

**Descripción de la respuesta clínica de los pacientes con melanoma maligno localmente avanzado o metastásico con mutaciones del gen BRAFV600E que reciben Vemurafenib en el Instituto Nacional de Cancerología.**

AUTOR PRINCIPAL

Arteaga Ceballos Diana Paola<sup>1</sup>

UNIVERSIDAD EL BOSQUE

FACULTAD DE MEDICINA

ESPECIALIZACION EN ONCOLOGÍA CLÍNICA

BOGOTÁ, 2017

<sup>1</sup> Arteaga Ceballos Diana Paola  
Médico Internista, especialista en entrenamiento Oncología Clínica Instituto Nacional de Cancerología – Universidad el Bosque, Bogotá D. C, Colombia.

**Descripción de la respuesta clínica de los pacientes con melanoma maligno localmente avanzado o metastásico con mutaciones del gen BRAFV600E que reciben Vemurafenib en el Instituto Nacional de Cancerología.**

**Sitio de investigación**

Instituto Nacional de Cancerología. Servicio de Oncología clínica.

**Asesor clínico:**

Sánchez Jesús Oswaldo

Especialista en Oncología Clínica Instituto Nacional de Cancerología – Hospital

Universitario San Ignacio, Bogotá D. C, Colombia

**Asesor estadístico:**

Vallejo María teresa, Especialista en epidemiología, Instituto Nacional de Cancerología,

Bogotá D. C, Colombia

Prieto Lina María, Especialista en Epidemiología, Universidad el Bosque, Bogotá D. C,

Colombia

**Correspondencia:**

Diana Paola Arteaga Ceballos, Carrera 6 # 46 – 42 apto 301, Bogotá D. C., Colombia

Teléfono: (571)3006291116

[paolaarteagaceballos@yahoo.com](mailto:paolaarteagaceballos@yahoo.com)

Descripción de la respuesta clínica de los pacientes con melanoma maligno localmente avanzado o metastásico con mutaciones del gen BRAFV600E que reciben Vemurafenib en el Instituto Nacional de Cancerología.

Diana P. Arteaga C.

Página de aprobación

‘La universidad el Bosque no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia’

## TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN.....	6
2. MARCO TEÓRICO .....	8
2.1. <i>Inhibidores BRAF</i> .....	10
2.2. <i>Inhibición MEK / BRAF</i> .....	15
2.3. <i>Conclusiones</i> .....	18
3. PROBLEMA.....	19
4. JUSTIFICACIÓN .....	21
5. OBJETIVOS .....	22
5.1. <i>Objetivo principal:</i> .....	22
5.2. <i>Objetivos Secundarios:</i> .....	22
6. PROPÓSITO.....	23
7. ASPECTOS METODOLÓGICOS .....	24
7.1. <i>Población</i> .....	24
7.2. <i>Criterios de inclusión</i> .....	24
7.3. <i>Procedimientos</i> .....	25
8. MATERIALES Y MÉTODOS .....	26
9. ASPECTOS ESTADÍSTICOS .....	27
9. ASPECTOS ÉTICOS .....	37
10. ORGANIGRAMA .....	38
.....	38
11. CRONOGRAMA.....	39
12. PRESUPUESTO .....	41
13. RESULTADOS.....	42
13.1. <i>Efectos secundarios</i> .....	45
14. DISCUSION .....	46
15. REFERENCIAS.....	48

## 1. INTRODUCCIÓN

El melanoma maligno es considerado un problema de salud pública por el incremento constante en su incidencia y mortalidad, además de presentar variabilidad entre géneros, edad, grupos étnicos y regiones <sup>1</sup>. Representa el 4% de los tumores malignos de este origen, y es responsable del 75 al 90% de las muertes por esta causa <sup>2</sup>. En Colombia se estimó que entre 1982 y 1995 había una incidencia de 1.6 por 100.000 pacientes año, con un incremento de 3.5 por 100.000 entre 2003 a 2007 y en mujeres 3.2 por 100.000 <sup>1</sup>. La alteración genética más frecuente ocurre en el gen BRAF (*serin/treonine protein kinase B-raf*). Las mutaciones conducen a una activación anormal de BRAF (130 a 700 veces mayor que la actividad normal) incrementando el potencial de transformación de los melanocitos, estimulando la proliferación celular, la supervivencia, la motilidad y la angiogénesis <sup>2</sup>. La terapia blanco dirigida contra el BRAF puede representar la terapia más efectiva para citorreducción; inhibidores del BRAF como el Vemurafenib y Dabrafenib han evidenciado respuestas objetivas hasta del 50% en pacientes con melanoma que presentan mutación BRAF<sup>V600E</sup>. El estudio BRIM 3, evidenció la efectividad del Vemurafenib comparado con la terapia estándar Dacarbazina, con media de supervivencia global de 13.6 meses versus 9.7 meses y media de supervivencia libre de progresión 6.9 meses comparado con 1.6 meses, respectivamente <sup>5,6,7</sup>.

La incidencia de mutaciones de melanoma maligno en Colombia no es igual a la reportada en el resto del mundo, siendo ésta un 24.7% contra un 60% en Europa y Norte

América; así mismo existe diferencia en los subtipos histológicos, al tener mayor prevalencia en Colombia de lesiones originadas en mucosas y del tipo lentiginoso acral <sup>2</sup>.

Se considera por tanto pertinente a sabiendas de las diferencias epidemiológicas evaluar la respuesta con el uso de Vemurafenib en nuestra población, con el fin de describir la respuesta clínica de los pacientes con melanoma maligno localmente avanzado o metastásico con mutaciones del gen BRAF<sup>V600E</sup> que reciben Vemurafenib en el Instituto Nacional de Cancerología, dejando abierto la posibilidad de evaluar nuevas terapias para dicha condición las cuales están disponibles en Colombia a partir de 2017 como la inmunoterapia o terapia dual inhibitoria BRAF/MEK.

## 2. MARCO TEÓRICO

El melanoma maligno (MM) es considerado un problema de salud pública por el incremento constante en su incidencia y por tanto en su morbilidad <sup>1</sup>.

Representa el 4% de los tumores malignos originados en piel y es responsable del 75 al 90% de las muertes causadas por cáncer de piel <sup>2</sup>.

Anualmente se diagnostican aproximadamente 200.000 nuevos casos de MM en el mundo y fallecen por esta causa 46.500 personas. La tasa de incidencia mundial aproximada es de 2,5/100.000 varones año y 2,6/100.000 mujeres año con un estimado de 73.870 casos en EE.UU en 2015 de los cuales el 9% se presenta con compromiso ganglionar y enfermedad metastásica <sup>3</sup>. En Colombia las estadísticas no son muy claras, se estimó entre 1982 y 1995 una incidencia de 1.6 por 100.000 pacientes año, con incremento a 3.5 por 100.000 varones año entre 2003 a 2007 y en mujeres 3.2 por 100.000 para el mismo período <sup>1</sup>.

El MM puede desarrollarse a partir de mutaciones familiares o mutaciones adquiridas resultantes del daño en el material genético de los melanocitos. Mutaciones en genes como BRAF, KIT, NRAS y fosfatasa con homólogo de tensina, se han identificado con frecuencia aunque es probable que sea necesaria más de una mutación para que se produzca la enfermedad. Las mutaciones de BRAF se han documentado en aproximadamente el 50% al 66 % de los MM, siendo más frecuentes en pacientes menores de 55 años, en las lesiones con extensión superficial y en los tumores originados en sitios de la piel expuestos de forma

intermitente al sol <sup>2</sup>. Las mutaciones de NRAS están presentes en aproximadamente el 15% de los MM y de CKIT en 11%, sobre todo en los MM acrales. El porcentaje de mutaciones CKIT aumenta a 21 % si tenemos en cuenta solo MM de mucosas y al 17 % en MM sobre piel con daño actínico crónico por el sol <sup>2</sup>.

Como ya hemos comentado, la mutación más frecuente ocurre en BRAF, un proto-oncogén localizado en el cromosoma 7 que codifica una serina/treonina proteinquinasa perteneciente a la superfamilia RAF, componente de la vía de señalización de las MAP quinasas. Se han descrito distintas mutaciones puntuales, pero la más frecuente (74 al 90%) ocurre en el exón 15 y conduce a la sustitución de un ácido glutámico por valina en el codón 600 (V600E) <sup>2</sup>. La segunda mutación más común (V600K - lisina por valina) representa un 15% a 25% de las modificaciones del gen; Otras mutaciones menos frecuentes en esta vía son la V600R, V600D, V600A, V600M y V600G <sup>2,4</sup>. Estas mutaciones conducen a una activación anormal de la vía BRAF (actividad 130 a 700 veces mayor que la normal), que a su vez incrementa el potencial de transformación de los melanocitos (estimulando la proliferación celular, la supervivencia, la motilidad y la angiogénesis) <sup>2</sup>.

NRAS codifica para una proteína con actividad GTP asa que interviene tempranamente en la vía MAP quinasa y en PI3K/AKT. Las mutaciones involucran principalmente los codones 12, 13 y 61, y se encuentran con mayor frecuencia en los melanomas de los sitios con exposición importante a la radiación ultravioleta <sup>2</sup>.

El gen KIT, codifica para un receptor transmembrana del tipo III que al unirse a su ligando activa diferentes vías de señalización; en los melanomas de tipo lentiginoso acral y en los primarios de mucosas la mutación dominante se presenta en el exón 11, donde se sustituye una leucina por una prolina en el codón 576, y con menor frecuencia en los exones 13, 17 y 18<sup>2,4</sup>.

Estas tres mutaciones (BRAF, NRAS y c-KIT) son mutuamente excluyentes<sup>(2)</sup>.

La supervivencia global del MM a cinco años es cercana al 40%<sup>2</sup> con supervivencias en enfermedad metastásica influenciadas por la presencia o no de enfermedad visceral<sup>5</sup>, siendo a 5 años entre el 5 al 19 %<sup>6</sup>.

Una vez se produce enfermedad metastásica, las estrategias terapéuticas están basadas en terapias sistémicas tipo quimioterapia citotóxica, inmunoterapia y terapias diana en casos de mutaciones puntuales.

### **2.1. Inhibidores BRAF**

Conocer el genotipo del melanoma ha permitido la implementación de nuevas terapias dirigidas. La terapia diana dirigida contra el BRAF puede representar la terapia más efectiva para citorreducción. Inhibidores del BRAF como el Vemurafenib y Dabrafenib han evidenciado respuestas objetivas hasta del 50% en pacientes con melanoma que presentan mutación BRAF V600. Se ha documentado a su vez aumento de las tasas de respuesta hasta un 68% cuando se combinan inhibidores del BRAF e inhibidores del MEK<sup>3</sup>.

El vemurafenib es un inhibidor del oncogén BRAF V600 y solo pacientes con MM mutado en BRAF han sido incluidos en los estudios sobre su efectividad; la dosis de este es 960 mgs Vía Oral cada 12 horas <sup>4</sup>. Se ha documentado efectividad del medicamento para mutaciones del BRAF V600E, V600K, V600D y V600R <sup>4</sup>.

Desde la documentación en 2002 de las mutaciones en BRAF en los pacientes con MM se han desarrollado inhibidores de la misma con resultados prometedores. En el estudio de Sosman et al; estudio multicéntrico fase II se evaluó la eficacia en términos de respuesta global de los pacientes con melanoma con BRAF V600 mutados tratados con Vemurafenib, evidenciando una tasa de respuesta completa en el 6 % de los pacientes y tasas de respuesta parcial en el 47%, con una tasa de respuestas globales del 53%. La media de supervivencia libre de progresión fue de 6.8 meses y la tasa de supervivencia a 18 meses estimada de 43 % <sup>7</sup>.

En el estudio BRIM-3, fase III se comparó vemurafenib con el tratamiento estándar dacarbazina en pacientes con MM no tratados previamente y presencia de mutación BRAF V600E <sup>8</sup>, aunque también se incluyeron 20 pacientes con mutaciones no V600E (19 V600K y V600D). A los 6 meses la supervivencia global fue del 84% en el grupo del vemurafenib comparado con 64% en el grupo de dacarbazina. La supervivencia media libre de progresión fue 5.3 meses versus 1.6 meses respectivamente. De los pacientes que tuvieron mutaciones del BRAF V600K se documentó respuestas parciales en un 40% <sup>8</sup>.

En el seguimiento extendido del estudio BRIM-3 realizado por Mc Arthur et al; la media de seguimiento fue de 12.5 meses en el grupo de vemurafenib y 9.5 meses en el grupo de dacarbazina. La media de supervivencia global fue de 13.6 meses comparado con 9.7 meses, la supervivencia global a 12 meses fue de 56 % versus 44 % y la media de supervivencia libre de progresión fue de 6.9 meses comparado con 1.6 meses, beneficiando en todos los desenlaces mencionados al grupo que recibió vemurafenib. A 18 meses la supervivencia libre de progresión fue de 14% en el grupo de vemurafenib y de 6% en el grupo de dacarbazina, con supervivencia global de 39% vs 34% respectivamente. Específicamente para los pacientes que tenían mutación BRAF V600K la supervivencia global fue 14.5 meses y la supervivencia libre de progresión de 5.9 meses <sup>9</sup>.

Otro de los medicamentos inhibidores del BRAF es el dabrafenib, el cual fue evaluado en el estudio BREAK – 3, fase III por Hauschild et al; que comparó dabrafenib con dacarbazina <sup>10</sup>. En este estudio se evidenció una media de supervivencia libre de progresión de 5.1 meses para dabrafenib y 2.7 meses para dacarbazina <sup>10</sup>. La actualización de este estudio presentada en ASCO 2013, reportó una media de supervivencia libre de progresión de 6.9 meses versus 2.7 meses, favoreciendo de forma significativa al dabrafenib y una tasa de supervivencia global de 18.2 meses contra 15.6 meses, favoreciendo a dabrafenib sin alcanzar beneficio estadísticamente significativo <sup>11</sup>.

Se han identificado algunos factores pronósticos en los pacientes con MM y mutación de BRAF. En el estudio de Ugurel et al; describen tendencias favorables de supervivencia en hombres comparado con las mujeres pero sin significado clínico estadístico; así como en pacientes menores de 55 y los pacientes que tuvieron mutaciones del V600E contra el

V600K<sup>12</sup>. Como factores adversos en la tasa de supervivencia se encontró menores tasas de supervivencia en los siguientes subgrupos: niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) 2 veces por encima de valor límite normal, una escala Eastern Cooperative Oncology group (ECOG) mayor o igual a 1, presencia de metástasis al SNC, edad mayor de 55 años y pretratamiento con quimioterapia o inmunoterapia<sup>12</sup>.

Respecto al manejo del melanoma metastásico que ha progresado a pesar del uso de inhibidores del BRAF, se ha documentado la utilidad de continuar esta terapia sumado a manejo local de los sitios donde hay progresión<sup>13, 14</sup>. En el estudio de Chan MM et al; se evaluó la utilidad de continuar terapia con inhibidores del BRAF sumado a terapias locales en los sitios de progresión versus cambio de terapia sistémica según criterio del investigador, en el grupo donde se continuó la terapia, la supervivencia libre de progresión fue mayor, 6.9 meses comparado con 3.8 meses<sup>13</sup>. Así mismo en el estudio de Scholtens et al; realizan un análisis retrospectivo en 70 pacientes de los cuales 35 continuaron tratamiento con inhibidor del BRAF posterior a la progresión y lo compararon con aquellos a quienes se les paro el tratamiento, observando que la media de supervivencia global fue de 5.2 meses comparado con 1.4 meses favoreciendo la terapia continuada con inhibidor del BRAF<sup>14</sup>.

Se sugiere también que la reintroducción de la terapia inhibidora de BRAF puede traer beneficio en términos de respuesta al restaurarse los mecanismos de resistencia iniciales, los cuales están relacionados a la reactivación de kinasas reguladas por señales extracelulares y efectores vía abajo de la MAP kinasas<sup>15, 16</sup>. Mackiewicz et al; reportan un

paciente con respuesta inicial al vemurafenib, posterior tratamiento a 2 líneas de quimioterapia por progresión de la enfermedad y finalmente retratamiento con vemurafenib, presentando de nuevo buena respuesta <sup>15</sup>. Grimaldi et al publicaron un caso similar que apoya esta teoría <sup>16</sup>.

En el reporte global de supervivencia de los pacientes tratados con Vemurafenib <sup>7</sup>, los eventos adversos más comúnmente reportados fueron artralgias, rash, reacciones de fotosensibilidad, fatiga, alopecia y desarrollo de carcinoma escamocelular cutáneo o queratoacantoma, este últimos reportado en el 26 % de los pacientes <sup>7</sup>.

En el estudio BRIM-3 se reportaron efectos adversos grado 2 o mayores en más del 5 % de los pacientes, siendo los más frecuentes los mismos reportados que en el estudio fase II; mientras que la aparición de carcinoma escamo celular o queratoacantoma se presentó solo en el 18% <sup>8</sup>. Otros efectos adversos documentados son la presencia de nauseas, diarrea y en la piel la hiperqueratosis folicular, queratosis pilaris, hiperqueratosis verruciforme, eritrodisestesias palmoplantar, eritema nodoso y alteraciones de los nevus. El desarrollo de carcinoma escamocelular y queratoacantomas aparece entre la semana 2 y 36 de tratamiento con una prevalencia aumentada de mutaciones HRAS comparado con los carcinomas escamocelulares esporádicos, lo que sugiere una activación paradójica de la vía de las MAPK inducida por los inhibidores del BRAF <sup>17</sup>; así la adición de un inhibidor del MEK a la terapia inhibidora del BRAF, ha mostrado disminución de la incidencia de reacciones adversas cutáneas <sup>17</sup>. En la experiencia del grupo español documentada en el estudio de Arance et al; se documenta que los efectos adversos de cualquier grado ocurre en

el 99 % de los pacientes con efectos secundarios grado III/IV en el 52% de los pacientes 33% de los cuales son serios y el 3 % fallecen. La prolongación del QT a más de 500 milisegundos solo fue reportada en 5 pacientes <sup>18</sup>.

En relación al coste efectividad del tratamiento con vemurafenib en el estudio liderado por Rosselli et al; se documenta que el costo total por paciente es de 63.936 dólares para vemurafenib comparado con 126.936 dólares para ipilimumab mas dacarbazina ; teniendo en cuenta el precio y los beneficios clínicos ya documentados es una opción razonable <sup>19</sup>.

## **2.2. Inhibición MEK / BRAF**

La terapia combinada con inhibidores de BRAF e inhibidores de MEK ha demostrado utilidad clínica en casos de progresión de la enfermedad en pacientes en tratamiento con inhibidores de BRAF <sup>20-28</sup>. El trametinib, un inhibidor específico del MEK1/MEK2, obtuvo la aprobación inicial en pacientes con fallo terapéutico a los inhibidores del BRAF, pero posteriormente fue aprobado también para su uso combinado con Dabrafenib.

El estudio METRIC, fase III, incluyó 322 pacientes con MM metastásico para recibir de forma aleatoria trametinib 2 mg/día o quimioterapia con dacarbazina o paclitaxel <sup>20</sup>. Todos los pacientes tenían mutación V600E (87%) o V600K (13%); el 30% de los pacientes había recibido previamente quimioterapia y el 30% inmunoterapia, pero ninguno había recibido previa terapia con inhibidores del BRAF. El desenlace primario fue la supervivencia libre de progresión, la cual fue estadísticamente significativa mejor para trametinib (4.8 vs 1.5

meses); la supervivencia global a 6 meses fue 81 % versus 67 % favoreciendo a trametinib de forma significativa, el beneficio fue constante en los subgrupos, incluyendo pacientes con metástasis cerebrales o viscerales <sup>20</sup>.

Otros inhibidores del MEK evaluados han sido el binimetinib, el cual ha demostrado actividad en pacientes con mutaciones NRAS <sup>21</sup>. En un estudio fase II, 41 pacientes con mutación BRAF y 30 con mutación NRAS presentaron respuestas parciales del 20% en ambos grupos <sup>21</sup>.

El selumetinib, otro de los inhibidores del MEK, comparado en un estudio fase II con temozolamida, incluyó 200 pacientes independientemente de la mutación del BRAF, no demostró diferencias significativas en la supervivencia libre de progresión <sup>21</sup>. En el subanálisis que incluía solo pacientes con mutación en BRAF (11 %) se observó eficacia en términos de respuesta objetiva <sup>22</sup>.

Por la evidencia de actividad de los inhibidores del MEK, se evaluó la terapia en combinación de inhibidores del MEK y BRAF, la cual es en la actualidad la terapia estándar de primera línea en el tratamiento de pacientes con MM metastásico y/o irreseccable en la presencia de mutación del BRAF.

El estudio COMBI-d <sup>23</sup>, fase III, incluyó 423 pacientes a recibir Dabrafenib 150 mg vo/2v/d más trametinib 2 mg/día versus dabrafenib más placebo, todos los pacientes incluidos tenían mutación V600E o V600K y no habían recibido ningún tratamiento previo.

La media de seguimiento fue de 20 meses para la combinación versus 16 meses para la monoterapia con inhibidor del BRAF. El desenlace primario fue la supervivencia libre de progresión que fue significativamente superior en el grupo de terapia combinada (11 versus 8.8 meses), beneficio también presente en la supervivencia global (25.1 versus 18.7 meses), en la respuesta objetiva (69 versus 53%) y en la respuesta completa (16 versus 13%). Asimismo, la toxicidad cutánea fue menor en el grupo de terapia combinada, pero mayor respecto a la presencia de diarrea, pirexia y escalofríos <sup>23,24</sup>.

En el estudio COMBI – v, al evaluar la combinación dabrafenib mas trametinib y compararla con vemurafenib en monoterapia, se evidenció un beneficio significativo en la supervivencia global <sup>25</sup>. Los resultados del seguimiento a largo plazo reportados en ESMO 2016, muestran persistencia del beneficio de forma significativa, supervivencia global (no alcanzada versus 21.6 meses), supervivencia libre de progresión (17.5 vs 9.2 meses) y tasas de respuesta (67 versus 53 %) <sup>26</sup>.

La combinación de vemurafenib más cobimetinib, en el estudio fase III COBRIM <sup>27</sup>, incluyó 495 pacientes con mutación V600 presente, comparando con vemurafenib en monoterapia. La supervivencia libre de progresión de 12.3 versus 7.2 meses, respuesta objetiva de 70 versus 50% y completa de 16 versus 11%; no se alcanzó beneficio significativo en términos de supervivencia global <sup>27,28</sup>.

Los resultados obtenidos de los ensayos clínicos, evidencian la eficacia de la terapia combinada de inhibición MEK/BRAF, soportando su uso en primera línea para pacientes

con enfermedad con alta carga tumoral y/o enfermedad sintomática, al observarse mejores tasas de respuestas y menor perfil de toxicidad cutánea <sup>29</sup>.

### **2.3. Conclusiones**

La evolución y el desarrollo de nuevas terapias diana es un asunto prometedor, en el subgrupo de pacientes con MM con mutación presente del BRAF que presentan enfermedad metastásica y/o irresecable se considera que la mejor terapia al evaluar la evidencia disponible de los estudios disponibles en monoterapias con inhibidores del BRAF, monoterapias con inhibidores del MEK y terapias de inhibición dual BRAF/MEK, la mejor opción es la terapia combinada.

### 3. PROBLEMA

El melanoma maligno es considerado un problema de salud pública por el incremento constante en su incidencia y mortalidad, además de su variabilidad entre géneros, edad, grupos étnicos y regiones <sup>1</sup>. Representa el 4% de los tumores malignos de piel, y es responsable del 75 al 90% de las muertes por esta causa <sup>2</sup>. La incidencia en Colombia entre 1982 y 1995 fue de 1.6 casos por 100.000 pacientes año, e incremento a 3.5 por 100.000 entre 2003 y 2007 <sup>1</sup>.

La alteración genética más frecuente ocurre en BRAF (*serin/treonine protein kinase B-raf*); estas mutaciones conducen a una activación anormal de BRAF (130 a 700 veces mayor que la actividad normal) que a su vez incrementa el potencial de transformación de los melanocitos, estimulando la proliferación celular, la supervivencia, la motilidad y la angiogénesis. Este tipo de alteración puntual se ha documentado entre el 50 % a 60 % de las poblaciones de Estados Unidos, Europa Occidental y Australia. Para Colombia, se encuentra un estudio local conducido por Carranza et al, donde se encontró que dicha mutación está presente sólo en el 24.7% <sup>1</sup> de los pacientes con melanoma, explicado por la mayor presencia de lesiones en mucosas y del tipo lentiginoso acral.

La terapia blanco dirigida contra el BRAF puede representar el tratamiento más efectivo para la citorreducción, inhibidores del BRAF como el Vemurafenib y Dabrafenib han evidenciado una respuesta clínica global de hasta del 50% en pacientes con melanoma que presentan mutación BRAF<sup>V600E</sup>. El estudio BRIM 3, evidenció la efectividad del Vemurafenib comparado con la terapia estándar (Dacarbazina), con media de supervivencia

global de 13.6 meses versus 9.7 meses, (HR 0.70, IC 95% 0.57 – 0.87) y media de supervivencia libre de progresión 6.9 meses comparado con 1.6 meses (HR 0.38, IC 95% 0.32 – 0.46), respectivamente. A la fecha de diseño del estudio, para Colombia solo se tenía disponible terapia anti BRAF con Vemurafenib, mientras en otros países se dispone de terapias combinadas anti BRAF/MEK e inmunoterapia, los cuales tienen un mejor perfil de beneficios para la terapia en dicha enfermedad, por lo que es menester evaluar el beneficio de la terapia disponible en el país.

#### 4. JUSTIFICACIÓN

En Colombia, actualmente se cuenta con el uso de Vemurafenib, medicamento autorizado desde Junio de 2012 por el INVIMA para pacientes con melanoma maligno localmente avanzado o metastásico con mutación del BRAF<sup>V600E</sup>. En la actualidad, las respuestas y tiempos de supervivencia no se ha documentado en población colombiana, por lo que es menester avanzar en la investigación local y conocer los perfiles de respuesta en la población Colombiana, teniendo en cuenta que los perfiles epidemiológicos e histopatológicos no son iguales a los de las poblaciones estudiadas en dichos estudios, debe tenerse claro si las respuestas son equiparables a las documentadas en población Europea, Americana y Australiana.

Dejando abierta la posibilidad de evaluación de respuesta a nuevas terapias, las cuales estarán disponibles en Colombia a partir de 2017 y comparar luego según perfiles de respuesta y toxicidad la equivalencia con las demás poblaciones para elegir de forma apropiada la mejor terapia para los pacientes.

## 5. OBJETIVOS

### 5.1. *Objetivo principal:*

Describir la respuesta clínica del tratamiento con Vemurafenib en pacientes con melanoma localmente avanzado o metastásico con mutación BRAF<sup>V600E</sup> en el Instituto Nacional de Cancerología entre Junio de 2012 y Julio de 2015.

### 5.2. *Objetivos Secundarios:*

- Describir las características sociodemográficas, clínicas e histopatológicas de la población a estudio.
- Describir las características del tratamiento en la población a estudio.
- Describir los desenlaces clínicos asociados al tratamiento con Vemurafenib en la población a estudio.

## 6. PROPÓSITO

El presente estudio, permitirá describir la experiencia institucional, con Vemurafenib en el manejo del melanoma localmente avanzado o metastásico en pacientes con mutación BRAF<sup>V600E</sup>, siendo el primer estudio nacional y regional que reporte la respuesta clínica obtenida con este medicamento, constituyendo un referente para el desarrollo de investigaciones prospectivas posteriores.

## 7. ASPECTOS METODOLÓGICOS

**Diseño del estudio:** Estudio descriptivo observacional, tipo serie de casos.

**Hipótesis operativas:** No aplica

**Definición de sujetos de estudio:**

### 7.1. Población

Pacientes con diagnóstico de melanoma localmente avanzado no susceptible de manejo quirúrgico o metastásico con mutación BRAF<sup>V600E</sup> tratados con Vermurafenib en el Instituto Nacional de Cancerología entre 2012 y 2015.

### 7.2. Criterios de inclusión

- Pacientes de ambos sexos mayores de edad ( $\geq 18$  años) en el momento de recibir el medicamento.
- Diagnóstico histopatológico confirmado de melanoma con mutación BRAF<sup>V600E</sup>.
- Estadio localmente avanzado no susceptible de manejo quirúrgico.
- Enfermedad metastásica con enfermedad medible, según criterios RECIST 1.1.

Teniendo en cuenta estos criterios, se esperan incluir 20 pacientes.

**Descripción de las intervenciones:** No aplican

### **7.3. Procedimientos**

Para el desarrollo de este estudio, se realizará el siguiente procedimiento:

- Identificación de los pacientes diagnosticados con melanoma en el sistema de información de historias clínicas del Instituto Nacional de Cancerología (SAP) en el período comprendido entre el 01/07/2012 y el 30/06/2015.
- Revisión manual de historias clínicas para detectar pacientes con melanoma localmente avanzado o metastásico con mutación del BRAF<sup>V600E</sup>.
- Detectar los pacientes que recibieron Vemurafenib mediante la revisión de las prescripciones del servicio.
- Asignación de un código de identificación seriado único para este estudio, para mantener el anonimato y garantizar la confidencialidad.
- Registro en la matriz de análisis de datos, diseñada en el programa Excel® y que será custodiada en el servicio de oncología clínica del INC.
- Contacto a familiares para realizar seguimiento de los desenlaces de supervivencia.
- Verificación de la calidad de la información a través de doble digitación.

## 8. MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo observacional, tipo serie de casos. Se desarrollará en el Instituto Nacional de Cancerología, con la participación del servicio de oncología clínica. La población de estudio son los pacientes con diagnóstico de melanoma con BRAF<sup>V600E</sup> mutado, no susceptibles de manejo quirúrgico (localmente avanzado) o en estadio IV quienes iniciaron tratamiento con Vemurafenib 960 mg cada 12 horas vía oral.

Se identificarán los pacientes con diagnóstico de melanoma en las bases de datos del sistema de información de historias clínicas del INC (SAP), desde el 01/07/2012 hasta el 30/06/2015. Se revisarán las historias clínicas, y se filtrará la información acorde a la presencia o no de mutación BRAF<sup>V600E</sup> y la utilización de Vemurafenib como parte de su tratamiento. Se medirán variables relacionadas con aspectos sociodemográficos, clínicos, histopatológicos, terapéuticos y de respuesta clínica.

El análisis estadístico será ajustado por la naturaleza de la variable. Para variables cualitativas se medirán frecuencias absolutas y relativas; para variables cuantitativas se estimarán medidas de tendencia central y de dispersión. La medición de la supervivencia se realizará mediante la prueba de tiempos exactos de Kaplan-Meier. Se reportará la supervivencia acumulada a dos años.

## 9. ASPECTOS ESTADÍSTICOS

Se realizará un análisis estadístico de acuerdo a la naturaleza de la variable. Para variables cualitativas se medirán frecuencias absolutas y relativas; para variables cuantitativas se estimarán medidas de tendencia central y de dispersión.

La medición de la supervivencia se realizará mediante la prueba de tiempos exactos de Kaplan-Meier. Se reportará la supervivencia acumulada a dos años.

Para definir supervivencia global, el evento se definirá como muerte, el tiempo 0 será la fecha de inicio del tratamiento con Vemurafenib y la fecha al evento será la fecha de muerte documentada por los familiares o el registro de mortalidad de la institución.

En cuanto a la supervivencia libre de progresión, esta será calculada como la diferencia entre el tiempo 0 definido como la será la fecha de inicio del tratamiento con Vemurafenib, y la fecha al evento será la fecha donde se realiza el diagnóstico de la progresión, el cual está registrado en la historia clínica.

El análisis estadístico de la información será realizada en el software STATA 11.0.

	<b>Definición operativa</b>	<b>Naturaleza</b>	<b>Nivel de Medición</b>
<b>Formulario Número</b>	Número secuencial de la recolección de historias.	No aplica	No aplica
<b>Fecha de diligenciamiento</b>	Fecha en la cual se diligencia el formulario de recolección.	No aplica	dd/mmm/aaaa
<b>Características sociodemográficas</b>			
<b>Historia clínica</b>	Número del Registro de Admisión del INC. Es de 6 dígitos, en caso de ser menos, se anteponen uno o dos "0" a la izquierda.	No aplica	Número de registro de seis dígitos
<b>Edad</b>	Diferencia en años entre la fecha en la cual se inicia el tratamiento con Vemurafenib y la fecha de nacimiento	Cuantitativa a discreta	Años cumplidos
<b>Sexo</b>	Sexo biológico del paciente.	Cualitativa nominal	1. Femenino 2. Masculino

	<b>Definición operativa</b>	<b>Naturaleza</b>	<b>Nivel de Medición</b>
<b>Características clínicas</b>			
<b>Estado funcional inicial</b>	<p>Puntaje de escala de vida ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) en el momento de inicio de formulación de Vemurafenib.</p> <p>En aquellos casos donde no haya información acerca del ECOG, en la consulta inicial donde se definió el diagnóstico, se determinará por la descripción del estado físico realizada en la historia clínica.</p>	Cualitativa ordinal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ECOG 0</li> <li>2. ECOG 1</li> <li>3. ECOG 2</li> <li>4. ECOG 3</li> <li>5. ECOG 4</li> <li>6. Sin información</li> </ol>
<b>Enfermedades asociadas</b>	Enfermedades diagnosticadas previo al diagnóstico de Melanoma	Cualitativa Nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ninguna.</li> <li>2. Enfermedad coronaria</li> <li>3. Enfermedad renal crónica</li> <li>4. Diabetes Mellitus</li> <li>5. Hipertensión arterial</li> <li>6. Obesidad</li> <li>7. Malignidad en otra localización</li> <li>8. Antecedente de atopia, alergia a medicamentos o</li> </ol>

	<b>Definición operativa</b>	<b>Naturaleza</b>	<b>Nivel de Medición</b>
			asma 9. Sin información 10. Otras ¿Cuál?
<b>Localización primaria del tumor</b>	Sitio primario del tumor al inicio del diagnóstico por clínicas, imágenes e histopatología. (múltiple selección)	Cualitativa nominal	1. Cabeza y cuello 2. Párpado 3. Tórax 4. Abdomen 5. Genitales 6. Anal 7. Extremidades 8. Sin información 9. Otros (¿Cuál?)
<b>Presencia de metástasis</b>	Presencia de metástasis previo al inicio de terapia con Vemurafenib, medibles según criterios RECIST (que incluyan dentro de la historia clínica) evaluados por tomografía, resonancia magnética nuclear o PET-CT.	Cualitativa nominal	1. No 2. Si 3. Sin información

	<b>Definición operativa</b>	<b>Naturaleza</b>	<b>Nivel de Medición</b>
<b>Localización de las metástasis</b>	Sitio anatómico en el que se detectaron metástasis al ingreso al estudio. (múltiple selección)	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hígado</li> <li>2. Pulmón</li> <li>3. Hueso</li> <li>4. Piel a distancia</li> <li>5. Ganglios linfáticos</li> <li>6. SNC</li> <li>7. Sin información</li> <li>8. Otro ¿Cuál?</li> </ol>
<b>Características histopatológicas</b>			
<b>Tipo histológico en biopsia</b>	Clasificación histológica de la patología según OMS, informado en la revisión de la patología por el INC.	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Lentiginoso acral</li> <li>2. Lentigo maligno melanoma</li> <li>3. Extensión superficial</li> <li>4. Nodular</li> <li>5. Mucosas</li> <li>6. Sin información</li> <li>7. Otros</li> </ol>
<b>Características del tratamiento con Vemurafenib</b>			
<b>Tratamiento previo</b>	Intervenciones locales previas realizadas antes de la intervención con Vemurafenib.	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Escisión quirúrgica</li> <li>2. Cirugía de Mohs</li> <li>3. Radioterapia</li> <li>4. Sin información</li> </ol>
<b>Suspensión del Vemurafenib</b>	Documentación de suspensión de la terapia, informado por el paciente	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Si</li> <li>2. No</li> <li>3. Sin información</li> </ol>

	<b>Definición operativa</b>	<b>Naturaleza</b>	<b>Nivel de Medición</b>
<b>Causas de suspensión del Vemurafenib</b>	<p>Motivos por los cuáles se decidió suspender el tratamiento con vemurafenib (múltiple selección).</p> <p>En el caso de los pacientes que presenten toxicidad grado 4 o síndrome de DRESS se recomienda suspensión del tratamiento, así como suspensiones temporales si toxicidad grado 3 en primera aparición y prolongación de QT</p>	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Eventos adversos</li> <li>2. Toxicidad grado III o IV</li> <li>3. Progresión</li> <li>4. Negativa del paciente</li> <li>5. No autorización por su entidad prestadora de salud</li> <li>6. Sin información</li> <li>7. Otra (¿Cuál?)</li> </ol>
<b>Duración del tratamiento</b>	Duración en días de tratamiento con Vemurafenib. Diferencia entre la fecha de finalización del tratamiento o último seguimiento y la fecha de inicio del tratamiento.	Cuantitativa continua	Días
<b>Respuesta al tratamiento</b>	Corresponde a la última respuesta clínica al tratamiento consignada en la historia clínica del	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Enfermedad estable</li> <li>2. Respuesta parcial</li> <li>3. Respuesta completa</li> <li>4. Progresión</li> </ol>

	<b>Definición operativa</b>	<b>Naturaleza</b>	<b>Nivel de Medición</b>
	<p>paciente, de acuerdo a la valoración de oncología clínica o dermatología oncológica.</p> <p>En caso que no se describa explícitamente la respuesta al tratamiento, ser derivara la información de acuerdo a los datos de la primera medición comparada con la última.</p> <p><b>Enfermedad estable:</b> igual dimensión en diámetro mayor de lesión o reducción &lt;30% diámetro mayor en lesión inicial.</p> <p><b>Respuesta Parcial:</b> reducción en diámetro <math>\geq 30\%</math>, o desaparición de úlcera</p> <p><b>Respuesta completa:</b> desaparición completa de lesión inicial</p> <p>Nota: la medición se realiza clínicamente</p>		5. Sin información

	<b>Definición operativa</b>	<b>Naturaleza</b>	<b>Nivel de Medición</b>
<b><i>Eventos adversos</i></b>	Presencia de eventos adversos reportados en el Common terminology criteria for adverse events (CTACE) 4.0.	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prolongación del QT</li> <li>2. Arritmia</li> <li>3. Hipertensión</li> <li>4. Alopecia</li> <li>5. Fotosensibilidad</li> <li>6. Carcinoma escamocelular</li> <li>7. Rash</li> <li>8. Queratoacantoma</li> <li>9. Vomito</li> <li>10. Diarrea</li> <li>11. Fatiga</li> <li>12. Elevación transaminasas</li> <li>13. Otro</li> </ol>
<b><i>Grado del evento adverso</i></b>	Grado de severidad del evento adverso de acuerdo al Common terminology criteria for adverse events (CTACE) 4.0.	Cualitativa ordinal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Grado 1</li> <li>2. Grado 2</li> <li>3. Grado 3</li> <li>4. Grado 4</li> <li>5. Sin información</li> </ol>
<b>Características de la progresión de la enfermedad</b>			
<b>Progresión</b>	Aumento de la enfermedad medible, definida por criterios RECIST	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>0. No</li> <li>1. Si</li> </ol>

	<b>Definición operativa</b>	<b>Naturaleza</b>	<b>Nivel de Medición</b>
<b>Lugar de progresión</b>	Sitio de progresión de la enfermedad. (múltiple selección)	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Local – Regional</li> <li>2. Sistémica: Ganglios a distancia</li> <li>3. Sistémica: Hígado</li> <li>4. Sistémica: Pulmón</li> <li>5. Sistémica: Piel</li> <li>6. Sistémica: Hueso</li> <li>7. Otro (¿Cuál?)</li> </ol>
<b>Continuidad de tratamiento con Vemurafenib luego de la progresión</b>	Tras la progresión se continúa, se suspende o se adiciona manejo diferente.	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Continua</li> <li>2. Suspende</li> <li>3. Se adiciona tratamiento</li> <li>4. Sin registro</li> </ol>
<b>Tratamiento de la progresión</b>	Manejo administrado a la progresión de la enfermedad.	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ninguno</li> <li>2. Cirugía</li> <li>3. Radioterapia</li> <li>4. Quimioterapia</li> <li>5. Mejor manejo de soporte</li> <li>6. Azoles</li> <li>7. Otro (¿cuál?)</li> <li>8.</li> </ol>
<b>Estado vital y último seguimiento</b>			
<b>Tiempo a la muerte</b>	Supervivencia global, el evento se definirá como muerte, el tiempo 0 será	Cuantitativa discreta	Tiempo en meses

	<b>Definición operativa</b>	<b>Naturaleza</b>	<b>Nivel de Medición</b>
	la fecha de inicio del tratamiento con Vemurafenib y la fecha al evento será la fecha de muerte documentada por los familiares o el registro de mortalidad de la institución		
<b>Tiempo a la progresión de la enfermedad</b>	Supervivencia libre de progresión, esta será calculada como la diferencia entre el tiempo 0 definido como la será la fecha de inicio del tratamiento con Vemurafenib, y la fecha al evento será la fecha donde se realiza el diagnóstico de la progresión	Cuantitativa discreta	Tiempo en meses

## 9. ASPECTOS ÉTICOS

Según el artículo 11 de la resolución 08430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, este estudio está considerado como una investigación sin riesgo, por tratarse de revisión de datos retrospectivos.

Se revisa la resolución 2378 de 2008, respecto a las consideraciones de buenas prácticas clínicas, y se considera que no aplica para este estudio, al ser un análisis retrospectivo con un medicamento que cuenta con el aval del INVIMA para uso del mismo en Colombia.

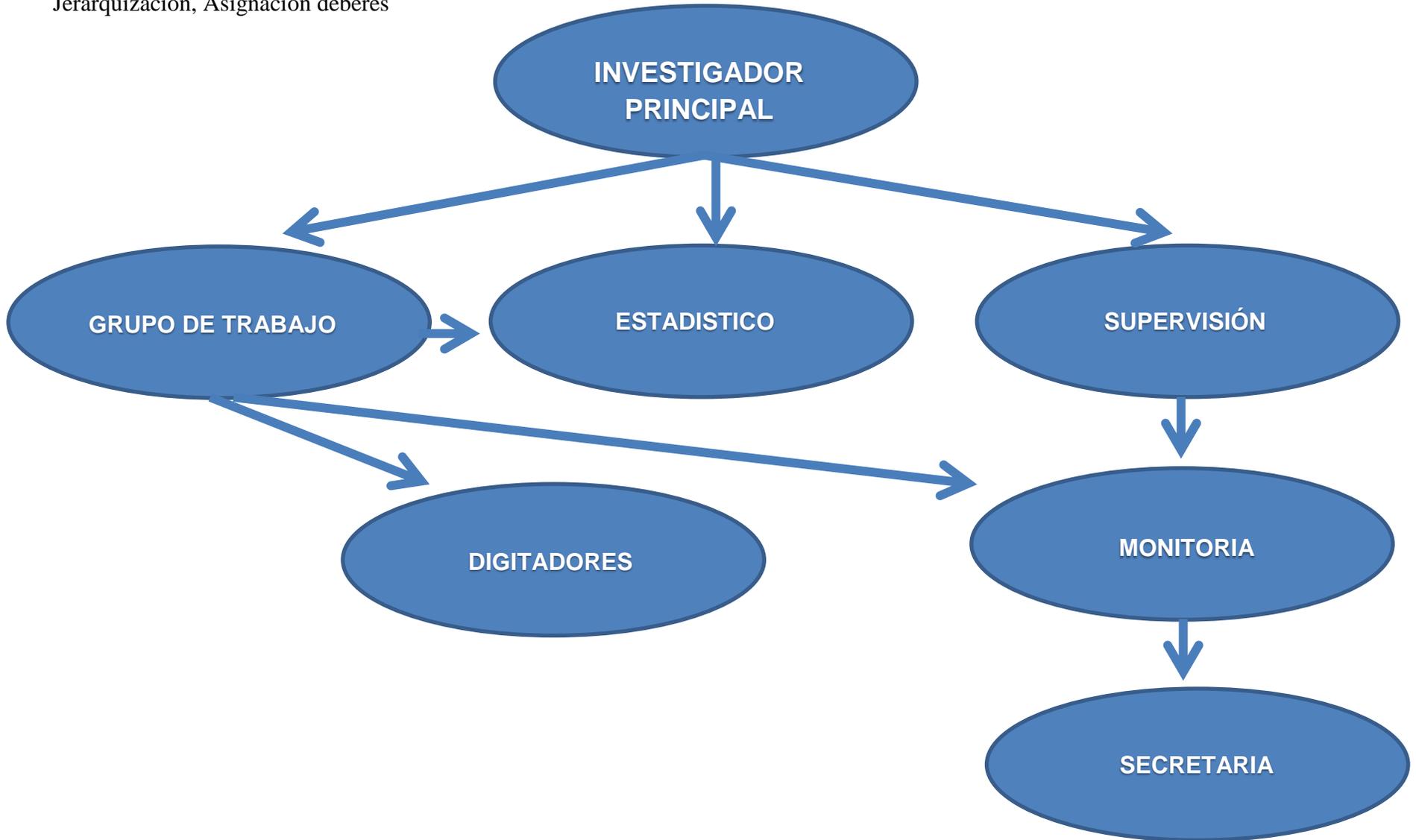
Todos los procedimientos de la investigación fueron efectuados por personas calificadas y competentes desde el punto de vista clínico y metodológico, recayendo la responsabilidad del estudio en el investigador principal, quien cuenta con los recursos técnicos y científicos para hacerlo competente.

Este proyecto de investigación fue presentado al Comité de Investigación y Ética del Instituto Nacional de Cancerología. Se respetaron los principios para la investigación en humanos enunciados en la declaración de Helsinki, Informe de Belmont y legislación colombiana.

Los investigadores declaran no presentar conflictos de interés.

### 10. ORGANIGRAMA

Jerarquización, Asignación deberes



## 11. CRONOGRAMA

FASE	ETAPA	Nombre de Actividad	Unidad de Tiempo											Meses		
			Tiempo en meses											Corresponde a la duración de la actividad	Corresponde a la fecha de inicio y cierre de la actividad	
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Duración	Fecha Inicio	Fecha Fin
Fase de Pre-estudio	Carga de actividades en el Sistema de Gestión de Proyectos SAP	Cargue de las actividades incluidas en el cronograma de actividades en el módulo PS, con sus respectivos responsables	x	x										2 meses	Mes 1	Mes 2
	Capacitación a equipos de Investigación	Capacitación del equipo de investigación en Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y Sistema de Monitoría	x	x										2 meses	Mes 1	Mes 2
	Preparación del archivo del investigador	Organización del archivo del investigador	x	x										2 meses	Mes 1	Mes 2
		Revisión y aprobación del archivo	x	x										2 meses	Mes 1	Mes 2
	Gestión de datos	Elaboración de formatos para la recolección de datos	x	x										2 meses	Mes 1	Mes 2
		Elaboración de Instructivos	x	x										2 meses	Mes 1	Mes 2
		Definición de bases de datos	x	x										2 meses	Mes 1	Mes 2
		Certificación de la gestión de datos	x	x										2 meses	Mes 1	Mes 2
	Organización del Sitio de investigación	Evaluación del sitio de investigación	x	x										2 meses	Mes 1	Mes 2
		Aprobación del sitio de investigación	x	x										2 meses	Mes 1	Mes 2
	Conducción del estudio	Asistencia a reuniones de monitoría	x	x										2 meses	Mes 1	Mes 2
	Emisión y firma de Acta de Inicio	Elaboración y firma de acta de inicio	x	x										2 meses	Mes 1	Mes 2
Fase de Ejecución	Recolección de Información	Revisión de fuentes secundarias (historias clínicas, bases de datos, registros fílmicos, muestras de tejidos, registros imaginológicos u otras)			x	x	x							3 meses	Mes 3	Mes 5
		Selección de las unidades de análisis			x	x	x							3 meses	Mes 3	Mes 5
		Recolección de datos			x	x	x							3 meses	Mes 3	Mes 5
		Control de calidad de la información			x	x	x							3 meses	Mes 3	Mes 5

		Sistematización de la información			x	x	x								3 meses	Mes 3	Mes 5
	Procesamiento de los datos	Análisis estadístico de los datos y diagramación de las salidas del análisis (tablas, Gráficos, esquemas, etc)					x	x	x						3 meses	Mes 5	Mes 8
		Interpretación y análisis de los resultados					x	x	x						3 meses	Mes 5	Mes 8
	Conducción del estudio	Asistencia a reuniones de monitoría	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	11 meses	Mes 1	Mes 11
		Presentación de informes de avance al CEI						x						x	2 meses	Mes 6	Mes 11
Fase de Cierre	Cierre Técnico-Científico	Elaboración y sometimiento de manuscritos científicos							x	x	x	x	x		5 meses	Mes 7	Mes 11
		Elaboración y sometimiento de Informe final técnico- científico y ético							x	x	x	x	x		5 meses	Mes 7	Mes 11
		Presentación de ponencias en eventos científicos (cuando aplique)*							x	x	x	x	x		5 meses	Mes 7	Mes 11
	Cierre administrativo	Disposición final de archivos							x	x	x	x	x		5 meses	Mes 7	Mes 11
		Disposición final de base datos							x	x	x	x	x		5 meses	Mes 7	Mes 11

## 12. PRESUPUESTO

CONCEPTOS PRESUPUESTALES	FUNCIONAMIENTO		TOTAL	
	2016	2017	TOTAL	
Talento humano	5,827,128	10,089,741	15,916,869	15,916,869
Gastos operacionales	0	0	0	0
Gastos administrativos	699,255	1,210,769	1,910,024	1,910,024
<b>TOTAL</b>	<b>6,526,383</b>	<b>11,300,510</b>	<b>17,826,893</b>	<b>17,826,893</b>

Cargo y Rol en el proyecto	Tipo de Vinculación	Dedicación (horas/mes)	Nº meses	Valor Costo x hora	FUNCIONAMIENTO			TOTAL
					2016	2017	TOTAL	
Médico Especialista 2120-22 / Investigador Principal	Planta	1	11	\$ 35,91	143,644	251,377	395,021	<b>395,021</b>
Médico Especialista 2120-22 / Asesor Metodológico	Planta	4	2	\$ 35,91	143,644	143,644	287,288	<b>287,288</b>
Especialista en entrenamiento	Contrato	80	11	\$ 17,31	5,539,840	9,694,720	15,234,560	<b>15,234,560</b>
					<b>5,827,128</b>	<b>10,089,741</b>	<b>15,916,869</b>	<b>15,916,869</b>

### 13. RESULTADOS

De 1151 pacientes evaluados con diagnóstico de melanoma maligno en todos los estadios de la enfermedad entre el 1 de Junio de 2012 y el 31 de Julio de 2015; 17 pacientes presentaban enfermedad metastásica o irresecable con mutación de BRAF con criterios para inicio de vemurafenib, de los cuales 13 recibieron el mismo y se incluyeron el análisis de los datos.

Como se describe en la tabla 1, se resalta que el 92 % presentaba enfermedad metastásica y el 18 % había recibido terapia citotóxica previa para el tratamiento de la enfermedad sistémica.

**Tabla 1.** *Características población*

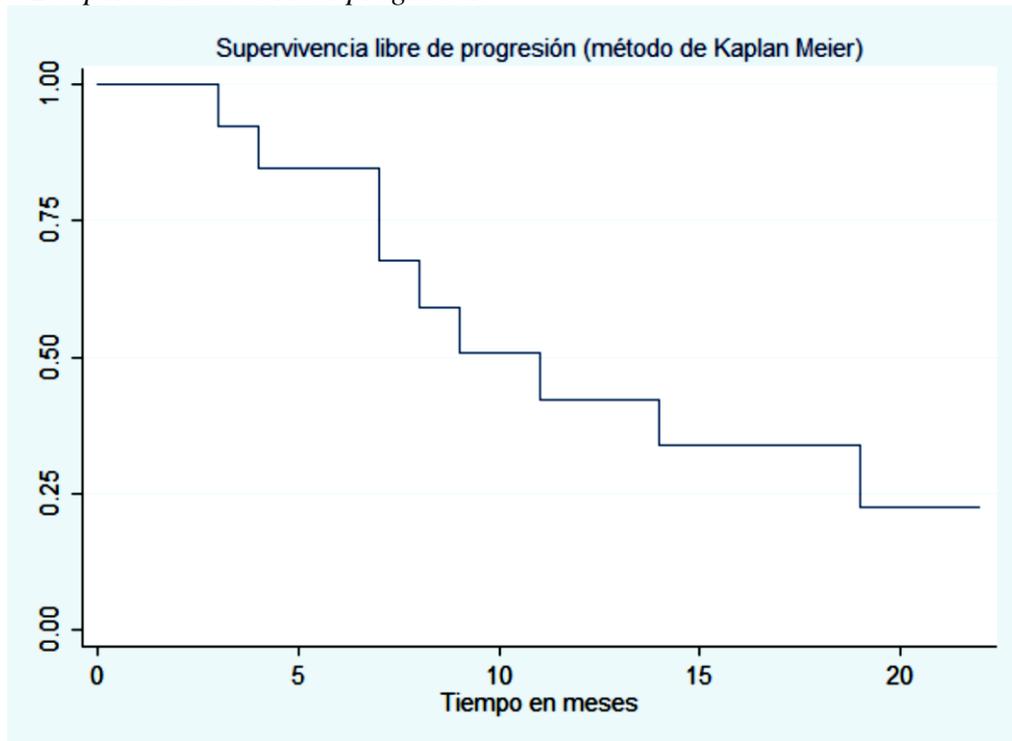
Variable	Frecuencia (%)
Sexo	Masculino: 7 (53.85%) Femenino: 6 (46.15%)
Estado Funcional	0: 2 (15.38%) 1: 9 (69.23%) 2: 2 (15.38%)
Enfermedades asociadas	Diabetes: 2 (50%) HTA: 3 (75%) DM/HTA: 1 (25%)
Localización de la lesión primaria	Extremidades: 9 (69.23%) Tórax: 2 (15.38%) Cabeza y cuello: 2 (15.38%)
Sitio de enfermedad metastásica:	Hígado: 4 (33.33%) Pulmón: 5 (41.67%) Hígado/pulmón: 3 (25%)

	Hueso: 1 (8.33%)
	Piel a distancia: 2 (2%)
	Ganglios linfáticos: 7 (58.33%)
	Sistema nervioso central: 2 (16.67%)
	Otro: 5 (50%)
Tipo histológico	Nodular: 3 (23.1%)
	Lentiginoso Acral: 2 (15.38%)
	Sin información: 8 (61.54%)
Tratamiento recibido previo al inicio de vemurafenib:	Cirugía: 10 (90.91%)
	Radioterapia: 6 (54.55%)
	Interferón alfa 2B adyuvante: 4 (36.36%)
	Perfusión aislada: 2 (18.18%)
	Quimioterapia sistémica por enfermedad metastásica: 2 (18.18%)

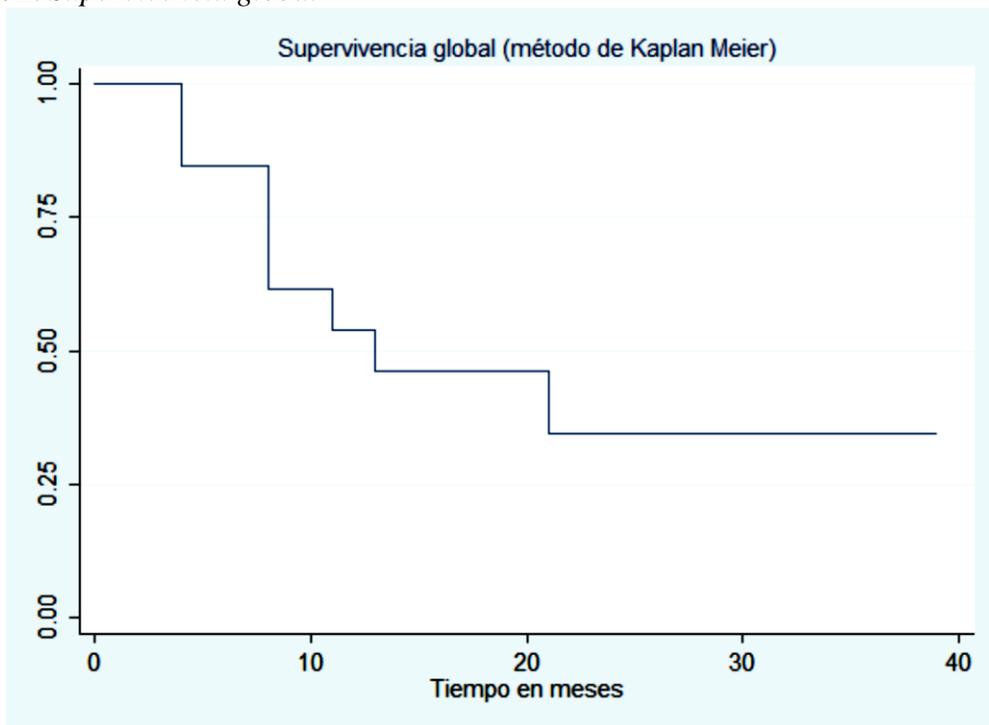
La mediana del tiempo del tratamiento recibido fue de 7 meses, con una mediana en supervivencia libre de progresión de 8.6 meses, Figura 1.

De los 13 pacientes, 6 pacientes fallecieron durante el seguimiento, con una supervivencia a 12 meses del 48 %, Figura 2.

**Figura 1.** *Supervivencia libre de progresión*



**Figura 2.** *Supervivencia global*



A un total de 12 pacientes se les pudo evaluar la respuesta clínica al tratamiento, se observó respuesta completa en 3 (25 %), respuesta parcial en 5 (41.67 %), enfermedad estable en 3 (25 %) y 1 paciente (8.33 %) presentó progresión con la terapia. Los pacientes que presentaron respuesta completa presentaban enfermedad metastásica a piel o ganglios linfáticos sin evidencia de metastasis visceral.

### ***13.1.Efectos secundarios***

11 Pacientes fueron evaluados respecto a la presencia de efectos secundarios derivados de la terapia, 6 pacientes presentaron algún evento, siendo la elevación de transaminasas el más frecuente al presentarse en 3 (28 %) pacientes, con toxicidad grado 3 (2 pacientes) y grado 4 (1 paciente); seguido por rash cutáneo en 2 pacientes (1 paciente con toxicidad grado 2 y 1 paciente con toxicidad grado 3) y mucositis en 1 paciente (toxicidad grado 1).

Secundario a esto solo se suspendió la terapia en 1 paciente por toxicidad grado 4 por elevación de transaminasas, en los demás casos con que presentaron toxicidad grado 3 se realizó ajustes de dosis con resolución de los efectos secundarios presentados.

## 14. DISCUSION

El uso de vemurafenib en nuestro medio no es muy amplio al tener una menor tasa de mutaciones del BRAF V600, por una mayor mutaciones como el lentiginosos acral, el cual está asociado aproximadamente a un 15% de mutaciones en dicha vía.

Al extrapolar el uso de vemurafenib en nuestro grupo de pacientes y compararlos con los reportes del estudios BRIM – 3 8,9, encontramos que la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 8.6 meses comparado con 5.3 meses, supervivencia a 12 meses del 48 % versus 56 % y tasas de respuesta completa del 25 % versus el 6 %, siendo esta última vista en pacientes que presentaban enfermedad irsecable sin enfermedad visceral.

Al evaluar las tasas de supervivencia libre de progresión y tiempos de duración de la terapia en nuestros pacientes, se encontró que estas fueron mayores en los pacientes con menor carga de enfermedad (no presentaban enfermedad visceral al inicio de la terapia), lo que podría influenciar la mayor tasa de respuestas objetivas observadas y el mayor tiempo en las medianas de supervivencia libre de progresión al comparar con lo reportado en el estudio BRIM - 3.

Al evaluar los 6 casos de pacientes fallecidos, la mediana de supervivencia en este grupo fue de 8.3 meses, la cual no es posible extrapolar a los datos reportados del estudio BRIM – 3.

Respecto a los eventos secundarios, es de anotar que en el reporte de seguridad y eficacia del estudio BRIM – 3 9, la elevación de transaminasas se reportó en el 36 % de los pacientes, siendo el 25 % grado 1 o 2, 10 % grado 3 y 1 % grado 4, lo que contrasta con nuestra observación al presentarse grado 3 en el 18% y grado 4 en el 9% de los pacientes, sin establecerse una causa posible para esta diferencia, así mismo, no es posible esclarecer porque encontramos en nuestro caso una menor incidencia de rash cutáneo, 18 % versus 39% al comparar con los reportados en el estudio BRIM -3 9. Durante el seguimiento no se documentaron casos de carcinoma escamocelular ni keratoacantoma.

Basados en la observación de nuestros pacientes se puede concluir que el medicamento puede usarse de forma segura con resultados clínicos benéficos en términos de supervivencia libre de progresión, supervivencia global y tasas de respuestas; además de sugerirse que las mejores respuestas, incluso completas, pueden observarse en pacientes con menor carga de enfermedad, por lo que es recomendable iniciar el medicamento lo más pronto posible una vez se cumplan criterios clínicos para el mismo.

Para Mayo de 2017, ya es posible la utilización en Colombia de la inhibición dual de la vía BRAF/MEK con el uso de Dabrafenib + trametinib, terapia que ha mostrado mayor beneficio en términos de supervivencia global, supervivencia libre de progresión y tasas de respuesta al comparar con la inhibición única del BRAF, dicha terapia es ahora el estándar en primera línea para pacientes con melanoma con mutaciones del BRAF en el contexto de enfermedad irrecable o metastásica, por lo que queda abierta la posibilidad de evaluar la respuesta clínica de dichos medicamentos en nuestra población.

## 15. REFERENCIAS

1. Pozzobon FC. Epidemiología del Melanoma en el Instituto Nacional de Cancerología, 2006 - 2010. Bogotá, Colombia. Universidad Nacional de Colombia; 2012:1-37
2. Carranza H, Archila P, Vargas C, Bernal L, Otero JM, Katherine J, et al. Genotipificación del Melanoma en Colombia. Revista colombiana de hematología y oncología. 2013;2:14-23
3. Sloot S, Zager JS, Kudchadkar RR, Messina JL, Benedict JJ, Gonzalez RJ, et al. BRAF inhibition for advanced locoregional BRAF V600E mutant melanoma: a potential neoadjuvant strategy. Melanoma Res. 2016;26(1):83-7.
4. Roche. Assesment report - Zelboraf (Vemurafeninb) [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002409/WC500124400.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002409/WC500124400.pdf); 2011
5. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic Factors Analysis of 17,600 Melanoma Patients: Validation of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging System. J Clin Oncol 19:3622-34.
6. Sandru A, Voinea S, Panaitescu E, Blidaru A. Survival rates of patients with metastatic malignant melanoma. J Med Life. 2014;7(4):572-6.
7. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, Gonzalez R, Pavlick AC, Weber JS, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. N Engl J Med. 2012;366(8):707-14.

8. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2507-16.
9. McArthur GA, Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Dummer R, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol*. 2014;15(3):323-32.
10. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9839):358-65.
11. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. An update on BREAK-3, a phase III, randomized trial: Dabrafenib (DAB) versus dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600E positive mutation metastatic melanoma (MM). *J Clin Oncol* 31,2013 (supple; abstr 9013)
12. Ugurel S, Loquai C, Kähler K, Hassel J, Berking C, Zimmer L, et al. A multicenter DeCOG study on predictors of vemurafenib therapy outcome in melanoma: pretreatment impacts survival. *Ann Oncol*. 2015;26(3):573-82.
13. Chan MM, Haydu LE, Menzies AM, Azer MW, Klein O, Lyle M, et al. The nature and management of metastatic melanoma after progression on BRAF inhibitors: effects of extended BRAF inhibition. *Cancer*. 2014;120(20):3142-53.
14. Scholtens A, Geukes Foppen MH, Blank CU, Van Thienen JV, Van Tinteren H, Haanen JB. Vemurafenib for BRAF V600 mutated advanced melanoma: results of treatment beyond progression. *Eur J Cancer*. 2015;51(5):642-52.

15. Mackiewicz-Wysocka M, Krokowicz L, Kocur J, Mackiewicz J. Resistance to vemurafenib can be reversible after treatment interruption: a case report of a metastatic melanoma patient. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(27):e157.
16. Grimaldi AM, Simeone E, Palla M, Festino L, Caracò C, Mozzillo N, et al. Vemurafenib beyond progression in a patient with metastatic melanoma: a case report. *Anticancer Drugs*. 2015;26(4):464-8.
17. Park JJ, Hawryluk EB, Tahan SR, Flaherty K, Kim CC. Cutaneous granulomatous eruption and successful response to potent topical steroids in patients undergoing targeted BRAF inhibitor treatment for metastatic melanoma. *JAMA Dermatol*. 2014;150(3):307-11.
18. Arance AM, Berrocal A, Lopez-Martin JA, de la Cruz-Merino L, Soriano V, Martín Algarra S, et al. Safety of vemurafenib in patients with BRAF (V600) mutated metastatic melanoma: the Spanish experience. *Clin Transl Oncol*. 2016.
19. Rosselli D, Castañeda-Cardona C, Bayona JG, Díaz Toro YR, Saenz Ariza SA. Cost effectiveness of vemurafenib vs ipilimumab plus dacarbazine in the treatment of non resectable metastatic melanoma with BRAF 600E mutation in Colombia. *Value in Health*. 2015; 18(7):A882
20. Flaherty k, Robert C, Hensey P, Nathan P, Garbe C, Milhem Metal; Improved survival with MEK inhibition in BRAF mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2012; 367:107-114
21. Ascierto P, Berking C, Agarwala S, Schadendorf D, Van Herpen C, Queirolo P et al. Efficacy and safety of oral MEK162 in patients with locally advanced and unresectable or metastatic cutaneous melanoma harboring BRAFV600 or NRAS mutations. *J Clin Oncol*. 2012 (Suppl; abstr 8511)

22. Kikwodd JM, Bastholt L, Robert C, Sosman J, Larkin J, Hersey p et al. Phase II, open label, randomized trial of the MEK1/2 inhibitor selumetinib as monotherapy versus temozolamide in patients with advanced melanoma. *Clin Cancer Res*; 2012;18(2):555-67.
23. Long GV, Stroyakovsky D, Gogas H, Levchenko E, de Braud J, Larkin J et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF mutant melanoma: a multicenter, double blind, phase III randomized controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9992):444-51
24. Long GV, Stroyakovsky D, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, Garbe C et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371(20):1877-88
25. Robert C, Karaszewka B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. 2015;372:30-9
26. Virginia Powers, PhD. Long-Term Follow-Up Supports Frontline Dabrafenib/Trametinib in Melanoma. <http://www.onclive.com/webexclusives/longterm-followup-supports-frontlinedabrafenibtrametinib-in-melanoma#sthash.kDOUU8dj.dpuf>
27. Larkin J, Ascierto P, Dreno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371(20):1867-76.
28. Larkin J, Yan Y, McArthur G, Ascierto P, Liskay G, Maio M et al. Update of progression-free survival (PFS) and correlative biomarker analysis from coBRIM:

Phase III study of cobimetinib (cobi) plus vemurafenib (vem) in advanced BRAF-mutated melanoma. J Clin Oncol. 2015 (suppl; abstr 9006).

29. Devji T, Levine O, Neupane b, Beyene J, ie f. Systemic therapy for previously untreated advanced BRAF mutated melanoma A systematic review and Network Meta Analysis of randomized clinical trials. JAMA Oncol. 2017; 3(3):366-73