



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**THE AMERICAN BRITISH COWDRAY  
MEDICAL CENTER I. A. P.**

**“Experiencia en el uso de Ipilimumab en pacientes con diagnóstico  
de melanoma metastásico en el Centro Médico ABC”**

**POR**

**DR. CHRISTIAN PATRICIO CAMACHO LIMAS**

**TESIS DE POSGRADO PROPUESTA PARA OBTENER**

**EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:**

**“ONCOLOGÍA MÉDICA”**

**ASESOR DE TESIS:**

**DR. GUILLERMO MANUEL OLIVARES BELTRÁN**

**DRA. RAQUEL GERSON CWILICH**



**MEXICO D.F. JULIO 2015**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

**DRA. RAQUEL GERSON CWILICH**

Profesor Titular del curso de Especialización en  
Oncología médica, The ABC Medical Center I.A.P.

División de Estudios de Postgrado

Facultad de Medicina U. N. A. M.

---

**DR. JOSE HALABE CHEREM**

Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación

The ABC Medical Center I.A.P.

División de Estudios de Postgrado

Facultad de Medicina U. N. A. M.

---

**DR. GUILLERMO OLIVARES BELTRAN**

Especialista en Medicina interna

Especialista en oncología medica

Profesor adjunto oncología médica The ABC Medical Center I.A.P.

Asesor de Tesis

---

**DR. CHRISTIAN PATRICIO CAMACHO LIMAS**

Médico Residente del Departamento de Oncología medica

The American British Cowdray Medical Center I.A.P

## INDICE:

- Dedicatoria y agradecimientos.....	5-6
TITULO DEL TRABAJO Y RESUMEN DE LA INVESTIGACION.....	7
1. MARCO TEORICO.....	8
1.1 Introducción.....	8
1.2 Epidemiología.....	8
1.3 Melanoma en México.....	8
1.4 Factores epidemiológicos y de riesgo asociados al melanoma.....	9
1.5 Historia natural e Histogénesis.....	10
1.6 Fases de crecimiento del melanoma y subtipos histológicos.....	10
1.7 Diagnóstico.....	11
1.8 Estadio clínico.....	11
1.9 Factores pronósticos de supervivencia en pacientes con melanoma.....	15
1.10 El cáncer y la respuesta inmune.....	18
1.11 Papel del sistema inmune en el melanoma.....	19
1.12 Tratamiento del melanoma.....	20
1.13 Tratamiento del melanoma recurrente y metastásico.....	21
2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	26
3 HIPOTESIS.....	26
4 OBJETIVO GENERAL.....	26
5 OBJETIVO ESPECIFICO.....	26
6 DISEÑO DE ESTUDIO.....	26
7 MATERIAL Y METODOS.....	26
8 RESULTADOS.....	28
9 DISCUSION.....	35
10 CONCLUSIONES.....	36
11 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	37

## ***Dedicatoria***

***A Dios por sobre todas las cosas.***

***A mi amada esposa Marian por su comprensión y estar siempre a mi lado y disfrutar de la vida cada momento.***

***A mi hijo Christian Leonardo y mi futuro hijo Patricio Aldair porque son mi motor y mi aliciente.***

***A mi madre por ser mi mayor ejemplo en la vida, y mi fuente de Inspiración para ser mejor ser humano.***

***A mi padre y mis hermanos que representan mi esperanza y a la vez mis logros ya que también son suyos.***

***A toda mi familia quienes han sido testigos de mi trayectoria y han compartido conmigo los mejores momentos.***

***A mi familia política por todo el apoyo y consejos.***

***Dedicatoria y admiración especial a todos los pacientes con los que he tratado en mi formación como médico internista y como oncólogo médico porque sin duda son pilares de la enseñanza y a la vez compañeros en la lucha contra la enfermedad.***

## ***Agradecimientos***

***A la Dra. Raquel Gerson Cwilich porque sin ella no hubiera sido posible llegar hasta aquí en este episodio de mi vida profesional, por todo su apoyo y además de las enseñanzas en materia y de vida.***

***Al Dr. Guillermo Olivares Beltrán por sus consejos y enseñanzas durante mi madurez como residente de Oncología médica y por la confianza al permitirme quedarme en el ABC como residente.***

***Al Dr. Samuel Rivera Rivera por conducirme en el momento más indicado y ser participe fundamental en mi formación de oncólogo médico.***

***Al Dr. Fernando Pérez Zincer por la oportunidad de aprender de un gran maestro.***

***A los Dres. Miguel Lázaro, Alberto Serrano, Álvaro Aguayo, Alberto Villalobos, porque participaron directamente en mi formación y recuerdo perfectamente cada lección.***

***A todos mis amigos de vida que siempre han estado conmigo.***

## **TITULO DEL TRABAJO**

**“Experiencia en el uso de Ipilimumab en pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico en el Centro Médico ABC”**

## **RESUMEN DE LA INVESTIGACIÓN**

El melanoma es un tumor maligno procedente de los melanocitos originados de la cresta neural, representa el 4 % de todos los tumores malignos de la piel, aunque es el responsable de 80% de las muertes por cáncer de piel. La mayoría de los melanomas se localizan en la piel (95%) y menos frecuentemente en mucosas (oral, tubo digestivo, genital), retina o meninges (5%), un 3% de pacientes desarrollan melanomas ocultos (enfermedad metastásica sin evidencia de tumor primario).

Las tasas de supervivencia a un año históricamente son de un 59% para la enfermedad M1a al 41% para enfermedad M1c. (antes de la era de inmunoterapia o terapias dirigidas) Estas estadísticas han cambiado y representan un cambio obligado en el tratamiento del melanoma.

El descubrimiento la función del antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4) ha sido crucial en la inhibición de la función efectora de las células T y la regulación de la señal inmunológica mediante la actividad celular intrínseca y extrínseca, como medida para proteger las células sanas y minimizar la activación no específica de células T, el CTLA-4 es una molécula expresada en la superficie de las células T activadas por lo que puede detener la activación de células T conjugándose con la molécula B7 en lugar de la molécula CD28.

Esta función, también puede desactivar las células T, lo cual representa dirigir el sistema inmune contra las células neoplásicas.

El ipilimumab es un anticuerpo monoclonal humano contra CTLA-4, se ha empleado para pacientes con diagnóstico de melanoma recurrente o metastásico y mostró una mejoría significativa en la mediana de supervivencia global (OS), de 10 meses, en comparación con 6,4 meses en los pacientes del grupo control (hazard ratio HR) 0,68; p <0,001] y llevó a la primera aprobación de este agente en los EE.UU. en el 2011.

El análisis de los resultados de supervivencia a largo plazo ha sido prometedor, los datos obtenidos de 4.846 pacientes que recibieron Ipilimumab en 12 estudios (como parte de un ensayo clínico o un programa de acceso expandido) mostró una meseta en la supervivencia a partir de aproximadamente 3 años después del tratamiento para el 21% de los pacientes, y continuando por hasta 10 años en algunos otros.

El presente trabajo evalúa la experiencia de 3 años del centro médico ABC en el tratamiento con Ipilimumab en pacientes con diagnóstico de melanoma recurrente o metastásico.



## **1. MARCO TEORICO**

### **1.1 Introducción**

El melanoma representa el 4 % de todos los tumores malignos de la piel, aunque es el responsable de 80% de las muertes por este tipo de tumores.

La mayoría de los melanomas se localizan en la piel (95%) y menos frecuentemente (5%) en mucosas (oral, tubo digestivo, genital), retina o meninges.

Aproximadamente un 3% de pacientes desarrollan melanomas ocultos (enfermedad metastásica sin evidencia de tumor primario). (1)

### **1.2 Epidemiología**

En todo el mundo cada año se diagnostican cerca de 160,000 casos nuevos de melanoma. De acuerdo con el reporte de la Organización Mundial de la Salud, cada año ocurren cerca de 57,000 muertes relacionadas con este tipo de cáncer, en los últimos años ha existido un crecimiento exponencial de los casos de melanoma.

El incremento de incidencia afecta a todas las edades y es solo superado por los cánceres de hígado y de tiroides. Esta elevada incidencia, ha generado una alarma social y médica, que obliga a tener un abordaje multidisciplinario, orientado fundamentalmente a la prevención.

### **1.3 Melanoma en México**

Debido a que es una enfermedad que se manifiesta más frecuentemente en individuos de piel blanca, en México no se tienen reportes exactos de la enfermedad.

La Clínica de Melanoma del Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) reporta que en México es evidente el aumento de esta neoplasia, con una evolución de casi 500% en los últimos años. Es de esperarse que estas tendencias continúen hasta el año 2020, lo que ocasionará que este tipo de cáncer cada vez sea más frecuente.

En nuestro país los pacientes con tumores de la piel, especialmente los pacientes que padecen melanoma es común que acudan al hospital en etapas muy avanzadas, lo que ocasiona que en gran parte de los casos que ya no sean candidatos a tratamiento por deterioro importante de su estado funcional.

El melanoma es una entidad oncológica heterogénea y se distingue por cuatro tipos histopatológicos: el acral lentiginoso, nodular, extensión superficial y lentigo maligno.

En México el tipo que más ocurre es el melanoma acral lentiginoso, su manifestación clínica y su distribución étnica lo diferencian comúnmente del melanoma de extensión superficial (el tipo de melanoma más común en países caucásicos).

El melanoma acral lentiginoso es el melanoma que más frecuentemente ocurre en la población de piel oscura, que corresponde a los fenotipos de piel III y IV, los cuales son los fenotipos más prevalentes en la población mexicana.

El melanoma acral lentiginoso puede manifestarse en la piel subungueal, plantar y palmar, zonas que están poco expuestas a la luz solar y que están protegidas de la radiación ultravioleta por una capa gruesa de estrato córneo. Por esta razón, es poco probable que la radiación UV desempeñe una función importante en la patogenia del melanoma acral lentiginoso. (2)

## **1.4 Factores epidemiológicos y de riesgo asociados al melanoma:**

### **Edad**

Puede aparecer a cualquier edad. Aunque cada vez se diagnostican en gente más joven, la mayor frecuencia se concentra en la edad media de la vida.

El 41% de los melanomas se diagnostican antes de los 55 años. A partir de los 70 años son más frecuentes el tipo nodular y lentiginoso acral (58%), mientras que en jóvenes, predomina extensión superficial (74%).

También parece existir una correlación entre la edad y el grosor: los pacientes ancianos tienen un índice de Breslow mayor que los jóvenes

### **Sexo**

Es ligeramente más frecuente en las mujeres, donde predomina en extremidades inferiores y zonas de mayor exposición al sol; y en general, tiene mejor pronóstico que en los varones.

### **Factor racial**

Existe una mayor incidencia en personas rubias, pelirrojas y de ojos claros. Piel tipo I y II.

El fototipo es la capacidad de adaptación de la piel al sol que tiene cada persona desde que nace, es decir, el conjunto de características que determinan si una piel se broncea o no, y cómo y en qué grado lo hace.

Fitzpatrick hizo una clasificación de 6 fototipos. Los individuos con fototipo I tienen piel blanca lechosa, ojos azules, cabello rojizo y pecas en la piel. Los de fototipo II son individuos de piel blanca, ojos azules, rubios y con pecas. Los de Fototipo III son de las razas caucásicas europeas que habitualmente no están expuestas al sol.

Los de Fototipo IV son de piel morena o ligeramente amarronada, con pelo y ojos oscuros (mediterráneos, mongólicos y orientales). Los de Fototipo V son individuos de piel amarronada (amerindios, indostánicos, árabes e hispanos). Los de fototipo VI son personas de piel negra.

Los pacientes de raza negra tienen una incidencia 10 veces menor que los de raza blanca, y en estos individuos las localizaciones más frecuentes son las palmas de manos, las plantas de los pies, las mucosas y los ojos, lo que señala la importancia de la pigmentación como protección frente al melanoma.

### **Presencia de nevus**

La existencia de un número elevado de nevus se correlaciona con mayor probabilidad de padecer melanoma, sobre todo si existen nevus atípicos.

Los nevus congénitos gigantes también son de mayor riesgo, sobre todo si se localizan en regiones paravertebrales. No obstante, el melanoma se desarrolla de "novo" en el 75% de los casos y en el 25% se desarrolla sobre un nevus preexistente.

La existencia previa de un melanoma incrementa en 70 veces el riesgo de desarrollar un nuevo melanoma.

Las personas que presentan más de 50 nevus melanocíticos comunes tienen un factor de riesgo 3 veces superior al de la población normal, y las personas que tienen más de 100 nevus tienen 7,6 veces más riesgo de desarrollar un melanoma.

Los nevus melanocíticos congénitos gigantes tienen un riesgo de transformación maligna del 6% al 8%, y generalmente desarrollan melanoma antes de los 10 años de edad del paciente.

Los nevus melanocíticos congénitos pequeños no parecen presentar un riesgo aumentado.

Los nevos melanocíticos atípicos son un marcador de riesgo de desarrollar melanoma, en estos casos, el riesgo de melanoma varía de 2 a 28 veces, dependiendo del número de nevos.

Estos individuos deben ser vigilados de forma muy estrecha con dermatoscopia de por vida.

### **Factores Genéticos**

Siempre que hay historia familiar de melanoma, existe un riesgo hasta 12 veces superior.

En la actualidad se conocen 2 genes de susceptibilidad para el melanoma: el gen CDKN2A (p16), localizado en el cromosoma 9; y el CDK4, localizado en el cromosoma 14.

El 20 % de familias con melanoma, presentan mutaciones en CDKN2A. El desarrollo de melanoma familiar asociado a estas mutaciones probablemente representa menos del 1% de los casos de melanoma. (3)

### **Luz solar y situación demográfica**

Existe una relación directa entre la exposición solar y la incidencia de melanoma, por lo que es más frecuente en zonas cercanas al ecuador. Sin embargo, para considerar la relación luz solar- melanoma, es necesario que el paciente haya tenido tres o más quemaduras solares, con ampollas, antes de los 20 años.

Tampoco existen dudas de que la radiación ultravioleta es un factor de riesgo para los nevos y melanoma. Todas las longitudes de onda tienen peligro, pero especialmente las que están entre 290-320 nm.

Las personas que usan bronceado artificial reciben el doble de irradiación que aquellas que se exponen a luz solar en la playa al mediodía y en verano.

También hay mayor prevalencia entre aquellas personas que tienen exposiciones solares intermitentes e intensas.

### **Inmunodepresión**

Hay mayor riesgo de tener melanoma en pacientes con leucemias, linfomas, trasplantes de órganos, infección por VIH o cualquier otra situación de inmunosupresión patológica o medicamentosa.

### **Historia natural e Histogénesis**

Inicialmente tienen un crecimiento radial (lentigo maligno, melanoma de extensión superficial y acral lentiginoso) y después un crecimiento vertical, que implica un peor pronóstico, por la posibilidad de invasión linfática y hematológica. En la fase de crecimiento radial, el comportamiento es indolente y con escasas posibilidades de metastatizar, por lo que es curable desde el punto de vista quirúrgico. Este proceso puede durar meses o años.

El crecimiento vertical suele seguir al radial, aunque a veces ocurre desde el inicio, como en el caso del melanoma nodular, donde casi no existe crecimiento radial, por lo que entraña un peor pronóstico.

El crecimiento vertical define los niveles de invasión de Clark y las medidas de grosor tumoral de Breslow, siendo estos dos parámetros los principales valores histológicos con valor pronóstico.

Finalmente, el método que se usa para estadificar el melanoma se basa principalmente en el grosor del tumor y en el hecho de que el cáncer se haya diseminado hasta los ganglios linfáticos o hasta otras partes del cuerpo. (4,5)

## **1.6 Fases de crecimiento del melanoma y subtipos histológicos**

Los melanomas se inician en la epidermis con la proliferación de melanocitos en la unión dermo-epidérmica y de forma gradual presentan un crecimiento intraepidérmico para afectar a toda la epidermis. Cuando inician la fase de crecimiento vertical, rompen la unión dermo-epidérmica y pasan a invadir la dermis papilar, reticular y tejido graso subcutáneo.

Se han descrito clásicamente 4 formas clínico-patológicas de melanoma cutáneo en relación a la localización anatómica y a su evolución. Tres de ellas (extensión superficial, léntigo maligno y acro-lentiginoso) tienen una fase de crecimiento intraepidérmica larga, en la cual el tumor está completamente limitado a la epidermis.

El cuarto tipo de melanoma, el nodular, tiene una fase de crecimiento intraepidérmica muy corta.

En la actualidad se considera el melanoma como una sola entidad que puede evolucionar hacia una forma clínico-patológica u otra dependiendo de varios factores no bien establecidos como la localización anatómica, y/o el daño solar asociado. (6)

### **Melanoma de extensión superficial**

Es la forma más frecuente de melanoma ya que representa el 70% de los casos a nivel mundial, puede localizarse en cualquier zona del cuerpo, siendo más frecuente en el torso de los varones y en las extremidades inferiores de las mujeres. La edad media en el momento del diagnóstico es de 44 años, y generalmente la lesión tiene una evolución de entre 1 y 5 años. La lesión clínica suele ser una placa pigmentada, palpable, de 1 a 2,5 cm de diámetro, de color marrón oscura, negra o parduzca, que puede presentar áreas claras que reflejan regresión tumoral.

### **Melanoma nodular**

Es la segunda forma de melanoma en frecuencia, representando un 10-15% de los casos de melanoma. Puede desarrollarse en cualquier localización, siendo discretamente más frecuente en torso de los varones y en las piernas de las mujeres. El melanoma nodular tiene una fase de crecimiento corto, entre 6 y 18 meses. Clínicamente la lesión suele tener entre 1 y 2 cm de diámetro y aparece como una lesión pápulo-nodular, pigmentada, de coloración marrón oscura, negra con áreas sonrosadas.

### **Lentigo maligno**

Consiste en una lesión pigmentada que se observa en áreas expuestas (con daño solar intenso), especialmente en cara y el cuello de personas mayores.

### **Lentiginoso acral**

Es el menos frecuente, representando un 2-8% de los melanomas, pero es la forma más frecuente de melanoma en personas de raza negra, asiáticos y áreas de América Latina. Esta forma de melanoma se localiza especialmente en palmas, plantas, y región periungueal. Generalmente se observa en personas mayores, con una edad media de 65 años y un período de evolución de 2,5 años.

### **Otras formas menos frecuentes de melanoma**

#### **Melanoma de mucosas**

Pueden localizarse a nivel de la mucosa genital, oral, tubo digestivo o conjuntiva ocular.

Suelen tener una fase de crecimiento radial o pagetoide semejante a la del melanoma de crecimiento superficial.

### **Melanoma desmoplásico**

Es una variante clínico-patológica poco frecuente, que se presenta clínicamente como una lesión banal, que posteriormente desarrolla un tumor profundo, fibroso, con predominio de células fusiformes, caracterizado por una tendencia a las recidivas locales múltiples y con gran capacidad de infiltración local y desarrollo de metástasis.

### **Melanoma ocular**

Supone menos del 5% de los melanomas y no parece guardar relación con la exposición solar. Puede afectar a la coroides, el cuerpo ciliar y, raramente, al iris. El patrón de mutaciones de estos melanomas difiere del de los cutáneos o mucosos.

La mortalidad es elevada por la tendencia a la diseminación, especialmente hepática. (7)

## **1.7 Diagnóstico**

El diagnóstico clínico de melanoma se basa en el reconocimiento de las características clínicas de las formas de melanoma, es decir el reconocimiento e identificación de la transformación de un nevus preexistente, por el crecimiento asimétrico, de bordes imprecisos y coloración abigarrada con áreas negras y áreas menos pigmentadas y azuladas que representan áreas de regresión.

Los siguientes se consideran signos de sospecha en una lesión pigmentada: la asimetría (A); los bordes imprecisos (B); color cambiante (C); diámetro superior a 6 mm (D); elevaciones papulosas en la superficie del nevus (E); antecedentes familiares (F); grosor diferentes en diferentes zonas del nevus (G); presencia de hemorragia (H).

Cuando existen nevus previos la observación de cambios en los mismos también ha de alertar sobre la existencia de melanoma. Los cambios más iniciales son la presencia de cambios en su coloración, prurito, aumento de tamaño y desarrollo de satélites. En lesiones más evolucionadas pueden observarse la aparición de hemorragia y/o ulceración.

Además del examen clínico, la realización de dermatoscopia bien mediante dispositivos de aumento o mediante el análisis digital computarizado de las lesiones pigmentadas, han aumentado la sensibilidad en el diagnóstico de las lesiones sospechosas de melanoma.

Cuando existe la sospecha clínica de que una lesión cutánea puede ser un melanoma, la técnica de diagnóstico recomendada es la realización del estudio histológico mediante la práctica de una extirpación-biopsia incluyendo toda la lesión, con un margen de piel sana.

## **1.8 Estadios clínicos del melanoma**

La actual (séptima) edición de la Comisión americana contra el Cáncer (AJCC) sistema de clasificación para el melanoma se está acercando a su sexto año desde su publicación y se basa en 30.946 pacientes con estadio I, II, y III de melanoma y 7.972 pacientes con melanoma en estadio IV de 17 grandes centros médicos o centros de cáncer independientes descritos en la siguiente tabla.

## Sistema de estadificación del melanoma

Tabla 1.

T Clasificación	Espesor (mm)	La estratificación adicional
Tis	N / A	N / A
T1	≤1.00	R: Sin ulceración y mitosis <1 / mm <sup>2</sup>
		b: con ulceración o mitosis ≥1 / mm <sup>2</sup>
T2	1,01-2,00	R: Sin ulceración
		b: con ulceración
T3	2,01-4,00	R: Sin ulceración
		b: con ulceración
T4	> 4.00	R: Sin ulceración
		b: con ulceración
N Clasificación	Número de Nodos metastásicos	Carga metastásico
N0	0	N / A
N1	1	una: Micrometástasis (identificado en la biopsia de ganglio centinela)
		b: macrometástasis (identificado en el examen clínico)
N2	2.3	una: Micrometástasis (identificado en la biopsia de ganglio centinela)
		b: macrometástasis (identificado en el examen clínico)
		c: metástasis en tránsito / satélites sin metástasis ganglionares
N3	+ 4 ganglios metastásicos, o metástasis en tránsito / satélites con metástasis ganglionares	-
M Clasificación	Sitio	Nivel LDH en suero
M0	No hay metástasis a distancia	N / A
M1a	Distante piel, subcutánea, o metástasis nodal	Normal
M1b	Las metástasis pulmonares	Normal
M1c	Todas las demás metástasis viscerales	Normal
	Cualquier metástasis distante	Aumentado

Abreviaturas: LDH, lactato deshidrogenasa; NA: no disponible; SLN, ganglio linfático centinela.

Etapas clínicas.

Estadificación clínica	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
CII	T4b	N0	M0
III	Cualquier T	N> N0	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1
Clasificación patológica			
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-4a	N1a	M0
	T1-4a	N2a	M0
IIIB	T1-4b	N1a	M0
	T1-4b	N2a	M0
	T1-4a	N1b	M0
	T1-4a	N2b	M0
	T1-4a	N2c	M0
IIIC	T1-4b	N1b	M0
	T1-4b	N2b	M0
	T1-4b	N2c	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

#### **Etapa 0 melanoma (melanoma in situ)**

Melanoma in situ se refiere a una lesión que no es invasivo para la dermis. Estas lesiones se cree que no tienen potencial metastásico y un pronóstico excelente.

Un margen de escisión quirúrgica para el melanoma in situ de 5 mm se considera aceptable por la opinión de consenso en las directrices actuales.

## **Melanoma Etapa clínica I y II**

Las variables de 2 tumorales primarias que influyen en la etapa de melanomas localizados temprana que consistentemente se ha demostrado que se asocia con el pronóstico son el grosor del tumor (o profundidad Breslow) y el estado de ulceración. Para melanomas delgados ( $\leq 1.00$  mm o T1), el índice mitótico del tumor entra como una importante variable adicional en el sistema de clasificación actual, reemplazando nivel de Clark en el sistema de clasificación más antiguo.

La presencia de ulceración proporciona una modificación de "b" para el estadio T.

La supervivencia a los 10 años de los pacientes con melanomas T1 es de aproximadamente 92%, en comparación con sólo el 50% de los pacientes con melanomas T4.

Del mismo modo, la ulceración es un fuerte predictor en pacientes con melanoma, con tasas de supervivencia a 5 años de 71% para T4a en comparación con el 53% de los melanomas T4b. (8)

La tasa mitótica del tumor también se ha reconocido como un factor pronóstico importante en pacientes con melanoma clínicamente localizado.

El umbral para definir una lesión como mitogénica es de al menos 1 mitosis /  $\text{mm}^2$ . Cuando se toma en cuenta el índice mitótico, el nivel de Clark pierde su significado en lesiones T1 y por lo tanto se recomienda para ser utilizado sólo si la información del índice mitótico no está disponible por una lesión.

Entre melanomas T1 no ulcerado, la tasa de supervivencia a 10 años fue del 95% en las lesiones con índice mitótico menos de 1 /  $\text{mm}^2$  en comparación con el 88% para aquellos con índice mitótico mayor que o igual a 1 /  $\text{mm}^2$ .

La tasa mitótica es concordante con el grosor del tumor, con número medio de mitosis siendo 1 /  $\text{mm}^2$  en melanomas T1 en comparación con 9,6 /  $\text{mm}^2$  para melanomas de más de 8 mm de profundidad, aunque aún no está tan claro lo que el impacto de la tasa de mitosis sería para lesiones más profundas cuando se conoce el estado ganglionar.

## **Melanoma Estadio clínico III**

Enfermedad en tránsito, o satelitosis (cualquier enfermedad N> 0) estadio III se define por la presencia de metástasis regionales en forma de metástasis ganglionares.

Las determinantes de la etapa N deben incluir el número de ganglios linfáticos afectados, si existen micrometástasis o macrometástasis, la presencia de la enfermedad en tránsito o satélites, enfermedad ganglionar concomitante y enfermedad en tránsito o satelitosis.

La agrupación por estadios de la enfermedad en estadio III también se ven afectados por la presencia de ulceración en el tumor primario (lo que hace que el escenario al menos IIIB).

Hay heterogeneidad significativa en el pronóstico entre los pacientes en estadio III con la supervivencia que van desde el 70% a 5 años para los pacientes con melanomas primarios no ulcerados con un único nudo con micrometástasis a 39% en pacientes con ganglios linfáticos metastásicos con satelitosis concomitante o en enfermedad en tránsito (N3).

En un estudio reciente de Balch y colegas de 1872 pacientes en estadio III con micrometástasis ganglionares, además del número de metástasis ganglionares y el estado de la ulceración del tumor, el grosor, la edad y el lugar anatómico de la primaria fueron predictores independientes de la supervivencia. (9)

## **Melanoma Estadio clínico IV**

La enfermedad en estadio IV se define por la presencia de metástasis a distancia M1 se subclasifica en orden de pronóstico decreciente en:

M1a piel distante, subcutánea o metástasis ganglionares.



M1b metástasis pulmonares;

M1c otras metástasis viscerales no pulmonares o cualquier metástasis a distancia con una nivel elevado de lactato deshidrogenasa (LDH).

Las tasas de supervivencia a un año históricamente tienen de un 59% para la enfermedad M1a al 41% para enfermedad M1c. (antes de la era de inmunoterapia o terapias dirigidas) Estas estadísticas han cambiado y seguirán cambiando en el ámbito de las terapias más eficaces.

En un estudio reciente de pacientes en estadio IV con mutación BRAF V600, por ejemplo, la mediana de supervivencia fue de 15,9 meses y el 58% a los 12 meses, con la mayoría de estos pacientes tienen enfermedad M1c.

### **1.9 Factores pronósticos de supervivencia en pacientes con melanoma.**

Varios otros factores tumorales y de pacientes han sido examinados en el melanoma, pero su importancia pronóstica se ha informado de forma variable.

Hay varias explicaciones posibles para esto, incluyendo que estos factores pueden ser predictores de menor potencia (no captadas por los estudios de menor tamaño de muestra), la variabilidad en la interpretación patológica, y la heterogeneidad en las poblaciones de estudio.

#### **La Edad**

El aumento de la edad se asocia generalmente con la supervivencia específica de la enfermedad disminuye en pacientes con melanoma.

En un reciente estudio de 7756 en estadio clínico I / II pacientes de edad mayor de 70 años se asoció con peores características del tumor primario y la mortalidad más alta en comparación con los pacientes más jóvenes.

#### **Sitio anatómico**

Las localizaciones anatómicas reportadas del tumor primario son en regiones troncales y de cabeza y cuello en general con peor pronóstico en comparación con la ubicación en las extremidades.

Una gran experiencia institucional reciente de 2.079 pacientes sometidos a biopsia de ganglio centinela encontrado la cabeza y el cuello tiene peor supervivencia libre de enfermedad en comparación con otros sitios anatómicos (10)

#### **Género**

Por razones que no se entienden bien, el sexo femenino en general, se ha asociado con mejores resultados en los pacientes con melanoma.

En un análisis Europeo (EORTC) en ensayos fase III con 2.672 pacientes con estadio I / II, el sexo femenino se asoció de forma independiente con resultados más favorables con respecto al tiempo de los nódulos linfáticos positivos, metástasis a distancia, supervivencia específica de la enfermedad y la supervivencia global.

Por otra parte, esta ventaja se observó en las mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas. Al igual que con la enfermedad más avanzada, en un análisis combinado de 2.734 pacientes en estadio III y 1.306 pacientes en estadio IV de los ensayos del este grupo europeo, el sexo femenino se asoció con una mejor supervivencia específica de la enfermedad en comparación con el sexo masculino.

## **Factores patológicos del tumor primario**

### **Nivel de Clark**

Es una medida de la invasión del tumor a través de las diversas capas de la piel, se ha sugerido históricamente como significado pronóstico para melanoma primario, con el aumento de nivel de Clark asociado con un peor pronóstico.

Su significado pronóstico era quizás más evidente en lesiones delgadas, y como tal fue incluído en las ediciones anteriores del sistema de estadificación.

Más informes recientes sugieren una falta de variables con valor predictivo independiente para esta variable cuando se considera la profundidad de Breslow, y en la edición actual de clasificación AJCC, nivel de Clark se sustituye por el índice mitótico (cuando esté disponible) para definiendo lesiones T1b.

### **Subtipo histológico**

Hay 4 subtipos histológicos predominantes de melanoma como ya se comentó anteriormente.

El subtipo de extensión superficial es generalmente relacionado con el pronóstico más favorable, pero, cuando se tienen en cuenta otros factores pronósticos más fuertes (por ejemplo, el grosor del tumor, ulceración) para, el subtipo histológico del tumor primario no parece añadir valor pronóstico significativo.

### **Invasión linfovascular**

Se ha mostrado en general a ser un fuerte predictor de metástasis regionales. En un estudio de pacientes con melanomas T2, la incidencia de la positividad del GC era 2 veces más alta entre los pacientes con invasión linfovascular (LVI) presente en comparación con LVI ausente (25,5% frente al 11,5%).

### **Invasión perineural**

La Invasión perineural se observa con menor frecuencia en los informes patológicos y menos analizados con frecuencia en estudios de pronóstico y como tal no se ha asociado frecuentemente con los resultados de supervivencia del melanoma. Esta variable se ha asociado con un aumento de las tasas de recidiva local cuando se presenta en pacientes con melanomas desmoplásicos.

### **Regresión**

La regresión del tumor primario, caracterizado por la formación de una reacción fibroblástica, no se ha demostrado para llevar significado pronóstico independiente para la supervivencia específico de melanoma con cualquier consistencia, pero se ha informado en algunos estudios que se asocia con peores resultados de supervivencia, en particular en lesiones delgadas.

En un reciente estudio multicéntrico de 2.243 pacientes con melanoma delgado, de regresión superior o igual al 50% se identificó en el 26,3% de las lesiones, y fue identificado como uno de los más fuertes predictores de supervivencia en estos pacientes (razón de riesgo, 3.32).

### **Linfocitos tumor infiltrante**

La presencia de linfocitos infiltrados en el tumor (TIL) en general se ha asociado con mejores resultados de supervivencia, aunque su importancia pronóstica también se ha informado de manera inconsistente.

## Factores moleculares y marcador sérico

Los factores clínico-patológicos en la actualidad constituyen la base para la atención clínica. A pesar de la identificación de los numerosos factores descritos anteriormente, sigue existiendo una amplia heterogeneidad de supervivencia dentro de las etapas clínicas.

Varias mutaciones genéticas se han asociado con el pronóstico incluyendo ERBB3, AKT, MITF, PTEN, BCL2, y NCOA3, Sin embargo, el valor pronóstico no se ha esclarecido.

El marcador sérico que ha sido plenamente aceptado por su valor pronóstico es el lactato de deshidrogenasa (LDH), los niveles de LDH altos asocian recientemente con pobre supervivencia y, en los pacientes con melanoma avanzado, era el único marcador tumoral en un análisis multivariado que se asoció significativamente con el resultado.

Estos hallazgos llevaron a la incorporación de la LDH en los criterios de estadificación de los pacientes con enfermedad metastásica.

En los pacientes con melanoma delgado, la tasa general de positividad del ganglio centinela es de aproximadamente 5%, lo que ha dado lugar a un importante debate en relación con las indicaciones adecuadas para el procedimiento en estos pacientes (11).

### 1.10 El cáncer y la respuesta inmune

El sistema inmune humoral es capaz de producir anticuerpos suficientemente diversos para reconocer más de 10 mil millones de antígenos extraños con objetivos tan diversos como microorganismos patógenos y células tumorales.

Después de la unión al antígeno, la función efectora de anticuerpo está mediada por lo siguiente:

- a) Fijación del complemento.
- b) Unión al receptor Fc que conduce a la desgranulación de los neutrófilos.
- c) Participación de otras células inmunes con función citotóxica.
- d) Anticuerpo dependiente de la citotoxicidad celular (ADCC) o la prevención de la unión del antígeno a la adhesión o moléculas de señalización.

Estos acontecimientos a su vez pueden promover una variedad de funciones reguladoras que modulan la respuesta inmune incluidos los de conmutación de inmunoglobulina de clase, la liberación de citoquinas, la memoria de células B y la regulación de retroalimentación que influye en aumento o supresión inmune.

La adaptabilidad y la diversidad de este sistema son cuidadosamente reguladas, y las células B que producen anticuerpos que se unen a la fracción libre del antígeno son eliminadas.

Una respuesta efectiva de las células T requiere dos señales: un antígeno en una célula presentadora de antígenos se une al receptor de células T en una célula T, y una molécula en la célula T, llamada CD28, interactúa con otra molécula en la célula presentadora de antígenos, llamada B7. Esta doble señal ayuda a garantizar que las células T atacarán a los antígenos y no al tejido sano. Como medida para proteger las células sanas y minimizar la activación no específica de células T, el antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4) una molécula expresada en la superficie de las células T activadas puede detener la activación de células T conjugándose con la molécula B7 en lugar de la molécula CD28.

Esta función, que también puede desactivar las células T, es una importante barrera para la inmunoterapia antitumoral.

Para que el sistema inmune pueda montar una respuesta eficaz contra el cáncer, debe ocurrir una serie de eventos sistematizados. La base de esta respuesta inmune ha sido descrita elegantemente por los Dres. Chen y Mellman como un "ciclo de cáncer inmunidad"

En primer lugar, el proceso de crecimiento neoplásico genera neoantígenos, que son liberados a la sangre después de la muerte de células cancerosas y procesadas por las células presentadoras de antígeno.

Los antígenos capturados se unen a las moléculas de histocompatibilidad clase I y II (MHC I y MHC II) para formar complejos de péptido-MHC.

La célula presentadora de antígeno luego de viajar a los ganglios linfáticos regionales, donde los complejos péptido-MHC se presentan a las células T, da como resultado la activación de respuestas efectoras de células T contra estos antígenos específicos de cáncer.

Finalmente, el linfocito T activado viaja al sitio del tumor donde se une específicamente a las células cancerosas a través de la interacción entre el receptor de células T (TCR) y su antígeno afín, y destruye a las células cancerosas diana.

La muerte de células cancerosas libera neoantígenos adicionales, lo que aumenta la eficacia de la respuesta anti-cáncer en los ciclos posteriores.

El modelo para la activación de células T clásicamente ha sido explicado por el concepto de "dos señales", en el que la señal 1 es proporcionada por la interacción entre el TCR y el complejo péptido-MHC, y la señal 2 es generada por una interacción entre moléculas coestimulantes expresadas sobre las células presentadoras de antígeno (APC) y sus contra-receptores de las células T.

Esta señal promueve la expansión clonal de células T, la secreción de citoquinas y la función efectora.

En la ausencia de la señal coestimuladora las células T no responden de manera efectiva y se convierten en anérgicos.

La superfamilia B7-CD28 es un ejemplo bien descrito de una vía de co-estimuladoras cuyos miembros pueden proporcionar señales reguladoras positivas y negativas.

El descubrimiento de los linfocitos T citotóxicos antígeno 4 (CTLA-4) y su función crucial en la inhibición de la función efectora de las células T proporcionó la primera indicación de que las señales negativas podrían regular la tolerancia de células T.

El valor de este enfoque ha sido traducido en numerosas ocasiones en la medicina clínica para proporcionar agentes que interactúen con el sistema inmune.

### **1.11 Papel del sistema inmune en el melanoma**

Los anticuerpos terapéuticos han sido utilizados en la atención médica y la investigación durante décadas, pero en los últimos 15 años se han convertido en algo común en el manejo oncológico.

La mayoría de estos anticuerpos monoclonales son antagonistas, y fueron diseñados para bloquear un antígeno de la proteína de interés o para inducir ADCC (anticuerpo dependiente de citotoxicidad celular).

Un conocimiento de rápida expansión de los receptores y las vías que regulan las células T, las células asesinas naturales (NK) y las células presentadoras de antígeno (APC) ha identificado los objetivos a los que se ha dirigido a la generación actual de anticuerpos terapéuticos contra melanoma.

Las vías de células T que han sido más ampliamente estudiados para el desarrollo de anticuerpos terapéuticos en el cáncer son los puntos de control de células T conocidos como linfocitos T citotóxicos antígeno 4 (CTLA-4 designado CD152) y muerte programada-1 (PD1 designado CD279).

Un ensayo pivote de ipilimumab, anticuerpo monoclonal humano contra CTLA-4, en pacientes con melanoma metastásico mostró una mejoría significativa en la mediana de supervivencia global (OS), de 10 meses, en comparación con 6,4 meses en los pacientes de control [hazard ratio (HR) para la muerte 0,68; p <0,001]] y llevó a la primera aprobación de este agente en los EE.UU. en 2011.

El análisis de los resultados de supervivencia a largo plazo ha sido prometedor, los datos obtenidos de 4.846 pacientes que recibieron ipilimumab en 12 estudios (como parte de un ensayo clínico o un programa de acceso expandido) mostró una meseta en la supervivencia a partir de aproximadamente 3 años después del tratamiento para el 21% de los pacientes, y continuando por hasta 10 años en algunos pacientes. (13)

### **1.12 Tratamiento del melanoma**

El diagnóstico precoz es esencial para la curación del melanoma. En cuanto al tratamiento básicamente son 3 las opciones: la quirúrgica; tratamiento adyuvante y tratamiento del melanoma metastásico.

#### **A: Tratamiento quirúrgico:**

La extirpación del melanoma cuando éste está limitado a la epidermis y no sobrepasa la membrana basal supone una supervivencia del 100%. Cuando el melanoma rompe la membrana basal e inicia su fase de crecimiento vertical el pronóstico empeora y debe realizarse un tratamiento del tumor primitivo, de la afectación ganglionar y de las metástasis si están presentes.

El tratamiento quirúrgico inicial consiste en la extirpación amplia hasta la fascia muscular, con un margen de 1-3 mm de piel normal. Tras la biopsia-extirpación inicial, y una vez conocidos los datos básicos como el espesor de Breslow, se procede a una ampliación de la extirpación de entre 1 y 2 cm de margen. El objetivo de esta ampliación es reducir la posibilidad de recidiva tumoral y de enfermedad residual.

En cuanto a la afectación ganglionar, la presencia o no de metástasis linfáticas regionales en los pacientes con melanoma tiene un valor pronóstico y el riesgo de desarrollar metástasis linfáticas está en relación con el espesor del tumor primario como ya se describió anteriormente.

Los tumores in situ no presentan riesgo, los tumores delgados ( $\leq 1$  mm) tienen un riesgo bajo (<5%) y los tumores de espesor medio (1-4 mm) tienen un riesgo de entre un 20-25% de tener metástasis ganglionares. En los pacientes en los que clínicamente por palpación se detecte la presencia de afectación ganglionar, debe realizarse la extirpación mediante una disección ganglionar terapéutica.

En los pacientes con riesgo de desarrollar metástasis linfáticas pero sin evidencias clínicas de esta afectación, puede realizarse un vaciamiento ganglionar de la cadena linfática regional con el objetivo de extirpar las metástasis ganglionares presentes pero clínicamente ocultas, lo que se conoce como disección linfática electiva.

Sin embargo, la linfadenectomía electiva está prácticamente abandonada a favor de la extirpación del ganglio centinela. Solo se completa la linfadenectomía si el ganglio centinela está afectado.

Para poder diferenciar entre los pacientes con afectación ganglionar clínicamente oculta y los pacientes sin metástasis linfática, se ha desarrollado la biopsia del ganglio centinela ya que es la técnica más sensible y

específica para la estadificación ganglionar y constituye el factor predictivo más importante para predecir la supervivencia, teniendo gran valor para la toma de decisiones terapéuticas.

La indicación de esta técnica es para melanomas de más de 1 mm o para aquellos que, siendo de menos de 1 mm, cumplan alguno de los siguientes criterios: nivel de Clark mayor a III-V; presencia de mitosis; invasión vascular; satelitosis microscópica; ulceración o signos histológicos de regresión.

Más de la mitad de los pacientes con un tumor de más 4 mm tiene afectación del área ganglionar.

#### **Tratamiento adyuvante:**

La justificación del tratamiento adyuvante después de la cirugía, se basa en el mal pronóstico en los pacientes de alto riesgo, con índices de recaídas entre el 50-80%. Se han utilizado muchos tipos de tratamientos: quimioterapia, inmunoterapia inespecífica (tratamiento con el Bacilo de Calmette-Guerin, levamisol), inmunoterapia activa específica, inmuno-quimioterapia, perfusión de quimioterapia aislada en un miembro para melanomas de extremidades y radioterapia. Sin embargo, ninguna de estas modalidades terapéuticas ha mejorado la supervivencia de los pacientes.

Los pacientes de alto riesgo (estadios IIB, IIC y III) deben ser valorados para tratamiento adyuvante con altas dosis de interferón  $\alpha$ 2b, por ser el único agente en la actualidad que ha demostrado una mejora en la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global.

El esquema más utilizado en nuestro medio es el de dosis altas, que consiste en una inducción de Interferón alfa 2b a dosis de 20 millones /m<sup>2</sup> intravenosos durante 5 días a la semana y durante 4 semanas; seguido de un tratamiento de mantenimiento de interferón alfa2b, a dosis de 10 millones/m<sup>2</sup> subcutánea, 3 veces en semana, durante 48 semanas. Los efectos secundarios de este tratamiento no son inocuos (solo completan el tratamiento un 60% de los pacientes en las mejores series): como toxicidad importante se documenta astenia, síndrome pseudogripal alteración de las enzimas hepáticas, depresión, mielosupresión, vitiligo, etc. La indicación es recomendada a pacientes con buen estado general y ausencia de comorbilidad significativa.

La radioterapia puede contribuir a reducir el número de recaídas locales. Se indica en casos de márgenes afectos, ganglios con invasión extraganglionar, más de 4 ganglios afectos, tamaño del ganglio afecto superior a 3 cm o satelitosis.

### **1.13 Tratamiento del melanoma recurrente o metastásico**

#### **Quimioterapia**

Dacarbazina: (DTIC) se aprobó en 1970 con base en las tasas de respuesta general. En ensayos de fase III, se reporta una tasa de respuesta general de 10 a 20% y se observaron RC en escasas ocasiones. No se ha demostrado el efecto en la SG en ensayos aleatorizados. Cuando se usó como grupo de control en ensayos recientes para el registro de ipilimumab y vemurafenib en pacientes con melanoma metastásico sin tratamiento previo, la DTIC mostró ser inferior en relación con la SG. (14)

Temozolomida: un alquilante oral, pareció tener efectos similares a la DTIC intravenosa en un ensayo aleatorizado de fase III, cuyo criterio de valoración primario fue la SG; sin embargo, dado que el ensayo se diseñó a fin de demostrar la superioridad de la temozolomida, lo que no se logró, el tamaño de la muestra no fue suficiente para probar que ausencia de inferioridad estadística.

### **Terapia paliativa local**

El melanoma que se metastatiza a áreas distantes con presencia de ganglios linfáticos se puede paliar mediante linfadenectomía regional. Las metástasis aisladas de pulmón, tubo gastrointestinal, huesos o, algunas veces, cerebro se pueden paliar mediante resección, con supervivencia ocasional a largo plazo. (15)

### **Inhibidores de la transducción de señales**

En los estudios hasta la fecha, se indica que tanto los inhibidores de BRAF como MEK pueden tener un efecto considerable en la evolución natural del melanoma, aunque no parezcan ser curativos como fármacos únicos.

### **Inhibidores de BRAF**

En la actualidad, el tratamiento de la enfermedad diseminada tiene que ir precedido por la determinación de la mutación de BRAF V600E en el tejido tumoral.

Aproximadamente, 50% de los melanomas cutáneos presentan activación de mutaciones en BRAF. Ello permite el tratamiento con inhibidores específicos de tirosina-quinasa, como el vemurafenib o el dabrafenib. Ambos fármacos son superiores a la quimioterapia clásica en tasa de respuestas, tiempo hasta la progresión y supervivencia global. Se administran de forma oral todos los días: vemurafenib 960 mg cada 12 horas y dabrafenib 150 mg cada 12 horas.

Los inhibidores de MEK –como el trametinib o el cobimetinib- también son útiles para tratar el melanoma mutado en BRAF. Recientemente se ha demostrado que la combinación de un inhibidor de BRAF y uno de MEK es superior a cualquiera de ellos por separado, mejorando la supervivencia, por lo que la combinación se ha convertido en el tratamiento habitual del melanoma mutado en BRAF.

### **Vemurafenib**

Aprobado por la FDA en 2011, demostró una mejora de la SLP y la SG en los pacientes con enfermedad irreseccable o avanzada. El vemurafenib es un fármaco clásico, inhibidor selectivo de cinasa V600E en BRAF, en presentación oral y su indicación está limitada a los pacientes con mutación identificada mediante un examen aprobado por la FDA.

### **Dabrafenib**

Fármaco clásico, inhibidor selectivo de BRAF, en presentación oral, aprobado por la FDA en 2013, mostró una mejora en la SSA cuando se comparó con la DTIC en un ensayo multicéntrico internacional BREAK-3

### **Inhibidores de MEK**

#### **Trametinib**

Fármaco clásico, inhibidor selectivo de MEK1 y MEK2, en presentación oral, que aprobó la FDA en 2013 para pacientes con melanoma irreseccable o metastásico con mutaciones V600E o K en BRAF.

### **Terapia de trasducción de señales combinada**

En 2014, la FDA aprobó de forma acelerada la combinación de dabrafenib y trametinib para los pacientes con melanomas irreseccables o metastásicos, portadores de la mutación V600E o V600K en BRAF.

La combinación demostró mejores tasas de respuesta duradera en comparación con el dabrafenib como fármaco único. Su aprobación completa está pendiente de los resultados de ensayos clínicos en curso en los que se demuestre el beneficio clínico en la SG. (16)

### **Inhibidores de c-KIT**

Los datos preliminares indican que los melanomas mucosos o acrales con mutaciones activantes o amplificaciones de c-KIT pueden ser sensibles a una variedad de inhibidores de c-KIT.

Se dispone de ensayos de fase II y III para pacientes con melanoma irreseccable en estadio III o IV que albergan una mutación en c-KIT. (17)

## **INMUNOTERAPIA**

Se han descrito diferentes estrategias en Inmunoterapia siendo:

- a) Inmunoterapia no personalizada como ejemplo los anticuerpos monoclonales contra antígenos tumorales (Anti CD19, CD20,)
- b) Citoquinas potenciadoras de respuestas anti-tumorales (IL-2, IFN $\alpha$ )
- c) Anticuerpos bloqueantes de receptores inhibitorios (PD-1, CTLA-4)

### **CTLA-4: observaciones preclínicas**

Los pasos que conducen a la activación de células T incluyen la presentación de antígeno peptídico por una célula presentadora de antígeno (APC) Al receptor de célula T (TCR) en el contexto de la molécula del complejo mayor de histocompatibilidad adecuada (MHC) clase (señal 1) y el compromiso de un receptor co-estimulador (señal 2), todo esto mediado por la interacción de CD28 en las células T y CD80 / CD86 en APC. Otras señales de citoquinas de APC o células T reguladoras pueden amplificar o disminuir la respuesta inmune (señal 3).

La activación de células T también desencadena vías que eventualmente amortiguan la respuesta inmune.

La vía reguladora principal que cierra una respuesta de células T después de la activación es CTLA-4, que normalmente se almacena en vesículas en el citosol de las células T y se libera a la superficie después de la presentación de antígeno, donde compite CD28 para la unión de CD80 / CD86. El efecto neto es disminuir la señalización de receptor de células T al núcleo. (18)

### **Anti-CTLA4 resultados clínicos**

#### **Ipilimumab**

El Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 totalmente humano que se une al receptor de CTLA-4 expresado en células T activadas.

De los estudios de ipilimumab Fase I y II se establecieron dosis biológicamente activas y tolerables; Estos primeros estudios también establecieron que los pacientes con melanoma avanzado tenían regresiones tumorales objetivas.

Dos estudios de fase III aleatorizados con ipilimumab se realizaron en pacientes con melanoma avanzado.



El primer estudio se realizó en pacientes con melanoma metastásico, el criterio de elegibilidad para expresión de HLA-A \* 0201 era para permitir la comparación de ipilimumab con una vacuna de péptido gp100 en el grupo control.

Los péptidos específicos gp100 que componían la vacuna sólo se reconocen en el contexto de HLA-A \* 0201. Los pacientes fueron asignados al azar a grupos de tratamiento en una proporción de 3: 1: 1 a ipilimumab (3 mg/kg IV q 3 semanas x 4 dosis) y la vacuna gp100, la monoterapia ipilimumab + placebo, o gp100 monoterapia vacuna + placebo, respectivamente. Las tasas de respuesta objetiva fue baja, pero no hubo una mejoría estadísticamente significativa en la supervivencia en los pacientes que recibieron ipilimumab.

---

### Resumen de los resultados a largo plazo para ipilimumab en melanoma metastásico.

	Schadendorf et al.	Ascierto et al.
<b>Los pacientes tratados</b>	1861	833
<b>La mediana de supervivencia (meses)</b>	11.4	7.2
<b>La supervivencia a 1 año (%)</b>	44	35
<b>La supervivencia a los 2 años (%)</b>	28	20
<b>La toxicidad relacionada con la inmunidad (%)</b>	14	33

---

A diferencia de la quimioterapia, en la regresión del tumor suele ser evidente en unas pocas semanas, la regresión del melanoma después del tratamiento con Ipilimumab que menudo toma muchas semanas, y en ocasiones meses después de finalizar la terapia.

También se han reportado respuestas tardías a ipilimumab o progresión rápida seguida de regresión marcada (pseudoprogresión)

El reconocimiento de las diferencias marcadas en la cinética de la respuesta del tumor después de anti-CTLA-4 en comparación con la quimioterapia y otras inmunoterapias ha cambiado la práctica clínica. Estas observaciones han llevado a reglas alternas de medición para evaluar la respuesta clínica, conocida como criterios de respuesta inmune relacionados aun que hasta la fecha no existe un criterio validado.

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprobó el ipilimumab marzo 2011 para los pacientes con melanoma metastásico o enfermedad irreseccable.

Esta fue la primera aprobación de un medicamento que ha demostrado un beneficio de supervivencia en un estudio aleatorizado fase III para pacientes con melanoma avanzado no reseccable o metastásico.

También los estudios fase III en curso de ipilimumab en otras neoplasias malignas como el cáncer de próstata metastásico están siendo investigados incluyendo anticuerpos en puntos de control inmune (20)

### Tremelimumab

Es un anticuerpo monoclonal totalmente humano IgG2, también ha sido probado en pacientes con melanoma, pero no ha sido aprobado hasta ahora por la FDA y otros organismos reguladores para la terapia del cáncer.

Tremelimumab tiene una vida media plasmática más larga en comparación con ipilimumab (22 días en comparación con los 15,4 días) y el subtipo IgG2 tiene menos afinidad por la unión al receptor Fc gamma (FcγR) en los macrófagos.

Los resultados de una comparación de un estudio fase III de tremelimumab (15 mg / kg IV cada 90 días) vs dacarbazina o temozolomida en pacientes con melanoma metastásico se han reportado sin diferencias comparando tremelimumab y la quimioterapia en la respuesta objetiva (10,7 frente a 9,8%) o la supervivencia global (12,4 frente a 10,7 meses); Sin embargo, la duración de respuesta fue significativamente mayor con tremelimumab (35,8 frente a 13,7 meses). (19)

### **PD-1: observaciones preclínicas**

La vía principal que regula negativamente el comportamiento de las células T en la periferia (por ejemplo, en sitios de infección crónica o tumores) es la muerte programada-1 (PD-1) y la vía PD-1 es un receptor de la proteína transmembrana reguladas en las células T después del acoplamiento con una célula presentadora de antígeno. (CPA)

Los ligandos de este receptor, (PD-L1 (B7-H1) y PD-L2 (B7-DC)), que se encuentra en la CPA, los macrófagos, las células T y las células B están regulados en el momento de la activación de células T. PD-L1 se expresa también por muchos tumores como el melanoma ( Haile et al., 2011 ). PD-1 también puede interactuar con CD80, uno de los ligandos para CTLA-4, por lo tanto, la expresión de PD-1 potencialmente puede reforzar la señal inhibitoria de la CTLA-4 PD-1 y la expresión de PD-L1 están asociados con anergia y el agotamiento de las células T, especialmente en el ajuste de la exposición crónica al antígeno que se produce durante la infección o malignidad.

Por lo tanto, la modulación inmune por el tumor dentro del microambiente del tumor puede promover la supervivencia de la malignidad y disminuir la capacidad de las células T citotóxicas para erradicar el tumor. El bloqueo de PD1 o PD-L1 utilizando anticuerpos antagonistas se ha demostrado para mejorar las respuestas tumorales en muchos modelos de tumores murinos y puede ser más eficaz en combinación con anti-CTLA-4. Estos resultados proporcionan una sólida justificación para la traducción clínica de PD-1 / PD-L1 bloqueo eje en pacientes con melanoma y otros tumores malignos.

### **Anti-PD-1 resultados clínicos**

El primer anti-PD-1 anticuerpo probado en pacientes con melanoma fue MDX-1106, un IgG4 plenamente humano, ahora se conoce como nivolumab.

Este anticuerpo bloquea la interacción entre PD-L1 y PD-1 y también la interacción entre PD-1 y CD80 encontrado en células B y macrófagos cuya función normal es proporcionar una señal coestimuladora cuando se involucra CD28 en células T activadas. (21)

Nivolumab se comparó con dacarbazina en un estudio aleatorizado en el que 418 pacientes con melanoma BRAF no mutado sin tratamiento sistémico previo. El grupo que recibió nivolumab ( n = 210) tuvieron una respuesta objetiva significativamente mejor (40% frente a 13,9%), la supervivencia a 1 año (72,9% frente a 42,1%) y la supervivencia libre de progresión (5,1 frente a 2,2 meses) en comparación con los pacientes que recibió dacarbazina.

Otro anticuerpo antagonista específico para competir con la interacción entre PD-1 y PD-L1 y PD-L2, conocido como pembrolizumab, se ha estudiado en el melanoma.

El anticuerpo es también un IgG4 totalmente humano en 173 pacientes con melanoma no reseccable o metastásico que tuvieron progresión de la enfermedad después de haber recibido al menos 2 dosis de ipilimumab fueron tratados con pembrolizumab a 2 mg / kg (N = 89) o 10 mg / kg ( N = 84).

La respuesta objetiva fue del 26% en ambos niveles de dosis con un tiempo medio de respuesta de 12 semanas. La mediana de duración de la respuesta no se alcanzó en el momento de la publicación. También se observaron toxicidades inmune mediada, pero con una menor gravedad y la incidencia en comparación con el anti-CTLA-4. La fatiga (33%), prurito y erupciones fueron las toxicidades más comunes y no difieren en severidad o incidencia cuando se compararon los niveles de dosis de 2 y 10 mg / kg

La FDA aprobó pembrolizumab en septiembre de 2014 para el tratamiento de los pacientes con melanoma avanzado progresiva después de ipilimumab o terapia BRAF-dirigida en pacientes cuyos melanomas expresan una mutación BRAF. En la actualidad hay mayor que 85 ensayos clínicos que estudian anti-PD-1 o anti-PD-L1 monoterapia o combinaciones en pacientes con melanoma metastásico, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón de células no pequeñas y el cáncer renal que puede resultar en indicaciones adicionales para este inmunoterapia .

### Combinación de terapia con anticuerpos

Como se detalla anteriormente, la monoterapia utilizando anticuerpos antagonistas de CTLA-4, PD-1 o PD-L1 puede inducir regresiones tumorales significativas y mejorar la supervivencia en pacientes con melanoma, así como otras neoplasias malignas.

En un estudio de fase I, que investigó la administración secuencial y concurrente de ipilimumab y nivolumab 17 de 53 pacientes recibieron terapia concurrente a las dosis máximas toleradas de ipilimumab (3 mg / kg) y nivolumab (1 mg / kg). La respuesta objetiva en este grupo fue de 53%. La regresión del tumor se produjo en las primeras 12 semanas en la mayoría de los pacientes que respondieron;

Los datos de respuesta más recientes de este estudio se resumen en la Tabla 3 .(23,24)

**Tabla 3.**

**Duración de la respuesta en pacientes que recibieron ipilimumab concurrente y nivolumab.**

Régimen Nivolumab + Ipilimumab (mg / kg)	1 año de supervivencia global (%)	La supervivencia global de 2 años (%)	La supervivencia global media (meses)	La mediana de supervivencia libre de progresión (semanas)
<b>Todos concurrente ( N = 53)</b>	85	79	40	27
<b>0,3 + 3 (14)</b>	57	50	27	13
<b>1 + 3 (17)</b>	94	-	NR	58
<b>3 + 1 (16)</b>	94	-	NR	34
<b>3 + 3 (6)</b>	100	-	NR	34

NR = no alcanzado, - = no Datum informaron.

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son los resultados clínicos del uso de ipilimumab en pacientes con diagnóstico de melanoma recurrente o metastásico tratados en el Centro médico ABC?

## 3. HIPOTESIS

¿Existen algunos factores para identificar la supervivencia global y supervivencia libre de progresión en los pacientes tratados con ipilimumab?

## 4. OBJETIVO GENERAL

Describir el curso clínico de los pacientes tratados con ipilimumab en el centro médico ABC

## 5. OBJETIVO ESPECIFICO

Describir la supervivencia global de pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico o recurrente tratados con ipilimumab en el centro médico ABC.

## 6. DISEÑO DE ESTUDIO

- A) POBLACION ACCESIBLE
- B) CRITERIOS DE SELECCIÓN
- C) VARIABLES

## 7. MATERIAL Y METODOS

### A) Tamaño de Muestra

Se eligieron pacientes del período comprendido entre el 2012- 2015 en el centro médico ABC. Mediante revisión del expediente clínico.

### B) Criterios de inclusión y exclusión

#### CRITERIOS DE INCLUSION

- Mujeres y hombres.
- Mayores de 18 años.
- Diagnóstico de Melanoma metastásico o recurrente.
- Pacientes tratados en el centro médico ABC con diagnóstico de melanoma metastásico o recurrente tratados con ipilimumab a 3 mg por Kg cada 3 semanas por 4 sesiones.
- Pacientes que cuentan con expediente del centro cáncer del centro médico ABC
- Pacientes que hayan completado 4 ciclos de ipilimumab cada 3 semanas a 3 mg x kg.
- Estudios de laboratorio de 1 semana antes del inicio de ipilimumab y 1 semana después de finalizar la cuarta aplicación de ipilimumab.

- Pacientes que cuenten con estudios de imagen para catalogar la valoración de la respuesta al tratamiento.

#### CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes con datos incompletos
- Población pediátrica
- Pacientes que no cuentan con reporte histopatológico y/o estudios de laboratorio.
- Pacientes que no cuenten con estudios de imagen para valoración de la respuesta

### C) Definición de variables

#### VARIABLES BASALES

- Conceptual.
- Operativa.
- Tipo de variable: Cuantitativa continua
- Medición:

#### VARIABLES EN ESTUDIO

1. Edad
2. Género
3. Variedad histológica
4. Sitio primario
5. Tratamiento previo
6. Quimioterapia previa
7. Inmunoterapia.
8. Tratamiento con Ipilimumab
9. Toxicidad a Ipilimumab
10. Período libre de Progresión
11. supervivencia global

#### METODOLOGIA

##### Cálculo de tamaño de muestra

Se utilizará muestreo no aleatorio por conveniencia para casos consecutivos que cumplan con los criterios de inclusión.

##### Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión, las variables categóricas fueron expresadas con medidas de frecuencia absoluta y relativa y las variables lineales como promedio y

desviación estándar o mediana y rangos intercuantiles según corresponda al comportamiento de la distribución de frecuencias.

Las pruebas de hipótesis para evaluar variables lineales serán la prueba de t de Student o prueba de U de Mann Whitney para muestras independientes o ANOVA de un factor o prueba de Prueba de Kruskal-Wallis. Las variables categóricas serán analizadas con prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher.

Se realizó análisis de supervivencia con modelos de regresión de cox y se representarán con estimaciones de Kaplan – Meier para supervivencia global y supervivencia libre de progresión, las medidas de fuerza de asociación se expresarán como razones de momios e IC95%.

Se considerará significancia estadística a un error alfa ajustado menor de 5% a dos colas. La paquetería estadística utilizada será STATA special edition V 11.1.

## **RESULTADOS**

### **Características socio demográficas**

Se incluyeron 13 pacientes, 53% (7/13) mujeres y 46% (6/13) varones, con una mediana de edad al diagnóstico de 54 años [intervalo intercuartilar (IQR) de 47-73]. Las características demográficas incluyen un 53.8% (7/13) de ascendencia caucásica y 46.2% (6/13) latina.

### **Características de la enfermedad al ingreso, abordaje diagnóstico y presentación clínica**

Estadio clínico (EC) I, 3 pacientes (23.1%); ECII, 3(23.1%); ECIII, 4 (30.8%); ECIV, 3 (23.1%), el estadio clínico detallado se encuentra en el cuadro 1. Las estirpes histológicas en orden de frecuencia fueron: nodular en 69.2% (9/13), extensión superficial en 15.4% (2/13), mucosa en 7.7% (1/13), no identificada en 7.7% (1/13) de los pacientes. El sitio primario fue extremidades en 7 (53.8%), tronco o espalda en 4 (30.8%) y mucosa nasal en 1 (7.7%).

Los valores de Breslow y Clark tuvieron una mediana de 3.5 (RIQ 0.8 – 4.5) milímetros y grado 4 (RIQ 2 – 4), respectivamente. Se encontró ulceración de las lesiones e invasión linfovascular en el 38.5 y 30.8%, respectivamente. Mutación BRAF V600 presente en el 30.8% (4/13) de los pacientes.

El 15.4% (2/13) tuvieron enfermedad metastásica al diagnóstico, en ambos el sitio de metástasis fue sistema nervioso central (SNC).

### **Evolución clínica y tratamiento**

El tiempo total de seguimiento de la población de estudio tuvo una mediana de 18 (RIQ 8-24) meses, se encontró involucro de SNC en 6 (46.2%), con recurrencia loco regional en 61.5% (8/13) y a distancia en 15.4% (2/13), se encontró actividad metastásica visceral en el 46% de los casos, los sitios más frecuentes fueron pulmón en 38% (5/13) e hígado en 23% (3/13) de los pacientes, la mediana de tiempo para recurrencia fue de 18 (RIQ 11 – 78) meses.

Todos los pacientes fueron tratados con Ipilimumab a 3mg x kg cada 3 semanas por 4 sesiones, el 53% de los pacientes tuvo tratamiento previo al inicio de Ipilimumab: Interferón en el 37.5 % (3/8), vemurafenib en el

25% (2/8), radioterapia adyuvante en el 25% (2/8), desconocido en el 12%(1/8). El intervalo de tiempo entre el diagnóstico en la etapa inicial y el inicio de ipilimumab tuvo una mediana de 29 meses (RIQ 10-48) meses.

La supervivencia global y supervivencia libre de progresión tuvieron una mediana de 18 (RIQ 8 – 24) y 5 (RIQ 4 – 24) meses, respectivamente. El intervalo entre el diagnóstico y la reevaluación por PET tuvo una mediana de 28 (RIQ 8 – 72) meses, el 61.5% (8/13) de los pacientes fallecieron durante el periodo de seguimiento. (Gráfica 1)

Durante el tratamiento se encontraron datos de pseudoprogresión en el 50% (6/12) pacientes, progresión de la enfermedad en el 50%, durante la reevaluación a las 12 semanas de tratamiento se encontró respuesta completa en el 7.7% (1/13), respuesta parcial en el 15.4% (2/13), enfermedad estable en 7.7%(1/13) y progresión de la enfermedad en el 61.5% (8/13). (cuadro 3)

### Factores asociados a respuesta al tratamiento en pacientes con Ipilimumab

La raza hispana se identificó como factor protector para progresión en pacientes tratados con Ipilimumab, OR = 0.14 (IC95%, 0.23-0.87; p = 0.015)

La mediana de tiempo libre de progresión en pacientes respondedores vs no respondedores fue de 30 (RIQ 14.5-48) vs 4 (RIQ 3-5) semanas, p = 0.37.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el resto de las variables clínicas, demográficas, presentación clínica o estudios de laboratorio y mortalidad global durante el tiempo de seguimiento, describimos en la tabla 3, los patrones histológicos de acuerdo al grupo de pacientes.

Cuadro 1. Características generales y demográficas al ingreso (n=13)	
Característica	n (%)
Sexo femenino	7 (53)
Edad, mediana (RIQ), años	54 (47 - 73)
ECOG 0-1	13 (100)
Caucásicos	7/13 (53.8)
Latinos	6/13 (46.2)
Mutación BRAF V600	4 (30.8)
M1c	1 (10)
Metástasis SNC, durante el seguimiento	6 (60)
Estadio I	3 (23.1)
Estadio II	2 (15.4)
Estadio IIC	1 (7.7)
Estadio III	2 (15.4)
Estadio IIIA	1 (7.7)
Estadio IIIB	1 (7.7)
Estadio IV	3 (23.1)

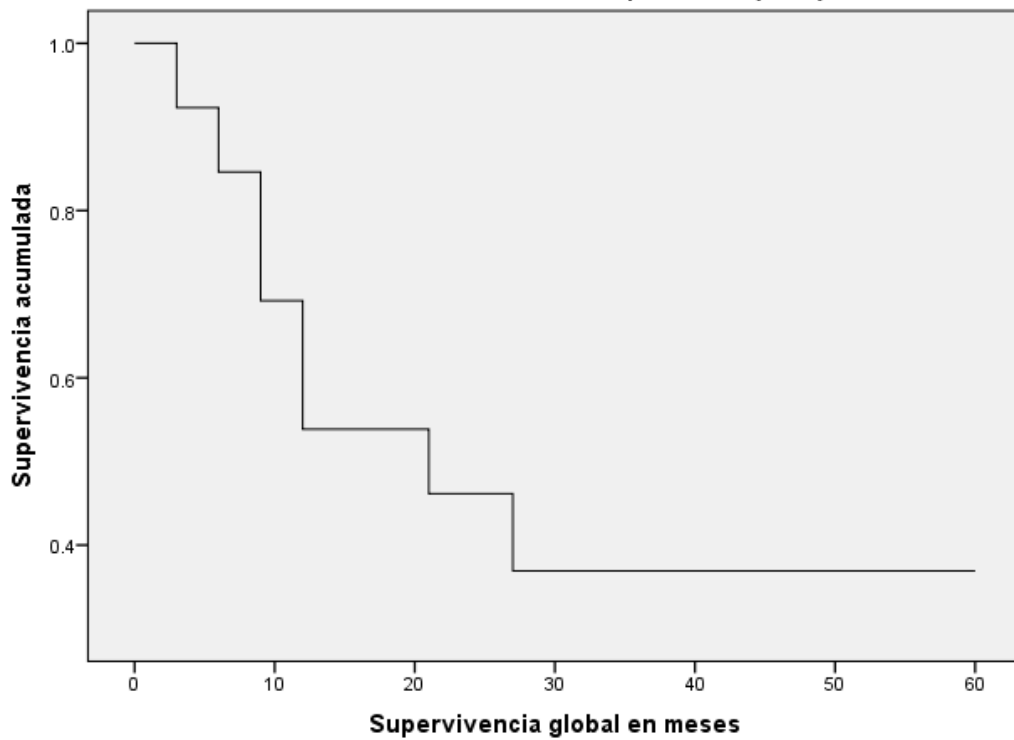
<b>Cuadro 2. Estudios de laboratorio generales (n=13)*</b>	
Hemoglobina, g/dl	14.4 (15.5 - 13.8)
Plaquetas numero/cm <sup>3</sup>	278.0 (294.0 - 224.0)
Neutrófilos absolutos, cel/cm <sup>3</sup>	5.30 (5.90 - 4.60)
Linfocitos totales, cel/cm <sup>3</sup>	1.20 (1.50 - 1.04)
DHL, UI/dl (al ingreso)	391.5 (594.5 - 291.5)
DHL, UI/dl (al final)	370.0 (856.0 - 273.0)
Glucosa, mg/dl	85.0 (99.0 - 75.0)
Creatinina, mg/dl	0.8 (0.9 - 0.7)
BUN, mg/dl	15.0 (16.0 - 12.0)
Albúmina, g/dl	4.1 (4.4 - 3.9)
Globulinas, mg/dl	2.6 (3.0 - 2.4)
Relación Albumina/globulina	1.4 (1.6 - 1.2)
Colesterol total, mg/dl	150.0 (176.0 - 142.0)
Triglicéridos, mg/dl	127.0 (177.0 - 91.0)
AST, UI/dl	24.0 (25.0 - 18.0)
ALT, UI/dl	21.0 (36.0 - 17.0)
GGT, UI/dl	108.5 (201.0 - 16.0)
Fosfatasa alcalina, UI/dl	79.0 (98.0 - 66.0)
Bilirrubinas totales, mg/dl	0.9 (1.0 - 0.7)
Bilirrubina directa, mg/dl	0.45 (0.6 - 0.20)
Bilirrubina indirecta, mg/dl	0.40 (0.70 - 0.20)
Proteínas totales, mg/dl	7.0 (7.5 - 6.8)
*Los valores se representan como mediana y rango intercuartilar (RIQ). DHL: deshidrogenasa láctica; BUN: Blood Urea Nitrogen ;AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanino aminotransferasa.	

<b>Cuadro 3. Características de la respuesta terapéutica (n=13)</b>	
Características de la respuesta	n (%)
Supervivencia global, (mediana RIQ)meses	18 (8-24)
Supervivencia libre de progresión, meses, (mediana RIQ)	5 (4 – 24)
Respuesta completa	1 (7.7)
Respuesta parcial	2 (15.4)
Enfermedad estable	1 (7.7)
Progresión	8 (61.5)

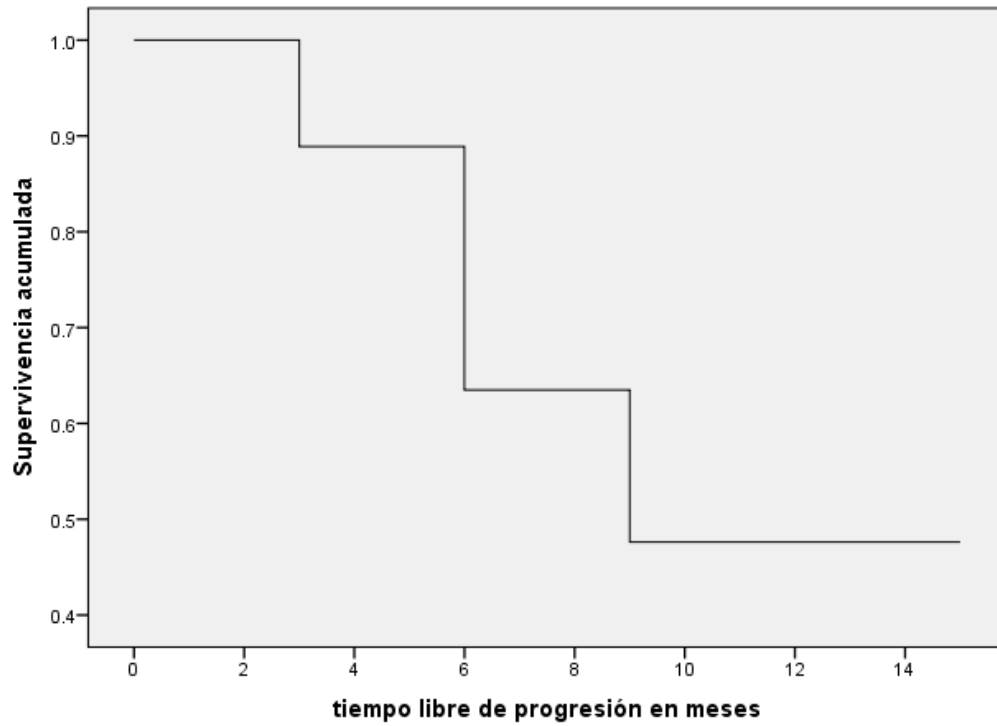


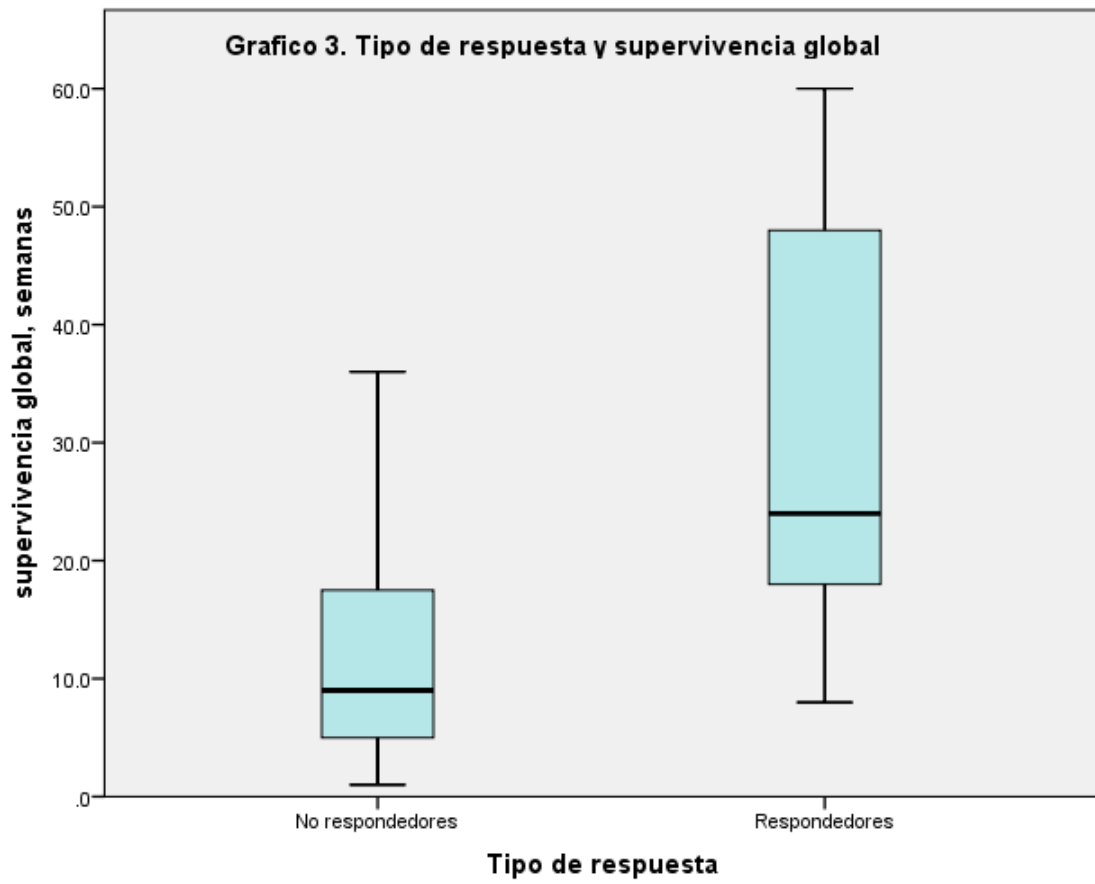
Cuadro 4. Comparación de tipo histológico y tipo de respuesta a ipilimumab					
Tipo histológico	No respondedores (n=7)		Respondedores (n=5)		S
	n	%	n	%	
Nodular, (n=8)	4	57.1	4	80.0	S
Extensión superficial, (n=2)	2	28.6	0	0.0	S
Mucosa, (n=1)	0	0.0	1	20.0	S
No identificado, (n=1)	1	14.3	0	0.0	S

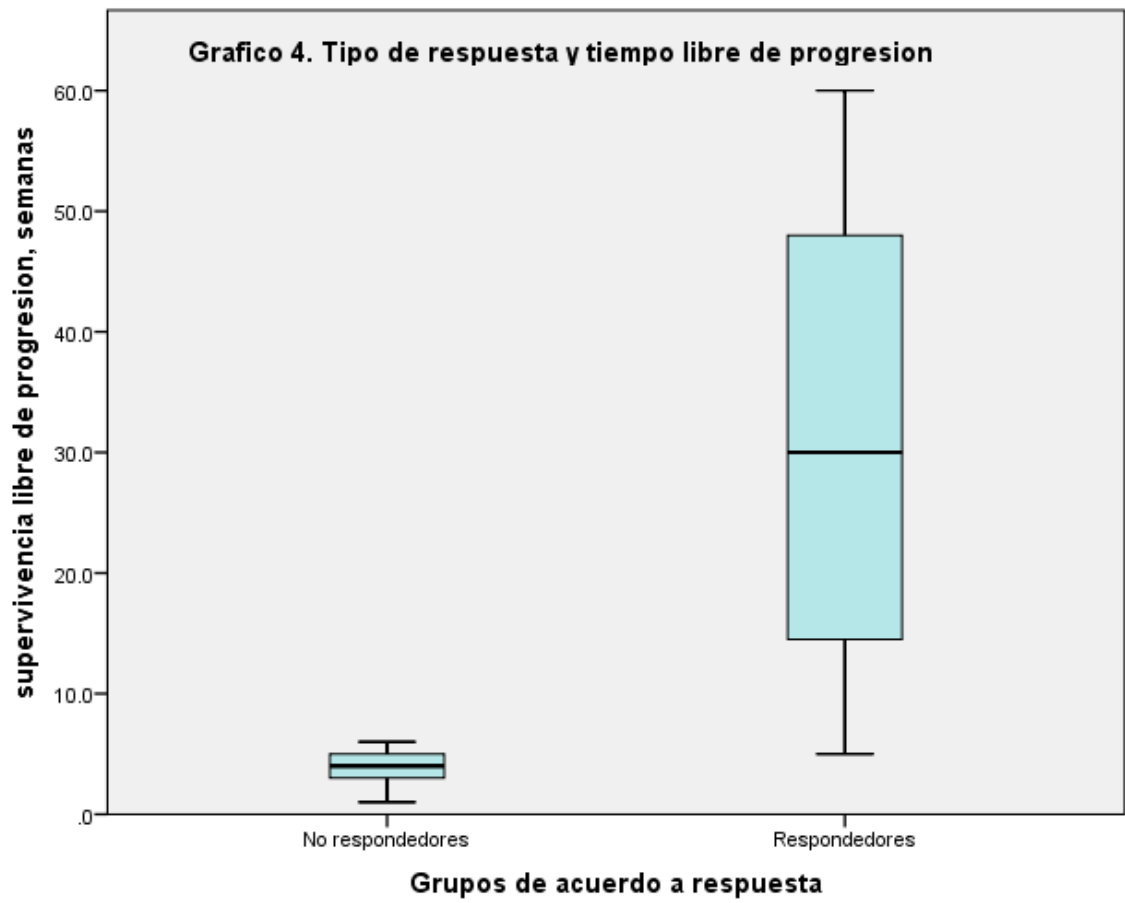
**Gráfico 1. Estimador de Kaplan–Meier para supervivencia global en pacientes con melanoma metastásico tratados con ipilimumab (n=13)**



**Gráfica 2. Estimador de Kaplan - Meier para supervivencia libre de progresión en pacientes con melanoma metastásico tratados con ipilimumab. (n=13)**







## DISCUSION

A partir de noviembre de 2014, había 830 ensayos clínicos que aparecen en la página web del Instituto Nacional del Cáncer bajo el término de búsqueda " inmunoterapia " y 55 de estos ensayos fueron para los pacientes con melanoma.

La valentía de muchos pacientes de melanoma que se ofrecen voluntariamente para los ensayos clínicos ha sido muy valiosa para el desarrollo de la terapia con anticuerpos de las células T, pero la mayoría de estos pacientes no se curan y participan de forma secuencial en los ensayos clínicos cuando el melanoma progresa.

Sin embargo, la progresión del melanoma sigue siendo el escenario clínico más común. Sería ideal tener biomarcadores predictivos robustos para determinar el mejor enfoque clínico, pero en la actualidad una cuidadosa evaluación del estado funcional del paciente, una discusión franca de las metas y opciones y un médico con experiencia en respuesta inmunoterapia son el mejor enfoque para navegar estos complejos escenarios clínicos.

En esta revisión retrospectiva de 13 pacientes tratados con Ipilimumab, observamos que en el 23% (3 pacientes) de los pacientes mostraron respuesta objetiva con el tratamiento a base de Ipilimumab 1 paciente con respuesta completa y 2 pacientes con respuesta parcial, 1 paciente con enfermedad estable, 8 pacientes correspondientes al 61.5% con progresión de la enfermedad después de 4 ciclos y valoración clínica e imagen después de 12 semanas, tomando importancia contundente los respondedores con supervivencia global de más de 18 meses.

Por otro lado como ya se comento el melanoma nodular es la segunda forma de melanoma en frecuencia, representando un 10-15% de los casos de melanoma de manera general, y en este análisis observamos que de los pacientes respondedores el 80% tenía esta variedad histológica.

Es necesario señalar que en la distribución de la raza de acuerdo a la revisión del expediente clínico, es de fototipo de piel tipo I y II, y los respondedores fueron piel tipo III y IV, aunque no se encontraron asociaciones bioquímicas al respecto.

En relación a la toxicidad con Ipilimumab, se encontró en la revisión del expediente Clínico una adecuada tolerancia a la inmunoterapia; siendo fatiga la más frecuente 26% seguido de rash en 8%; coincidente con la literatura reportada (fatiga en 36.1% y rash en 17.6% )

Hay muchas preguntas sin respuesta sobre el futuro de la terapia con anticuerpos para su uso en el melanoma, y tomando en cuenta de que existen resultados a favor con los distintos estudios con la combinación anti CTLA4 y anti PDL1, probablemente el uso de Ipilimumab como monoterapia pase a segundo término.

La idea de que los anticuerpos dirigidos a las vías de regulación de las células T sin duda pueden amplificar la actividad antitumoral y esto ha revolucionado el tratamiento del melanoma, dejando para el futuro una ventana de oportunidad para nuestros pacientes con este padecimiento.

No se conocen los mecanismos para la estabilidad prolongada o retardada de regresión del melanoma en algunos pacientes, pero pueden referirse a la infiltración de células T de los tumores después de anti-CTLA-4.

## **CONCLUSIONES**

En este análisis de cohorte transversal, se corrobora lo que existe hasta el momento publicado acerca del tratamiento con Ipilimumab para el melanoma metastásico o recurrente, siendo una tasa de respuesta del 23% teniendo como característica fundamental la duración de la respuesta más de 28 meses hasta el seguimiento actual de los pacientes que muestran respuesta objetiva con el empleo de Ipilimumab.

## **DEFINICION DE RIESGO**

Sin riesgo ya que al ser prospectivo y descriptivo no hay intervención.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas, 2001.
2. Martínez-Saíd H, Cuéllar-Hubbe M, Barrón-Velásquez E, Padilla RA, Herrera-Gómez A, López-Graniel CM. Epidemiology of cutaneous melanoma in México (1982-2002). *Eur J Surg Oncol* 2004.
3. Curin AJ, Fridlyand J, Kageshita T, Patel NH, Busam KJ et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 2005; 353 (20): 2135-2147.
4. Rosas SH, Baca T, Muñoz D, Muñoz F, Muñoz G. Estudio clínico, epidemiológico e histopatológico de melanoma maligno. Serie de 31 Casos. *CIMEL* 2003; 8 (1): 23-27.
5. Martínez SH. El primer Consenso Nacional de Expertos en Melanoma. *Gac Mex Oncol* 2005;4(2):11-13
6. Dennis LK. Analysis of the melanoma epidemic, both apparent and real. *Arch Dermatol* 1999; 135: 275-280.
7. Wong JH, Wanek L, Chang LJ, Goradia T, Morton D. The importance of anatomic site in prognosis in patients with cutaneous melanomas. *Arch Surg* 1991; 126: 486-489.
8. Martínez-Saíd H, Gutiérrez-Vidrio RM, Orozco Topete RL, León E, LópezGraniel CM, Vega-González MT, et al. Manejo de la lesión primaria por melanoma cutáneo. *Gac Mex Oncol* 2005;4 Supl 2:18-19.
9. C.M. Balch, J.E. Gershenwald, S.J. Soong, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification *J Clin Oncol*, 27 (2009), pp. 6199–6206.
10. Current Staging and Prognostic Factors in Melanoma Edmund K. Bartlett, MD, Giorgos C. Karakousis, MD *Surgical Oncology Clinics of North America* April 2015.
11. Clark level risk stratifies patients with mitogenic thin melanomas for sentinel lymph node biopsy *Ann Surg Oncol*, 21 (2014), pp. 643–649.
12. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. Chen DS, Mellman. *Immunity*. 2013 Jul 25;39(1):1-10.
13. The Role of Anti-PD-1/PD-L1 Agents in Melanoma: Progress to Date, University of California San Francisco (UCSF), Mount Zion A-743, 1600 Divisadero Street, San Francisco, CA 94143, USA March 2015.
14. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, et al.: Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 17 (9): 2745-51, 1999
15. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al.: Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 18 (1): 158-66, 2000.
16. A Study Comparing GSK2118436 to Dacarbazine (DTIC) in Previously Untreated Subjects With BRAF Mutation Positive Advanced (Stage III) or Metastatic (Stage IV) Melanoma NCT01227889

17. Hodi FS, Friedlander P, Corless CL, et al.: Major response to imatinib mesylate in KIT-mutated melanoma. *J Clin Oncol* 26 (12): 2046-51, 2008.
18. C. Robert, T.L. Bondarenko, Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.*, 364 (2011), pp. 2517–2526
19. PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 107 (2010), pp. 4275–4280
20. J.R. Brahmer, Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N. Engl. J. Med.*, 366 (2012), pp. 2455–2465.
21. A. Ribas Phase III randomized clinical trial comparing tremelimumab with standard-of-care chemotherapy in patients with advanced melanoma. *J. Clin. Oncol.*, 31 (2013), pp. 616–622.
22. J.M. Taube, Association of PD-1 PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy *Clin. Cancer Res.*, 20 (2014), pp. 5064–5074
23. J.D. Wolchok, Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N. Engl. J. Med.*, 369 (2013), pp. 122–133
24. Brendan D. Curti Clinical deployment of antibodies for treatment of melanoma *Molecular Immunology*. Available online 6 March 2015



**8. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

No requiere consentimiento informado, al ser un estudio descriptivo.

**9. PRODUCTOS DERIVADOS DE LA INVESTIGACION.**

Tesis de Especialidad

**10. APORTACIÓN SOLICITADAS A LA INSTITUCIÓN PARA EL DESARROLLO DEL PROYECTO**

Ninguna

**11. GASTO CORRIENTE**

Todos los gastos serán cubiertos por quien elabora la tesis.

**12. CONSIDERACIONES FINALES**

Es obligación del investigador responsable enviar avances del proyecto (por escrito), cada tres meses al Área de Registro de Protocolo y Seguimiento en la Dirección de Investigación, además de anexar copia de constancia si se presenta el proyecto en congresos o foros nacionales e internacionales.