su capacidad de alojarse en las células tumorales. Cuando se administra T-VEC al tumor, la reproducción viral en las células tumorales hace que estallen (**lisis**). T-VEC también provoca la producción de proteínas que estimulan el sistema inmunitario para llegar a la ubicación del tumor y matar células adicionales. A diferencia de las otras inmunoterapias mencionadas anteriormente, T-VEC es una terapia intralesional: se inyecta directamente en el tumor de melanoma en la piel, debajo de la piel o en el ganglio linfático que no se puede extirpar fácilmente con cirugía. Como se mencionó, T-VEC estimula el sistema inmunológico del cuerpo para ir al sitio y atacar el melanoma. También trata tumores lejos del sitio de la inyección porque provoca una respuesta inmunitaria local y en todo el cuerpo. Junto con su uso para el estadio III (enfermedad en tránsito), el T-VEC se usa en pacientes con melanoma en estadio IV que se diseminó a los tejidos subcutáneos de la piel o a los ganglios lejos del tumor original (**ganglios remotos**).

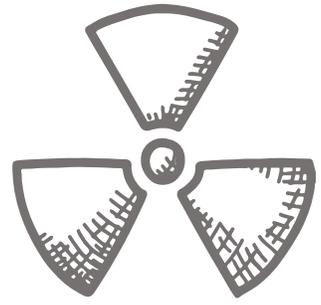


## Terapias citotóxicas (Quimioterapia)

Los medicamentos de quimioterapia generalmente funcionan al interferir con la división celular. La mayoría de los medicamentos de quimioterapia tienen el mayor impacto en las células que se dividen rápidamente. Si bien eso incluye las células cancerosas, también incluye otras células que se dividen rápidamente en el cuerpo. Debido a que funciona ampliamente, la quimioterapia no se clasifica como terapia dirigida. La quimioterapia se puede considerar para pacientes con melanoma en estadio IV que no son candidatos apropiados para terapia inmunológica, inhibidores de BRAF/MEK o ensayos clínicos o para quienes estos otros enfoques no han sido efectivos. Los agentes quimioterapéuticos probados en melanoma que tienen la mejor evidencia son combinaciones de carboplatino (PARAPLATIN®) y paclitaxel (TAXOL®) o temozolomida como agente único (TEMODAR®). Otros agentes que también se pueden considerar para su uso incluyen dacarbazina (DTIC-Dome®), paclitaxel unido a albúmina (ABRAXANE®) o la combinación de cisplatino/vinblastina/dacarbazina (CVD).

## Radioterapia

La radioterapia tiene un papel claro en el manejo de las metástasis cerebrales, como se analiza a continuación. La radioterapia también se puede usar como terapia adyuvante después de la cirugía para el melanoma de alto riesgo en los ganglios linfáticos y para mejorar los síntomas en pacientes con melanoma en estadio IV, como el dolor del melanoma en el hueso. Los efectos secundarios de la radioterapia incluyen ruptura de la piel (úlceras), dolor, enrojecimiento en el sitio de la irradiación y fatiga.



## Tratamientos localizados para metástasis cerebrales

### Neurocirugía

La cirugía del **sistema nervioso central** (el cerebro y la médula espinal) la realiza un neurocirujano especializado. La cirugía para metástasis cerebrales generalmente está restringida para circunstancias específicas:

- Pacientes con menos de tres metástasis
- Pacientes que no son candidatos para radioterapia (porque las metástasis son demasiado grandes)
- Pacientes con síntomas significativos o sangrado del tumor
- Pacientes cuyos tumores vuelven a crecer después de la radioterapia.

Para realizar una cirugía cerebral, se requiere una **craneotomía**. En este procedimiento, el neurocirujano hace una abertura en el cráneo para acceder al tumor. Por lo general, el neurocirujano intenta extirpar el tumor o reducir su tamaño para que otros tratamientos sean más efectivos. El tejido tumoral generalmente se evalúa para determinar los mejores tratamientos (consulte la discusión sobre biomarcadores más arriba). Después de la neurocirugía, se requieren tratamientos adicionales, como radiación y terapias sistémicas, como se describe a continuación.

Las complicaciones durante o después de cualquier tipo de cirugía pueden incluir sangrado, infecciones o reacciones a la anestesia, aunque no son comunes. Una de las principales preocupaciones después de la cirugía es la inflamación del cerebro. Los medicamentos antiinflamatorios llamados corticosteroides se administran antes y durante varios días después de la cirugía para ayudar a disminuir este riesgo. Como se mencionó anteriormente, el uso de corticosteroides puede afectar la elección de la terapia sistémica.



## Radioterapia para metástasis cerebrales

La **cirugía estereotáctica (SRS o Gamma Knife)** es un tratamiento guiado por computadora que proporciona radiación altamente enfocada a los tumores en el cerebro. No hay incisión ni cuchillo. El término refleja la forma precisa en que se usa la radiación como un cuchillo. En el procedimiento, como se muestra en el Gráfico 4, se coloca un marco en forma de caja sobre su cabeza y mantiene el objetivo alineado. El marco se sujeta a la cabeza con alfileres. Se coloca una vía intravenosa y se infunde un agente de contraste en la vena para poder ver el tumor. La mayoría de los pacientes están despiertos para este procedimiento. Luego se realiza la toma de imágenes con el marco en su lugar. Luego, su neurocirujano/oncólogo radioterápico planificará la dosis y el lugar del tratamiento. Y más tarde, el bisturí gamma administra el tratamiento.

La **radioterapia para todo el cerebro (WBRT, por sus siglas en inglés)** es un proceso en el que todo el cerebro se trata con radiación. Por lo general, se reserva para las siguientes situaciones:

- Demasiadas metástasis para cirugía o cirugía estereotáctica
- Pacientes con enfermedad leptomeníngea, en los que el melanoma se ha diseminado al líquido cefalorraquídeo, el líquido que baña el cerebro y la médula espinal
- Después de la cirugía estereotáctica, si los tumores siguen creciendo
- Después de probar la inmunoterapia, si los tumores siguen creciendo.

La radioterapia en el cerebro puede causar una variedad de efectos secundarios. La WBRT está asociada con más efectos secundarios que la SRS porque se usa de manera más amplia. Los efectos secundarios pueden incluir dolores de cabeza, pérdida de cabello, náuseas y vómitos, fatiga, pérdida de audición y problemas con la memoria y el habla.

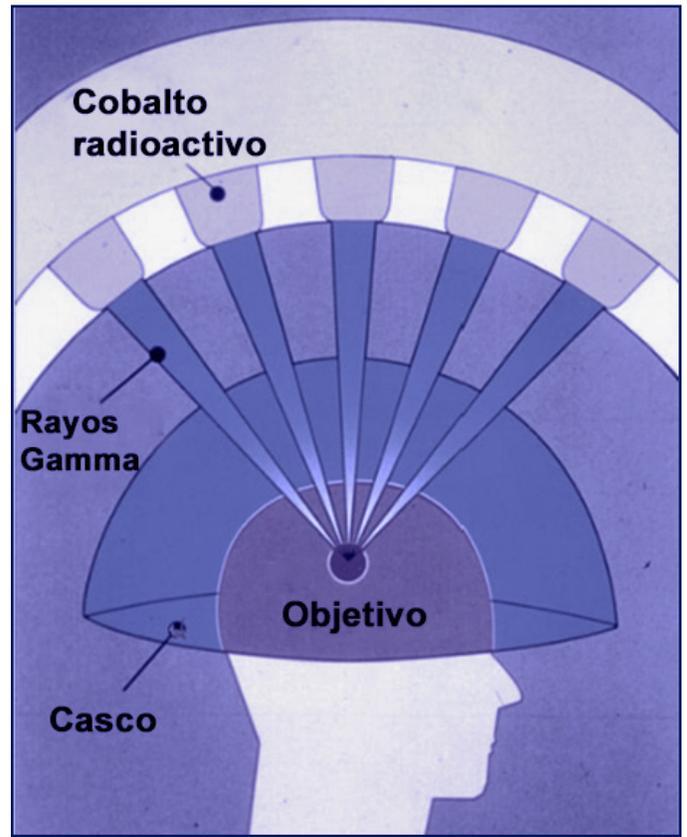


Gráfico 4. Montaje de bisturí de rayos gamma para el tratamiento de metástasis cerebrales. Reproducido de Wikimedia Commons, cortesía de NRC.



## Ensayos clínicos y enfoques emergentes

Muchos pacientes piensan que los ensayos clínicos son una opción de último recurso, pero esta creencia es un concepto erróneo. Las investigaciones sólidas generan regularmente nuevos tratamientos, por lo que los ensayos clínicos pueden ofrecer buenas opciones, independientemente de dónde se encuentre en su camino hacia el cáncer. Debe discutir las opciones de ensayos clínicos con su oncólogo antes de tomar cualquier decisión de tratamiento, incluso su primera decisión de tratamiento, porque algunos ensayos están diseñados para probar terapias en pacientes que aún no han recibido tratamiento. Estos medicamentos del estudio se están evaluando para ver si son la mejor opción para la terapia de "primera línea" o incluso antes de la cirugía (**terapia neoadyuvante**).

Otro concepto erróneo acerca de los ensayos clínicos es que puede correr el riesgo de recibir el placebo (píldora de azúcar) si no recibe el fármaco del estudio. Esto no es verdad. A diferencia de los ensayos clínicos del pasado, no hay ensayos en el melanoma en estadio IV en los que uno de los grupos reciba solo un placebo. Si no está en el grupo que recibe el fármaco del estudio, tiene la garantía de recibir la terapia estándar de atención.



Un beneficio de participar en un ensayo clínico es que un experto en el campo lo controlará muy de cerca. Sin embargo, una desventaja es que los ensayos clínicos a veces pueden requerir tiempo adicional e inconvenientes para las pruebas, las citas y otros controles.

AIM at Melanoma tiene un servicio educativo, de referencia y de preselección por teléfono, basado en la web para ayudar a los pacientes y sus familias en su búsqueda de ensayos clínicos. Para obtener más información sobre este recurso, consulte <https://www.aimatmelanoma.org/how-melanoma-is-treated/clinical-trials/>.



Los enfoques emergentes para el melanoma están evolucionando en tiempo real. Las estrategias están muy avanzadas en el desarrollo y muestran ser prometedoras. Algunas terapias que actualmente se incluyen son:

- **Terapia de combinación de inhibidores de LAG-3 y PD-1.** Los investigadores han identificado recientemente otro punto de control inmunitario llamado gen 3 de activación de linfocitos (LAG-3). Como punto de control, LAG-3 bloquea el crecimiento y la actividad de ciertos tipos de células T, que son glóbulos blancos que ayudan a proteger el cuerpo contra el cáncer y otras amenazas. LAG-3 es un objetivo diferente que PD-1/PD-L1, por lo que cuando se inhiben ambas vías, se liberan las células T y se magnifica el efecto de destrucción del cáncer. Relatlimab es el inhibidor de LAG-3 más avanzado en desarrollo. Estudios recientes han demostrado que la combinación de relatlimab + el inhibidor de PD-1 nivolumab previene la progresión de la enfermedad mejor que nivolumab, inhibidor de PD-1, como único tratamiento en ensayos clínicos de etapa avanzada para pacientes con melanoma en etapa IV.
- **Terapias de transferencia de células T (terapias de células adoptivas).** Este tipo de inmunoterapia implica tomar sus células inmunitarias, cultivarlas en el laboratorio y devolvérselas (ya sea en mayor número o con mejoras) para combatir el cáncer. En la terapia de linfocitos infiltrantes de tumores (TIL), las células T de alrededor del tumor se analizan en el laboratorio para ver qué tan buenas son para atacar el tumor. Se seleccionan los mejores, se cultivan en grandes cantidades y se te devuelven. En el momento de escribir este artículo, lifileucel es la terapia más avanzada en desarrollo clínico, con ITIL-168, otra terapia TIL, también en desarrollo. Otro tipo de transferencia de células T es la terapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR), que cambia las células T en el laboratorio para que ataquen mejor ciertas proteínas en la superficie de las células cancerosas. Luego, estas súper células T se le devuelven para combatir el cáncer. Hay varias terapias de células T con CAR aprobadas para los cánceres de la sangre, y esta terapia se está estudiando en el melanoma.
- **Virus oncolíticos.** Como ya se describió para T-VEC, este tipo de inmunoterapia utiliza virus para infectar y destruir las células cancerosas. Una terapia intralesional oncolítica que se está desarrollando aprovecha la propia inmunidad del paciente a la poliomielitis. Usando una vacuna contra la poliomielitis modificada para atacar una proteína que se comparte en el virus de la poliomielitis y las células cancerosas (dirigiendo así a su sistema inmunitario a atacar el melanoma), esta terapia, PVSRIPO ha demostrado un beneficio en pacientes con etapa IV difícil de tratar melanoma.
- **Terapias basadas en IL-2 de última generación.** Como se discutió previamente, la IL-2 en dosis altas puede producir respuestas duraderas en un subconjunto de pacientes, pero con un compromiso de seguridad. La IL-2 se une a diferentes receptores para provocar sus efectos: un receptor está asociado con su actividad anticancerígena y otro con sus efectos secundarios y una reducción real de la respuesta inmunitaria. Los investigadores están trabajando en terapias basadas en IL-2 de última generación para activar preferentemente el receptor responsable de la actividad anticancerígena de la IL-2 sobre el receptor asociado con los efectos secundarios y la reducción de la respuesta inmunitaria. Una terapia de IL-2 rediseñada (nemvaleukin) se encuentra en la última etapa de desarrollo clínico que "selecciona" el receptor que proporciona preferentemente actividad antitumoral. Otro agente, la bempegaldesleukina, es una molécula de IL-2 unida a una cadena química que hace que el fármaco se dirija más a las células inmunitarias que matan el cáncer dentro del microambiente del tumor y menos a las células que debilitan el sistema inmunitario. Este agente también se encuentra en la última etapa de desarrollo.

## ¿QUÉ TAN BIEN FUNCIONAN ESTAS TERAPIAS?

En esta sección, revisamos los datos de los ensayos clínicos de las terapias aprobadas para su uso en el melanoma en estadio IV. Además de todos los demás factores que sopesará en su decisión de tratamiento, la eficacia de cada medicamento es una consideración importante.

Aunque estos son los datos más recientes disponibles, es probable que algunas de estas estadísticas ya estén desactualizadas, ya que reflejan resultados a más largo plazo de pacientes diagnosticados hace más de cinco años. Se espera que la supervivencia general, especialmente, sea mejor para los pacientes diagnosticados ahora en comparación con las tasas de supervivencia informadas en los estudios a continuación.

**Los puntos finales**, o medidas de resultados, ayudan a los investigadores a determinar objetivamente si el tratamiento que se está estudiando es beneficioso o no. Los resultados son la información más importante que proporciona un ensayo. Siempre que sea posible, proporcionamos datos sobre los siguientes criterios de valoración importantes:

- **Supervivencia global/general:** el período de tiempo que viven los pacientes con cáncer desde el comienzo del tratamiento, independientemente de si el cáncer se propaga, crece, se reduce, desaparece o permanece del mismo tamaño. OS se informa ocasionalmente como una mediana, que es el valor medio en una lista de valores. A menudo, el OS se informa como porcentaje de personas vivas en un momento específico. A continuación, proporcionamos los últimos datos de supervivencia disponibles en puntos de tiempo específicos del estudio. Las estadísticas de OS se calculan en función de cualquier muerte que ocurra en el estudio, no necesariamente solo las muertes causadas por melanoma.
- **Supervivencia libre de progresión (PFS, por sus siglas en inglés):** la cantidad de tiempo que los pacientes con cáncer viven sin que su cáncer crezca o se propague. Al igual que la supervivencia general, la supervivencia sin progresión se puede informar como una mediana, pero también se puede informar como un porcentaje de personas que experimentan una supervivencia sin progresión en un momento específico (como tres años). Si bien normalmente no informamos sobre la SLP a continuación, se puede encontrar en los informes de los estudios.
- **Tasa de respuesta general:** el porcentaje de pacientes cuyos tumores se reducen sustancialmente (en un 30 % o más) o desaparecen por completo como resultado del tratamiento. Una **respuesta completa (RC)** significa que los tumores desaparecen por completo, mientras que una **respuesta parcial (PR)** se produce cuando los tumores se han reducido al menos en un 30 % pero no han desaparecido por completo.  $TRG = RC + RP$ . Incluso si el tratamiento funciona al reducir o estabilizar los tumores que están creciendo, en un ensayo clínico, solo se considera que un paciente ha tenido una "respuesta" si los tumores medibles se reducen al menos en un 30 % o más. ***Esto significa que la tasa de respuesta objetiva subestima la proporción de pacientes para quienes el tratamiento es efectivo.***



Muchas veces, las decisiones sobre su terapia se basan en dichos criterios tumorales "objetivos" porque nos brindan una instantánea a corto plazo de cómo está funcionando el medicamento. Por este motivo, siempre que sea posible, proporcionamos estos datos de respuesta tumoral y los resultados de supervivencia para cada fármaco. Además, proporcionamos datos sobre los resultados para subgrupos específicos de pacientes, que también pueden ser útiles para usted y su equipo al proyectar la probabilidad de respuesta según el subgrupo al que pertenezca.

Al revisar la siguiente información, es importante tener en cuenta que estos estudios se realizaron en diferentes momentos e involucraron a diferentes grupos de personas y grupos de control, lo que significa que no es apropiado comparar los resultados entre los estudios. No obstante, cada estudio arroja información sobre la eficacia de cada uno de los tratamientos probados.

Los investigadores están comenzando a recopilar datos de estudios que comparan estos tratamientos. Por ejemplo, el estudio DREAMSeq comparó la terapia con dabrafenib + trametinib con la combinación de nivolumab + ipilimumab como terapia inicial para pacientes *BRAF* positivos con enfermedad en estadio IV. Si bien los datos preliminares del estudio sugieren que el enfoque de inmunoterapia funciona mejor, los resultados aún no se han publicado en el momento de escribir este artículo. Por eso es importante que hable con su equipo de oncología: ellos se mantendrán actualizados con los datos y le ayudarán a evaluarlos para determinar el mejor tratamiento para usted.

## Inhibidores BRAF/MEK

Recuerde que los inhibidores de BRAF/MEK solo se administran a pacientes cuyo melanoma es *BRAF* positivo, por lo que la siguiente información es relevante solo para esos pacientes. Si su melanoma es *BRAF* negativo, puede pasar a la siguiente sección, Inmunoterapia.

Los inhibidores de BRAF/MEK se han estudiado en una serie de ensayos clínicos en comparación con los inhibidores de BRAF de agente único, que sirvieron como grupo de control activo. Como se mencionó anteriormente, las terapias dirigidas de agente único rara vez se usan, por lo que es más importante ver cómo se comportaron estas combinaciones en general en lugar de compararlas con los agentes individuales.

Otro punto a considerar es que estas tres combinaciones de terapia dirigida se han encontrado efectivas. Es importante recordar que no sabemos qué combinación es la mejor. Si usted y su oncólogo deciden usar la terapia dirigida, pueden ver los perfiles generales de estas diferentes combinaciones y ver cuál se adapta mejor a sus necesidades.



## Dabrafenib + Trametinib

Esta combinación de inhibidores de BRAF/MEK se evaluó en varios estudios. Nos centraremos en los datos del estudio COMBI-d (que comparó dabrafenib + trametinib con dabrafenib + placebo), el estudio COMBI-v (que comparó dabrafenib + trametinib con el inhibidor de BRAF vemurafenib), así como un estudio de seguimiento que analizó los resultados a largo plazo (cinco años) de ambos estudios. Si desea revisar estos estudios, consulte las citas de Long 2015, Robert 2015a y Robert 2019a enumeradas en **LECTURA EN PROFUNDIDAD DE LA LITERATURA CIENTÍFICA**.

### Resultados de supervivencia

Como se muestra en el Gráfico 5, en la actualización más reciente de los estudios clínicos, más de uno de cada tres (34 %) de los pacientes tratados con dabrafenib + trametinib estaban vivos a los cinco años. Casi uno de cada cinco no tenía empeoramiento de la enfermedad (estaba en PFS) en la marca de cinco años.

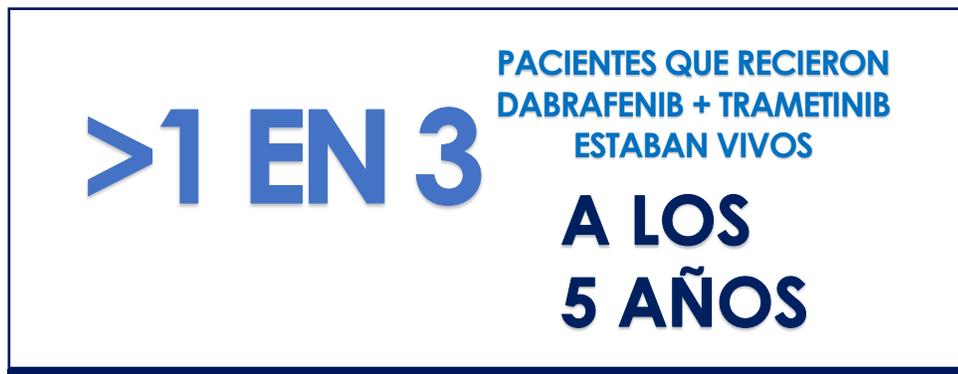


Gráfico 5. Resultados de supervivencia global de Dabrafenib + Trametinib a los 5 años.

### Resultados de la respuesta tumoral

Como se muestra en el Gráfico 6, derivado del informe inicial del estudio COMBI-d, la tasa de respuesta general fue más alta para la combinación: el 69 % de los participantes del ensayo que recibieron dabrafenib + trametinib vieron una respuesta parcial o completa en comparación con dabrafenib solo (53 %).

También se observó una ventaja en la tasa de respuesta general con dabrafenib + trametinib frente a vemurafenib (el estudio COMBI-v). La tasa de respuesta general fue significativamente mayor para los pacientes que recibieron dabrafenib + trametinib (64 %) que para los que recibieron vemurafenib (51 %).

	Respuesta Parcial (el tumor se reduce en un 30% o más)	Respuesta Completa (el tumor desaparece)	Tasa de Respuesta General (Respuesta Parcial + Respuesta Completa)
Dabrafenib + trametinib	53%	16%	69%
Dabrafenib	40%	13%	53%

Gráfico 6. Respuestas tumorales en el estudio COMBI-d.

## Resultados para subgrupos específicos

En el informe de resultados a largo plazo, los resultados de Dabrafenib + Trametinib fueron mejores en ciertos subgrupos de pacientes.

- **Pacientes con carga tumoral baja:** en este estudio, el investigador clasificó a los pacientes como con carga tumoral baja cuando la LDH inicial estaba por debajo o en el límite superior de lo normal y no había más de tres sitios de órganos con metástasis. A los pacientes con una carga tumoral baja les fue bien: el 55 % estaba vivo a los cinco años, en comparación con el 34 % del grupo de estudio en general
- **Respondedores completos:** para los 109 pacientes que tuvieron una respuesta completa a la terapia, la tasa de supervivencia general fue del 71 % a los cinco años.

## Vemurafenib + Cobimetinib

Esta combinación fue evaluada en varios estudios. Nos centraremos en los datos del estudio CO-BRIM (que comparó vemurafenib + cobimetinib con vemurafenib + placebo), el estudio BRIM-7 (que evaluó vemurafenib + cobimetinib en personas que nunca habían recibido inhibidores de BRAF con personas que habían progresado recientemente en vemurafenib), así como un estudio de seguimiento que analizó los resultados a largo plazo (cinco años) del estudio BRIM-7. Si desea revisar estos estudios, consulte las citas de Ribas 2014, Larkin 2014 y Ribas 2019 enumeradas en **LECTURA EN PROFUNDIDAD DE LA LITERATURA CIENTÍFICA**.

## Resultados de supervivencia

Como se muestra en el Gráfico 7, más de uno de cada tres (39 %) pacientes tratados con vemurafenib + cobimetinib estaban vivos en el hito de cinco años. Esta proporción fue la misma que a los cuatro años, lo que sugiere que un subconjunto de pacientes experimenta un resultado favorable a largo plazo.

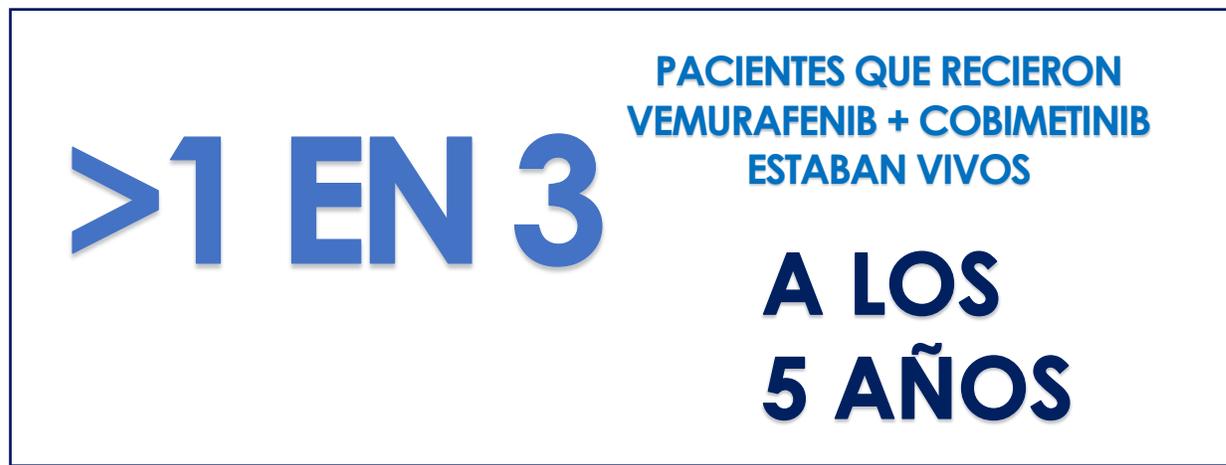


Gráfico 7. Resultados de supervivencia global de vemurafenib + cobimetinib a los 5 años.

## Resultados de la respuesta tumoral

Como se muestra en el Gráfico 8 del estudio CO-BRIM, la tasa de respuesta general fue del 68 % para los que recibieron la terapia combinada, que fue significativamente más alta en comparación con la de los pacientes que recibieron el inhibidor de BRAF solo (45 %).

## Resultados para subgrupos específicos de pacientes

Los pacientes con niveles normales de LDH y un diámetro del tumor  $\leq 45$  mm tuvieron una tasa de supervivencia a los tres años del 53 % con la terapia combinada, en comparación con una tasa de supervivencia de  $<10$  % para los pacientes con una LDH superior a dos veces el límite superior normal.

	Respuesta Parcial (el tumor se reduce en un 30% o más)	Respuesta Completa (el tumor desaparece)	Tasa de Respuesta General (Respuesta Parcial + Respuesta Completa)
Vemurafenib + cobimetinib	57%	10%	68%
Vemurafenib + placebo	40%	4%	45%

Gráfico 8. Respuestas tumorales en el estudio CO-BRIM.

## Encorafenib + Binimetinib

Para la combinación de encorafenib + binimetinib, nos centraremos en los datos del estudio COLUMBUS (que comparó encorafenib + binimetinib con encorafenib solo y Vemurafenib solo), así como un estudio de seguimiento que analizó a largo plazo (cinco años) resultados. Si desea revisar estos estudios, consulte las citas de Dummer 2018, Ascierto 2020 y Dummer 2021 enumeradas en **LECTURA EN PROFUNDIDAD DE LA LITERATURA CIENTÍFICA**.

## Resultados de supervivencia

Como se muestra en el Gráfico 9, a los cinco años, más de un tercio (35 %) de los pacientes tratados con encorafenib + binimetinib estaban vivos.

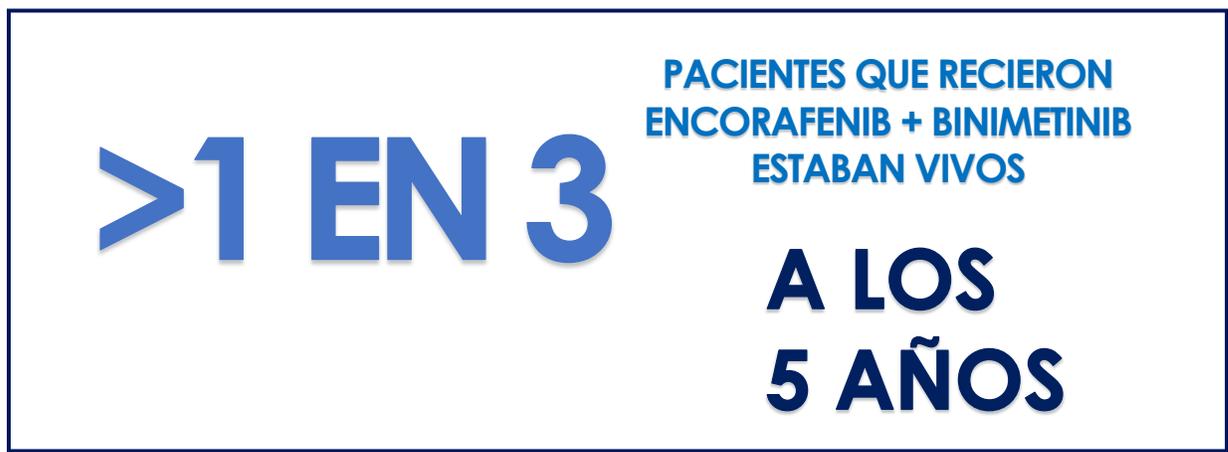


Gráfico 9. Resultados de supervivencia global de Encorafenib + Binimetinib a los 5 años.

## Resultados de la respuesta tumoral

En el estudio COLUMBUS, la tasa de respuesta general fue significativamente mayor para encorafenib + binimetinib (64 %) frente a encorafenib (52 %) o Vemurafenib (41 %), como se muestra en el Gráfico 10.

## Resultados para subgrupos de pacientes específicos

		Respuesta Parcial (el tumor se reduce en un 30% o más)	Respuesta Completa (el tumor desaparece)	Tasa de Respuesta General (Respuesta Parcial + Respuesta Completa)
Encorafenib + binimetinib		51%	13%	64%
Encorafenib		45%	7%	52%
Vemurafenib		33%	8%	41%

Gráfico 10. Respuestas tumorales en el estudio COLUMBUS.

En el estudio de seguimiento, las tasas de supervivencia general y supervivencia libre de progresión fueron similares entre los subgrupos. Sin embargo, a los pacientes con niveles elevados de LDH no les fue tan bien como a los pacientes con niveles normales de LDH, como se observó con otros inhibidores de BRAF/MEK.

## Otras terapias dirigidas

Imatinib o nilotinib, inhibidores de c-KIT mutado, se han estudiado en un pequeño número de casos. Para el melanoma metastásico, estas terapias pueden considerarse como terapia de segunda línea (después de la inmunoterapia) para tumores con mutaciones de c-KIT. Si bien estos agentes producen tasas de respuesta generales de hasta el 30 %, las respuestas tienden a ser de corta duración. Por lo tanto, imatinib o nilotinib se recomiendan como terapia de segunda línea o posterior. De manera similar, se recomiendan larotrectinib o entrectinib para tumores positivos para la fusión del gen NTRK en el entorno de segunda línea.

## Inmunoterapia con inhibidores de los puntos de control

El contenido a continuación muestra los datos de los regímenes combinados y de monoterapia con inhibidores de puntos de control. Ipilimumab es un brazo de comparación para muchos de estos estudios, ya que estaba disponible comercialmente y era el estándar de atención cuando se estudiaban los inhibidores de PD-1. Como muestran los datos, los inhibidores de PD-1 como agente único tienen mejor eficacia que el ipilimumab como agente único. Por esta razón, ipilimumab ya no se usa con frecuencia como monoterapia, y no revisaremos los estudios al respecto. Sin embargo, ipilimumab todavía se usa comercialmente como parte de la inmunoterapia combinada. La combinación de nivolumab + ipilimumab tiene mayor eficacia que nivolumab o ipilimumab solos. Esto nos brinda dos enfoques diferentes de inhibidores de puntos de control: la terapia con un inhibidor de PD-1 de agente único y la inmunoterapia combinada, que se considera un enfoque más agresivo.

## Pembrolizumab

La monoterapia con pembrolizumab se ha evaluado en varios estudios. Nos centraremos en los datos del estudio KEYNOTE-006 que comparó pembrolizumab con ipilimumab en pacientes con melanoma avanzado que habían recibido hasta un tratamiento previo. Para una revisión de este estudio, véase Robert 2015b y Robert 2019b en **LECTURA EN PROFUNDIDAD DE LA LITERATURA CIENTÍFICA**.

### Resultados de supervivencia

En el estudio KEYNOTE-006, más de uno de cada tres (39 %) de todos los pacientes con melanoma avanzado tratados con monoterapia con pembrolizumab estaban vivos a los cinco años de seguimiento (Gráfico 11).

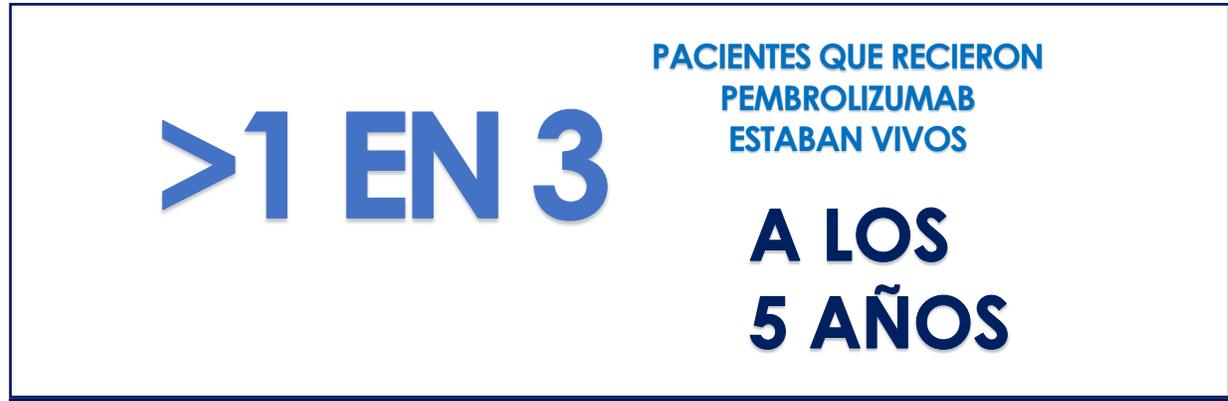


Gráfico 11. Tasa de supervivencia global a cinco años con pembrolizumab para el estudio KEYNOTE-006.

### Resultados de la respuesta tumoral

Como se muestra en el Gráfico 12 del estudio KEYNOTE-006, la tasa de respuesta general fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron pembrolizumab que en los pacientes que recibieron ipilimumab.

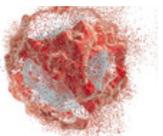
	<b>Respuesta Parcial (el tumor se reduce en un 30% o más)</b> 	<b>Respuesta Completa (el tumor desaparece)</b> 	<b>Tasa de Respuesta General (Respuesta Parcial + Respuesta Completa)</b>
Pembrolizumab (cada 2 semanas)	29%	5%	34%
Pembrolizumab (cada 3 semanas)	27%	6%	33%
Ipilimumab	10.4%	1.4%	12%

Gráfico 12. Respuestas tumorales en el estudio KEYNOTE-006.

## Resultados para subgrupos específicos

- **Niveles de PD-L1:** en el estudio KEYNOTE-006, los subgrupos se desempeñaron bien, excepto un pequeño subgrupo que tuvo niveles negativos de PD-L1. Sin embargo, el pequeño número de personas en ese grupo dificulta la interpretación de los datos. Los investigadores continúan evaluando el papel de los niveles y la respuesta de PD-L1. Pero por ahora, no se requieren pruebas de los niveles de PD-L1 para la terapia con inhibidores de puntos de control.
- **Terapia previa:** En un estudio adicional de pembrolizumab (KEYNOTE-001), la respuesta general fue mayor en el subgrupo de pacientes sin tratamiento previo (que no habían recibido tratamiento antes) que en el grupo general de pacientes. Este resultado es esperable, dado que la enfermedad que progresa a través del tratamiento es generalmente más difícil de tratar.

## Nivolumab

La monoterapia con nivolumab se ha evaluado en varios estudios. Nos centraremos en los datos del informe a largo plazo del estudio CheckMate 067 (que evaluó nivolumab solo o nivolumab + ipilimumab en comparación con ipilimumab solo). Si desea revisar este estudio, consulte la cita de Larkin 2019 que figura en **LECTURA EN PROFUNDIDAD DE LA LITERATURA CIENTÍFICA**.

### Resultados de supervivencia

Como se muestra en el Gráfico 13, más de cuatro de cada diez pacientes que recibieron nivolumab solo (44 %) estaban vivos a los cinco años. Este porcentaje es superior al porcentaje de pacientes que recibieron ipilimumab solo (26 %). Como se informó en la reunión de la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (ASCO) de 2021, este efecto se mantiene. A los 6,5 años, el 42 % de los pacientes tratados con Nivolumab estaban vivos.

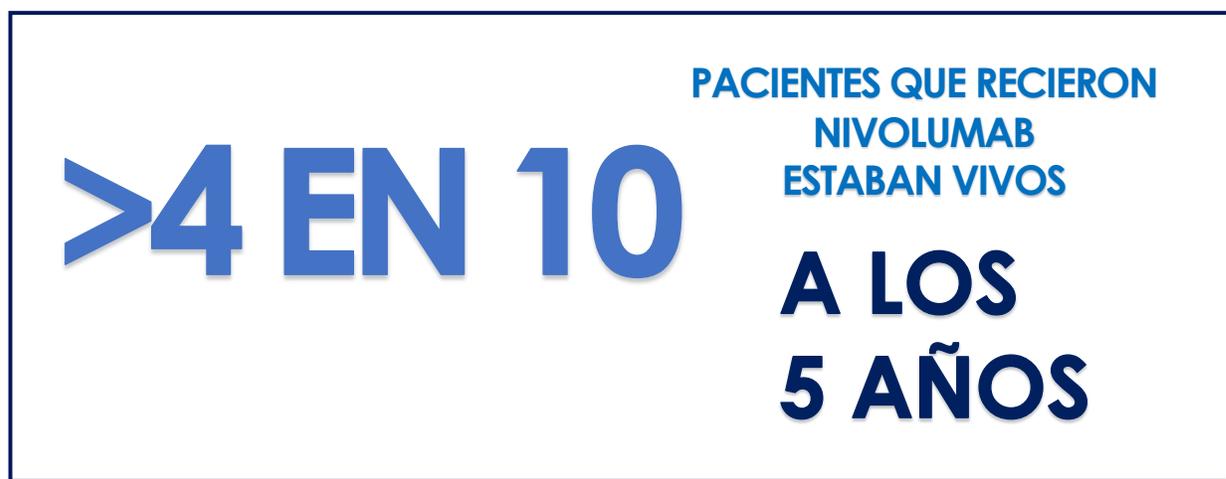


Gráfico 13. Proporción de pacientes vivos a los cinco años que recibieron nivolumab en el estudio Checkmate 067.

## Resultados de la respuesta tumoral

Como se muestra en el Gráfico 14 del estudio Checkmate 067, la tasa de respuesta general fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron nivolumab solo (45 %) en comparación con los pacientes que recibieron ipilimumab solo (19 %).

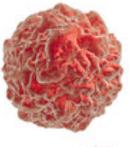
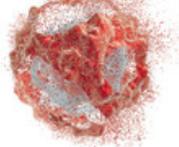
	Respuesta Parcial (el tumor se reduce en un 30% o más)	Respuesta Completa (el tumor desaparece)	Tasa de Respuesta General (Respuesta Parcial + Respuesta Completa)
			
Nivolumab	26%	19%	45%
Ipilimumab	13%	6%	19%

Gráfico 14. Respuestas tumorales en el estudio CheckMate-067.

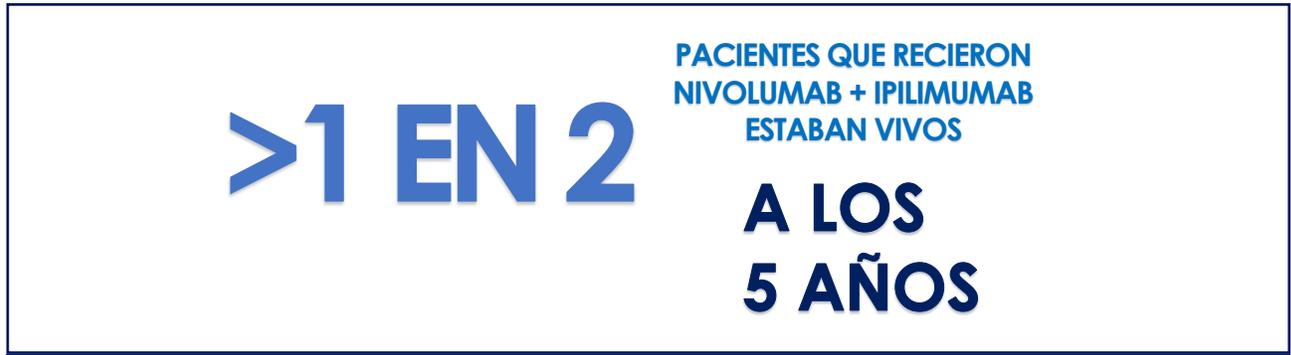
## Resultados para subgrupos específicos

- **Estado de BRAF:** la supervivencia general a cinco años en pacientes tratados con nivolumab fue similar pero ligeramente superior en pacientes con melanoma *BRAF* positivo (46 %) frente a *BRAF* negativo (43 %)
- **LDH:** la supervivencia general a los cinco años para los pacientes que recibieron nivolumab fue mayor en pacientes con niveles normales de LDH (53 %) frente a la supervivencia de los pacientes con niveles elevados de LDH (28 %)
- **Expresión de PD-L1:** la expresión de PD-L1 por sí sola no afectó los resultados.



## Inmunoterapia combinada (Ipilimumab + Nivolumab)

Esta combinación fue evaluada en varios estudios. Nos centraremos en los datos del informe a largo plazo del estudio CheckMate 067 (que evaluó Nivolumab + Ipilimumab con Nivolumab solo o Ipilimumab solo). Si desea revisar este estudio, consulte la cita de Larkin 2019 que figura en **LECTURA EN PROFUNDIDAD DE LA LITERATURA CIENTÍFICA**.



### Resultados de supervivencia

Como se muestra en el Gráfico 15, más de la mitad (52 %) de los pacientes tratados con nivolumab + ipilimumab estaban vivos a los cinco años de seguimiento, en comparación con el 44 % de los pacientes que recibieron nivolumab solo y el 26 % de los pacientes que recibieron ipilimumab solo. Esto fue sostenido. A los 6,5 años, el 49 % de los pacientes que recibieron la combinación estaban vivos (ASCO 2021).

	Respuesta Parcial (el tumor se reduce en un 30% o más)	Respuesta Completa (el tumor desaparece)	Tasa de Respuesta General (Respuesta Parcial + Respuesta Completa)
Nivolumab + ipilimumab	46%	12%	58%
Nivolumab	35%	9%	44%
Ipilimumab	17%	2%	19%

Gráfico 16. Respuestas tumorales en el estudio CheckMate 067.

### Resultados de la respuesta tumoral

Como se muestra en el Gráfico 16 del estudio CheckMate 067, la tasa de respuesta general fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron nivolumab + ipilimumab en comparación con la respuesta en los pacientes que recibieron nivolumab o ipilimumab solos.

### Resultados para subgrupos específicos

- **Estado de BRAF:** la supervivencia general a los cinco años en pacientes tratados con nivolumab + ipilimumab fue mayor en pacientes con BRAF positivo (60 %) frente a BRAF negativo (48 %)
- **LDH:** la supervivencia global a los cinco años fue mayor en los pacientes que recibieron la combinación con niveles normales de LDH (60 %) frente a la supervivencia de los pacientes con LDH elevada (38 %)
- **Expresión de PD-L1:** la expresión de PD-L1 por sí sola no afectó los resultados.

## Combinación dirigida e inmunoterapia: Vemurafenib + Cobimetinib + Atezolizumab

Esta combinación se evaluó recientemente en pacientes con melanoma en estadio IV positivo para mutación *BRAF* específica (*BRAF*<sup>V600</sup>). Nos centraremos en los datos del estudio IMspire150 (que evaluó vemurafenib + cobimetinib + atezolizumab en individuos con melanoma metastásico con mutación *BRAF*<sup>V600</sup> positiva). Si desea revisar este estudio, consulte la cita de Gutzmer 2020 que figura en **LECTURA EN PROFUNDIDAD DE LA LITERATURA CIENTÍFICA**.

### Resultados de supervivencia

El criterio principal de valoración del estudio fue la supervivencia libre de progresión (PFS). En una mediana de seguimiento de 18,9 meses, la SSP fue significativamente más larga en el brazo de terapia triple (15,1 meses) frente a 10,6 meses para el brazo de vemurafenib + cobimetinib. En el análisis intermedio, la supervivencia global mostró tasas similares entre los grupos, con un 64 % de supervivencia global para los pacientes tratados con vemurafenib + cobimetinib + atezolizumab en comparación con un 57 % global para los pacientes tratados con vemurafenib + cobimetinib. Las tasas de supervivencia global estimadas a los 2 años fueron del 60 % en el grupo de terapia triple y del 53 % en el grupo de vemurafenib + cobimetinib.

### Resultados de la respuesta tumoral

Como se muestra en el Gráfico 17 del estudio IMspire150, la tasa de respuesta general fue similar en los pacientes tratados con la combinación de vemurafenib + cobimetinib + atezolizumab en comparación con los pacientes tratados con vemurafenib + cobimetinib.

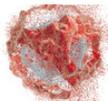
	Respuesta Parcial (el tumor se reduce en un 30% o más)	Respuesta Completa (el tumor desaparece)	Tasa de Respuesta General (Respuesta Parcial + Respuesta Completa)
			
Vemurafenib + cobimetinib + atezolizumab	51%	16%	67%
Vemurafenib + cobimetinib	48%	17%	65%

Gráfico 17. Respuestas tumorales en el estudio IMspire150.

### Resultados para subgrupos específicos

Los resultados iniciales del estudio IMspire150 sugieren que la combinación de vemurafenib + cobimetinib + atezolizumab se vio favorecida en términos de supervivencia libre de progresión en los subgrupos de pronóstico, independientemente del nivel de LDH y el estado de PD-L1.

En este momento, se desconoce cómo se compararía el uso de la primera línea de vemurafenib + cobimetinib + atezolizumab con comenzar con inmunoterapia y luego administrar vemurafenib + cobimetinib de manera secuencial.

## ***Inmunoterapia con dosis altas de IL-2***

La IL-2 en dosis altas proporciona respuestas duraderas en una pequeña proporción de pacientes. La tasa de respuesta general es de alrededor del 16 %, con un 6 % de pacientes que experimentan respuestas completas. Para los pacientes que experimentaron una respuesta completa, a menudo duró: el 60 % de los pacientes que tuvieron una respuesta completa mantuvieron esa respuesta de 3,5 a 10 años. Se espera que algunos permanezcan en respuesta completa durante períodos de tiempo aún más largos.

## ***Inmunoterapia intralesional más terapia con inhibidores de PD-1***

Varios estudios han evaluado o están evaluando T-VEC en combinación con inhibidores de puntos de control para pacientes con metástasis inyectables y no inyectables. Si desea revisar los estudios, consulte las citas de Gogas 2021 y Chesney 2018 enumeradas en **LECTURA EN PROFUNDIDAD DE LA LITERATURA CIENTÍFICA**.

La combinación de T-VEC más pembrolizumab se comparó con pembrolizumab solo en pacientes con melanoma avanzado. Si bien la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 14,3 meses para la combinación en comparación con 8,5 meses para pembrolizumab solo, esto no fue una diferencia significativa. No se esperaba que la supervivencia global alcanzara significación estadística en el análisis planificado. La tasa de respuesta general fue del 48,6 % para el grupo de T-VEC + pembrolizumab en comparación con el 41,3 % para el grupo de pembrolizumab, que tampoco fue estadísticamente diferente. Por lo tanto, se consideró un estudio negativo.

La combinación de T-VEC más ipilimumab se comparó con ipilimumab solo en pacientes con melanoma avanzado. El criterio principal de valoración de este estudio fue la tasa de respuesta general, que mejoró significativamente en el brazo de T-VEC más ipilimumab (39 %) en comparación con el brazo de ipilimumab (18 %). Este estudio no informó datos de supervivencia general, ya que los pacientes aún estaban siendo seguidos en el momento de su publicación. Sin embargo, los datos de supervivencia libre de progresión mejoraron con la combinación de T-VEC + ipilimumab (8,2 meses), en comparación con el grupo de ipilimumab (6,4 meses).

Si bien los estudios aún están en curso, estos datos no son alentadores. En la práctica clínica, no es probable que T-VEC se use junto con la terapia con un inhibidor de PD-1 para mejorar la eficacia del inhibidor de PD-1.

## **Terapias citotóxicas**

Las terapias citotóxicas (Quimioterapias) como la dacarbazina, la temozolomida, el paclitaxel y el paclitaxel unido a albúmina pueden ayudar a algunos pacientes (~20 %) con melanoma. Siguen siendo una opción para los pacientes que han fracasado con otras terapias o que no pueden tolerar otras terapias.

## Medicamentos para metástasis cerebrales

Muchos de los estudios iniciales de los tratamientos discutidos anteriormente excluyeron a los pacientes con metástasis cerebrales. Sin embargo, se han realizado estudios adicionales que nos ayudan a desentrañar el papel de las diferentes terapias para las metástasis cerebrales. Una revisión de los datos que respaldan el uso de estos agentes para la metástasis cerebral revela algunas advertencias:

- Las combinaciones de inhibidores de BRAF/MEK tienen actividad contra las metástasis cerebrales, pero las tasas de respuesta son más bajas que para la enfermedad fuera del cerebro (**enfermedad extracraneal**). Estos agentes todavía funcionan en pacientes *BRAF* positivos que tienen una enfermedad sintomática que requirió corticosteroides.
- Los inhibidores de puntos de control, solos o en combinación, tienen eficacia contra las metástasis cerebrales. Muchos de los estudios están en curso. Sin embargo, debido a que los corticosteroides pueden interferir con la actividad de los inhibidores de puntos de control, su uso en pacientes que reciben corticosteroides para metástasis cerebrales sintomáticas es limitado.
- Algunos expertos proponen que los inhibidores de puntos de control, en particular la terapia combinada, deben usarse en combinación con SRS en pacientes con unas pocas metástasis cerebrales o una sola. Para pacientes con enfermedad cerebral que es sintomática o que progresa rápidamente, la terapia con inhibidores de BRAF/MEK se puede usar en pacientes que son positivos para *BRAF*.



# EFECTOS SECUNDARIOS DE LAS TERAPIAS EN ESTADIO IV

Los efectos secundarios de los medicamentos para controlar el melanoma en estadio IV se muestran a continuación. Para cada tipo de terapia, describimos los efectos secundarios comunes experimentados por el 10 % o más de los pacientes, independientemente de su gravedad. También enumeramos por separado los efectos secundarios graves, aquellos que se consideran graves o potencialmente mortales. Al enumerar los efectos secundarios comunes, nos enfocamos en los signos (evidencia objetiva del efecto secundario que otra persona puede observar, como un bulto) y los síntomas (la experiencia subjetiva del efecto secundario que usted experimenta, como la fatiga) en lugar de los resultados anómalos de laboratorio, como elevaciones de las enzimas hepáticas. Sin embargo, consideramos los cambios en el laboratorio en la discusión de los efectos secundarios graves, donde se agrupan por sistemas de órganos (por ejemplo, problemas renales y hepáticos).

## Terapias Dirigidas

La terapia dirigida se asocia con una variedad de efectos secundarios.

En el análisis de 5 años de los estudios de dabrafenib + trametinib, el 98 % de los pacientes que recibieron la combinación informaron efectos secundarios. Los efectos secundarios comunes de dabrafenib + trametinib se muestran en el Gráfico 18.

En el estudio de vemurafenib + cobimetinib, el 99 % de los pacientes informaron efectos secundarios. En el estudio de seguimiento de 18 meses, se encontraron efectos secundarios comunes de cobimetinib y vemurafenib como se muestra en el Gráfico 19. No incluimos anomalías de laboratorio aquí.

Gráfico 18. Efectos secundarios comunes con dabrafenib + trametinib (que ocurren en el 10% o más de los pacientes).

Efectos secundarios comunes asociados con dabrafenib + trametinib	
• Fiebre (58%)	• Dolores articulares (29%)
• Náuseas (37%)	• Presión arterial alta (29%)
• Diarrea (36%)	• Erupción (28%)
• Fatiga (35%)	• Dolor de cabeza (35%)
• Escalofríos (34%)	• Hinchazón (19%)
• Vómitos (31%)	• Dolores musculares (18%)
• Tos (25%)	

Gráfico 19. Efectos secundarios comunes con vemurafenib + cobimetinib (que ocurren en el 10% o más de los pacientes).

Efectos secundarios comunes/anomalías de laboratorio asociados con vemurafenib y cobimetinib	
• Erupción (73%)	• Dolores articulares (38%)
• Diarrea (61%)	• Problemas de retina (27%)
• Náuseas (43%)	• Disminución del apetito (20%)
• Vómitos (26%)	• Pérdida de cabello (17%)
• Fiebre (29%)	• Engrosamiento de la piel (10%)
• Fotosensibilidad (48%)	• Disminución de la función cardíaca (12%)

En el estudio de encorafenib + binimetinib, se produjeron efectos secundarios en una gran proporción de pacientes. Los efectos secundarios más comunes se muestran en el Gráfico 20.

Gráfico 20. Efectos secundarios comunes con encorafenib + binimetinib (que ocurren en el 10% o más de los pacientes).

<b>Efectos secundarios comunes asociados con encorafenib + binimetinib</b>	
• Fatiga (43%)	• Erupción (22%)
• Náuseas (41%)	• Estreñimiento (22%)
• Diarrea (37%)	• Dolor de cabeza (22%)
• Vómitos (30%)	• Problemas de visión (20%)
• Dolor abdominal (28%)	• Fiebre y escalofríos (18%)
• Problemas musculares (23%)	• Piel seca (16%)
• Engrosamiento de la piel (23%)	• Pérdida de cabello (14%)
• Dolor/inflamación de las articulaciones (26%)	• Picazón (13%)

Es importante considerar los efectos secundarios graves de las terapias dirigidas.

En la información del producto dabrafenib/trametinib, hay una advertencia sobre los siguientes efectos adversos graves:

- Riesgo de nuevos cánceres de piel, problemas de sangrado, problemas estomacales o intestinales, coágulos de sangre, problemas del corazón, problemas de los ojos, problemas pulmonares, fiebre severa, problemas serios de la piel, aumento de azúcar en la sangre, descomposición de los glóbulos rojos (anemia) en personas con una condición llamada deficiencia de G6PD, o daño a un feto en desarrollo.

Para vemurafenib/cobimetinib, hay una advertencia sobre los siguientes efectos secundarios graves:

- Riesgo de nuevos cánceres de piel, problemas de sangrado, reacciones alérgicas, reacciones cutáneas graves, problemas del ritmo cardíaco, problemas hepáticos, problemas oculares, problemas musculares, fotosensibilidad; empeoramiento de los efectos secundarios del tratamiento con radiación, problemas del tejido conjuntivo (engrosamiento de la carne de las manos/pies).

Para encorafenib/binimetinib, hay una advertencia sobre los siguientes efectos secundarios graves:

- Riesgo de nuevos cánceres de piel, problemas cardíacos (incluida la insuficiencia cardíaca), coágulos sanguíneos, problemas de sangrado, problemas oculares, problemas pulmonares o respiratorios, problemas hepáticos, problemas musculares, cambios en el ritmo cardíaco, daño al feto en desarrollo.

## ¿Cómo se manejan los efectos secundarios de las terapias dirigidas?

Con la terapia dirigida, a veces se puede controlar un efecto secundario individual con medicamentos específicos (por ejemplo, paracetamol para la fiebre) y atención de apoyo (por ejemplo, aumento de líquidos en pacientes con fiebre). Otras veces, estos efectos secundarios se pueden controlar ya sea con una disminución de la dosis o suspendiendo brevemente uno o ambos medicamentos y luego reanudando los medicamentos después de que desaparezcan los síntomas. A veces, cuando se reanuda el medicamento o los medicamentos, es en una dosis más baja, con el objetivo de eliminar el efecto secundario o reducir su impacto. En algunos casos raros, es posible que sea necesario suspender el medicamento de forma permanente. Una vez que los pacientes dejan de tomar los medicamentos, los medicamentos desaparecen del cuerpo en unos pocos meses y los síntomas generalmente desaparecen.

Un problema de seguridad de la terapia dirigida es la posibilidad de interacciones farmacológicas, ya que estos fármacos se descomponen mediante una enzima común que también descompone otros medicamentos. Si está tomando otros medicamentos, discuta este tema con su oncólogo. Esta preocupación de seguridad es especialmente importante si está tomando algún medicamento que pueda causar arritmias cardíacas o está tomando anticonceptivos hormonales, ya que estos dos tipos de medicamentos pueden causar interacciones farmacológicas con la terapia dirigida. Las interacciones farmacológicas son un problema menor con las inmunoterapias, ya que no son descompuestas por las mismas enzimas que actúan en la mayoría de los medicamentos recetados.

AIM ha desarrollado hojas de manejo de efectos secundarios para estas terapias dirigidas. Le ayudan a reconocer los efectos secundarios y a saber qué hacer al respecto. Vea abajo:

### AIM RECURSOS

*(Haga clic en los círculos para ver las hojas)*

- MEKTOVI-BRAFTOVI**  
Hoja de plan de acción
- TAFINLAR-MEKINIST**  
Hoja de Gestión
- COTELLIC-ZELBORAF**  
Hoja de Gestión

## Inmunoterapia

La inmunoterapia se asocia con una variedad de efectos secundarios. Algunos de estos están directamente relacionados con la medicación y otros son causados por la activación del sistema inmunológico por el tratamiento.

### *Inhibidores del punto de control*

Debido a que los inhibidores del punto de control funcionan liberando el sistema inmunitario del cuerpo para combatir el cáncer, el sistema inmunitario puede acelerarse y atacar cualquier órgano o tejido. Si recibe inmunoterapia, puede tener una variedad de efectos secundarios que afecten 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 finalice el tratamiento.

En los ensayos clínicos de pembrolizumab y nivolumab, la mayoría de los pacientes presentaron efectos secundarios que podrían estar relacionados con la terapia. Los efectos secundarios graves o potencialmente mortales ocurrieron generalmente en menos del 20% de los pacientes. El Gráfico 21 enumera los efectos secundarios comunes asociados con pembrolizumab, el Gráfico 22 los asociados con nivolumab y el Gráfico 23 los asociados con nivolumab + ipilimumab.

En el estudio KEYNOTE 006, el 98 % de los pacientes tratados con pembrolizumab experimentaron al menos un efecto secundario relacionado con el tratamiento. Vea a continuación los más comunes.

Gráfico 21. Efectos secundarios comunes asociados con Pembrolizumab (que ocurren en el 10 % o más de los pacientes).

<b>Efectos secundarios comunes asociados con pembrolizumab</b>	
• Sentirse cansado (26%)	• Náuseas (14%)
• Picazón en la piel (21%)	• Dolor articular (14%)
• Diarrea (heces sueltas) (19%)	• Debilidad (13%)
• Erupción (17%)	• Vitiligo (pérdida de pigmento) (13%)

En el análisis del estudio CheckMate 067, el 87 % de los pacientes que recibieron nivolumab solo presentaron efectos secundarios relacionados con el tratamiento. Los efectos secundarios más comunes se muestran en el Gráfico 22.

Gráfico 22. Efectos secundarios comunes asociados con nivolumab (que ocurren en el 10% o más de los pacientes).

<b>Efectos secundarios comunes asociados con nivolumab</b>	
• Sentirse cansado (36%)	• Náuseas (13%)
• Erupción (24%)	• Dolor articular (11%)
• Picazón en la piel (23%)	• Disminución del apetito (11%)
• Diarrea (22%)	• Tiroides con niveles bajos (10%)

En el análisis del estudio CheckMate 067, el 96 % de los pacientes que recibieron nivolumab/ipilimumab presentaron efectos secundarios relacionados con el tratamiento. Los efectos secundarios más comunes se muestran en el Gráfico 23.

Gráfico 23. Efectos secundarios comunes asociados con nivolumab/ipilimumab (que ocurren en el 10 % o más de los pacientes).

<b>Efectos secundarios comunes asociados con nivolumab/ipilimumab</b>	
• Diarrea (45%)	• Vómitos (15%)
• Sentirse cansado/fatiga (38%)	• Dolor articular (14%)
• Picazón en la piel (36%)	• Inflamación del colon (13%)
• Erupción (30%)	• Dificultad para respirar (12 %)
• Náuseas (28%)	• Erupción (12%)
• Fiebre (19%)	• Tiroides hiperactiva (11%)
• Disminución del apetito (19%)	• Dolor de cabeza (11%)
• Tiroides con niveles bajos (17%)	• Debilidad (10%)



Los efectos secundarios potencialmente graves de los inhibidores de puntos de control pueden convertirse en una amenaza para la vida. Estos efectos secundarios se muestran en el Gráfico 24. Esta lista no está completa; como se mencionó anteriormente, cualquier órgano o sistema del cuerpo puede verse afectado. Estos pueden incluir datos a más largo plazo.

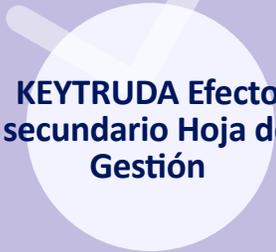
Gráfico 24. Efectos secundarios generales y graves con inhibidores de puntos de control.\*

Efectos potencialmente serios	Tasa de ocurrencia (% de pacientes afectadas) en general		Tasa de incidencia grave o potencialmente mortal (% de pacientes afectados)	
	Inhibidor de PD-1 solo (como Nivolumab o Pembrolizumab)	Terapia combinada (Nivolumab + Ipilimumab)	Inhibidor de PD-1 solo (como Nivolumab o Pembrolizumab)	Terapia de combinación (Nivolumab + Ipilimumab)
<b>Problemas en la piel</b>				
Erupción	9% a 40%	53%	1% o menos	15%
Picor	14% a 27%	39%	0%	2%
<b>Problemas intestinales</b>				
<b>Diarrea</b> , que puede conducir a la deshidratación.	15% a 36%	54%	2.5% a 5%	11%
<b>Colitis</b> (inflamación del colon)	1% a 4%	25%	3% o menos	14%
<b>Problemas hormonales</b>				
<b>Tiroides</b> (más comunes)	10% a 11%	20% o más	1% o menos	1% o menos
<b>Otros patologías endocrinas</b> incluido el páncreas(diabetes), glándulas adrenales, o pituitaria (centro de control del cerebro)	Menos de 3%	Menos de 10%	Menos de 1%	Menos de 3%
<b>Problemas hepáticos</b>	Menos de 5%	25%	1% a 2%	15%
<b>Problemas pulmonares</b> (Neumonitis)	1% a 5%	7% a 10%	1% a 2%	1% a 2%
<b>Problemas neurológicos</b> (incluido dolor de cabeza y neuropatía periférica)	6%	12%	Menos de 1%	Menos de 1%
<b>Problemas renales</b>	1%-5%	4% a 5%	Menos de 1%	Menos de 1%

\*Las tasas de efectos secundarios se enumeran a partir de ensayos clínicos o informes de productos, que pueden incluir datos a más largo plazo. Las tasas pueden ser más altas en el entorno del mundo real. Los efectos secundarios generalmente se agrupan de los más comunes a los menos comunes.

AIM ha desarrollado hojas de gestión de efectos secundarios para los inhibidores de puntos de control. Le ayudan a reconocer los efectos secundarios y a saber qué hacer al respecto. Vea abajo:

**AIM Recursos** (Haga clic en los círculos para ver las hojas)



**KEYTRUDA Efecto secundario Hoja de Gestión**



**OPDIVO Efecto secundario Hoja de Gestión**



**OPDIVO-YERVOY Efecto secundario Hoja de Gestión**

### Combinación de terapia dirigida e inmunoterapia

Cuando se combinan la terapia dirigida y la inmunoterapia, los efectos secundarios reflejan ambos tipos de terapia. En el estudio de **vemurafenib + cobimetinib + atezolizumab**, el 99 % de los pacientes experimentó efectos secundarios. Los más comunes se muestran a continuación.

Los efectos secundarios graves asociados con la terapia triple incluyen neumonitis inmunomediada (lesión pulmonar), colitis inmunomediada (inflamación del colon), hepatitis inmunomediada (daño hepático), insuficiencia suprarrenal, problemas con la glándula pituitaria, problemas de tiroides, diabetes mellitus, daño renal y problemas graves de la piel.

Gráfico 25. Efectos secundarios comunes asociados con vemurafenib + cobimetinib + atezolizumab (que ocurren en el 10% o más de los pacientes).

Efectos secundarios comunes asociados con vemurafenib + cobimetinib + atezolizumab	
• Diarrea (42%)	• Debilidad (16%)
• Erupción (41%)	• Problemas de retina (15%)
• Dolor articular (39%)	• Dermatitis (piel seca y con picazón) (14%)
• Fiebre (39%)	• Erupción elevada/plana (20%)
• Sentirse cansado (27%)	• Recuento sanguíneo bajo (anemia) (11 %)
• Náuseas (23%)	• Enrojecimiento (11%)
• Prurito (21%)	• Dolores musculares (21%)
• Hinchazón (11%)	• Quemaduras de sol (11%)
• Fotosensibilidad (21%)	• Disminución del apetito (10%)
• Vómitos (13%)	• Piel seca (10%)
• Hipertiroidismo (17%)	• Inflamación pulmonar (10%)
• Hipotiroidismo (17%)	

## IL-2

Aldesleukina (IL-2) es un medicamento muy poderoso que solo se puede administrar en instituciones seleccionadas en España. Ciertos pacientes tienen más probabilidades de obtener buenos resultados con esta terapia, específicamente aquellos que:

- No tienen infección.
- No trastornos autoinmunes o inflamatorios.
- No problemas de pulmón, corazón, riñón o cerebro o médula espinal
- No trasplantes de órganos.
- Ningún cáncer que se haya propagado al cerebro o a la médula espinal.

Los efectos secundarios más comunes son presión arterial baja (71 %), diarrea (67 %), escalofríos (52 %), vómitos (50 %), dificultad para respirar (43 %), sarpullido (42 %) y bilirrubina alta (40 %). Los síntomas que amenazaron la vida que ocurrieron en más del 1% de los pacientes se muestran en el Gráfico 26.

Gráfico 26. Efectos secundarios graves asociados a la aldesleukina.

Potentially serious side effect	Tasa de ocurrencia general (% de pacientes afectados)	Tasa de ocurrencia de amenazas para la vida (% de pacientes afectados)
Hipotensión ( tensión baja)	71%	3%
Diarrea	67%	2%
Bilirrubina elevada (problema hepático)	40%	2%
Trastornos respiratorios graves (p. ej., que requieren un ventilador)	11%	3%
Coma	No es común	2%
Escasa producción de orina	63%	6%
Anuria o no producción orina	No es común	5%

## T-VEC

Los efectos secundarios más comunes con T-VEC (que ocurren en más del 20% de los pacientes) son síntomas similares a los de la gripe, como pirexia, escalofríos, fatiga, así como náuseas, dolor en el lugar de la inyección y vómitos. T-VEC contiene un virus del herpes vivo; por lo tanto, hay una serie de precauciones de seguridad que deben tomarse para evitar que otras personas contraigan el virus del herpes. Para una discusión detallada de los efectos secundarios de T-VEC y las precauciones de seguridad, consulte

[http://aimwithimmunotherapy.org/wp-content/uploads/2019/12/IMLYGIC\\_ACTIONPLAN\\_Spanish\\_Final.pdf](http://aimwithimmunotherapy.org/wp-content/uploads/2019/12/IMLYGIC_ACTIONPLAN_Spanish_Final.pdf)

Cuando se usa T-VEC en combinación con inhibidores de puntos de control, los primeros resultados del enfoque combinado no mostraron nuevos efectos secundarios inesperados; los efectos secundarios más comunes fueron fatiga, sarpullido, escalofríos, fiebre y dolor en las articulaciones. Se produjeron efectos secundarios relacionados con el sistema inmunitario.

### *¿Cómo se manejan estos efectos secundarios?*

Con la inmunoterapia, generalmente no se recomienda reducir la dosis. El manejo de estos efectos secundarios generalmente implica suspender la inmunoterapia y luego controlar el efecto secundario. En muchos casos se utilizan corticoides para reducir la respuesta inmunitaria, tras lo cual se puede reiniciar la inmunoterapia. Pero en casos severos, es posible que sea necesario suspender el medicamento.

Con IL-2, los efectos secundarios se controlan a través de cuidados intensivos en el hospital. Los efectos secundarios de T-VEC se manejan como la gripe y se toman precauciones de seguridad específicas para prevenir la propagación del virus del herpes.



## ¿Cómo se administran los medicamentos?

Para la terapia dirigida, tomará cápsulas/tabletas dos veces al día mientras tolere la combinación y el melanoma no progrese.

El pembrolizumab se administra como una infusión intravenosa en el brazo, generalmente en el hospital. El medicamento generalmente se administra cada tres semanas (pero se puede administrar cada seis semanas) y continuará mientras lo tolere y el melanoma no progrese. La infusión tiene una duración de 30 minutos.

Nivolumab se administra como una infusión intravenosa (IV) en el brazo, generalmente en el consultorio de su oncólogo. El medicamento generalmente se administra cada dos semanas (pero se puede administrar cada cuatro semanas) y continuará mientras lo tolere y el melanoma no progrese. La infusión tiene una duración de 30 minutos.

Cuando nivolumab e ipilimumab se administran en combinación, ambos medicamentos se administran por vía intravenosa. Nivolumab se administra durante un período de 30 minutos. Ipilimumab se administra durante 90 minutos. Se administrarán cada tres semanas para un total de cuatro dosis. Después de eso, el Nivolumab generalmente se administra solo cada dos o cuatro semanas. La terapia generalmente se administra durante el tiempo que usted la tolere y el melanoma no progresa durante un tiempo máximo de tratamiento de dos años.

Para vemurafenib + cobimetinib + atezolizumab, la administración incluye un período con solo las terapias dirigidas (que son cápsulas/tabletas dos veces al día) durante 28 días. A esto le sigue el enfoque de combinación triple, que incluye 28 días con terapia dirigida junto con atezolizumab cada dos, tres o cuatro semanas administrado como una infusión intravenosa en el brazo (durante un período de 60 minutos para la primera dosis y, si se tolera, más de 30 minutos después), generalmente en el consultorio del oncólogo. La combinación triple de medicamentos continuará mientras la tolere y el melanoma no progrese.

Como se mencionó, la IL-2 se administra en el hospital y requiere hospitalizaciones de cinco a siete días por curso, con mayor frecuencia en un entorno de cuidados intensivos o de trasplante de médula ósea. La infusión en sí se administra por vía intravenosa en un curso de tratamiento de dos ciclos, cada uno administrado tres veces al día durante cinco días. Así que te tomas un descanso de dos semanas antes del segundo ciclo. Un mes después del segundo ciclo, se realizan las exploraciones para ver si el cáncer se está reduciendo. Si funciona, puede recibir hasta un total de seis ciclos de IL-2.

T-VEC se inyecta directamente en el tumor en el consultorio médico o clínica. Como se mencionó, T-VEC está hecho con un virus del herpes, por lo que deberá tener cuidado con los cambios de vendaje y la posible exposición a sus seres queridos, particularmente aquellos inmunocomprometidos o embarazadas. Las inyecciones son en la visita inicial, luego tres semanas después y luego cada dos semanas mientras tenga el tumor para inyectar. Puede recibir tratamiento durante seis meses o más.

**Ahora que tiene una mejor comprensión de cómo se administra cada tratamiento, aquí hay algunas preguntas que quizás desee hacerse que lo ayudarán a considerar qué opción de tratamiento es mejor para usted:**

## Terapia Dirigida

La terapia dirigida generalmente se administra por vía oral (por la boca).

- ¿Cómo te sientes al tener que tomar “pastillas” todos los días?
- ¿Recordará tomar su medicamento dos veces al día, todos los días?
- El componente Trametinib de la terapia dirigida debe refrigerarse. ¿Sería esto un problema para usted (por ejemplo, tener que

mantener el medicamento a la temperatura adecuada cuando viaja)?

- ¿Qué tan diligente serás para tomar estas píldoras? ¿Qué pasa si sus medicamentos requieren tomarlos con el estómago vacío (al menos 1 hora antes o dos horas después de una comida)?
- Para la combinación triple, ¿está dispuesto a tomar medicamentos todos los días y también ir a al hospital/clínica para una infusión?

Muchos pacientes esperan que las píldoras tengan menos efectos secundarios que los medicamentos intravenosos, pero no siempre es así. Puede tener erupciones o sentir dolor con los medicamentos orales tal como lo hace después de una infusión intravenosa, y es posible que esté menos preparado mentalmente para los efectos secundarios de un medicamento oral que de una infusión.

## Inmunoterapia

La inmunoterapia generalmente se administra mediante infusión en un centro de infusión o en un hospital.

- ¿Está dispuesto a ir a un centro de infusión cada dos, tres, cuatro o seis semanas?
- ¿Tiene transporte y los medios para llegar al centro de infusión?
- ¿Puede organizar su horario para estar en el centro de infusión cada dos, tres, cuatro o seis semanas?

## IL-2 de dosis alta

IL-2 requiere hospitalización y no sabe de antemano cuántos ciclos requiere.

- ¿Hay un centro de infusión de IL-2 cerca de usted? Si no, ¿está dispuesto a viajar por él?
- ¿Está preparado para quedarse en el hospital para sus tratamientos con IL-2?
- Como no sabe cuántos ciclos tolerará, ¿puede ser flexible en sus planes durante varios meses?

## T-VEC

T-VEC implica inyecciones de lesiones en el consultorio del médico, y tiene precauciones de seguridad para considerar en el hogar.

- ¿El consultorio de su oncólogo realiza inyecciones de T-VEC? Si no, ¿dónde está el centro más cercano y está dispuesto a viajar hasta él?
- ¿Está preparado para ir al hospital/clínica para recibir inyecciones cada 2 semanas (y potencialmente más si está recibiendo inmunoterapia adicional)?
- ¿Tienes alguna embarazada o inmunocomprometida en tu casa?
- ¿Tiene el apoyo que necesita en casa para manejar los cambios de vendaje y la eliminación de los desechos?

## PROBLEMAS FINANCIEROS/DE ACCESO

Si te preguntas si podrás trabajar. Aquí hay algunas preguntas que debe hacerse:

- ¿Puede faltar al trabajo durante el tratamiento, ya sea para recibir infusiones o por los efectos secundarios de la terapia?
- ¿Tu trabajo te obliga a viajar?

Si trabaja a tiempo completo, ¿puede organizar un horario flexible para cumplir con los requisitos de su tratamiento?



# EMBARAZO, FERTILIDAD Y PLANIFICACIÓN FAMILIAR

## Prevención del embarazo

Tanto si es una mujer en edad fértil como si es un hombre sexualmente activo, es importante que utilice un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante el tiempo especificado a partir de entonces. Estos medicamentos pueden causar daño fetal. Cada medicamento varía en sus advertencias relacionadas con el daño fetal y el uso de métodos anticonceptivos.

### Terapias Dirigidas

- 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 cuatro meses después de la última dosis. Control de la natalidad hormonal (no se recomienda debido al potencial de interacción con esta combinación de medicamentos).
- Las personas que toman vemurafenib + cobimetinib deben usar un método anticonceptivo no hormonal eficaz, como un condón, diafragma o espermicida durante el tratamiento y durante dos semanas después de la última dosis. No se recomienda el control de la natalidad hormonal debido al potencial de interacción con esta combinación de medicamentos.
- Las personas que toman encorafenib + binimetinib deben usar un método anticonceptivo no hormonal efectivo, como un condón, diafragma o espermicida durante el tratamiento y durante un mes después de la última dosis. No se recomienda el control de la natalidad hormonal debido al potencial de interacción con esta combinación de medicamentos.

### Inmunoterapias

- Para nivolumab o pembrolizumab o la combinación de nivolumab + ipilimumab, debe usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante los seis meses posteriores a la última dosis de la terapia.
- Para T-VEC, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante los 30 días posteriores a la última administración. Deben evitarse las relaciones sexuales sin preservativo de látex. Una paciente que recibió T-VEC debe esperar tres meses antes de quedar embarazada. Se debe tener especial cuidado para evitar exponer a una mujer embarazada al virus del herpes, ya que puede transmitirse al bebé durante el parto. Los contactos cercanos que están embarazadas deben evitar cambiar vendajes y entrar en contacto con fluidos del paciente durante el curso de la terapia.
- Para la IL-2, los beneficios de la terapia deben sopesarse frente al posible daño fetal.

## FERTILIDAD/PLANIFICACIÓN FAMILIAR

La fertilidad y la planificación familiar pueden ser temas importantes a considerar. Poco se sabe específicamente sobre el impacto de estos medicamentos en la fertilidad. Lo que se sabe es que una vez que se discontinúa la terapia dirigida, generalmente no hay efectos secundarios a largo plazo y los medicamentos salen de su sistema con relativa rapidez. Si usa un método anticonceptivo eficaz y no concibe durante cuatro 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 cuestiones de fertilidad son más complejas debido al potencial impacto a largo plazo sobre el sistema inmunitario de estos medicamentos tanto en hombres como en mujeres. Podrían ocurrir efectos secundarios (incluidos cambios hormonales como problemas de pituitaria o tiroides) que podrían afectar la fertilidad debido a la necesidad de suplementos hormonales adicionales. Una vez más, como mínimo, debe evitar intentar concebir durante al menos seis meses después de suspender el tratamiento.

Es importante tener una conversación franca con su equipo de oncología sobre sus problemas de planificación familiar antes de comenzar el tratamiento. También es posible que desee considerar ver a un especialista en fertilidad que esté familiarizado con estos problemas en pacientes con cáncer. Es posible que desee analizar si puede congelar algunos de sus óvulos/espermatozoides antes del tratamiento si está considerando intentar concebir más adelante. Es posible que su equipo de oncología tenga algunos nombres de especialistas que puedan ayudar.



# TOMA DE DECISIONES COMPARTIDA

Las siguientes hojas de trabajo se pueden usar para evaluar sus opciones de tratamiento en función de los diferentes factores que son importantes para usted. Hay una hoja para terapia dirigida, inmunoterapia y opciones inmunoterapéuticas más agresivas (incluidos los enfoques combinados).

## Hoja de trabajo 1: Terapia dirigida

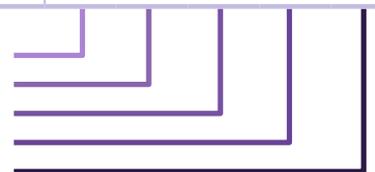
Factores a considerar	Mis pensamientos	Valoración del factor para usted				
Estado de mi tumor ( <i>BRAF</i> )		1	2	3	4	5
Efectividad de la terapia esperada para mi situación		1	2	3	4	5
Efectos secundarios		1	2	3	4	5
Conveniencia de recibir el tratamiento		1	2	3	4	5
Calidad de vida		1	2	3	4	5
Consideraciones financieras		1	2	3	4	5
Fertilidad/Plan familiar		1	2	3	4	5
Otros factores		1	2	3	4	5

- 1 – Sin importancia
- 2 – Algo importante
- 3 – Importante
- 4 – Bastante importante
- 5 – Muy importante

**Hoja de trabajo 2:** Terapia dirigida de agente único PD-1 [por ejemplo, nivolumab o pembrolizumab]

Factores a considerar	Mis pensamientos	Valoración del factor para usted				
Estado de mi tumor ( <i>BRAF</i> )		1	2	3	4	5
Efectividad de la terapia esperada para mi situación		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
Consideraciones financieras		1	2	3	4	5
Fertilidad/Plan familiar		1	2	3	4	5
Otros factores		1	2	3	4	5

- 1 – Sin importancia
- 2 – Algo importante
- 3 – Importante
- 4 – Bastante importante
- 5 – Muy importante



**Hoja de trabajo 3:** Enfoque de inmunoterapia agresiva (ejemplo, inmunoterapia combinada, IL-2)

Factores a considerar	Mis pensamientos	Valoración del factor para usted				
Estado de mi tumor ( <i>BRAF</i> )		1	2	3	4	5
Efectividad de la terapia esperada para mi situación		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
Consideraciones financieras		1	2	3	4	5
Fertilidad/Plan familiar		1	2	3	4	5
Otros factores		1	2	3	4	5

- 1 – Sin importancia
- 2 – Algo importante
- 3 – Importante
- 4 – Bastante importante
- 5 – Muy importante

# SUPERVIVENCIA Y PLANIFICACIÓN DE ATENCIÓN AVANZADA

---

Los pacientes con melanoma viven más que nunca y es importante pensar en el impacto de la enfermedad y las terapias en su vida en general. Deberá abordar los efectos emocionales y físicos del tratamiento. Dados los desafíos que enfrenta, es posible que desee conectarse con otros pacientes de la comunidad que comparten su experiencia con el cáncer. La ayuda profesional podría estar justificada para abordar la ansiedad u otras emociones fuertes asociadas con su diagnóstico de estadio IV. Tal vez le vaya bien con la terapia, pero puede sentir ansiedad por el regreso de la enfermedad. Puede trabajar con su equipo de atención oncológica para desarrollar un plan de atención de supervivencia. Este plan le ayudará a ser proactivo en el mantenimiento de su salud y garantizar la atención adecuada de seguimiento del cáncer después del tratamiento. Para obtener más información sobre este tema, consulte la página de AIM:

<https://www.aimatmelanoma.org/support-resources/survivorship/>

Mientras su equipo de oncología está trabajando para lograr los mejores resultados posibles, es imposible determinar cuándo las cosas no saldrán como se esperaba. Para una planificación avanzada, es buena para explorar diferentes escenarios y asegurarse de que sus deseos se cumplan tanto como sea posible durante su viaje por el cáncer. La planificación anticipada puede incluir todo, desde elegir un representante de atención médica hasta hacer las voluntades anticipadas, abordar su testamento y evaluar en qué circunstancias desearía retirar la atención y pasar a un hospicio (cuidados paliativos).

Este tipo de planificación se realiza mejor cuando se encuentra bien; si pospone demasiado tiempo este tipo de planificación, es posible que no esté lo suficientemente bien como para tomar las decisiones con cautela. Es posible que no tenga la oportunidad de hacer ningún tipo de planificación, lo que puede generar estrés y confusión adicionales e innecesarios para usted y sus seres queridos durante un momento difícil. En la sección **RECURSOS DE INFORMACIÓN**, al final de este documento, se incluye un recurso de la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (ASCO) sobre planificación avanzada.

## Pensamientos finales

Esperamos que esta guía le haya resultado útil para evaluar sus opciones en su melanoma estadio IV. Nuestro objetivo ha sido capacitarlo para que trabaje con su equipo de oncología, a fin de tomar la mejor decisión para usted. Hemos incluido en la lista a continuación otros recursos que quizás desee consultar mientras evalúa sus opciones. Estar informado lo sitúa en la mejor posición para tener un papel activo en esta importante decisión.

# RECURSOS DE 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-duringand-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/patientresources/patient-resources/guidelines-for-patients>

Patient Resource. Melanoma: Classifying and Staging Melanoma of the Skin.

Disponible en [https://www.patientresource.com/Melanoma\\_Staging.aspx](https://www.patientresource.com/Melanoma_Staging.aspx)



# BIBLIOGRAFÍA

- Ascierto PA, Dummer R, Gogas HJ, et al. Update on tolerability and overall survival in COLUMBUS: landmark analysis of a randomised phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib vs vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600-mutant melanoma. *Eur J Cancer*. 2020;126:33-44.
- Ascierto PA, Long GV, Robert C, et al. (2019). Survival outcomes in patients with previously untreated BRAF wild-type advanced melanoma treated with nivolumab therapy: three-year follow-up of a randomized phase 3 trial. *JAMA Oncol*. 2019;5:187–194.
- Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, et al. (2015). coBRIM: a phase 3, double-blind, placebo-controlled study of vemurafenib versus vemurafenib + cobimetinib in previously untreated BRAFV600 mutation–positive patients with unresectable locally advanced or metastatic melanoma (NCT01689519). *J Transl Med*. 2015;13(Suppl 1):O4.
- Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol*. 1999;17:2105-2116.
- Chesney J, Puzanov I, Collichio F, et al. Randomized, open-label phase II study evaluating the efficacy and safety of talimogene laherparepvec in combination with ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced, unresectable melanoma. *J Clin Oncol*. 2018;36:1658-1667.
- Daud A, Pavlick AC, Ribas A, et al. Extended follow-up results of a phase 1B study (BRIM7) of cobimetinib (C) and vemurafenib (V) in BRAF-mutant melanoma. *J Clin Oncol*, 2016;34(15 suppl):9510.
- Dréno B, Ribas A, Larkin J, et al. Incidence, course, and management of toxicities associated with cobimetinib in combination with vemurafenib in the coBRIM study. *Ann Oncol*. 2017;28:1137-1144.
- Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:1315-1327.
- Dummer R, Flaherty KT, Robert C, et al. 5-year update on COLUMBUS: A randomized phase III trial of encorafenib (enco) + binimetinib (bini) versus enco or vemurafenib (vem) In patients (pts) with BRAF V600-mutant melanoma. Abs 1041MO. Presented at the ESMO Congress 2021, September 20, 2021.
- Elias ML, Behbahani S, Maddukuri S, John AM, Schwartz RA, Lambert WC. Prolonged overall survival following metastasectomy in stage IV melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33:1719-1725.
- Gogas HJ, Flaherty KT, Dummer R, et al. Adverse events associated with encorafenib plus binimetinib in the COLUMBUS study: incidence, course and management. *Eur J Cancer*. 2019;119:97-106.
- Gogas HJ, Ribas A, Chesney J. MASTERKEY-265: A phase III, randomized, placebo (Pbo)-controlled study of talimogene laherparepvec (T) plus pembrolizumab (P) for unresectable stage IIIB-IVM1c melanoma (MEL). Abstract 10370. Presented on September 18, 2021. ESMO 2021.
- Gutzmer R, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAFV600 mutation-positive melanoma (IMSpire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395:1835-1844.
- Gutzmer R, Vordermark D, Hassel JC, et al. Melanoma brain metastases - interdisciplinary management recommendations 2020. *Cancer Treat Rev*. 2020;89:102083. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.102083.
- Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol*. 2019;30:582–588.

Hauschild A, Larkin J, Ribas A, et al. Modeled prognostic subgroups for survival and treatment outcomes in BRAF V600-mutated metastatic melanoma: pooled analysis of 4 randomized clinical trials. *JAMA Oncol.* 2018;4:1382-1388.

Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19:1480-1492.

Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A, et al. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol.* 2013;31:3182-3190.

Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, et al. (2014). Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2014;371:1867-1876.

Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. (2015). Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015;373:23-34.

Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2019;381:1535-1546.

Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol.* 2017;28:1631-1639.

Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386:444-451.

National Cancer Institute SEER Database Program. Cancer Stat Facts: Melanoma of the Skin. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>. Accessed September 7, 2021.

Pavlick AC, Ribas A, Gonzalez R, et al. Extended follow-up results of phase Ib study (BRIM7) of vemurafenib (VEM) with cobimetinib (COBI) in BRAF-mutant melanoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(15\_suppl):9020.

Ribas A, Daud A, Pavlick AC, et al. Extended 5-year follow-up results of a phase Ib study (BRIM7) of vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutant melanoma. *Clin Cancer Res.* 2020;26:46-53.

Ribas A, Dummer R, Puzanov I, et al. Oncolytic virotherapy promotes intratumoral T cell infiltration and improves anti-PD-1 immunotherapy. *Cell.* 2017;170:1109-1119.e10. doi: 10.1016/j.cell.2017.08.027. Erratum in: *Cell.* 2018 Aug 9;174(4):1031-1032.

Ribas A, Gonzalez R, Pavlick A, et al. Combination of vemurafenib and cobimetinib in patients with advanced BRAF(V600)-mutated melanoma: a phase 1b study. *Lancet Oncol.* 2014;15:954-965. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70301-8. Epub 2014 Jul 15. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2014;15:417.

Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:908-918.

<sup>a</sup>Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med.* 2015;372:30-39.

<sup>b</sup>Robert C, Schachter J, Long GV, et al. KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2015;372:2521-32.

<sup>a</sup>Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et al. Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2019;381:626-636.

<sup>b</sup>Robert C, Ribas A, Schachter J, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019;20:1239-1251.

# AGRADECIMIENTOS

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

Deseamos agradecer a nuestra consultora por dirigir y revisar el contenido:

**Dra. Anna Pavlick**

BSN, MSc, DO, MBA

Profesora de Medicina, División de Hematología y Oncología Médica

Facultad de Medicina de Weill Cornell

Nueva York, Nueva York

**Dr. Michael A. Postow**

Co-Líder, Equipo de Manejo de Enfermedades de Melanoma

Centro de Cáncer Memorial Sloan Kettering

Profesor Asistente de Medicina

Facultad de Medicina de Weill Cornell

Nueva York, Nueva York

El desarrollo de este folleto fue apoyado por becas educativas sin restricciones de Alkermes; Amgen; Bristol Myers Squibb; y Corporación Farmacéutica Novartis.

## ACERCA DE AIM AT MELANOMA

Dirigiendo y financiando iniciativas de investigación que cambien el paradigma; educar a los pacientes, a los profesionales de la salud y al público; y abogando por los sobrevivientes y sus familias, el objetivo de AIM at Melanoma es acabar con esta enfermedad en nuestro tiempo de vida y mejorar la vida de las personas a las que afecta.

Fundada en 2004, AIM at Melanoma es una fundación global dedicada a encontrar tratamientos más efectivos y contribuyendo en la búsqueda de la cura del melanoma.

### AIM at Melanoma se dedica a:

#### *Innovación en la Investigación del Melanoma*

Creemos que la cura para el melanoma se encontrará más rápidamente reuniendo a los principales investigadores mundiales y financiando su investigación colaborativa. Nuestras iniciativas de investigación global que cambian el paradigma, incluido el Consorcio Internacional de Bancos de Tejidos de Melanoma, están preparadas para remodelar el futuro del melanoma.

#### *Legislación, política y defensa*

Somos la voz respetada del melanoma en todo el país. Cuando se aprueban medicamentos, se redacta la legislación y se evalúa la investigación, AIM está en la mesa, hablando alto y claro en nombre de los pacientes y sus familias. Somos asesores de confianza para agencias gubernamentales, juntas médicas y compañías farmacéuticas en temas críticos que afectan a los pacientes con melanoma.

#### *Información y soporte*

Tanto en los Estados Unidos como a nivel mundial, ofrecemos recursos completos y de fácil acceso sobre el melanoma para pacientes y profesionales de la salud. Las ofertas de apoyo para pacientes, familiares y cuidadores de AIM, así como nuestro servicio "Pregunte a un experto", que permite a los pacientes comunicarse con un asistente médico especialista en melanoma y hacerles preguntas, y nuestro programa "Peer Connect", que conecta a pacientes recién diagnosticados con veteranos de melanoma, sirven como modelos para otras fundaciones contra el cáncer.



# ANEXO: DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DEL MELANOMA EN ETAPA IV

## INTRODUCCIÓN

Esta sección analiza algunas de las formas en que su oncólogo diagnosticará y evaluará el melanoma en estadio IV. Una vez que a un paciente se le diagnostica la enfermedad en estadio IV, muchas de estas pruebas también se pueden repetir durante la fase de seguimiento.

## SIGNOS CLÍNICOS DE LA ENFERMEDAD EN ESTADIO IV

Se puede sospechar un melanoma en estadio IV según las pruebas de imagen, o es posible que haya tenido síntomas que preocuparon a su equipo de atención médica. Estos síntomas podrían incluir:

- Ganglios linfáticos duros o inflamados
- Coloración amarillenta de la piel
- Bulto duro en la piel
- Acumulación de líquido en el área del vientre.
- Fatiga
- Dolor de estómago
- Pérdida de peso

Los síntomas específicos pueden estar asociados con el melanoma que se ha diseminado a ciertas regiones del cuerpo. Por ejemplo, la dificultad para recuperar el aliento o una tos que no desaparece pueden estar relacionados con metástasis pulmonares. Un dolor de cabeza severo o convulsiones pueden ser el resultado de un melanoma que se ha propagado a su cerebro. Por lo tanto, es importante mantenerse en estrecha comunicación con su equipo de atención médica sobre síntomas nuevos (e inexplicables) después de que le hayan diagnosticado melanoma, independientemente de la etapa. Algunos de estos síntomas asociados con áreas específicas de propagación del cáncer se muestran en el Gráfico A.

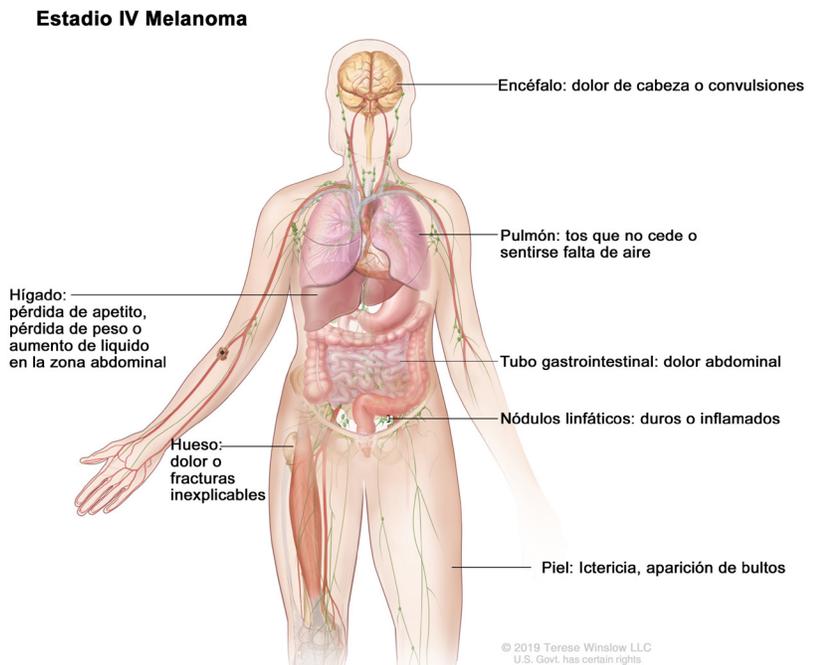


Gráfico A: Síntomas específicos asociados con el melanoma que se ha diseminado a diferentes regiones del cuerpo. Adaptado con permiso de Terese Winslow.

Más allá de la evaluación clínica, su equipo de oncología utilizará imágenes y una variedad de pruebas de patología para determinar la extensión del cáncer y sus características.

## IMÁGENES

Las imágenes implican tomar fotografías de lo que sucede dentro de su cuerpo. Las pruebas de imagen son herramientas muy importantes que su equipo de oncología utilizará para diagnosticar y controlar el melanoma en etapa IV. Estas pruebas son útiles para buscar y evaluar metástasis. Aquí proporcionamos una breve descripción de algunas de estas pruebas de imagen.

**La tomografía computarizada (TC) o la tomografía axial computarizada (TAC) es una** técnica de escaneo de imágenes que utiliza rayos X desde diferentes ángulos para crear una imagen tridimensional del interior de su cuerpo. Las tomografías computarizadas se pueden usar con o sin un material llamado contraste. **Los materiales de contraste** son sustancias que ayudan a resaltar ciertas áreas o estructuras del cuerpo. Esto ayuda a que las imágenes que ve el radiólogo sean más fáciles de interpretar. Podemos pensar que las tomografías computarizadas nos ayudan a encontrar tumores y descubrir su estructura.

**La tomografía por emisión de positrones (PET) es una** prueba que utiliza un fármaco radiactivo (un marcador). El trazador se inyecta en una vena y se deposita en las partes del cuerpo que utilizan mucha azúcar para crecer. Podemos pensar en esto como una prueba de la función (actividad) de las células. Un área que se “ilumina” en una tomografía por emisión de positrones puede ser un área que tiene cáncer o un área que está inflamada por artritis o lesión. Debido a que esta prueba puede detectar otras cosas que no son cáncer, a menudo se usa junto con una tomografía computarizada como se describe a continuación.



**PET/TAC** es un método de imágenes que combina TAC con PET para brindar información detallada sobre la estructura (TC/TAC) y la función (PET) de las células y tejidos del cuerpo. La superposición ayuda al radiólogo a estar seguro de que una región de interés es cáncer, como cuando se alinean las imágenes de TC/TAC y PET. En el Gráfico B se muestra un ejemplo de una superposición de PET/TAC.

**La resonancia magnética nuclear (RMN)** es una técnica de exploración que utiliza imanes y ondas de radio para generar imágenes de los órganos del cuerpo (consulte el Gráfico C). No utiliza rayos X. A veces la prueba se realiza con contraste y otras veces no. La resonancia magnética es la mejor prueba para obtener imágenes del cerebro. **Debido a que el melanoma a menudo se propaga al cerebro, todos los pacientes con melanoma en etapa IV deben someterse a una resonancia magnética del cerebro, si es posible.** Sin embargo, algunas personas no pueden recibir pruebas de MRI debido a metales en sus cuerpos o por otras razones. Estas personas deben obtener una tomografía computarizada del cerebro si es necesario. La resonancia magnética también se puede usar para obtener imágenes de otras áreas del cuerpo donde hay tejidos blandos para evaluar. No hay radiación asociada con una prueba de resonancia magnética.

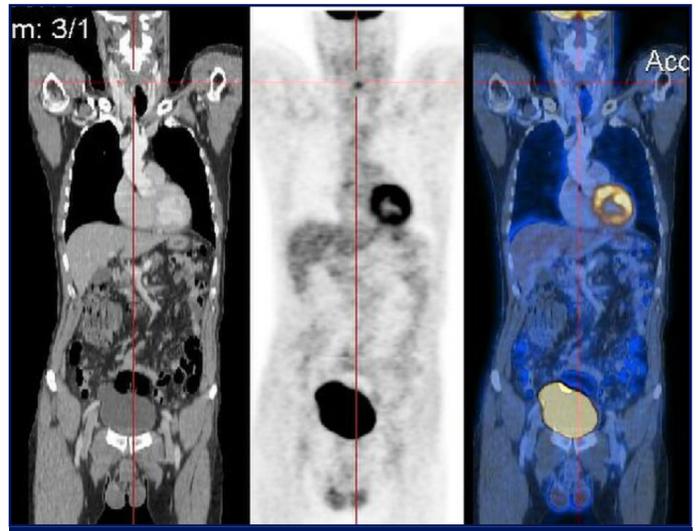


Gráfico B. TAC (panel más a la izquierda), PET scan (panel central) y PET/TAC (panel derecho) que muestran los resultados superpuestos. Reproducido de Wikimedia Commons, cortesía de Creative Commons Attribution.

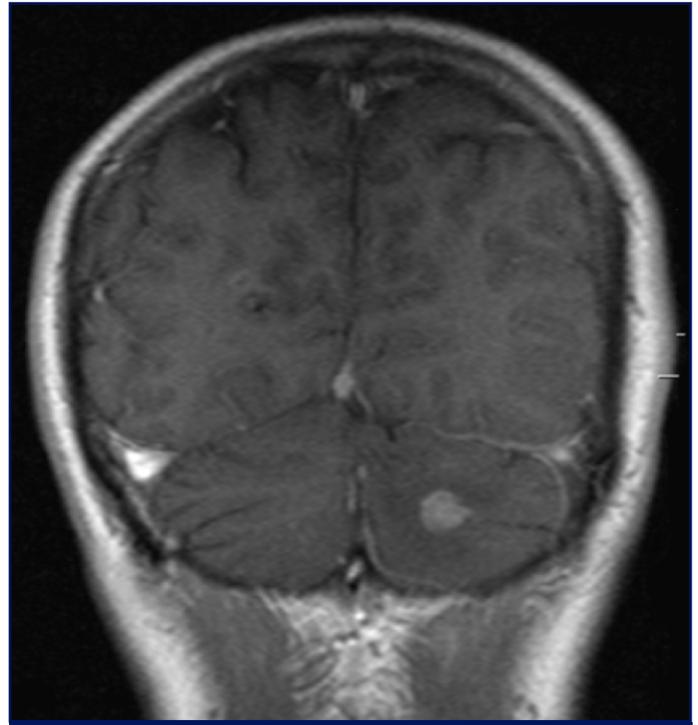


Gráfico C. Resonancia magnética cerebral que muestra metástasis (áreas blancas). De Wikimedia Commons, cortesía de Nevil Dilmen.

# BIOPSIA

Si su examen clínico o de imágenes sugiere que tiene un melanoma en etapa IV, lo más probable es que se use una biopsia para confirmarlo. La biopsia también se puede utilizar para obtener tejido para su posterior análisis por parte de un patólogo. Los tipos de biopsias que se pueden realizar se analizan a continuación.

**Biopsia de piel:** si tiene una sospecha de metástasis lejos de la primaria, se someterá a una biopsia de piel. Esto implica cortar la mancha o el bulto y enviarlo al laboratorio para que lo analicen.

**Biopsia con aguja fina:** aquí es donde el médico usa una aguja delgada y hueca para extraer una pequeña porción de tejido para ver si hay cáncer. A menudo se usa para evaluar los ganglios linfáticos u otras estructuras. A veces se usa un anestésico local para adormecer el área. Si necesita revisar una estructura alejada de la superficie del cuerpo, como el hígado o el pulmón, se puede usar una prueba de imagen como una ecografía (prueba de imagen que utiliza ondas sonoras) o una tomografía computarizada para guiar la aguja hasta su lugar.

**Biopsia con aguja gruesa:** esta biopsia utiliza una aguja que tiene un diámetro más ancho que una biopsia con aguja fina. Este tipo de biopsia generalmente se usa para obtener muestras de tumores más grandes. Con este procedimiento, el médico extrae un pequeño cilindro de tejido (tal vez de 1/16 de pulgada de diámetro y media pulgada de largo).

**Biopsia por escisión o por incisión:** en este tipo de biopsia, se extirpa todo el tumor (biopsia por escisión) o una pequeña parte de un tumor grande (biopsia por incisión). Este tipo de biopsia a menudo se puede realizar con anestesia local o regional. Sin embargo, si el tumor está dentro del tórax o el abdomen (vientre), es posible que requiera anestesia general, lo que significa medicamentos que lo hacen dormir profundamente.

**Biopsia por escisión de ganglio linfático (extirpación quirúrgica):** en esta técnica de biopsia, se extrae un ganglio linfático agrandado completo. A veces se usa cuando el gran tamaño del ganglio linfático sugiere que el melanoma se ha apoderado de todo el ganglio linfático.

**Biopsia endoscópica:** este es un procedimiento en el que el médico usa un tubo grueso y flexible con luz (un endoscopio) para observar el interior de diferentes partes del cuerpo. Luego, el endoscopio se puede usar para tomar muestras de tejido que podría ser cáncer. Este tipo de biopsia podría usarse para obtener una muestra de su esófago, pulmones o intestinos.

**Biopsias por laparoscopia, toracoscopias y de mediastinoscopias:** estos tipos de biopsias se utilizan para llegar a áreas que un endoscopio no puede alcanzar. Para este tipo de biopsias, el cirujano corta la región y luego pasa un tubo para mirar dentro y tomar una biopsia. El término antes del endoscopio explica qué parte del cuerpo se está muestreando (p. ej., se toma una biopsia toracoscópica del tórax).