



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

ISSSTE

**"TOLERANCIA DE TEMOZOLOMIDA SEGUIDA DE PAZOPANIB EN
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE MELANOMA Y SARCOMAS DE
TEJIDOS BLANDOS METASTÁSICO O LOCALMENTE AVANZADO NO
CANDIDATOS A MANEJO LOCAL"**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA

MIGUEL ADRIÁN GARCÍA MEDINA

DIRECTOR DE TESIS:

FERNANDO ALDACO SARVIDE



CIUDAD DE MÉXICO; 2018



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.

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA

Quiero agradecer en primera instancia a mi familia, quienes son los cimientos para mi desarrollo personal y profesional, mismos que han dedicado su tiempo para enseñarme las maravillas de la vida y lo afortunado que soy por tenerlos como familia.

Mención especial es para mi madre, quien forjo en mí esta actitud de lucha y superación pero sobre todo amor por el prójimo; sin duda un ejemplo de vida.

Finalmente, a mis maestros quienes pusieron en mí la confianza para ser el médico que hoy soy, dejándome como gran enseñanza que los únicos límites para crecer, superar cualquier obstáculo y realizar hasta lo que se creía imposible, depende única y exclusivamente de mí.

GRACIAS.

MIGUEL ADRIÁN GARCÍA MEDINA

FIRMAS

DR. MAURICIO DI SILVIO LÓPEZ
Subdirector de Enseñanza e Investigación
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”
I.S.S.S.T.E

DRA. AURA ARGENTINA ERAZO VALLE SOLÍS
Subdirector de Enseñanza e Investigación
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”
I.S.S.S.T.E

DR. FERNANDO ALDACO SARVIDE
Asesor de tesis

DR. MIGUEL ADRIÁN GARCÍA MEDINA
Tesista

ÍNDICE

Contenido	Página
1.- Título.....	7
2.- Resumen	8
3.- Abstract	9
4.- Introducción	10-51
5.- Material y métodos	52-56
6.- Resultados	56-59
7.- Discusión	59-60
8.- Conclusiones	61
9.- Referencias.....	62-70
10.- Abreviaturas	71
11.- Anexos	72-75

LISTA DE CUADROS Y TABLAS

Descripción:

- 1.- **Cuadro 1.** Clasificación de la lesión de acuerdo con Clark (página 18).
- 2.- **Cuadro 2.** Sistema de clasificación por la AJCC 2010 (página 20 y 21).
- 3.- **Tabla 1.** Márgenes recomendados de escisión (página 22).
- 4.- **Cuadro 3.** Clasificación de la OMS para STB (página 38).
- 5.- **Cuadro 4.** Sistema de clasificación para los STB por la AJCC 2010 (página 45).
- 6.- **Tabla 2.** Características basales de la población (página 56).
- 7.- **Tabla 3.** Principales efectos adversos relacionados al tratamiento. *CTCAE v5.0* (página 57 y 58).

LISTA DE FIGURAS

Descripción:

- 1.- **Figura 1.** Profundidad en la invasión de los niveles de acuerdo con Clark (página 18).
- 2.- **Figura 2.** Escalación de dosis y toxicidad limitante de la dosis (página 55).
- 3.- **Figura 3.** Distribución gráfica de efectos adversos y grados de toxicidad (página 58).

**“TOLERANCIA DE TEMOZOLOMIDA SEGUIDA DE PAZOPANIB EN PACIENTES
CON DIAGNÓSTICO DE MELANOMA Y SARCOMAS DE TEJIDOS BLANDOS
METASTÁSICO O LOCALMENTE AVANZADO NO CANDIDATOS A MANEJO
LOCAL”**

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El melanoma y los STB son consideradas como neoplasias con baja incidencia tanto en México como a nivel mundial. La historia natural de ambas enfermedades en estadios irresecables o metastásicos tienen un pronóstico pobre y sombrío. Esto ha impulsado de forma constante tanto a investigadores como a clínicos a desarrollar nuevas estrategias terapéuticas cuya finalidad sea el incremento en la SG sin decremento en la calidad de vida.

MATERIAL Y MÉTODOS: Es un ensayo clínico, abierto, no aleatorizado de un solo brazo, no controlado, prospectivo, prolectivo, fase 1 de escalación de dosis en un modelo de 3 + 3.

RESULTADOS: Se analizó el nivel 1a, el cual constó de 6 pacientes (3 de forma inicial y posteriormente se incluyeron 3 más al presentar un evento G3). Al corte de datos el 25 de junio de 2018; 6 pacientes fueron evaluables para seguridad y tolerancia de los cuales, 4 pacientes tenían el diagnóstico de melanoma y 2 con diagnóstico de STB. La combinación de temozolomida más pazopanib fue tolerable, sin embargo, todos los pacientes evaluados presentaron al menos algún tipo de toxicidad. Los EART (efectos adversos relacionados al tratamiento) G1 y G2 se presentaron el 83% de los pacientes. G3 y G4 únicamente en el 17.4%.

DISCUSIÓN: Consideramos que el tratamiento experimental tuvo una adecuada tolerancia durante esta primera fase. La evaluación de seguridad fue satisfactoria en cuanto el número y grado de efectos adversos que pudiera condicionar el tratamiento. Por tanto, consideramos continuar con la escalación en la dosis y la conformación de los niveles subsecuentes; el nivel 2a y 3a.

CONCLUSIONES: Podemos concluir de forma inicial que la terapia de combinación con temozolomida y pazopanib es segura en el nivel 1a. Dada la adecuada tolerancia hasta el momento, se incluirán y escalarán nuevos pacientes hasta completar el nivel 2a y 3a, niveles en los que se podrá evaluar efectividad del tratamiento en base a tasas de respuesta, sobrevida libre de progresión y sobrevida global.

PALABRAS CLAVE: Temozolomida, pazopanib, melanoma, sarcoma de tejidos blandos.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Melanoma and STS are considered as neoplasms with low incidence both in Mexico and worldwide. The natural history of both diseases in unresectable or metastatic stages has a poor and somber prognosis. This has constantly encouraged both researchers and clinicians to develop new therapeutic strategies whose purpose is to increase OS without decreasing quality of life.

MATERIAL AND METHODS: This is a clinical trial, open, non-randomized, single-arm, uncontrolled, prospective, prolective, phase 1 dose escalation in a 3 + 3 model.

RESULTS: Level 1a was analyzed, which consisted of 6 patients (3 initially and subsequently 3 more were included when presenting a G3 event). To data cut on June 25, 2018; 6 patients were evaluable for safety and tolerance of which, 4 patients had a diagnosis of melanoma and 2 had a diagnosis of STS. The combination of temozolomide plus pazopanib was tolerable, however, all patients evaluated had at least some type of toxicity. The EART (adverse effects related to treatment) G1 and G2 were present in 83% of patients. G3 and G4 only in 17.4%.

DISCUSSION: We consider that the experimental treatment had an adequate tolerance during this first phase. The safety evaluation was satisfactory in terms of the number and degree of adverse effects that could condition the treatment. Therefore, we consider continuing the escalation in the dose and the conformation of the subsequent levels; the level 2a and 3a.

CONCLUSIONS: We can conclude initially that the combination therapy with temozolomide and pazopanib is safe at level 1a. Given the adequate tolerance to date, new patients will be included and scaled up to complete level 2a and 3a, levels at which treatment effectiveness can be evaluated based on response rates, progression-free survival and overall survival.

KEY WORDS: Temozolomide, pazopanib, melanoma, soft tissue sarcoma.

INTRODUCCIÓN

Melanoma maligno.

El melanoma es una neoplasia maligna origina de la transformación de los melanocitos habitualmente por la exposición a rayos ultravioleta (UV), es el responsable del 80% de las muertes atribuibles a cáncer cutáneo. Para el diagnóstico y tratamiento curativo de la enfermedad localizada la escisión quirúrgica es fundamental. Respecto al pronóstico, existe una clara relación entre la profundidad de invasión del tumor, el índice mitótico y la presencia de ulceración con riesgo de metástasis, tanto ganglionares como distantes⁴. En cambio, en ausencia de metástasis ganglionares clínicas, y tratándose de un tumor de grosor intermedio, la biopsia de del ganglio centinela define con precisión el estado de los ganglios regionales y, con ello, la necesidad o no de una linfadenectomía regional y tratamiento adyuvante. Los pacientes con metástasis ganglionares clínicas o patológicas tienen un pronóstico pobre debido a la alta probabilidad de desarrollar metástasis distantes y son tributarios de tratamiento adyuvante, mientras que los pacientes con enfermedad metastásica a distancia tienen un pronóstico ominoso y, en consecuencia, son candidatos a tratamiento paliativo¹.

Epidemiología.

El melanoma es considerado como una neoplasia letal melanocítica con gran potencial metastásico⁵, su forma cutánea la más común, representa el 91.2% de los melanomas mientras que el uveal y de las mucosas dan cuenta del 5.3% y 1.3% de los casos respectivamente. Aunque representa sólo de 5% a 9% de los cánceres de piel, causa hasta el 75% de las muertes por neoplasias cutáneas. En el ámbito mundial la tasa de incidencia y mortalidad aumentan rápidamente, y aunque la mortalidad lo hace a una menor velocidad, la incidencia se ha incrementado, en promedio entre 3% al 7% en las últimas décadas. Este fenómeno se relaciona con una mayor exposición a radiaciones solares y con una mayor proporción de melanomas diagnosticados en estadios tempranos de la enfermedad, tendencia que también son aplicables en nuestro país⁶.

De acuerdo con cifras reportadas por Globocan, en México en, en el año 2012, ocurrieron 1147 casos de melanoma en varones, con una tasa de incidencia ajustada

de 2.1 por 100.000 habitantes, reportándose 346 muertes, para una tasa de mortalidad ajustada de 0.6 por 100.000 habitantes. En mujeres hubo 884 casos, para una tasa ajusta de incidencia de 1.5 casos por 100.000 habitantes y 226 muertes para una tasa ajustada de mortalidad de 0.4 por cada 100.000 habitantes. Para 2012, en ambos sexos, las tasas ajustadas fueron de 1.8 por cada 100.000 habitantes (incidencia) y 0.5 por cada 100.000 habitantes (mortalidad)⁵.

En México y el mundo, la incidencia es mayor en varones, sin embargo, el melanoma cutáneo predomina en mujeres (60.1%), con una media de edad al diagnóstico de 55.8 años.

Se localiza con mayor frecuencia en las extremidades (68.8%), mientras que en la cabeza y el cuello ocurre el 16 % de los casos; los restantes se ubican en el tronco. Esta reportado que hasta el 68% de los casos son de alto riesgo, definido por una profundidad de invasión mayor de 4 mm, o por la presencia de ganglios regionales metastásicos o metástasis a distancia¹.

Los factores de riesgo de melanoma.

El melanoma cutáneo surge de una compleja interacción entre factores ambientales y constitucionales o fenotípicas. Esta interacción no sólo influye en la incidencia del melanoma sino también las características clínicas y las vías oncogénicas a través del cual se desarrolla el tumor.

Factores de riesgo ambientales.

Exposición a la radiación ultravioleta natural.

Vida útil de exposición a los rayos UV (RUV) es un factor de riesgo bien establecido para el desarrollo del melanoma. Los RUV pueden resultar perjudiciales para la piel a través de mecanismos directos e indirectos, tales como la formación de dímeros de ciclobutano pirimidina, mutaciones genéticas, la inmunosupresión y el estrés oxidativo.

El papel de la exposición a la RUV como una causa ambiental líder de melanoma se ve apoyado por una gran cantidad de evidencia descriptiva, incluyendo una alta prevalencia de melanoma en poblaciones que migraron desde un mínimo a un entorno de alta intensidad de RUV, una mayor incidencia en piel clara en comparación con los

individuos de piel oscura y un aumento que depende de la latitud en las tasas de melanoma entre las poblaciones blancas con proximidad al ecuador. Sin embargo, las diferencias en las tasas entre los trabajadores de interior y al aire libre y las variaciones en la distribución anatómica del tumor sugieren una asociación compleja de melanoma con RUV que no se ajusta a un modelo de relación dosis sencilla. Una historia de exposición intermitente a dosis de RUV en exceso y de quemaduras dolorosas, como un marcador de la sensibilidad, fueron un hallazgo consistente en la mayoría de los estudios de casos y controles y se confirmó en las últimas revisiones sistemáticas. Un análisis conjunto de los patrones de la exposición al sol y el riesgo de melanoma en 5700 casos y 7216 controles a diferentes latitudes demostraron que diferentes cantidades y exposiciones patrón de RUV ejercen un efecto diferencial en el riesgo de melanoma in situ específica. Exposición solar intermitente y las quemaduras solares en la infancia eran fuertes predictores del melanoma en el tronco y las extremidades, es decir, con menos frecuencia expuesto sitios, con poca variación entre las latitudes. La exposición ocupacional fue más probable que estuviera asociado con el melanoma en la cabeza y el cuello, es decir, en sitios expuestos de forma continua, un efecto que fue, sin embargo, estadísticamente significativa sólo en las poblaciones de latitudes bajas. Estos hallazgos no son necesariamente un conflicto con los resultados de estudios previos metanalíticas que muestran una relación inversa entre el riesgo de melanoma y la exposición ocupacional, pero pueden, de hecho, indican que esta asociación es menos evidente en las zonas templadas y más pronunciada en las zonas de mayor radiación UV ambiental niveles⁷.

La eumelanina y la feomelanina.

La feomelanina, se compone principalmente de derivados de benzotiazina y de benzotiazol que contienen azufre. L-cisteína es la principal fuente de azufre y es, por lo tanto, esencial para la síntesis feomelanina. La eumelanina, por otro lado, es un polímero extremadamente heterogéneo que comprende de 5,6-dihidroxiindol (DHI) y o unidades de ácido 5,6-dihidroxiindol-2-carboxílico (DHICA).

La melanogénesis produce mezclas de eumelanina y la feomelanina en diferentes relaciones de mezcla. La proporción se determina por la actividad de la tirosinasa y las concentraciones de sustrato de tirosina y cisteína. Análisis de los melanosomas

uveal revela un núcleo interior y exterior hecha de feomelanina recubierto con eumelanina, a diferentes grosores de núcleo interior y exterior en función de color de los ojos; sin embargo, la estructura de los gránulos de melanina de la epidermis no se conoce todavía. Además de la melanogénesis mixto, se propone también que los melanosomas bioquímica se encuentra comprometida en cualquiera eumelanogénesis o feomelanogénesis, y estos tipos de gránulos discretos coexistir dentro de la misma célula a diferentes relaciones. La densidad de melanocitos en todos los tipos de piel es similar y constante; es la distribución y la cantidad de melanina que determina el color de la piel. La producción de eumelanina está regulada principalmente por la señalización del receptor de melanocortina (MC1R). MC1R dos ligandos diferentes tienen actividades opuestas. La hormona estimulante de melanocitos (α -MSH) es un agonista, mientras que las proteínas de señalización agouti (ASP en ratones, ASIP en humanos) es un antagonista. La unión de α -MSH a MC1R activa el adenilato ciclasa y en última instancia conduce a la generación de mensajero secundario cascada de señalización para la transcripción de enzimas necesarias para la producción de eumelanina. ASP inhibe la síntesis de eumelanina al afectar directamente a la unión de α -MSH y la expresión río abajo del factor de microftalmia asociada a la transcripción (MITF), necesario para la activación del promotor de todas las tres enzimas (Tyr, TRP1 y TRP2), promoviendo así la síntesis feomelanina. Otros también han sugerido que MITF se ocupa solamente de la activación de TRP1 y Tyr, no TRP2⁹.

Antecedente de melanoma.

Los antecedentes también son importantes: el riesgo alcanza el 5% entre quienes tienen antecedente personal de melanoma y hasta 30% en los casos que al momento del diagnóstico inicial presentan melanomas sincrónicos. Además, de 5 a 10% de los pacientes tienen historia familiar de melanoma¹⁰.

El riesgo relativo de melanoma de 2.3 con un familiar y hasta de 5 con dos familiares. Asimismo, la historia personal de nevos y el número de estos guardan relación con el riesgo⁹. Por otra parte, la xerodermia *pigmentosa* es una enfermedad autosómica recesiva rara que se asocia con una deficiencia grave en la reparación por escisión de nucleótidos. La presencia de una mutación distinta firma la reparación por escisión

de nucleótidos (NER) en el melanoma sugiere que las perturbaciones en este proceso de reparación crítica son propensas a estar involucrados con el riesgo de la enfermedad. La hipótesis de que las personas con el gen (s) NER polimórfica es probable que hayan reducido la actividad NER y son por lo tanto un mayor riesgo de desarrollar melanoma¹¹.

A pesar de todos los factores participantes, sin duda la exposición a RUV, en especial a los de tipo B, el agente causal más importante, pues es tanto iniciador como promotor del cáncer. La alta e intermitente exposición parece más nociva que la exposición continuada a dosis bajas. Esto debido a los RUV tipo B causan mutaciones en los melanocitos que explica la transformación maligna⁸.

Biología molecular.

El melanoma es una enfermedad molecularmente heterogénea con diversas alteraciones genéticas idénticas, en consecuencia, con características clínicas y respuestas al tratamiento variables.

La desregulación de la vía CDK4 ocurre hasta en 90% de los melanomas, así cuando las proteínas están activas fosforilan la proteína del retinoblastoma (pRB), inhibiéndola y permitiendo la progresión del ciclo celular y la división en condiciones de normalidad. Entre otras alteraciones, en el melanoma se ha descrito la delección del brazo corto del cromosoma, donde se localiza el gen CDKN2A, que codifica la proteína p16, inhibidor de una cinasa dependiente de ciclina CDK. La delección permitiría entrar a la célula a ciclo celular de modo continuo. También se ha descrito delecciones frecuentes en 9p, 10p y 6q, pero el papel es menos claro.

Las mutaciones más frecuentes implicadas en la génesis y progresión del melanoma afectan la vía de señalización Ras/Raf/ proteína quinasa activada por macrófagos (MAPK), la cual se relaciona con la proliferación y diferenciación celular; de igual modo mutaciones específicas que afectan genes que codifican proteínas involucradas en la vía MAPK y asociadas con la biología del melanoma son: BRAF (50%), NRAS (15%) y MEK (MAPK cinasa). De éstas las dos primeras suelen ser mutaciones excluyentes pero insuficientes para descartar el fenotipo maligno, caso en el que parece muy importante la pérdida de la función del gen P53. Otras mutaciones vistas en ciertos subtipos de melanoma incluyen KIT, GNAQ y GNA11 que también interactúa con la

vía del MAPK. Estos conocimientos han proporcionado el desarrollo de nuevas terapias en el melanoma metastásico. Por otro lado, se ha descrito que las integrinas, están sobre expresadas en el melanoma, sobre todo la β -3, la cual tiene afinidad por moléculas de la matriz extracelular, como la vitonectina, fibronectina y trombospondina mismas que parecen conferir capacidades invasoras al melanoma¹².

Tipos clínico-patológicos.

Se describen cuatro tipos clínico-patológicos de melanoma cutáneo:

Melanoma de diseminación superficial, más común en lo anglosajones (70%), en las mujeres suelen ubicarse en piernas y espalda; en varones, en la espalda alta. La máxima incidencia ocurre entre la cuarta y quinta década de la vida y el crecimiento radial puede durar algunos meses a pocos años. En México es el tercer tipo más frecuente.

Melanoma lentigo maligno, representa del 4 al 15% de los melanomas y se desarrolla a partir del lentigo maligno; ocurre en áreas de mayor exposición solar, y casi siempre en la séptima década de la vida. Es la variedad más común en la piel de cabeza y cuello.

Melanoma lentiginoso acral, se caracteriza por ubicarse en palmas y plantas o debajo de los lechos ungueales. En individuos de piel blanca es poco frecuente (2-8%), pero en México es el más común, y explica casi la mitad de los casos.

Melanoma nodular, es el segundo tipo más común en México y en el mundo, con el 15 al 30% de los melanomas. Se caracteriza por su rápida evolución y crecimiento radial casi inexistente. La localización más frecuente es el tronco y la piel de la cabeza y el cuello. Puede presentarse como una pápula, nódulo, o lesión pediculada^{6,13}.

Diagnóstico.

El reconocimiento clínico de melanoma puede ser un reto, incluso para el más experimentado dermatólogo. Sin embargo, varias características clínicas de una lesión de la piel son sugestivos de melanoma y la pronta remisión a un especialista o una biopsia es fundamental. La asimetría, bordes irregulares, color abigarrado, diámetro > 6 mm, o un cambio reciente en una lesión más frecuentemente se asocian

con un diagnóstico de melanoma. Estos resultados, especialmente en los adultos, son de suma importancia en la derivación para la realización de toma de biopsia.

Regla del ABCDE

- A simetría (si es atravesada una lesión, una media no es idéntica a la otra mitad)
- B irregularidades de los bordes
- C olor (marrón, rojo, negro o azul / gris y blanco)
- D diámetro ≥ 6 mm
- E Rotatorio: una lesión que cambia de tamaño, forma o color, o una nueva lesión.

Dermatoscopia.

Requiere el uso de una lente de mano 10x en combinación con aceite u otro líquido para eliminar la reflexión de la luz y proporcionar una mejor visión de una lesión pigmentada. Esta técnica se usa ampliamente en entornos dermatológicas para el diagnóstico de las lesiones cutáneas pigmentadas y no pigmentadas y requiere una formación para proporcionar una ventaja sobre el examen a simple vista. Ciertas características dermatoscópicas son sugestivos de melanoma y debe impulsar la biopsia.

Biopsia.

Una biopsia es necesaria siempre que se sospeche de melanoma y se considera el estándar en el diagnóstico en melanoma. La biopsia por escisión, que incluye toda la lesión con márgenes de 1 a 3 mm de la piel normal y parte de la grasa subcutánea debe realizarse siempre que sea posible. Este margen permite la evaluación de la lesión completa sin comprometer el tejido en caso de requerir una la cirugía más amplia, o en caso de ser necesario la realización de ganglio centinela.

Información clínica detallada sobre las lesiones extirpadas, incluyendo la localización anatómica, el tipo de biopsia realizada y la intención (por escisión o incisión), el tamaño de la lesión, y el marcado de focos sospechosos, debe proporcionar al patólogo; información adicional sobre los criterios ABCDE, características dermatoscópicas, o imágenes clínicas o dermatoscópicas¹⁴.

Detección y evaluación.

Cuando existe la sospecha clínica, la dermatoscopia facilita el diagnóstico presuncional, especialmente en lesiones tempranas, aun así, debe realizarse una inspección minuciosa de la totalidad de la piel y palpar el trayecto entre la lesión primaria y la zona linfoportadora, con el fin de buscar pequeñas lesiones en tránsito o adenopatías. En cuestiones operativas lesiones en tránsito son émbolos tumorales en los ganglios linfáticos a más de 2 cm de distancia de la lesión primaria, pero previos a las zonas de los ganglios regionales¹⁵.

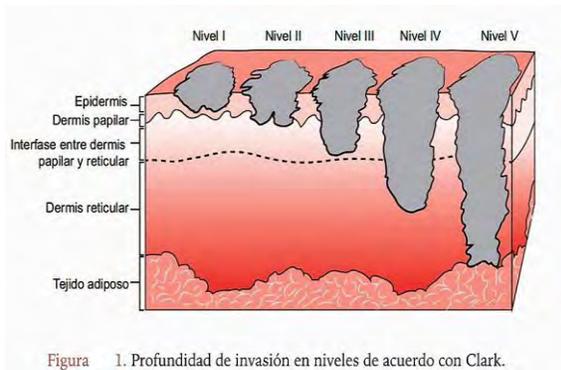
Establecido el diagnóstico histológico, se procede a evaluar la extensión de la enfermedad y, en ausencia de ganglios regionales metastásico, la profundidad de invasión guía los estudios necesarios. En las lesiones con profundidad de invasión menor a 1mm o delgadas, sin ulceración, Clark I-III (figura 1, cuadro 1), sin regresión y en fase de crecimiento horizontal, no es necesario más estudio, ya que la posibilidad de enfermedad metastásica es de 1%. En las lesiones de 1 a 4 mm de profundidad de invasión o melanomas de grosor intermedio, o con ulceración, sin importar la profundidad, signos de regresión o Clark IV o V (figura 1, cuadro 1), deben realizarse telerradiografía de tórax y pruebas de funcionamiento hepático de forma inicial¹⁶.

En las lesiones de más de 4mm de profundidad de invasión, o con evidencia clínica de enfermedad metastásica regional o distante, se solicita tomografía de tórax, abdomen y pelvis (especialmente útil en estadio III), o tomografía por emisión de positrones (PET/CT) de cuerpo entero. La imagen por resonancia magnética (IRM), es una herramienta útil para caracterizar lesiones indeterminadas a nivel hepático y en sistema nervioso central (SNC). En lo que concierne al PET/CT combina información funcional y anatómica en un solo examen, su papel en la detección ganglionar sigue evolucionando ya que no es específico^{17,18}.

La linfocentellografía preoperatoria con Tecnecio 99 (Tc99), es segura y reproducible y está indicada en tumores clínicamente localizados con grosor mayor de 1.0 mm o de menor profundidad, pero con factores de riesgo, dicha técnica identifica las zonas ganglionares en riesgo de diseminación, que deben tomarse en cuenta en el diseño del tratamiento quirúrgico¹⁹.

Factores pronósticos y de estadificación.

El grosor del tumor es el factor determinante más importante de pronóstico, seguido de si presenta o no ulceración histológica y el índice mitótico.



Grado I:	Melanoma in situ
Grado II:	Infiltración de la dermis papilar, pero no alcanza la interfase papilar-reticular de la dermis
Grado III:	Infiltración que ocupa y se extiende a la dermis papilar, pero no penetra la dermis reticular
Grado IV:	Infiltración en la dermis reticular, pero no en el tejido subcutáneo
Grado V:	Infiltración a través de la dermis reticular en el tejido subcutáneo

La presencia de ganglios metastásicos es el factor pronóstico de supervivencia más importante a largo plazo, puesto que disminuye en un 40% y guarda relación con el número de ganglios afectados, el volumen metastásico (macro/micrometastásis) y la presencia o no de lesiones en tránsito o satélites. Otros factores de mal pronóstico que impactan en la supervivencia es la existencia de ulceración en la lesión, localización axial, altos niveles de deshidrogenasa láctica (DHL), tumor en fase de crecimiento vertical y la regresión^{19,20,21}.

En ausencia de ganglios metastásicos, el pronóstico guarda relación con la profundidad de la invasión, ulceración y el índice mitótico (número creciente de mitosis/ mm²). Influyen en el pronóstico puesto que predicen el riesgo de metástasis ocultas²¹.

El sistema de estadificación más usado es el de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) del 2010 (cuadro 2).

Las tasas de supervivencia disminuyen a medida que aumenta el espesor del tumor¹⁴.

- T1: ≤1 mm; 10 años de supervivencia del 92%
- T2: 1.01 a 2.00 mm; 10 años de supervivencia del 80%

- T3: 2.01 al 4.00 mm; 10 años de supervivencia del 63%
- T4: > 4 mm; 10 años de supervivencia del 50%

Principios de tratamiento.

La cirugía sigue siendo el pilar en el manejo del melanoma, ya sea para fines diagnósticos, terapéuticos o paliativos. Hace 40 años, la mayoría de los melanomas se extirpaban ampliamente con márgenes de 3 a 5 cm, y muchos centros trataban los ganglios linfáticos regionales con disección linfática electiva rutinaria. Esto se basó en la observación de recidiva local y locorregional en los casos en que el melanoma fue escindido de forma estrecha, y se encontró que el tratamiento quirúrgico de la recurrencia era prácticamente imposible.

Durante los últimos 40 años, ha habido un cambio dramático en el manejo quirúrgico del melanoma, que ha sido guiado por observaciones clínicas y ensayos clínicos rigurosos. Ahora se considera que los márgenes más conservadores son adecuados y que las disecciones completas de ganglios linfáticos completos han sido abandonadas desde la adopción de la biopsia del ganglio centinela (GS). La biopsia del GS mejora la evaluación del pronóstico y alrededor de 80% a 85% de los casos también obvia la disección ganglionar completa.

Cuadro 2. Sistema de estadificación de la AJCC, 2010		
Tumor primario (T)		
TX	No se puede evaluar el tumor primario (p. ej., melanoma que ha sido sometido a legrado o melanoma con marcada regresión)	
T0	No hay prueba de un tumor primario	
T1	Grosor $\leq 1,0$	a: sin ulceración ni mitosis ($< 1/\text{mm}^2$) b: con ulceración o mitosis ($\geq 1/\text{mm}^2$)
T2	Grosor 1,01–2,0	a: sin ulceración b: con ulceración
T3	Grosor 2,01–4,0	a: sin ulceración b: con ulceración
T4	Grosor $> 4,0$	a: sin ulceración b: con ulceración
Las subcategorías a y b de T se asignan sobre la base de ulceración y número de mitosis por mm^2		
Ganglios regionales (N)		
NX	No se pueden evaluar los ganglios regionales (p. ej., extirpados anteriormente por alguna otra razón)	
N0	No se ha detectado metástasis regional alguna	
N1	1	a: micrometástasis b: macrometástasis
N2	2–3	a: micrometástasis b: macrometástasis c: metástasis en tránsito/satélites(s) en ganglios metastásicos sin ganglios metastásicos
N3	≥ 4 nódulos metastásicos o conglomerado ganglionar o metástasis en tránsito/satélite(s) con ganglio(s) metastásico(s)	
Las micrometástasis se diagnostican después de una biopsia de ganglio linfático centinela y de haberse completado la linfadenectomía (si es que se llevó a cabo). Las macrometástasis se definen como metástasis ganglionares, clínicamente detectables y que han sido confirmadas mediante		

linfadenectomía terapéutica o cuando la metástasis ganglionar exhibe una extensión extracapsular macroscópica.		
Metástasis a distancia (M)		
M0	No hay prueba de metástasis a distancia	
M1a	Metástasis cutáneas, subcutáneas o a ganglios linfáticos distantes.	
M1b	Metástasis a los pulmones	
M1c	Metástasis a todos los sitios viscerales o metástasis a distancia a cualquier sitio combinada con una concentración sérica elevada de LDH	
Nota: La lactato deshidrogenasa (LDH) sérica se incorpora a la categoría M como se muestra:		
Clasificación M	Localización	LDH sérica
M1a	Metástasis cutánea a distancia, subcutánea o metástasis ganglionar	Normal
M1b	Metástasis pulmonares	Normal
M1c	Todas las demás metástasis a distancia Cualquier metástasis a distancia	Normal Elevado

El objetivo del tratamiento quirúrgico sigue siendo la erradicación de la lesión primaria para lograr márgenes negativos, la evaluación y tratamiento de la diseminación regional para minimizar las posibilidades de recaída local y locorregional¹⁵.

Tratamiento quirúrgico definitivo.

Prevenir la recurrencia local y maximizar la supervivencia libre de enfermedad y global es el objetivo principal de la cirugía. Los objetivos secundarios incluyen función conservadora y cosmesis con mínima morbilidad quirúrgica y estancia hospitalaria mínima. Por lo tanto, el debate siempre ha sido acerca de lo que constituye la extensión del margen adecuado. Este punto de vista fue reforzado por el informe Olsen en 1967 en aproximadamente 500 pacientes, lo que sugiere que a menudo se encuentran melanocitos atípicos a menos de 5 cm del melanoma primario. Enfatizó la resección con amplios márgenes para abarcar estos melanocitos atípicos. La recidiva local se consideró más probable con escisión estrecha¹⁶.

La comprensión de la recurrencia local ha evolucionado y una variedad de mecanismos explican la patogénesis de la recidiva local. La escisión incompleta del tumor original o de la enfermedad persistente ocurre raramente con una escisión local amplia, pero se observa ocasionalmente cuando las restricciones anatómicas requieren escisión estrecha o cuando se usa la cirugía de Mohs. Un mecanismo alternativo se refiere a la diseminación del tumor a través de los linfáticos

intradérmicos. Esta última es la forma más común y presagia una supervivencia global peor. Esto indica la participación sistémica y la posibilidad improbable de que una excisión más amplia fuera curativa. Con el entendimiento de que la profundidad del tumor es un indicador de mal pronóstico en comparación con el diámetro, se desafió el dogma de la escisión radical¹⁷.

El manejo definitivo requiere de escisión amplia del tumor primario con un margen macroscópico de 5 mm, para lesiones cutáneas *in situ* (tabla 1). De 1 cm con profundidad de invasión mayor de 2 mm.

Luego de la escisión completa, la reconstrucción se hace con cierre primario, injertos, colgajos pediculados e incluso colgajos microvascularizados, sin embargo, si el estado de los márgenes esta duda se recomienda diferir una reconstrucción compleja, en tal caso el injerto es apropiado. No es necesario la inclusión de la fascia, a menos que se encuentre involucrada, el control del tumor primario se hace en forma coordinada con el manejo de los ganglios regionales¹⁸.

Tabla 1			
Márgenes recomendados de escisión			
Breslow	(mm)	T	Recomendación (cm)
Melanoma		Tis	0.5–1
<1.0		T1	1
1.01–2.0		T2	1–2
2.01–4.0		T3	2
>4.0		T4	2

Pacientes con área linfoportadora clínicamente negativa.

La mayoría de los pacientes no tienen afección ganglionar clínica al diagnóstico, esto es, solo un 30% tendrá enfermedad metastásica microscópica y subclínica. Como la linfadenectomía electiva o profiláctica dejó de ser el estándar de tratamiento¹⁹, en 1990 se introdujo la biopsia del GS para definir el estado ganglionar y someter a

linfadenectomía a quienes manifestaban afección probada, minimizando así la morbilidad de las linfadenectomías sistemáticas.

Los pacientes candidatos a biopsia de GS, deben presentar ganglios por imagen y por clínica negativos, y una profundidad de invasión mayor a 1 mm.

Pacientes con área linfoportadora positiva.

Si los ganglios son obviamente metastásicos, pero no están fijos a estructuras profundas y no existe enfermedad distante a juzgar por estudios de imagen, son susceptibles de cirugía. Por lo contrario, si son palpables y sospechosos, pero no se ha podido corroborar el diagnóstico citológico o histológico, se practica estudio transoperatorio del ganglio palpable antes de realizar una linfadenectomía regional. Las adenopatías voluminosas y fijas indican irresacabilidad, estos pacientes son tributarios de manejo paliativo, que puede incluir radioterapia²⁰.

Tratamiento adyuvante.

Tratamiento adyuvante en pacientes clasificados como de alto riesgo:

EC IIA y IIB sin afección a ganglios linfáticos, tumores primarios > 4 mm de espesor, o > 2 mm de grosor con ulceración. Las opciones en este contexto incluyen la observación y altas dosis de interferón alfa (IFNa), esta última recomendación 2B²² en las guías internacionales de melanoma.

EC III.

El uso de ipilimumab como tratamiento adyuvante melanoma de alto riesgo se basa en los resultados estudio de fase III (EORTC 18071) en el cual ipilimumab disminuyó significativamente la tasa de recurrencia y mejoró la SG en comparación con placebo. La posología en adyuvancia es de 10mg/kg cada 3 semanas por 4 dosis, seguido de 10 mg/kg cada 12 semanas por 3 años²³.

En pacientes con ganglios regionales metastásicos y tumores primarios ulcerados el interferón alfa 2b sigue siendo una opción en melanoma cutáneo con ganglios positivos completamente resecados. El esquema se conforma por una fase inducción en el cual se administran 20 millones UI/m² I.V, 5 días de la semana, por 4 semanas, seguido de una fase de mantenimiento a dosis de 10 millones UI/m² SC 3 veces por semana por 48 semanas; esquema que mejoró la SLE, a pesar de que no lo hizo con

la SG en etapa clínica (EC) III-N1 y primario T3-T4 ulcerados, acosta de una toxicidad significativa, ya que hasta el 37% de los pacientes descontinuaron el tratamiento por esta razón y en la gran mayoría de los pacientes se requiere ajuste dosis²⁴.

En el contexto de melanoma de mucosas un estudio un estudio fase II publicado en 2014, que incluyó pacientes con melanoma de mucosa EC II y III completamente resecaados fueron aleatorizados a recibir IFNa 2b a dosis altas vs QT con esquema basado en temozolomida 200 mg/m² día 1 al 5 más cisplatino 75 mg/m² fraccionado en tres días cada 3 semanas por 6 ciclos vs observación, el objetivo primario del estudio fue SLR y SG, con resultados favorecedores para el uso de QT, con una SLR de 20.8 meses, SG de 48.7 meses, resultados nunca observados con otros esquemas citotóxicos²⁵.

Radioterapia.

No hay un consenso sobre las indicaciones de radioterapia, ya que los estudios arrojan resultados contradictorios. En el melanoma el mayor beneficio es el control locorregional de la enfermedad con base en indicadores clínico patológico de riesgo de recurrencia regional después de la cirugía. Guías como *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomiendan la radioterapia ante indicadores de alto riesgo de recurrencia, de acuerdo con la localización, tamaño y número de ganglios afectados: la localización parotídea, ante la presencia de un ganglio afectado o más, de cualquier tamaño; en cuello, en presencia de dos o más grande los afectados y, uno 3 cm o mayor; en axila, dos o más ganglios afectados y o, uno de 4 cm más; en ingle, 3 o más ganglios afectados y, uno de 4 cm o más. De esta forma se logra una reducción de la recaída locorregional a cinco años, de 40% con sólo linfadenectomía vs 10% con linfadenectomía mas radioterapia posoperatoria, independientemente del número de ganglios disecados. Otros indicadores son extensión macroscópica a tejidos blandos, extensión extracapsular, márgenes cercanos un positivos (si una segunda resección no es posible) y recaída²⁶. En cambio, argumentando la falta de beneficio en supervivencia y la mortalidad sumada, la (*European Society for Medical Oncology*) ESMO recomiendan la radioterapia sólo en caso de bordes positivos, si una segunda resección no es posible²⁷.

En el contexto paliativo, se recomienda en caso de enfermedad irresecable ó con lesiones en tránsito o satélite. Asimismo, ante la enfermedad metastásica, principalmente cerebral, se sugiere radioterapia, ya sea a cráneo total, o bien con radio cirugía estereotáxica, sumado o no al tratamiento quirúrgico. Otras metástasis susceptibles de tratamiento con radiación son las óseas y tejidos blandos. El melanoma es sensible a altas dosis por fracción, por lo que generalmente se recomienda utilizar hipofraccionamiento. En general el porcentaje de toxicidad se incrementa en un 10% con radiación. El fraccionamiento más utilizado es de 30 Gy's en seis fraccione durante dos semanas^{27,28}.

Tratamiento de la recaída locorregional aislada.

Cerca de 5 a 10% de los pacientes con melanoma de alto riesgo (Breslow mayor de 2mm, ulcerados, con ganglios positivos o recurrentes) desarrollará lesiones en tránsito o, metástasis a los linfáticos a una distancia mayor de dos cm del tumor primario y antes de los ganglios linfáticos regionales. El incremento del volumen, hemorragia, compresión vascular y dolor, a veces incapacitante, lleva considerar una amputación. La perfusión e infusión regional de la extremidad aislada son alternativas terapéuticas indicadas en el manejo de lesiones en tránsito no susceptibles a tratamiento quirúrgico conservador de la extremidad.

La perfusión aislada de la extremidad (PAE) y la infusión aislada de la extremidad (IAE) permiten alcanzar grandes concentraciones de agentes quimioterapéuticos y agentes modificadores de la respuesta biológica en una extremidad cuya circulación sea a aislado del resto del organismo por medios quirúrgicos, con lo que se evita la toxicidad sistémica.

En la perfusión aislada, puede practicarse a nivel axilar, braquial, ilíaco, femoral y poplíteo, la extremidad se aísla pinzando sus vasos, ligando los vasos colaterales y aplicando un torniquete a la raíz de la misma; luego se introducen cánulas en los vasos correspondientes, distales a la oclusión, y se conectan a un circuito o de circulación extracorpórea que además eleva temperatura. Al circuito, a través de un reservorio, se agregan los agentes terapéuticos.

El Melfalán es el fármaco de elección. La PAE produce respuestas globales del 75%, de las que tres cuartas partes son respuestas patológicas completas. Ahora se utiliza

hipertermia leve (38a 39 C) y, aunque se producen mejores respuestas a mayor temperatura, la toxicidad local se hace limitante²⁹.

En la IAE, se insertan los catéteres en forma cutánea en la arteria y vena de la extremidad involucrada y se infla un torniquete neumático de modo próximo. Los agentes citotóxicos se infunden a 20 minutos, después de lo cual se daba la extremidad con solución Harman. La morbilidad a largo plazo después de infusión es menos común y grave. Resulta notable que las complicaciones catastróficas, como la pérdida de extremidad asociada con la PAE hipertérmica, ocurren en 2% vs 0.3% de los procedimientos de IAE.

Aunque parece ser superior la perfusión a la infusión en términos de respuesta clínica, el posible beneficio de una respuesta superior debe equipararse con la toxicidad incrementada³⁰.

Tratamiento del melanoma metastásico.

Al momento del diagnóstico inicial o a la recaída, el melanoma metastásico o tiene un pronóstico pobre, la mediana de supervivencia oscilan entre 8 y 18 meses desde el diagnóstico y la sobrevivida a cinco años es de un14%, por ello el tratamiento tiene carácter paliativo. La cirugía y algunas veces la radiación son medios para alcanzar el control local en pacientes seleccionados.

Las metástasis cerebrales tienen el tercer sitio de metástasis a distancia después del tejido subcutáneo y los ganglios linfáticos. En 75% de los casos las lesiones son múltiples. Sin tratamiento, la supervivencia media alcanza 3 a 4 semanas; pero en pacientes seleccionados, con buen estado funcional y con enfermedad única y accesible la cirugía es una buena opción, aunque no todos los pacientes son susceptibles. La mejor opción médica en pacientes con metástasis cerebrales está por definirse, pues la opción no quirúrgica incluye la radioterapia a cráneo total, con o sin radio-cirugía. Además, se ha propuesto el uso concomitante de temozolomida debido a las prometedoras respuestas en fases tempranas, en cuyo caso se debe considerar el estado general, accesibilidad quirúrgica y nivel de afección cerebral³¹. Se ha reportado actividad de los inhibidores de BRAF: vemurafenib y dabrafenib, así como del inmunomodulador con ganas³².

En las metástasis solitarias al tracto digestivo, pulmonares y de tejidos blandos, la cirugía también es una alternativa, sobre todo si la enfermedad es solitaria y el período libre enfermedad prolongado; mientras que en casos de afección múltiple se considera quimioterapia con base en Dacarbazina o modificadores de la respuesta biológica. La resección hepática es una opción en pacientes seleccionados con enfermedad hepática limitada y largo periodo libre de enfermedad³³.

Terapia “blanco” en el melanoma metastásico.

Enfoque para el tratamiento. La comprensión del papel de la activación de la vía de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAP) ha dado lugar a la identificación de varios objetivos farmacológicos. Esto se traduce en el desarrollo de enfoques terapéuticos importantes para el tratamiento del melanoma avanzado en varios subgrupos de pacientes. Estos incluyen la inhibición de BRAF, MEK, RAS y KIT.

Estado mutacional del tumor.

Todo el paciente con melanoma cutáneo avanzado debe corroborarse la presencia o ausencia de la mutación V600E en BRAF. Pacientes con BRAF no mutado también son considerados para planificar el tratamiento inicial. Los pacientes con un tumor primario acral de mucosa y aquellos con melanoma en un área de la piel expuesta al sol crónicamente que no contiene mutación en el BRAF pueden ser evaluados por la presencia de mutación en KIT. Plataformas de secuenciación de próxima generación pueden proporcionar información sobre el estado mutacional del RAS y KIT, así como identificar las mutaciones alternativas en BRAF y NF1 que podrían ser objeto de orientación terapéutica. Estos enfoques pueden ser considerado en pacientes con tipo BRAF no mutado, cuya enfermedad ha progresado durante la inmunoterapia y / o en aquellos pacientes que no son candidatos para la inmunoterapia.

Tumores BRAF mutados.

La activación de mutaciones en BRAF está presente en aproximadamente el 40% al 60% de los melanomas avanzados. En el 80% a 90% de los casos, la activación de esta mutación consiste en la sustitución de ácido glutámico por valina en el aminoácido 600 (mutación V600E).

Los inhibidores de BRAF representan un importante avance en el tratamiento del melanoma metastásico en pacientes cuyos tumores contienen la característica de activación de BRAF por vía mutagénica. Aunque el impacto de estos agentes se demostró originalmente como monoterapia, combinaciones con inhibidores de MEK han sustituido en gran medida la inhibición de BRAF como agente único. Vemurafenib y dabrafenib, inhibidores de BRAF, han demostrado actividad antitumoral espectacular en los ensayos de fase III en pacientes con enfermedad avanzada, cuyos tumores tienen mutaciones características en BRAF. Sin embargo, prácticamente todos los pacientes tratados con un inhibidor de BRAF, finalmente, tiene progresión de la enfermedad³⁴. Actualmente son el tratamiento de primera solos o en combinación con inhibidores de MEK en pacientes con mutación en el BRAF.

Vemurafenib es un potente inhibidor de la quinasa de dominio mutado de BRAF. Prolonga tanto SLP y SG como agente único en pacientes con melanoma cuyos tumores contienen una mutación V600E. Actualmente se utiliza en combinación con un inhibidor de MEK.

Un ensayo aleatorizado, fase III comparo vemurafenib vs dacarbazina en enfermedad metastásica o irresecable mostrando una SG significativamente más prolongada con vemurafenib en comparación con dacarbazina (13.6 meses frente a 9.7 meses), al igual que la SLP la cual prolongó significativamente (6.9 meses frente a 1.6 meses)³⁵.

Dabrafenib es un inhibidor de la quinasa BRAF que ha demostrado una actividad significativa como agente único en pacientes con melanoma avanzado en comparación vs quimioterapia con dacarbazina. Dabrafenib actualmente se utiliza en combinación con un inhibidor de MEK.

En el ensayo pivotal fase III, con melanoma metastásico o irresecable, fueron aleatorizados en proporción 3: 1 a recibir dabrafenib (150 mg por vía oral dos veces al día) o dacarbazina (1000 mg/m² por vía intravenosa cada tres semanas). Todos los pacientes tenían la mutación V600E en BRAF. Dabrafenib aumentó significativamente la SLP vs dacarbazina, (mediana de 5.1 meses frente 2.7 meses. La SG fue significativamente mayor en pacientes tratados con dabrafenib hazard ratio (HR 0,76,

IC del 95%: 0.48 a 1.21), sin embargo, no fue estadísticamente significativa. Dado que, 36 de 63 pacientes (57%) tratados inicialmente con dacarbazina cruzaron para dabrafenib, lo que podría ocultar un beneficio de supervivencia global de la terapia inicial con dabrafenib³⁶.

En los pacientes con metástasis cerebrales tanto vemurafenib como dabrafenib tienen actividad en el control de la enfermedad a nivel del SNC.

Los inhibidores de MEK también pueden tener un papel para su uso como monoterapia en pacientes BRAF no mutados, en tumores con mutaciones en la vía RAS.

Trametinib es un inhibidor potente y altamente específico de MEK1/MEK2. Fue aprobado originalmente como agente único para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado que contenían la mutación V600E, V600K del BRAF. Esta aprobación se basó en la prolongación de la SG (6 meses vs 4.9 mes) en pacientes que no habían recibido tratamiento previo con un inhibidor de BRAF. La SLP se vio incrementada (4.8 meses vs 1.5 meses) a favor de Trametinib, cumpliendo con el objetivo primario del estudio³⁷.

Cobimetinib es un inhibidor altamente selectivo de MEK y ha sido aprobado para su uso en combinación con vemurafenib, comprando vemurafenib más placebo. Lo anterior en base a resultado de un estudio fase III, el cual incluyó pacientes con melanoma metastásico con mutación V600E de BRAF. Mostrando impacto estadísticamente significativo en SG (22.3 meses vs 17.4 meses), con TRO 70% vs 50% a favor de la combinación, hablando de SLP esta se incrementó significativamente con el tratamiento experimental reportando una mediana de 12.3 meses vs 5.8 meses, cumpliendo con el objetivo primario del estudio³⁸.

Binimetinib es un inhibidor específico de MEK que ha demostrado actividad en pacientes con melanoma avanzado con mutación del N-RAS o V600E del BRAF. Se evaluó en un estudio fase II incluyendo pacientes con melanoma avanzado con mutación V600E del BRAF o alguna mutación en el N-RAS. Se observaron respuestas

parciales en 8 de los 41 casos con mutación V600E del BRAF (20 %) y 6 de 30 pacientes con mutación en el N-RAS (20%). Las tasas de respuesta objetiva más enfermedad estable fueron del 52% y el 63%, respectivamente, para los que tienen BRAF mutado y N- RAS mutado³⁷. Binimetinib también está siendo estudiado en combinación con un inhibidor quinasa dependiente de ciclina (CDK) 4/6 como una forma de mejorar su actividad en pacientes con mutaciones en el RAS. Respuestas antitumorales significativos se observaron en un tercio de los pacientes, la estimulación de mayor interés en esta combinación³⁹.

Combinaciones en terapias dirigidas.

Combinación inhibidores de MEK y BRAF. Han demostrado mayores tasas de respuesta, además de SLP y SG más prolongada en comparación con la inhibición de BRAF solo.

Dabrafenib más trametinib. Incluyo pacientes con mutación V600E del BRAF y mutación de la proteína MEK, fueron pacientes con melanoma metastásico todos previamente tratados. La SLP, objetivo primario del estudio, se prolongó significativamente con la combinación en comparación con dabrafenib sol (mediana de 11.0 meses vs 8.8). Manteniéndose 13 meses adicionales de seguimiento (22 % vs 12 %). La SG se incrementó con la combinación con una mediana de 25.1 meses frente a 18.7 meses. A los tres años de seguimiento fue 44% frente a 32%, de los cuales el 58% de los pacientes vivos tratados con la combinación dabrafenib más trametinib. La TRO mejoró significativamente 69% frente a 53% en comparación con la combinación con dabrafenib solo³⁹.

Vemurafenib más cobimetinib. Mencionado anteriormente³⁶.

Una limitante en el momento actual es el hecho que si bien vemurafenib, dabrafenib y trametinib están disponibles en México, ninguno de los tres fármacos cuenta con aprobación de cuadro básico en el país por lo que no es posible ofrecer a los pacientes de la institución esta opción de tratamiento.

Mutaciones en el KIT. Las mutaciones en c-KIT se observan en aproximadamente 15% a 20% de los pacientes con melanoma acral o de las mucosas y en un menor porcentaje de melanomas surgen en áreas de daño crónico de la piel. Sin embargo, los inhibidores de KIT tienen actividad clínicamente útil en algunos pacientes con mutaciones activadoras del gen c-KIT. Estudios adicionales utilizando inhibidores específicos están en curso en poblaciones de pacientes seleccionados con mutaciones de c-KIT; los resultados están pendientes.

Anti-angiogénicos. Numerosas moléculas angiogénicas se sobreexpresan en melanoma, incluyendo el factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV), factor de crecimiento derivado de plaquetas (FCDP), factor de crecimiento de fibroblastos (FCF), y la interleucina-8 (IL-8). La expresión de estos factores ha sido asociada con un peor pronóstico en pacientes con melanoma. Los TKI's (tyrosine kinase inhibitor por sus siglas en inglés) y el anticuerpo monoclonal bevacizumab, que se une a FCEV, se han estudiado más extensamente. Sin embargo, por el momento no existe evidencia suficiente que avale su uso en el tratamiento del melanoma metastásico⁴¹. A excepción de Pazopanib el cual se evaluó junto con Paclitaxel, en un estudio fase II de un solo brazo, en pacientes con melanoma irreseccable o metastásico vírgenes a tratamiento, reportando TRO del 40%, con un perfil de toxicidad tolerable. Este artículo se describirá a detalle en el apartado de antecedentes⁴².

Inmunoterapia en el manejo del melanoma metastásico o irreseccable.

La activación de la inmunidad celular comienza cuando las células T reconocen fragmentos de péptidos de las proteínas intracelulares que se expresan en la superficie de células presentadoras de antígeno (CPA) unidos a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad. Esta interacción requiere la presencia de una molécula coestimuladora (B7) la activación de esta resulta en la regulación positiva del antígeno de linfocitos T citotóxicos 4 (CTLA-4). El receptor CTLA-4 en linfocitos T es un regulador negativo de la activación de células T CD28 para la unión a B7 en células presentadoras de antígenos. CTLA-4 sirve por lo tanto como un "freno" fisiológico en el sistema inmune activado⁴³.

Una segunda vía de co-inhibición utiliza el receptor de muerte programada tipo 1 (PD-1), que es otro inhibidor del receptor presente en las células T activadas. Cuando PD-1 se une a su ligando (PD-L1) (a menudo presente en las células tumorales), la capacidad de la célula T activada para producir una respuesta inmunitaria inhibida o modulada a la baja. De este modo los anticuerpos dirigidos contra PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) pueden restaurar o aumentar una respuesta inmune antitumoral y producir respuestas tumorales en pacientes con melanoma avanzado. El porcentaje de expresión de PD-L1 en la membrana de las células tumorales se correlaciona con mayores tasas de respuesta, así como incremento en SLP y SG. Sin embargo, algunos pacientes sin expresión de PD-L1 tienen respuestas duraderas a pembrolizumab⁴⁴.

Anticuerpos monoclonales anti-PD-1.

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal anti-PD-1 que se ha evaluado extensamente en pacientes con melanoma metastásico o irresecable vírgenes a tratamiento o previamente tratados. Diversos estudios han puesto en escena la efectividad de pembrolizumab en este grupo de pacientes. Checkmate 066 es un estudio fase III aleatorizado el cual incluyó pacientes con melanoma metastásico vírgenes a tratamiento, BRAF no mutado, aleatorizados a recibir pembrolizumab vs dacarbazina. La SG fue significativamente mayor en los pacientes tratados con nivolumab (tasa de supervivencia al año 73% vs 42 %); con una reducción del riesgo de muerte del 58%. La SLP también se incrementó con nivolumab (mediana de 5.1 meses vs 2.2 meses), al igual que la TRO (40% vs 14 %)⁴⁵.

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal anti PD-1, el cual ha demostrado eficacia en el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico o irresecable vírgenes a tratamiento o previamente tratados. Diversos estudios fase III han evaluado la efectividad de nivolumab tanto en monoterapia y en combinación con Ipilimumab (anticuerpo monoclonal anti CTLA-4), en ambos escenarios las TRO, SLP y SG han sido superiores, colocándolo actualmente como terapia de primera línea en pacientes

con melanoma metastásico o irreseccable vírgenes a tratamiento o previamente tratados^{46,47}.

Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el CTLA-4. Aunque ipilimumab demostró incremento en la SG en diversos estudios aleatorizados fase III, su papel ha disminuido con el desarrollo de anticuerpos anti-PD-1 (pembrolizumab, nivolumab) que se han convertido en el tratamiento de elección, lo anterior basado en su eficacia y menor toxicidad. Sin embargo, es evidente el beneficio que otorga en SG y TRO⁵⁰. En pacientes previamente tratados ha demostrado una mediana de SG 10 meses con reducción del riesgo de muerte por enfermedad del 42%, con TRO del 10%⁵¹ con beneficio hasta 24 meses después terminado el tratamiento. En pacientes vírgenes a tratamiento un estudio fase III aleatorizado comparo ipilimumab más dacarbazina vs dacarbazina más placebo. La SG fue significativamente mayor en los pacientes asignados a ipilimumab más dacarbazina en comparación con dacarbazina mas placebo (mediana de 11.2 meses vs a 9.1 meses). Aunque sólo una minoría de los pacientes logra una respuesta completa, estas respuestas parecen tener una duración prolongada en la mayoría de los casos⁴⁸.

Terapia combinada (Inmunoterapia).

Ipilimumab más nivolumab. La administración de ipilimumab más nivolumab tiene un mayor nivel de actividad anti-tumoral que la monoterapia ya sea con nivolumab o ipilimumab, sin embargo, se asocia con aumento de la toxicidad. Checkmate 067 fue el estudio aleatorizado fase III que evaluó la efectividad tanto en monoterapia como la combinación de ambos fármacos. La SLP y la SG fueron los objetivos primarios del estudio. La mediana de SG en el régimen de combinación, nivolumab mono-fármaco o ipilimumab mono-fármaco fueron de 11.5, 6.9 y 2.9 meses, respectivamente. Las TRO para la combinación, nivolumab solo e ipilimumab solo fueron 58%, 44% y 19%, respectivamente.

Los pacientes fueron estratificados en base a la expresión de PD-L1 (> 5% expresión se consideró positiva) en un esfuerzo para identificar subgrupos de pacientes que podrían beneficiarse de diferentes enfoques de tratamiento. En general 24% de los pacientes tenían expresión positiva de este marcador. La mediana de la SLP en los

pacientes con expresión de PD-L1 para la combinación, nivolumab o ipilimumab, eran 14, 14 y 4 meses, respectivamente con TRO para aquellos con expresión positiva a PD-L1 fue de 58%, 44%, y 19%, respectivamente⁴⁷.

En el momento actual nivolumab y pembrolizumab los dos fármacos considerados como estándar de tratamiento en pacientes con melanoma avanzado están disponible en México; sin embargo, no cuentan con la aprobación por parte de cuadro básico nacional por lo que no es posible ofrecerlos a los pacientes de la institución. Ipilimumab está aprobado en el país y cuenta con clave de cuadro básico institucional, se encuentra disponible en el Centro Médico Nacional 20 de noviembre; sin embargo, dado su alto costo y que el tiempo de respuesta de este fármaco es de 3 a 4 meses se encuentra limitado el acceso a un grupo reducido de pacientes caracterizado por tener una enfermedad de bajo riesgo y lenta evolución.

Tratamiento con quimioterapia (QT).

Dacarbazina y/o temozolomida.

Dacarbazina se ha utilizado ampliamente para el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico. Se considera generalmente que es el agente individual más activo en pacientes con melanoma metastásico con una TRO de 8% a 20%. La gran mayoría de las respuestas son sólo parciales, y la media de duración de la respuesta es de cuatro a seis meses. En el seguimiento a largo plazo en pacientes tratados con dacarbazina indica que menos del 2% de los pacientes se estarán vivos a los seis años⁴⁹.

Temozolomida es un análogo de dacarbazina que es químicamente degradado a pH fisiológico para MTIC, el metabolito activo de la dacarbazina. En contraste con dacarbazina, temozolomida no requiere activación metabólica. Temozolomida se absorbe por vía oral; pudiendo cruzar la barrera hematoencefálica logrando tener alguna actividad en las metástasis cerebrales.

La temozolomida se ha comparado con dacarbazina en diferentes ensayos aleatorios en los cuales, no demostró ser superior en SG ni SLP, por lo que podría decirse que la efectividad de ambos fármacos podría ser equiparable⁵⁰.

Nitrosureas. Fotemustina, carmustina, lomustina, y semustina; todos han producido TRO de 13% a 18 % en pacientes con melanoma metastásico. Se comparó en un estudio fase III, en pacientes con melanoma metastásico con o sin afección al SNC la administración de forma aleatoria de fotemustina vs dacarbazina. La TRO fue dos veces más alta con fotemustine en comparación con dacarbazina (15 % vs 7 %), pero el tiempo medio hasta la progresión (1.9 meses y 1.8 meses, respectivamente) y la supervivencia media (7.3 meses y 5.6 meses, respectivamente) no fueron significativamente diferentes. Entre los pacientes sin metástasis cerebrales, los asignados al azar a fotemustina tenían un riesgo menor de progresión cerebral en comparación con dacarbazina (18% frente a 23 %) y un tiempo significativamente más largo para el desarrollo de las metástasis cerebrales (22.7 meses vs 7.2 meses). Aunque se considera fotemustina quimioterapia de primera línea en algunos países europeos, no está disponible en México y los Estados Unidos⁵¹.

Cisplatino y carboplatino han mostrado solamente una actividad modesta en pacientes con melanoma metastásico.

Cisplatino como monodroga ha sido probado a dosis de hasta 200 mg/m² con TRO que van de 0 a 53% (media de 15 a 20 %). Carboplatino ha sido evaluado de forma más discreta y menos amplia, esto debido a que su actividad en comparación con otros agentes individuales es incierto⁵².

Nab-paclitaxel mostró evidencia de actividad en un estudio clínico de fase II, en pacientes con melanoma metastásico mostrando TRO de 22% en pacientes vírgenes a tratamiento y 3 % en pacientes previamente tratados. Posteriormente un estudio fase III, aleatorizado comparó la efectividad de nab-paclitaxel vs dacarbazina, en el contexto de pacientes con melanoma metastásico o irresecable. Se incluyeron pacientes mutados como no mutados en BRAF. La SLP objetivo principal del estudio

se incrementó significativamente con nab-paclitaxel (mediana 4.8 meses vs 2.5 meses). La diferencia en la SG no fue estadísticamente significativa entre nab-paclitaxel frente a dacarbazina (mediana 12.6 meses vs 10.5 meses). Análisis posteriores indicaron que nab-paclitaxel tenía una actividad similar en los de no mutados y aquellos con BRAF mutado⁵³.

Nab-paclitaxel no se encuentra disponible en México

Sarcoma de tejidos blandos (STB).

Los sarcomas son un grupo heterogéneo de tumores raros que se originan esencialmente de tejido mesenquimal. La morfología microscópica suele recordar las variedades especializadas de tejido conectivo, de donde deriva su nombre. Se presentan en cualquier parte del cuerpo a menudo, como un tumor asintomático⁵⁴.

Epidemiología.

Este grupo de tumores comprenden menos del 1% de todos los tumores malignos de adultos y 12% de los tumores malignos pediátricos. Aproximadamente el 80% de los sarcomas se originan a partir de tejidos blandos, y el resto se originan a partir de hueso.

Tiene una incidencia aproximada de 12.390 casos/año y mortalidad de 4990 casos/año en Estados Unidos⁵⁵. En México, en el 2003 se registraron 1 804 nuevos casos (1.64/100.000 habitantes-año) y 493 muertes (0.8% del total de muertes por cáncer). Aunque existe una alta proporción de STB en la infancia debido a los rhabdomyosarcomas alveolares y embrionarios, son más comunes en individuos mayores de 50 años (hasta 40% en personas de 55 años o más)⁵⁶.

No se conoce predisposición racial o de género, suelen presentarse en cualquier sitio del cuerpo; no obstante, la mayoría se origina en las extremidades (59%), tronco (19%), retroperitoneo (12%), cabeza y cuello (9%), otras localizaciones (1%). Se han descrito más de 50 tipos histológicos de STB, los más frecuentes son el Leiomyosarcoma (78%), histiocitoma fibroso maligno (28%), Liposarcoma (15%), sarcoma sinovial (5%), tumor maligno de la vaina nerviosa periférica (6%)⁵⁷.

Causas y factores de riesgo.

Factores asociados con el desarrollo de STB son los antecedentes familiares de sarcomas, el síndrome de Li Fraumeni, antecedente de neurofibromatosis, poliposis adenomatosa familiar, retinoblastoma, linfedema crónico y antecedente de radioterapia (dosis dependiente, con una mediana de latencia de 10 años), sin embargo, en la mayoría de los casos, carece de agente causal o un factor de riesgo identificable⁵⁸.

Histopatología.

La morfología microscópica recuerda variedades especializadas del tejido conectivo como músculo liso, estriado, hueso, cartílago, membranas sinoviales, pleura, pericardio y endotelio vascular.

La OMS clasifica la mayoría de los sarcomas de tejidos blandos según el tejido de presunción de origen (cuadro 3). Los ejemplos incluyen el liposarcoma, sarcoma sinovial, leiomioma, rhabdomioma, fibrosarcoma, angiosarcoma. En algunos casos, la histogénesis es incierta y la designación refleja el aspecto morfológico de las células o el patrón de arquitectura (por ejemplo, el sarcoma alveolar de partes blandas, sarcoma epitelioides, sarcoma de células claras, el sarcoma de Ewing)⁵⁹.

Histológicamente, el diagnóstico de un sarcoma de tejido blando se hace sobre la base de patrón morfológico. La tinción de inmunohistoquímica (IHQ) a menudo ayuda en la identificación del tejido de origen. Algunos marcadores de IHQ son más característicos que otros y es el espectro de marcadores examinado el que determina el subtipo histológico:

- Desmina es particularmente valioso en la identificación y diferenciación miogénica del rhabdomioma y en menor grado, leiomioma
- La presencia de antígeno S100 sugieren las células derivadas de la vaina neural.
- Las citoqueratinas puede ayudar a distinguir entre el sarcoma sinovial o sarcoma epitelioides (que ambos contienen citoqueratina) y fibrosarcoma (que no lo hacen).
- El antígeno relacionado con el factor VIII identifica tumores de origen endotelial⁶⁰.

Grado histológico.

Varios sistemas de clasificación han sido desarrollados para aumentar el valor pronóstico de la evaluación histológica, algunos de los cuales utilizan un sistema de tres niveles (es decir, grado 1 [bien diferenciado, de bajo grado], 2 [moderadamente diferenciado] o 3 [pobrementemente diferenciado, de alto grado])⁶¹.

El Colegio Americano de Patólogos (CAP) utiliza la siguiente clasificación basada en tres parámetros: la diferenciación, la actividad mitótica y necrosis. La clasificación se debe utilizar solamente para sarcomas de tejidos blandos primarios no tratados. El grado histológico no diferencia entre los tumores de tejido blando benignos y malignos y no es un sustituto para el diagnóstico morfológico⁶².

Cuadro 3. Clasificación de la OMS para tumores de tejidos blandos	
TUMORES ADIPOCÍTICOS: Benignos: Lipoma Lipomatosis Lipomatosis del nervio Lipoblastoma/lipoblastomatosis Angiolipoma Miolipoma Lipoma condroide Angiolipoma extrarenal Mielolipoma extrarenal Lipoma con células fusiformes Lipoma pleomórfico Malignos: Leiomioma profundo Leiomioma genital Leiomiomasarcoma (excluyendo el de piel)	Hemangioendoteloma reciforme Angioendoteloma interlinfático papilar Hemangioendoteloma compuesto Sarcoma de Kaposi Malignos: Hemangioendoteloma epitelioide Angiosarcoma de tejido blando
TUMORES PERICÍTICOS (PERIVASCULARES) Tumores glómicos (y sus variantes) Tumores glómicos malignos Miopericitoma	TUMORES CONDRÓ-ÓSEOS Condroma de tejidos blandos Condrosarcoma mesenquimatoso Osteosarcoma extraesquelético
TUMORES DE MÚSCULO ESQUELÉTICO: Benignos: Rabdomioma En adultos: Petal Genital Malignos: Raddomiosarcoma embrionario (incluyendo de células fusiformes, botrioides, anaplásico) Raddomiosarcoma pleomórfico	TUMORES DE DIFERENCIACIÓN INCIERTA Benignos: Mixoma intramuscular (incluyendo su variante celular) Mixoma yuxta-articular Angiomixoma profundo ("agresivo") Tumor angiectático pleomórfico hialinizante Timoma hamartomatoso ectópico Intermedios (raras veces metastático) Histiocitoma fibroso angiomatoides Tumor fibromixoides osificante (incluyendo atípico y maligno) Tumor mixto Mioepitelioma Paracordoma Malignos: Sarcoma sinovial Sarcoma epitelioide Sarcoma alveolar de partes blandas Sarcoma de tejido blando de células claras Condrosarcoma mixoides extraesquelético (tipo "cordoide") PNET/ Tumor de Ewing extraesqueléticos pPNET Tumor extraesquelético de Ewing Tumor desmoplásico de células pequeñas redondas Tumor rabdoide extrarenal Mesenquimoma maligno Neoplasias con diferenciación celular epitelioide perivascular Tumor miomelanocítico de células claras Sarcoma de la capa íntima
TUMORES VASCULARES Benignos: Hemangiomas: de tejido blando profundo / subcutáneo capilares cavernosos arteriovenosos venosos intramusculares sinoviales Hemangioma epitelioide Angiomatosis Linfangioma Intermedios (localmente agresivos) Hemangioendoteloma kaposiforme Intermedios (rara vez metastático)	

Presentación clínica.

El motivo de consulta más común para un sarcoma de tejidos blandos es una masa indolora con crecimiento gradual. Estos tumores pueden llegar a ser bastante grandes, especialmente en el muslo y retroperitoneo. Algunos pacientes se quejan de dolor o los síntomas asociados con la compresión de la masa, incluyendo parestesias o edema en una extremidad. En raras ocasiones, un paciente puede presentar síntomas constitucionales, como fiebre y / o pérdida de peso⁶³.

Distribución.

Los STB se producen en todos los sitios anatómicos del cuerpo, pero la mayoría están en las extremidades

- muslo, nalga y la ingle – 46%
- extremidad superior – 13%
- Torso – 18%
- Retroperitoneo – 13%
- Cabeza y cuello – 9%

Algunos tipos histológicos de sarcoma de tejidos blandos tienen predilección por determinados sitios anatómicos. Como ejemplo el 40% a 50% de todos los sarcomas epitelioides surgen en el antebrazo y el dedo⁶⁴.

Patrón de crecimiento.

Los STB crecen a diferentes velocidades dependiendo de la agresividad del tumor. Los tumores tienden a crecer a lo largo de los planos tisulares y sólo rara vez atraviesan o violan los principales planos de las fascias o hueso. El tumor en crecimiento comprime el tejido normal circundante, dando lugar a la formación de una llamada pseudocápsula que se compone de tejido normal comprimido con márgenes mal definidos y proyecciones en forma de dedos de tumores que infiltran los tejidos adyacentes.

Patrón de diseminación.

El patrón más común de propagación es hematológica, predominantemente en el pulmón.

La presencia de metástasis a distancia en el momento del diagnóstico inicial es poco común, pero es más probable en tumoraciones grandes y profundas, sarcomas de alto grado y con histologías específicas. Ganglios linfáticos regionales. La diseminación hasta los ganglios regionales es poco frecuente, excepto para ciertas histologías. Las histologías con el mayor riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos son rhabdomioma, sarcoma sinovial, sarcoma epitelioides, sarcoma de células claras, y los sarcomas vasculares (incluyendo angiosarcoma). Las metástasis

ganglionares tienen mala implicación pronóstica, y esto ha sido motivo de controversia actualmente sobre todo para la estadificación adecuada al momento del diagnóstico⁶⁵.

Factores pronósticos.

Los factores pronósticos comunes en los sarcomas y descritos con más consistencia son grado, tamaño tumoral y sitio anatómico. La tendencia a metástasis guarda relación con el tamaño y grado histológico: los tumores de bajo grado suelen ser agresivos localmente y poseen menor capacidad metastásica, mientras que los de alto grado tienden a dar metástasis, en especial por vía hematógena. Por su parte, el menor de 5 cm tiene un porcentaje de control local cercano al 100%. Las diferencias son considerables si se estratifica los tumores como mayores o menores de 10 cm, ya que existe una clara variación en la probabilidad de obtener márgenes tridimensionales libres y en la supervivencia. Otro factor pronóstico adverso es el sitio: los tumores axiales tienen peor pronóstico (respecto a los acrales), así como los tumores profundos a la fascia superficial, los márgenes quirúrgicos comprometidos, el involucro ganglionar y ciertos aspectos moleculares. En relación con el paciente, la edad mayor de 50 años y la presencia de enfermedades concomitantes también se relacionan con peor pronóstico⁶⁶.

Patrón de recurrencia.

La enfermedad recurrente después del tratamiento del STB puede presentarse como una recurrencia local o enfermedad metastásica. La incidencia de recidiva local depende de la localización anatómica, extensión de la resección, el uso de la radioterapia adyuvante, y la histología. En general, aproximadamente el 25% de los pacientes desarrollan metástasis a distancia después del tratamiento con éxito de su tumor primario; la incidencia aumenta a 40% a 50% en tumores que son > 5 cm de tamaño, debajo de la fascia y de intermedio o de alto grado

En el 70 a 80 por ciento de los casos, la enfermedad metastásica es a los pulmones. Sitios raros de propagación de la enfermedad metastásica incluyen la piel, tejidos blandos, huesos, hígado y cerebro.

En una revisión del Hospital General de Massachusetts, la frecuencia de metástasis a distancia en tumores de alto grado en función del tamaño del tumor era:

- Tumores ≤ 2.5 cm - 6 %
- Los tumores de 2.6 a 4.9 cm - 23 %
- Tumores 5 a 10 cm - 38 %
- Tumores 10.1 a 15 cm - 49 %
- Tumores 15.1 a 20 cm - 58 %
- Tumores > 20 cm - 83 %

Diagnóstico y evaluación.

El examen histológico de una masa de tejido blando es esencial para el diagnóstico y la planificación del tratamiento. Las imágenes radiográficas se utilizan para ayudar a definir la etiología de una masa de tejido blando, la determinación de la extensión de un tumor primario para la planificación quirúrgica y el establecimiento de la presencia o ausencia de la enfermedad metastásica. La evaluación inicial de un paciente con STB comienza con una historia de cuando se observó por primera vez la masa, la rapidez con que ha ido creciendo y si hay síntomas que sugieran compromiso neurovascular distal. El examen físico debe centrarse en el tamaño y la profundidad de la masa, la fijación a las estructuras adyacentes, y el edema asociado o signos de pinzamiento del nervio⁶⁷.

Estudios radiográficos.

Radiografías simples.

Las radiografías simples del sitio primario pueden ser de utilidad para descartar masas de tejido blando que se derivan de los huesos y para detectar calcificaciones tumorales como las que aparecen dentro de los tejidos blandos (extraesqueléticas) osteosarcomas y sarcomas sinoviales.

En la práctica actual para el estudio diagnóstico de una masa de tejido blando se incluyen: imagen por resonancia magnética (**IRM**) para una lesión primaria en extremidad o lesión de tronco y la tomografía axial computarizada (**TAC**) para un tumor primario abdominal, visceral o retroperitoneal⁶⁸.

PET/CT.

Puede distinguir con una mayor sensibilidad tumores de tejidos blandos benignos de sarcomas de alto grado. Sin embargo, la capacidad de diferenciar tumores de tejidos blandos benignos de los sarcomas de bajo o de grado intermedio es limitado, PET/CT no se recomiendan de forma rutinaria para el estudio inicial de una masa de tejidos blandos. Una excepción puede estar en la sospecha de un tumor de la vaina nerviosa periférica en un paciente con neurofibromatosis; en este escenario, el PET/CT puede ser útil para distinguir un tumor maligno de vaina nerviosa periférica de un neurofibroma. Acorde a las guías NCCN, sugieren que la exploración con PET/CT puede ser útil en el pronóstico, clasificación y determinación de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con STB. Sin embargo, esta recomendación se basa únicamente en pacientes con STB de alto grado que fueron tratados inicialmente con QT. Los pacientes con un valor basal de captación estándar tumoral (SUV) ≥ 6 máximo que tenía un $< 40\%$ de disminución en la captación de fluorodeoxiglucosa (FDG) después de la quimioterapia neoadyuvante se encuentran en alto riesgo de recurrencia de la enfermedad sistémica⁶⁹.

Evaluación para la enfermedad metastásica.

- TAC de tórax (en lugar de la radiografía de tórax en pacientes con un alto riesgo de metástasis pulmonares; tumores > 5 cm, con invasión profunda o de grado intermedio o alto).
- TAC de abdomen y pelvis.
- IRM en caso de sospecha de metástasis cerebrales⁷⁰.

Importancia de la planificación de una biopsia.

Debido a que el diagnóstico de STB es a menudo insospechado, escisiones inapropiadas y no planificadas de estos tumores se presentan con frecuencia antes de que se haya hecho un diagnóstico patológico adecuado. La escisión parcial del tumor antes de la derivación a un centro terciario no parece poner en peligro la preservación del miembro, el control local, o en la mayoría de las series, la supervivencia. Sin embargo, una mayor incidencia de la enfermedad metastásica distante se ha informado en estos pacientes y una nueva resección puede implicar un

procedimiento más grande que un procedimiento de novo y afectar el resultado funcional.

Biopsia.

Una biopsia de pretratamiento es altamente preferida para el diagnóstico y útil para la clasificación de STB, y debe ser realizada por un cirujano experimentado o radiólogo. La biopsia debe establecer la neoplasia maligna y proporcionar un diagnóstico específico cuando sea posible y un grado histológico cuando sea apropiado o factible. En pacientes sin diagnóstico definitivo después de una biopsia inicial debido a un tamaño de muestreo limitado, se debe considerar la necesidad de repetir la biopsia con aguja central guiada por imagen para hacer un diagnóstico. Aunque la aspiración con aguja fina (BAAF) es una técnica conveniente, puede ser difícil hacer un diagnóstico primario con una BAAF por sí sola, debido al pequeño tamaño de la muestra y por lo tanto no está recomendado. La biopsia endoscópica o con aguja puede estar indicada para STB intratorácico, abdominal o pélvica profunda.

Principios de evaluación patológica.

Los patólogos con experiencia en STB deben revisar la evaluación patológica de las biopsias y las muestras resecadas. Los márgenes deben ser evaluados a fondo en estos especímenes. La evaluación morfológica basada en el examen microscópico de secciones histológicas sigue siendo el estándar oro del diagnóstico de sarcoma. El diagnóstico diferencial de una masa de tejido blando incluye lesiones malignas (como carcinoma primario o metastásico, melanoma o linfoma), desmoides y lesiones benignas (como lipomas, linfangiomas, leiomiomas y neuromas). Sin embargo, como la identificación del tipo histopatológico de un sarcoma es a menudo difícil, se han utilizado varias técnicas auxiliares como complemento al diagnóstico morfológico. Estas técnicas incluyen citogenética convencional, IHQ, microscopía electrónica y pruebas genéticas moleculares.

El informe de patología debe incluir detalles específicos sobre el diagnóstico primario (utilizando la nomenclatura normalizada de acuerdo con la clasificación de la OMS de tumores STB); El órgano y el sitio del sarcoma; profundidad, tamaño y grado histológico del tumor; presencia o ausencia de necrosis; estado de los márgenes de

la escisión y ganglios linfáticos; tamaño del tumor, ganglios y metástasis (TNM); características adicionales tales como la tasa mitótica, presencia o ausencia de invasión vascular, y el tipo y extensión de la infiltración inflamatoria⁷¹.

Diagnóstico Molecular de STB.

Las pruebas genéticas moleculares han surgido como una técnica auxiliar particularmente útil, ya que muchos subtipos de STB están asociados con aberraciones genéticas características incluyendo sustituciones, deleciones, amplificaciones y translocaciones de pares de bases individuales. Los STB se puede dividir en dos grupos genéticos principales: 1) sarcomas con características genéticas específicas; por ejemplo, translocaciones cromosómicas o mutaciones puntuales y generalmente cariotipos simples; y STB con alteraciones genéticas no específicas y cariotipos desequilibrados y complejos. Los STB con translocaciones cromosómicas recurrentes pueden clasificarse en subtipos dependiendo de la presencia de transcritos de genes de fusión.

El análisis citogenético convencional, la hibridación in situ por fluorescencia (FISH) y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) son las técnicas más utilizadas en el diagnóstico molecular de STB⁷⁶. Aunque las pruebas genéticas moleculares parecen prometedoras, implica técnicas altamente complejas y los métodos no son absolutamente sensibles o no proporcionan resultados específicos. Las pruebas moleculares deben ser realizadas por un patólogo con experiencia en el uso de técnicas de diagnóstico molecular para el diagnóstico de STB. Además, las limitaciones técnicas asociadas con las pruebas moleculares sugieren que la evaluación molecular debe considerarse sólo como una técnica auxiliar⁷².

Estadificación.

El sistema de estadificación de AJCC para STB ha utilizado históricamente un sistema de cuatro grados, pero dentro de los grupos de estadificación se incluyó un sistema de dos niveles acorde al grado de diferenciación celular (G1 / G2 [considerados como bajo grado] y G3 / G4 [considerados como alto grado])⁷³.

Cuadro 4. Sistema de estadificación para los STB por la AJCC-2010		
T: tumor primario: TX No se puede evaluar al tumor primario T0 No existen signos de tumor primario T1 Tumor de diámetro máximo menor o igual a 5 cm T1a Tumores superficiales T1b Tumores profundos T2 Tumor de diámetro máximo mayor de 5 cm T2a Tumores superficiales T2b Tumores profundos T3 Tumor que mide más de 4 cm, tiene extensión extraparenquimatosa, o ambas Nota: el tumor superficial sólo se localiza por encima de la fascia superficial, sin invadirla; el tumor profundo, sólo abajo de la fascia superficial o por encima de ésta, invadiéndola.		
Ganglios linfáticos regionales: Nx No se puede evaluar los ganglios linfáticos regionales N0 No se demuestran metástasis ganglionares regionales N1 Metástasis ganglionares regionales		
Metástasis a distancia: M0 No existen metástasis a distancia M1 Metástasis a distancia		
Grado: GX El grado no puede evaluarse G1 Tumor bien diferenciado G2 Tumor moderadamente diferenciado G3 Tumor con pobre diferenciación		
Estadios:		
IA T1a, NO, MO, G1 IIA T1b, NO, MO, G1 IIB T2a, NO, MO, G1 IIB T2b, NO, MO, G1 IIIA T1a, NO, MO, (G2-3)	IIA T1b, NO, MO, G2-3 IIB T2a, NO, MO, G2 IIB T2b, NO, MO, G2 III T2a-b, NO, MO, G3 III Cualquiera T, N1, M0, cualquier G	IV Cualquiera T, cualquier N, cualquier G, M1

Cuadro 4.

Principios de tratamiento.

Basándose en abordaje diagnóstico inicial, los pacientes deben ser asignados a una de las siguientes categorías (estadios clínicos):

- EC I
- EC II-III
- Enfermedad irreseccable

- EC IV
- Enfermedad recurrente

Pautas de tratamiento por EC.

EC I.

Debe realizarse cirugía (con intención de obtener márgenes negativos) es el tratamiento primario para los tumores T1a-2b, N0, M0 y se considera definitiva si los márgenes son mayores de 1 cm o el plano fascial está intacto. Si los márgenes quirúrgicos son de 1,0 cm o menos o existe afección al plano fascial puede ser necesaria una nueva resección. Los datos de estudios prospectivos apoyan el uso de RT como un complemento a la cirugía en pacientes apropiadamente seleccionados sobre la base de una mejoría en la sobrevida libre de enfermedad (SLE), aunque no en SG. Se recomienda la RT postoperatoria para pacientes con márgenes quirúrgicos finales de 1,0 cm o menos y con afección al plano fascial. La RT puede no ser necesaria en pacientes con tumores de 5 cm o menos, ya que estos tumores se asocian menos frecuentemente con recidiva local. Por lo tanto, la observación se incluye como una opción para los pacientes con tumores T1a-1b con márgenes quirúrgicos finales de 1,0 cm o menos y con un plano fascial intacto⁷⁴.

La RT también puede ser una opción de tratamiento apropiada para pacientes seleccionados con enfermedad recurrente o lesiones primarias profundamente infiltrantes con riesgo de recurrencia local, dependiendo de la localización del tumor y la edad del paciente⁷⁵.

EC II-III.

Las opciones de tratamiento deben ser decididas por un equipo multidisciplinario con amplia experiencia en el tratamiento de pacientes con STB, basado en la edad del paciente, el estado de rendimiento, las comorbilidades, la ubicación y el subtipo histológico del tumor. Se ha demostrado que la quimiorradiación (QT/RT) preoperatoria mejora las tasas de SG, SLE y control local en pacientes con STB de extremidades superiores y tronco. Los resultados del único estudio aleatorizado, prospectivo,

demonstraron que la QT preoperatoria no se asoció con un importante beneficio de supervivencia para los pacientes con tumores de alto grado⁷⁶. Un estudio aleatorizado en curso está examinando la QT preoperatoria en pacientes con sarcoma localizado de alto grado de la extremidad o la pared del tronco. Los resultados preliminares sugieren que los regímenes de combinación antraciclina / ifosfamida se asociaron con un beneficio medio de sobrevida libre de recurrencia (SLR) y SG del 20% con respecto a otros regímenes controlados por histología⁷⁷.

Los resultados de un estudio reciente de fase III (EORTC 62961) demostraron que la hipertermia regional (HTR) aumenta el beneficio de la QT preoperatoria en pacientes con STB de alto riesgo localizado. En este estudio, los pacientes fueron asignados al azar a recibir QT preoperatoria con etopósido, ifosfamida y doxorubicina (EIA) solos, o combinados con HTR (EIA más HTR). Se reportó una SLE a 2 años del 70% y SLP del 92%, para los pacientes tratados con EIA más HTR⁸³.

La evidencia disponible, aunque de bajo poder, sugiere que la QT postoperatoria basada en antraciclina (ahora más comúnmente administrada como doxorubicina e ifosfamida o epirubicina e ifosfamida) mejoraría el SLE en pacientes seleccionados, con buen estado funcional que están en alto riesgo de recurrencia⁷⁸.

Para el tratamiento preoperatorio y postoperatorio se deben considerar los tumores resecables de alto grado y mayores de 8-10 cm, con alto riesgo de recidivas locales y metástasis. Sin embargo, existen datos que confirman que la cirugía sola es una opción de tratamiento adecuada en pacientes seleccionados con lesiones de estas características⁷⁹.

La cirugía seguida de RT se recomienda para pacientes con tumores en estadio IIA (T1a-b, N0, M0, G2-3) resecables con resultados funcionales aceptables. Dado que se ha demostrado que la RT preoperatoria disminuye el riesgo de recurrencia se ha incluido como una de las opciones de tratamiento. La cirugía sola puede ser una opción para pacientes con tumores pequeños que pueden ser resecados con márgenes quirúrgicos más amplios.

La cirugía seguida de RT con o sin QT postoperatoria es el tratamiento primario para los pacientes con estadio IIB (T2a-b, N0, M0, G2) o III (T2a-2b, N0, M0) o cualquier T, N1, M0, (cualquier G). La QT/RT también se incluyen como opciones para este grupo de pacientes⁸⁰.

La linfadenectomía radical puede proporcionar un beneficio de supervivencia a largo plazo para pacientes con afectación ganglionar aislada. En un estudio que examinó la historia natural de metástasis ganglionares en pacientes con STB, la mediana de supervivencia fue de 4.3 meses para los pacientes no tratados con linfadenectomía radical en comparación con los 16.3 meses en pacientes a los cuales se les realizó linfadenectomía radical. La tasa de SG a 5 años fue del 46% en pacientes con linfadenectomía radical. Las guías recomiendan la disección regional de ganglios linfáticos en el momento de la cirugía primaria para pacientes con tumores en estadio III con afectación ganglionar⁸¹.

Los pacientes con tumores en estadio II o III que son resecables con resultados funcionales adversos deben ser manejados como se describe a continuación para enfermedad irresecables.

Enfermedad irresecable.

Los pacientes con tumores no resecables pueden ser tratados principalmente con RT, QT/RT o QT. Algunos tumores que se vuelven resecables con resultados funcionales aceptables después del tratamiento primario pueden ser tratados con cirugía seguida de RT (si no se ha irradiado previamente) con o sin QT postoperatoria. Puesto que sólo hay datos limitados y contradictorios con respecto a los beneficios potenciales de la QT postoperatoria, no está actualmente ampliamente recomendada. Para los pacientes cuyos tumores permanecen resecables con resultados funcionales adversos o no resecables después del tratamiento primario, se hace una distinción posterior entre pacientes asintomáticos y sintomáticos. La observación es una opción para los pacientes asintomáticos. Para los pacientes sintomáticos, las opciones de tratamiento incluyen QT, cirugía paliativa, amputación o mejores cuidados de soporte (MCS)⁸².

La RT definitiva a dosis de 70-80 gray (Gy), puede ser considerada para pacientes seleccionados con tumores no resecables después del tratamiento primario⁸³.

Se ha evaluado la terapia de las extremidades de forma regional, la PAE y la IAE como un tratamiento en STB de extremidades de grado intermedio-alto o irresecable. La IAE requiere el uso del factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-a) junto con la QT, y no está aprobada en los Estados Unidos. IAE es una alternativa menos invasiva a la PAE para

pacientes con STB no resecable de las extremidades y puede ser utilizado sin TNF-a. Los datos preliminares de ensayos clínicos sugieren que PAE con melfalán o doxorubicina en combinación con TNF-a o IAE con doxorubicina o melfalán y dactinomicina puede ser eficaz en el tratamiento de pacientes con STB no resecable de extremidad y está disponible en el CMN 20 de noviembre, se considera como una posibilidad de tratamiento posterior a ser presentado cada caso en el comité de sarcomas del hospital ⁸⁴.

EC IV.

Los pacientes que presentan una enfermedad metastásica tienen un pronóstico pobre. Los casos con metástasis limitadas confinadas a un único órgano y volumen tumoral limitado que son susceptibles de tratamiento local deben recibir tratamiento primario del tumor como se describe para los tumores en estadio II o III. Otra opción es considerar la metastasectomía con o sin quimioterapia con o sin RT, sin embargo, esta última medida es controvertida dado que no existe información contundente sobre el beneficio de dicho procedimiento o intervención.

Las opciones de tratamiento deben basarse en muchos factores, incluyendo el estado funcional del paciente, las preferencias del paciente, los problemas clínicos específicos de las metástasis y la disponibilidad del tratamiento⁸⁵. Además, el ensayo clínico es la opción de tratamiento preferida para los pacientes con enfermedad metastásica.

Enfermedad metastásica sistémica.

Para los pacientes que presentan enfermedad diseminada, se hace una distinción subsiguiente entre pacientes asintomáticos y sintomáticos. La observación con una estrategia de manejo razonable para los pacientes asintomáticos, especialmente si los pacientes tienen una carga mínima de metástasis (por ejemplo, nódulos pulmonares sin afección clínica). Los pacientes sintomáticos pueden ser tratados con cirugía o QT (esquemas que incluyen doxorubicina o ifosfamida como ejemplos). La RT paliativa implica un tratamiento adecuado con dosis suficiente para detener el crecimiento del tumor o provocar una regresión tumoral. El resultado de este enfoque depende de la rapidez del crecimiento y del estado de enfermedad sistémica⁸⁶.

Vigilancia.

La vigilancia se considera importante para detectar recidivas que aún podrían ser potencialmente curables. Sin embargo, existen datos muy limitados en la literatura sobre estrategias de vigilancia efectivas. Dado que el riesgo del paciente nunca vuelve a cero, se indica un seguimiento a largo plazo, incluyendo la realización periódica de IRM o TAC o ultrasonografía (capaz de detectar nódulos menores a 0.5 cm).

Las directrices establecen un calendario de seguimiento prudente según la etapa de la enfermedad que evita excesivas pruebas. Los tumores de gran tamaño y alto grado, tienen un mayor riesgo de diseminación; por lo tanto, las recomendaciones de vigilancia para los pacientes con estos tumores son algo más intensas, particularmente durante los primeros 3 años después de la resección. Después de 10 años, la probabilidad de desarrollar una recurrencia es pequeña y el seguimiento debe ser individualizado.

Los tumores en EC I se siguen rutinariamente con examen físico cada 3 a 6 meses durante 2 a 3 años y luego anualmente. La imagen del tórax se recomienda cada 6 a 12 meses mediante TAC. Se recomienda la realización de imágenes posoperatorias basales y periódicas del sitio del tumor primario sobre la base del riesgo estimado de recurrencia locorregional.

Para EC II/III y la enfermedad en estadio IV, el PET / CT puede ser útil para determinar la respuesta a la QT neoadyuvante en pacientes con al menos lesiones 3 cm firmes y profundas. La postoperatoria usando IRM o TAC se debe utilizar para evaluar el sitio del tumor primario y descartar la enfermedad metastásica. La imagen basal y periódica del sitio primario debe ser considerada basada en el riesgo de recurrencia locorregional; el ultrasonido puede ser considerado para pequeñas lesiones superficiales. Examen físico e imágenes del tórax y otros sitios conocidos de enfermedad metastásica deben realizarse cada 3 a 6 meses durante 2 a 3 años, luego cada 6 meses para los próximos 2 años y luego anualmente⁸⁷.

Enfermedad recurrente.

El manejo de la enfermedad recurrente abarca un grupo heterogéneo de pacientes y escenarios clínicos. En estudios retrospectivos, han evaluado este contexto en los cuales se ha evidenciado que el intervalo sin enfermedad y el número de metástasis

se identificaron como factores predictivos importantes para la supervivencia a largo plazo⁸⁸.

En pacientes con recidiva local, algunas series de casos sugieren que la cirugía conservadora combinada y la re-irradiación proporcionan un control local superior en comparación con los pacientes con recidiva local y la reexcisión local sola.

Tradicionalmente, la re-irradiación se ha realizado con braquiterapia postoperatoria, pero ahora la braquiterapia se puede utilizar en combinación con la radioterapia de intensidad modulada (RTIM) para reducir los riesgos de morbilidad⁸⁹.

En los pacientes con recurrencia metastásica, las pautas distinguen entre metástasis limitadas confinadas a un solo órgano, metástasis diseminadas y enfermedad regional aislada con afectación ganglionar. Las opciones de tratamiento para pacientes con metástasis limitadas confinadas a un único órgano o metástasis diseminadas son similares a las descritas para la enfermedad en estadio IV. En pacientes con enfermedad regional aislada o afectación ganglionar, las opciones incluyen: 1) disección regional de ganglios con o sin RT o QT; 2) metastasectomía con o sin QT preoperatoria o postoperatoria y / o RT⁹⁰.

MATERIAL Y MÉTODOS

Es un ensayo clínico, abierto, no aleatorizado de un solo brazo, no controlado, prospectivo, prolectivo, fase 1 de escalación de dosis en un modelo de 3 + 3. Realizado en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre del ISSSTE”, en el período de febrero de 2017 a junio de 2018.

Donde se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado por reporte de patología de melanoma (previamente tratados con ipilimumab o intolerancia al mismo) y STB (tratados previamente con doxorubicina o con intolerancia a la antraciclina), EC IV, EC III irresecable no candidatos a manejo local con cirugía o radioterapia, recurrencia metastásica o local no candidatos a manejo local con cirugía o radioterapia.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

1. Pacientes con diagnóstico confirmado por reporte de patología de melanoma o sarcomas de tejido blandos
2. EC IV, EC III irresecable no candidatos a manejo local con cirugía o radioterapia, recurrencia metastásica o local no candidatos a manejo local con cirugía o radioterapia
3. ECOG 0-2
- 4.- Pacientes con diagnóstico de melanoma no candidatos a ipilimumab
5. Expectativa de vida mayor o igual a tres meses
6. Mujeres en edad fértil, con algún método de planificación familiar
7. ALT, AST y bilirrubinas totales dentro de parámetros normales, biometría hemática con plaquetas > 100,000 mm³, hemoglobina > 10 mg/dL, creatinina sérica en rango normal o depuración de creatinina > 50 ml/min, glucosa > 120 mg/dL.
8. Pruebas de función tiroidea en rango normal
9. FEVI > 55%
10. Tolerancia a la vía oral
11. Firma de consentimiento informado

Se excluyeron pacientes con metástasis cerebrales no controladas, segundas neoplasias excepto carcinoma in situ, antecedente de tratamiento previo con temozolomida, dacarbazina o anti-angiogénico, antecedente de cardiopatía isquémica o arritmias, hipertensión arterial no controlada, procesos infecciosos no controlados,

cirugía mayor 4 semanas previas a ingresar a protocolo, diagnóstico histopatológico liposarcoma, estar incluido en algún otro protocolo de investigación y embarazo.

Se eliminaron aquellos pacientes que firmaron hoja de consentimiento informado y que solo consumieron uno de los dos fármacos (temozolomida o pazopanib) en el ciclo 1 de tratamiento, deseo del paciente de abandonar el estudio sin haber tomado el tratamiento o posterior un ciclo, al presentar toxicidad hepática grado 2-4, toxicidad no hepática grado 3-4 y progresión de la enfermedad.

El cálculo y tamaño de la muestra se realizó considerando un diseño de 3 + 3, descrito por Storer en 1989 ⁽⁹⁸⁾, en donde se calcula un máximo de 18 pacientes, en caso de reclutar 6 pacientes por cada una de las tres dosis a estudiar.

A los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión se les solicitó previo a la inclusión del estudio: biometría hemática, ALT, AST, FA, DHL, bilirrubinas totales, electrolitos séricos, creatinina sérica, glucosa sérica, pruebas de función tiroidea y FEVI.

Durante el ciclo uno y dos (ciclos de 28 días) se tomará en el día + 6, biometría hemática, AST, ALT, FA, DHL, bilirrubinas totales, como urgente. A partir del tercer ciclo, ciclos subsecuentes y al finalizar el tratamiento se deberá de realizar de forma basal los siguientes estudios: biometría hemática, ALT, AST, FA, DHL, bilirrubinas totales, electrolitos séricos, creatinina sérica y glucosa sérica. Las pruebas de función tiroidea y FEVI se deben de realizar cada 12 semanas y al final de tratamiento. Además de estudios de imagen para evaluación de la enfermedad (los estudios permitidos para evaluar la enfermedad fueron TAC o PET-CT), estos no mayores a 2 semanas previo a ingresar al protocolo y posteriormente cada 8 a 12 semanas y siendo los mismos con los que se evaluó el estado de la enfermedad de forma basal. Como se mencionó anteriormente se utilizó el modelo clásico de escalación de dosis 3+3 (Storer BE; 1989)⁹⁸ de acuerdo al siguiente modelo y niveles:

Fase 1

Nivel 1a: Se incluyen 3 pacientes los cuales recibirán temozolomida 200 mg/m² día 1 a 5 seguido de pazopanib dosis fija de 400 mg de forma continua día 7 a 28 en ciclos de 28 días. Si ningún paciente presenta toxicidad grado 3-4 se da por terminado el nivel y se pasa al siguiente. Si uno de los pacientes presenta un evento de toxicidad

grado 3-4 se deberá reclutar tres pacientes más a completar 6 en este nivel. Si ninguno de los restantes pacientes presenta un evento de toxicidad grado 3-4 se considera una combinación segura y se pasa al siguiente nivel. Si un segundo paciente de los 6 ingresados presenta un evento de toxicidad se considera una combinación no aceptable y se da por terminado el estudio.

Nivel 2a. Se incluyen 3 pacientes los cuales recibirán temozolomida 200 mg/m² día 1 a 5 seguido de pazopanib dosis fija de 600 mg de forma continua día 7 a 28 en ciclos de 28 días. Si ningún paciente presenta toxicidad grado 3-4 se da por terminado el nivel y se pasa al siguiente. Si uno paciente presenta un evento de toxicidad grado 3-4 se deberá reclutar tres pacientes más a completar 6 en este nivel. Si ninguno de los restantes pacientes presenta un evento de toxicidad grado 3-4 se considera una combinación segura y se pasa al siguiente nivel. Si un segundo paciente de los 6 ingresados presenta un evento de toxicidad se considera a la dosis del nivel dos como una dosis no tolerada y el nivel inmediato inferior (nivel 1) se determina como la máxima dosis tolerada.

Nivel 3a. Se incluyen 3 pacientes los cuales recibirán temozolomida 200 mg/m² día 1 a 5 seguido de pazopanib dosis fija de 800 mg de forma continua día 7 a 28 en ciclos de 28 días. Si ningún paciente presenta toxicidad grado 3-4 se da por terminado el nivel y se considera la dosis óptima. Si uno paciente presenta un evento de toxicidad grado 3-4 se deberá reclutar tres pacientes más a completar 6 en este nivel. Si ninguno de los restantes pacientes presenta un evento de toxicidad grado 3-4 se considera una combinación segura. Si un segundo paciente de los 6 ingresados presenta un evento de toxicidad se considera a la dosis del nivel tres como una dosis no tolerada y el nivel inmediato inferior (nivel 2) se determina como la máxima dosis tolerada.

La figura 1 describe el modelo 3+3 de escalación de dosis.

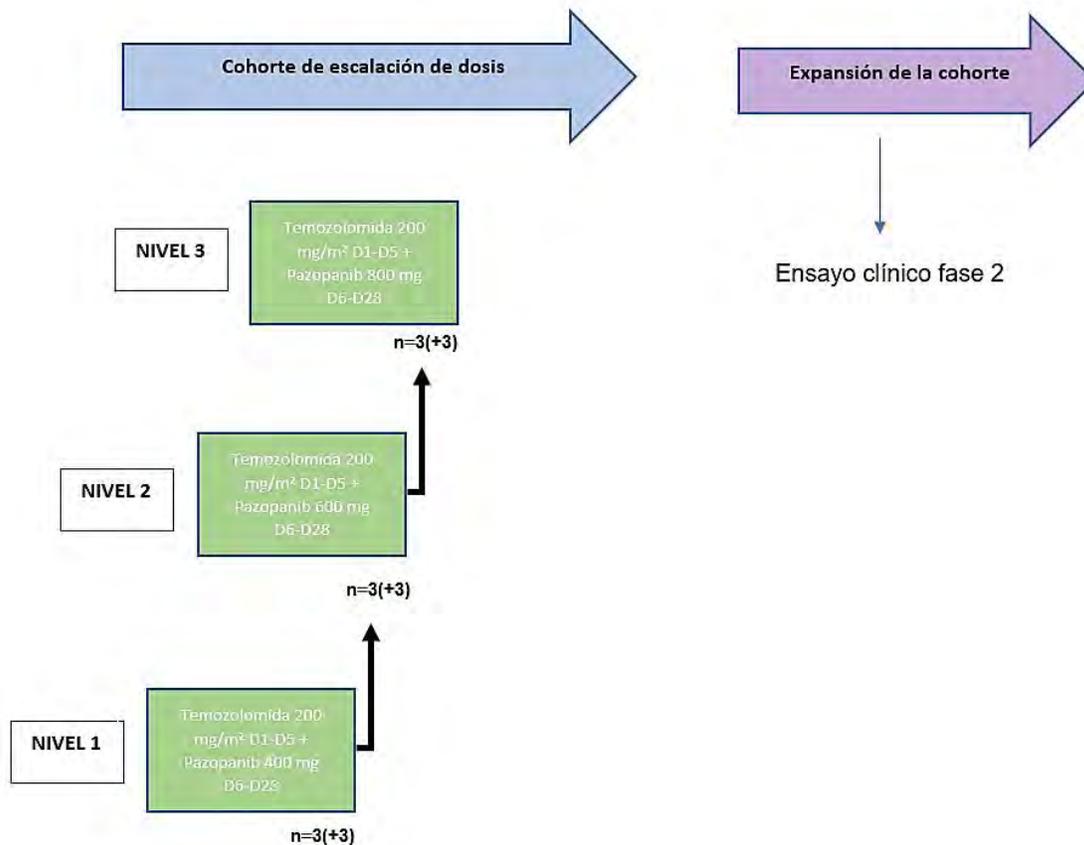


Fig 1. Escalación de dosis y toxicidad limitante de la dosis.

En todos los casos se utilizará una dosis de temozolomida de 200 mg/m² la cual se considera la dosis terapéutica óptima en pacientes con cáncer. La dosis inicial de pazopanib será de 400 mg día la cual se considera la dosis terapéutica mínima en pacientes con cáncer.

La evaluación de la seguridad se dará durante todo el tratamiento; sin embargo, la evaluación de los pacientes para considerar la seguridad de cada nivel será de al menos dos ciclos antes de poder ingresar a un paciente al nivel inmediato superior.

La información fue agrupada en un formato de recolección de datos impreso mismo que fue llenado a mano al término de cada ciclo de tratamiento incluyendo datos del interrogatorio, exploración física, signos vitales y resultados de laboratorio.

Se utilizó únicamente estadística descriptiva, mediana, rango, proporciones y porcentajes ya que considerando el tamaño de la muestra la distribución de datos no

será normal. Considerando esto se analizó la información basado en el programa de Excel 2016 y STVA versión 13.0.

RESULTADOS:

Se analizó el nivel 1a, el cual constó de 6 pacientes (3 de forma inicial y posteriormente se incluyeron 3 más al presentar un evento G3). Al corte de datos el 25 de junio de 2018; 6 pacientes fueron evaluables para seguridad y tolerancia de los cuales, 4 pacientes tenían el diagnóstico de melanoma y 2 con diagnóstico de STB.

La tabla 1.0 describe las características basales de la población.

Variable	Temozolomida + Pazopanib Nivel 1a
Hombre	4
Mujer	3
Mediana de edad (rango)	41.5 (22 -55 años)
ECOG	
1	5
2	1
Tipo de cáncer	
Melanoma	4
STB	2
Mediana de LDH** (rango)	242 (150-780)
Tratamiento previo recibido	
QT	5
Cirugía	2
RT	2

Tabla 2. Características basales de la población.

** Factor pronóstico en melanoma.

La mediana de edad fue 41 años, con media de 41, edad mínima de 22 y máxima de 55 años. La mediana de seguimiento fue de 2 meses, con un mínimo de 1.5 y máximo de 4 meses. La evaluación del estado funcional (ECOG) fue de 1 en la mayoría de los pacientes, con un mínimo de 1 y máximo de 2.

Es conocido que en melanoma las concentraciones séricas de LDH funge como un factor de mal pronóstico en la evolución de la enfermedad. La mediana de LDH fue de 242 UI/L (apenas por arriba del LSN), con un mínimo de 155 UI/L y valor máximo de 780 UI/L.

La mediana de líneas de tratamiento recibidas previo al ingreso al protocolo fue de 1, con un mínimo de 1 y máximo de tres.

El número máximo de ciclos de tratamiento recibido fue de 3, con un mínimo de 2 y una mediana de 3.

La tolerancia del tratamiento fue evaluada a través de variables clínicas y de laboratorio utilizando la escala CTCAE v5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events). La combinación de temozolomida más pazopanib fue tolerable, sin embargo, todos los pacientes evaluados presentaron al menos algún tipo de toxicidad. Los EART (efectos adversos relacionados al tratamiento) G1 y G2 se presentaron el 83% de los pacientes. G3 y G4 únicamente en el 17.4%. Enseguida se enlistan los principales EART reportados durante el estudio.

Tabla 3. Principales efectos adversos relacionados al tratamiento. *CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)*.

Temozolomida mas Pazopanib Nivel 1a		
Efecto adverso CTCAE v5.0	Todos los grados	Grado ≥3
Leucopenia	66.6%	0%
Neutropenia	50%	16.6%
Neutropenia febril	0%	0%
Trombocitopenia	66%	16.6%
Anemia	83%	16.6%
Hiperbilirrubinemia	16.6%	0%
Elevación ALT	66.6%	0%
Elevación AST	33.3%	0%
Elevación FA	83 %	0%

Fatiga	100%	0%
Náuseas	83%	0%
Vómito	50%	0%
Constipación	50%	0%
Hipertensión arterial	33%	0%
Disnea	50%	0%
Dolor	83%	0%
Hemorragia	50%	0%

Tabla 3 Continuación. Principales efectos adversos asociados al tratamiento. *CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)*.

Los principales efectos adversos hematológicos fueron anemia, la cual estuvo presente en el 83% de los pacientes, sin embargo, únicamente 1 paciente presentó anemia G3 con apoyo transfusional. La trombocitopenia se presentó en 4 de los 6 pacientes (66.6%), requiriendo 1 de ellos apoyo transfusional de concentrados plaquetarios.

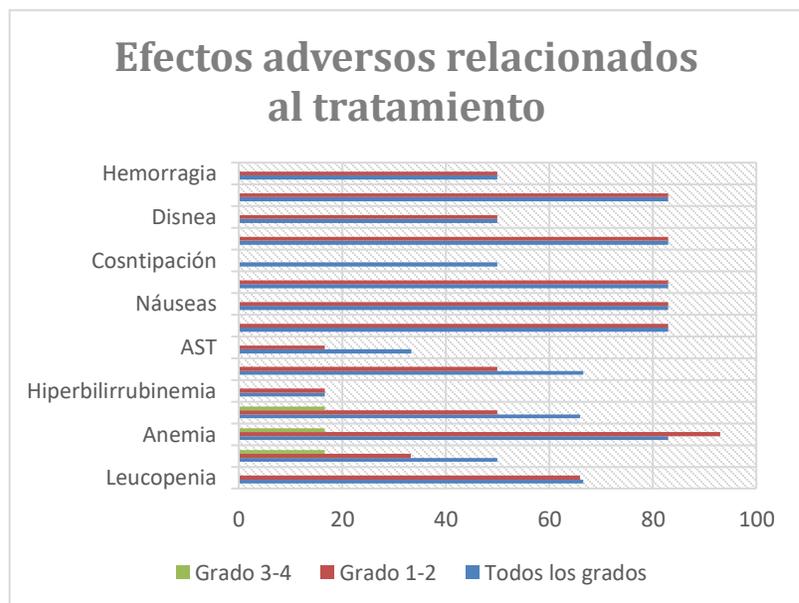


Figura 2: Distribución gráfica de efectos adversos y grados de toxicidad.

La elevación de la FA fue la principal toxicidad observada en las pruebas de funcionamiento hepático, sin embargo, el 66% (4 pacientes) fueron catalogados como G1 y no ameritaron de alguna intervención clínica o farmacológica. La fatiga fue un síntoma que se observó en todos los pacientes, pero acorde a la clasificación de CTCAE v5.0 en ninguno de los casos amerito reducción de dosis o retraso del tratamiento.

Pese a que, si fueron registrados eventos hematológicos G4, todos los pacientes evolucionaron de forma favorable y no se registró ninguna muerte asociada al tratamiento.

Discusión

Evaluamos la tolerancia y seguridad de la combinación de temozolomida seguido de pazopanib en 6 pacientes con melanoma y STB metastásico o irresecable en un diseño de escalación de dosis 3+3.

Se analizó el Nivel 1a el cual constó de 6 pacientes; en la primera intervención al reclutarse los primeros 3, uno de ellos presentó neutropenia G3 motivo por el cual se incluyeron 3 pacientes más a la dosis de 200 mg/m² de temozolomida D1-D5 seguido de pazopanib 400 mg D6-D28.

El análisis de seguridad se llevo acabo desde la primera toma de los fármacos hasta finalizado el protocolo de investigación.

De forma general, hubo una adecuada tolerancia en esta primera fase del estudio. Y, aunque todos los pacientes presentaron algún grado de toxicidad, únicamente uno de ellos presentó un evento G4 y no se registró ninguna muerte relacionada al tratamiento.

Uno de los principales efectos adversos relacionados al tratamiento fue la toxicidad hematológica la cual pudiera ser limitante en la dosis de los fármacos. El 83% de los pacientes presentaron algún grado de toxicidad hematológica, ya sea por leucopenia, neutropenia, trombocitopenia o anemia, sin embargo, cerca del 70% fueron eventos G1 el cual no amerita ajuste en la dosis o retraso del tratamiento únicamente 1 paciente presento neutropenia G3 y trombocitopenia G4, en el cual se inició FECCG y

requirió de transfusión de concentrados plaquetarios con lo cual alcanzó recuperación hematológica sin presentar alguna otra complicación.

Temozolomida alcanza una biodisponibilidad del 100% tras la administración vía oral, con un pico máximo de 1 hora posterior a la ingesta y una vida media de eliminación cercana a las 2 horas. Es probable que el incremento en la toxicidad hematológica este dada por una disminución en la eliminación de este fármaco condicionado por la administración secuencial de pazopanib. Esto pudiera explicar el retraso en la recuperación hematológica la cual es reportada en estudios de farmacocinética a los 28 días posterior a la administración.

Uno de los principales efectos adversos que pudieran desarrollarse con el uso de pazopanib es la toxicidad hepática. Existen protocolos de seguridad ya establecidos para la monitorización del funcionamiento hepático (AST/ALT/BT/FA en sangre a la semana 3,5,7,9) una vez iniciado el tratamiento. Pese a la monitorización estrecha no pudimos identificar toxicidad hepática G 3/4 que ameritará suspensión o retraso del tratamiento.

Uno de efectos adversos más comunes fue la fatiga; esta se reportó en el 100% de los pacientes (83% G1). Esto coincide con lo reportado por los estudios seguridad tanto de pazopanib como de temozolomida. La fatiga es uno de los principales síntomas que ocurren durante la quimioterapia o algún tratamiento contra el cáncer; en muchos de los casos pudiera considerarse como un efecto adverso, sin embargo, muchas de las veces está condicionada por la propia enfermedad. Es importante subrayar que en ninguno de los pacientes incluidos en el protocolo condicionó un evento G 3/4 y por consiguiente deterioró en la calidad de vida.

Consideramos que el tratamiento experimental tuvo una adecuada tolerancia durante esta primera fase. La evaluación de seguridad fue satisfactoria en cuanto el número y grado de efectos adversos que pudiera condicionar el tratamiento. Por tanto, consideramos continuar con la escalación en la dosis y la conformación de los niveles subsecuentes; el nivel 2a y 3a.

Conclusiones:

Actualmente existen nuevas opciones de tratamiento para el melanoma y STB en el contexto metastásico, sin embargo, siguen siendo muy limitadas. Buscando nuevas vertientes hemos evaluado la tolerancia y seguridad de la combinación de dos fármacos activos en el tratamiento del melanoma y el STB.

Podemos concluir de forma inicial que la terapia de combinación con temozolomida y pazopanib es segura en el nivel 1a. Dada la adecuada tolerancia hasta el momento, se incluirán y escalarán nuevos pacientes hasta completar el nivel 2a y 3a, niveles en los que se podrá evaluar efectividad del tratamiento en base a tasas de respuesta, sobrevida libre de progresión y sobrevida global.

Referencias

- 1.-David EE. Pathology of melanoma. *Surg Oncol Clin NAM*.24(2015)229-237.
- 2.-Samuel S, Torsten N. Molecular biology of soft tissue sarcoma. DeVita, Hellman and Ronsenberg´s cancer. *Princciples and practice Oncoogy* 10 th Ed.
- 3.- Korn EL, Liu PY, Lee SJ, et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *J Clin Oncol* 2008;26:527–34.
- 4.- Lee C, Collichio F, Ollila D, et al. Historical review of melanoma treatment and outcomes. *Clin Dermatol* 2013;31:141–7.
- 5.- http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_populations.aspx
- 6.- Martínez-Said H, Cuellar-Hubbe M, Barrón Velásquez E, Padilla RA, Herrera-Gómez Graniel CM, De la Garza SJ, Mohar-Betancourt A: Epidemiology of cutaneous melanoma in Mexico (1980-2002), *Eur J Surg Oncol*, 2004;30(2):163.
- 7.- LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A, eds. 2006. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Skin Tumours. Lyon, Fr.: IARC Press.
- 8.- Jewell R, Conway C, Mitra A, et al. Patterns of expression of DNA repair genes and relapse from melanoma. *Clin Cancer Res* 2010;16:5211–21.
- 9.- Green AC, Wallingford SC, McBride P. Childhood exposure to ultraviolet radiation and harmful skin effects: epidemiological evidence. *Prog Biophys Mol Biol* 2011;107:349-355.
- 10.- Clark WH, Elder DE, Van Horn M. 1986. The biologic forms of malignant melanoma. *Hum. Pathol.*17:443–50.
- 11.- Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer* 2005; 41: 28-44.
- 12.- Viros A, Fridlyand J, Bauer J, Lasithiotakis K, Garbe C, et al. 2008. Improving melanoma classification by integrating genetic and morphologic features. *PLoS Med.* 5:e120.
- 13.- Panizzon RG, Guggisberg D: Clinical aspects and pathology of melanoma. *Ther Umsch.*,1999; 56(6): 302-8.
- 14.- Lyth J, Hansson J, Ingvar C, et al. Prognostic subclassifications of T1 cutaneous melanomas based on ulceration, tumour thickness and Clark's level of invasion: results

of a population-based study from the Swedish Melanoma Register. *Br J Dermatol* 2013;168:779-786.

15.- Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009;27:6199–206.

16.- Elder DE. Pathological staging of melanoma. *Methods Mol Biol* 2014;1102:325–51.

17.- Buzaid AC, Sandler AB, Mani S, et al. Role of computed tomography in the staging of primary melanoma. *J Clin Oncol* 1993;11:638-643.

18.- Bastiaannet E, Hoekstra OS, de Jong JR, et al. Prognostic value of the standardized uptake value for (18)F-fluorodeoxyglucose in patients with stage IIIB melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:1592.

19.- Kim C, Economou S, Amatruda TT, et al. Prognostic significance of microscopic tumor burden in sentinel lymph node in patients with cutaneous melanoma. *Anticancer Res* 2015;35:301-309.

20.- Roka F, Mastan P, Binder M, et al. Prediction of non-sentinel node status and outcome in sentinel node-positive melanoma patients. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:82-88.

21.- Wevers KP, Bastiaannet E, Poos HP, et al. Therapeutic lymph node dissection in melanoma: different prognosis for different macrometastasis sites? *Ann Surg Oncol* 2012;19:3913-3918.

22.- Kaufman HL, Kirkwood JM, Hodi FS, Agarwala S, Amatruda T, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on tumour immunotherapy for the treatment of cutaneous melanoma Atkins MB *Nat Rev Clin Oncol*. 2013;10(10):588.

23.- Eggermont AM, Chiarion-Sileni V. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(5):522.

24.- Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. Eggermont AM, Suci S, Santinami M, EORTC Melanoma Group. *Lancet*. 2008;372(9633):117.

25.- Lian B1, Si L, Cui C, Chi Z, Sheng X, Mao L, et al. Phase II randomized trial comparing high-dose IFN- α 2b with temozolomide plus cisplatin as systemic adjuvant

therapy for resected mucosal melanoma. *Clin Cancer Res.* 2013 Aug 15;19(16):4488-98.

26.- Agrawal S, Kane JM, 3rd, Guadagnolo BA, et al. The benefits of adjuvant radiation therapy after therapeutic lymphadenectomy for clinically advanced, high-risk, lymph node-metastatic melanoma. *Cancer* 2009;115:5836-5844.

27.- Overgaard J, von der Maase H, Overgaard M. A randomized study comparing two high-dose per fraction radiation schedules in recurrent or metastatic malignant melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:1837-1839.

28.- Olivier KR, Schild SE, Morris CG, et al. A higher radiotherapy dose is associated with more durable palliation and longer survival in patients with metastatic melanoma. *Cancer* 2007;110:1791-1795.

29.- Benckhuijsen C, Kroon BB, Van Geel AN et al. Regional perfusion treatment with melphalan in a limb: an evolution of drug kinetics. *Eur J Surg Oncol*, 1998, 14; 157-63.

30.- Lebrun J, Smets W.: Regional perfusion of chemotherapy agents by extracorporeal circulation in Cancerology. Evaluation of the results. *Acta Chir Belg*, 1965; 64: 916-6.

31.- Zhu W, Zhou L, Qian JQ et al: Temozolomide for treatment of brain metastases: A review of 21 clinical trials. *World J Clin Oncol.*, 2004; 5(1): 19-27

31.- Bandarchi B, Jabbari CA, Vedadi A, Navab R: Molecular biology of normal melanocytes and melanoma cells. *J Clin Pathol.*, 2013; 66(8): 644-8.

32.- Tazi K, Hathaway A, Chiuzan C: Survival of melanoma patients with brain metastases treated with ipilimumab and stereotactic radiosurgery. *Cancer Med.*, 2014, Aug 28.

33.- Agarwala SS, Eggermont AM, O' Days S, Zager JS; Metastatic melanoma to the liver: A comparative and comprehensive review of surgical, systemic, and regional therapeutic options. *Cancer*. 2013, Dec. 2.

34.- Ji AL, Bichakjian CK, Swetter SM. Molecular Profiling in Cutaneous Melanoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2016;14:475-480.

35.- McArthur GA, Chapman PB, Robert C, 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;15:323-332.

- 36.- Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, 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). ASCO Meeting Abstracts 2013;31:9013.
- 37.- Keith T. Flaherty, M.D., Caroline Robert, M.D., Ph.D., Peter Hersey, et al. Improved Survival with MEK Inhibition in BRAF-Mutated Melanoma for the METRIC Study Group*. N Engl J Med 2012; 367:107-11.
- 38.- Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, et al. Cobimetinib vemurafenib an cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med. 2014; 371 (20): 1867-1876.
- 39.- Reinhard D, Dirk S, Paolo AA, et al. Results of NEMO: A phase III trial of binimetinib (BINI) vs dacarbazine (DTIC) in NRAS-mutant cutaneous melanoma. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 9500).
- 40.- Maldonado JL, Timmerman L, Fridlyand J, Bastian BC. 2004. Mechanisms of cell-cycle arrest in Spitz nevi with constitutive activation of the MAP-kinase pathway. Am. J. Pathol. 164:1783–87.
- 41.- Amaravadi RK, Schuchter LM, McDermott DF, et al. Phase II Trial of Temozolomide and Sorafenib in Advanced Melanoma Patients with or without Brain Metastases. Clin Cancer Res. 2009;15(24):7711.
- 42.- Meier F, Will S, Ellwanger U, Schlagenhauff B, Schitteck B, et al. 2002. Metastatic pathways and time courses in the orderly progression of cutaneous melanoma. Br. J. Dermatol. 147:62–70.
- 43.- Jeck WR, Parker J, Carson CC, et al. Targeted next generation sequencing identifies clinically actionable mutations in patients with melanoma. Pigment Cell Melanoma Res 2014;27:653–63.
- 44.- Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N Engl J Med. 2012;366(26):2443.
- 45.- Antoni Ribas, MD, Igor Puzanov, MD, Prof Reinhard Dummer, MD. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2015;16(8):908.
- 46.- Caroline Robert, M.D., Ph.D., Georgina V. Long. et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. N Engl J Med 2015; 372:320-330.

- 47.- J. Larkin, V. Chiarion-Sileni, R. Gonzalez. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015;373(1):23.
- 48.-Caroline Robert, Luc Thomas, Igor Bondarenko, et al. Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. *N Engl J Med.* 2011;364(26):2517.
- 49.- Houghton AN, Legha S, Bajorin DF. Chemotherapy for metastatic melanoma. In: *Cutaneous Melanoma, 2nd*, Balch, Houghton, Milton, et al (Eds), JB Lippincott Company, Philadelphia p.498.
- 50.- Patel PM, Suci S, Mortier L, Kruit WH, Robert C, Schadendorf D, et al. Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: final results of a randomised phase III study (EORTC 18032). *Eur J Cancer.* 2011;47(10):1476.
- 51.- Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, Hauschild A, et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol.* 2004;22(6):1118.
- 52.-Glover D, Glick JH, Weiler C, Fox K, Guerry D. WR-2721 and high-dose cisplatin: an active combination in the treatment of metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 1987;5(4):574.
- 53.- Hersh M. Del Vecchio M. P. Brown R. Kefford C. Loquai A. et al. A randomized, controlled phase III trial of nab-Paclitaxel versus dacarbazine in chemotherapy-naïve patients with metastatic melanoma. *Ann Oncol* (2015) 26 (11): 2267-2274
- 54.- Gustafson P, Dreinhöfer KE, Rydholm A. Soft tissue sarcoma should be treated at a tumor center. A comparison of quality of surgery in 375 patients. *Acta Orthop Scand.* 1994;65(1):47
- 55.- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(1):7.
- 56.- Jemal A, Siegel R, Ward E.: Cancer Statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57:43-66.
- 57.- Demetri GD, Baker LH, Benjamin RS, et al. National Comprehensive Cancer Network. Soft tissue sarcoma. *J Natl Compr Netw* 2007; 5(4): 364-99
- 58.- Ognjanovic S, Olivier M, Bergemann TL. Sarcomas in TP53 germline mutation carriers: a review of the IARC TP53 database. *Cancer.*, 2012; 118 (5): 1387-96.

- 59.- Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F. World Health Organization Classification of tumours of soft tissue and bone, 4th, IARC Press, Lyon 2013.
- 60.- Mertens F, Tayebwa J. Evolving techniques for gene fusion detection of soft tissue tumors. *Histopathology*. 2014;64(1): 151-62.
- 61.- Pollock RE, Maki RG.. Introduction to Soft Tissue Sarcoma. In: AJCC Cancer Staging Manual, 8th, Amin, MB.. (Eds), AJCC, Chicago 2017. p.489
- 62.- Rubin BP, Cooper K, Fletcher CD, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with tumors of soft tissue. *Arch Pathol Lab Med*. 2010 Apr;134(4):e31-9.
- 63.- Lawrence W Jr, Donegan WL, Natarajan N, Mettlin C,. Adult soft tissue sarcomas. A pattern of care survey of the American College of Surgeons. *Ann Surg*. 1987;205(4):349.
- 64.- Baratti D, Pennacchioli E, Casali PG, et al. Epithelioid sarcoma: prognostic factors and survival in a series of patients treated at a single institution. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(12):3542.
- 65.- Adigun IA1, Rahman GA. A review of soft tissue sarcoma. *Niger J Med*. 2007 Apr-Jun;16(2):94-101.
- 66.- Ray-Coquard I, Thiesse P, Ranchère-Vince D, et al. Conformity to clinical practice guidelines, multidisciplinary management and outcomes of treatment for soft tissue sarcomas. *Ann Oncol* 2004;15:307-15
- 67.- Chotel F, Unnithan A, Chandrasekar CR, et al. Variability in the presentation of synovial sarcoma in children: a plea for greater awareness. *J Bone Joint Surg Br*. 2008;90(8):1090
- 68.- Sundaram M, McGuire MH, Herbold DR. Magnetic resonance imaging of soft tissue masses: an evaluation of fifty-three histologically. *Magn Reson Imaging*. 1988;6(3):237.
- 69.- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines www.nccn.org (Accessed on May 18, 2011).

- 70.- Vaidya SJ, Payne GS, Leach MO, Pinkerton CR. Potential role of magnetic resonance spectroscopy in assessment of tumour response in childhood cancer. *Eur J Cancer* 2003;39:728-35.
- 71.- Hoerber I, Spillane AJ, Fisher C, Thomas JM. Accuracy of biopsy techniques for limb and limb girdle soft tissue tumors. *Ann Surg Oncol* 2001;8:80-7.
- 72.- Kruzelock RP, Hansen MF. Molecular genetics and cytogenetics of sarcomas. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995;9:513-40.
- 73.- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines www.nccn.org (Accessed on May 18, 2010).
- 74.- McCarter MD, Jaques DP, Brennan MF. Randomized clinical trials in soft tissue sarcoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2002;11:11-22.
- 75.- Tepper JE, Suit HD. Radiation therapy alone for sarcoma of soft tissue. *Cancer* 1985;56:475-9.
- 76.- Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, et al. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1982;196:305-15.
- 77.- Angele MK1, Albertsmeier M, Prix NJ, Hohenberger P. Effectiveness of regional hyperthermia with chemotherapy for high-risk retroperitoneal and abdominal soft-tissue sarcoma after complete surgical resection: a subgroup analysis of a randomized phase-III multicenter study. *Ann Surg*. 2014 Nov;260(5):749-54; discussion 754-6.
- 78.- Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. *J Clin Oncol* 2001;19:1238-47.
- 79.- Ballo MT, Zagars GK, Cormier JN, et al. Interval between surgery and radiotherapy: effect on local control of soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:
- 80.- O'Sullivan B, Ward I, Catton C. Recent advances in radiotherapy for soft-tissue sarcoma. *Curr Oncol Rep* 2003;5:274-81.

- 81.- ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii102-12.
- 82.- Catton C, Davis A, Bell R, O'Sullivan B, Fornasier V, et al. Soft tissue sarcoma of the extremity. Limb salvage after failure of combined conservative therapy. *Radiother Oncol*. 1996;41(3):209.
- 83.- Strander H, Turesson I, Cavallin-Stahle E. A systematic overview of radiation therapy effects in soft tissue sarcomas. *Acta Oncol* 2003;42:516-31.
- 84.- Eggermont AMM, de Wilt JHW, ten Hagen TLM. Current uses of isolated limb perfusion in the clinic and a model system for new strategies. *Lancet Oncol* 2003;4:429-37.
- 85.- Billingsley KG, Burt ME, Jara E, et al. Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of patterns of diseases and postmetastasis survival. *Ann Surg* 1999;229:602-12.
- 86.- Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Oosterhuis JW, et al. Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: an analysis of 2,185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens — a European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. *J Clin Oncol* 1999;17:150-7.
- 87.- Zagars GK, Ballo MT, Pisters PW, et al. Prognostic factors for disease-specific survival after first relapse of soft-tissue sarcoma: analysis of 402 patients with disease relapse after initial conservative surgery and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57:739.
- 88.- Gronchi A, Miceli R, Fiore M, Collini P, et al. Extremity soft tissue sarcoma: adding to the prognostic meaning of local failure. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(5):1583.
- 89.- Kepka L, DeLaney TF, Suit HD, Goldberg SI. Results of radiation therapy for unresected soft-tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:852.
- 90.- Temple LKF, Brennan MF. The role of pulmonary metastasectomy in soft tissue sarcoma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2002;14:35-44.

- 91.- Middleton MR1, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol*. 2000 Jan;18(1):158-66.
- 92.- Garcia del Muro X1, Lopez-Pousa A, Martin J. A phase II trial of temozolomide as a 6-week, continuous, oral schedule in patients with advanced soft tissue sarcoma: a study by the Spanish Group for Research on Sarcomas. *Cancer*. 2005 Oct 15;104(8):1706-12.
- 93.- Schutz FA, Je Y, Richards CJ, et al, "Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials for the Incidence and Risk of Treatment-Related Mortality in Patients with Cancer Treated With Vascular Endothelial Growth Factor Tyrosine Kinase Inhibitors," *J Clin Oncol*, 2012, 30(8):871-7
- 94.- Sleijfer S1, Ray-Coquard I, Papai Z, Le Cesne A. Pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory advanced soft tissue sarcoma: a phase II study from the European organisation for research and treatment of cancer-soft tissue and bone sarcoma group (EORTC study 62043). 2009 Jul 1;27(19):3126-32. doi: 10.1200/JCO.2008.21.3223. Epub 2009 May 18.
- 95.- Winette TA van der Graaf, Winette TA van der Graaf, Jean-Yves Blay, Sant P Chawla. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Volume 379, No. 9829, p1879–1886, 19 May 2012*
- 96.- John P. Fruehauf, Beverly Alger, Basmina Parmakhtiar, James G. A phase II single arm study of pazopanib and paclitaxel as first-line treatment for unresectable stage III and stage IV melanoma: Interim analysis. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 8524).
- 98.- Storer BE. Design and analysis of phase I clinical trials. *Biometrics*. 1989;45(3):925–937.

ABREVIATURAS

AJCC: American Joint Committee on Cancer.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

DHL: Deshidrogenasa láctica.

EART: Eventos adversos relacionados al tratamiento.

EC: Etapa clínica.

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group (en referencia al estado funcional).

EIA: Epirrubicina, ifosfamida, doxorubicina.

HTR: Hipertermia regional.

IRM: Imagen de resonancia magnética.

MAP: Proteína quinasa activada por mitógenos.

MAPK: Proteína quinasa activada por macrófagos.

NCCN: National Comprehensive Cancer Network.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OS: Overall survival.

pRB: Proteína del retinoblastoma.

RTIM: Radioterapia de intensidad modulada.

RUV: Rayos ultravioleta.

SNC: Sistema Nervioso Central.

STB: Sarcoma de tejidos blandos.

ANEXOS

1. Consentimiento informado



CENTRO DE INVESTIGACION Y ESTUDIOS EN SALUD
COMISIÓN DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACION PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACION EN SALUD.

Tolerancia de temozolomida seguida de pazopanib en pacientes con diagnóstico de melanoma y sarcomas de tejidos blandos metastásico o localmente avanzado no candidatos a manejo local.

Ciudad de México, a ____ de _____ de 201__.

Por favor tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga, para decidir si participa o no deberá tener el conocimiento suficiente acerca de los beneficios y riesgos del presente estudio de investigación.

Estimado Señor: _____,

se le invita a participar en el estudio arriba mencionado, que se desarrollará en el CMN "20 de Noviembre", cuyo objetivo será el de evaluar la seguridad del tratamiento con temozolomida a dosis estándar seguido de pazopanib en pacientes con diagnóstico de melanoma o sarcoma de tejidos blandos. La temozolomida es un tipo de quimioterapia administrada por vía oral utilizada de forma rutinaria en pacientes con el tipo de cáncer que usted tiene. Pazopanib es un tratamiento oral que se utiliza igualmente en el tipo de cáncer que usted tiene pero a diferencia de la temozolomida no es quimioterapia; es un medicamento que actúa bloqueando la formación de vasos sanguíneos (arterias) limitando la cantidad de oxígeno y nutrientes que pueden llegar al tumor. Estos medicamentos nunca se han utilizado de forma conjunta y en este proyecto de investigación estamos utilizando temozolomida a la dosis que se utiliza de forma habitual en los pacientes con cáncer y estamos agregando pazopanib al tratamiento. En el momento actual se desconoce la dosis de pazopanib cuando se combina con temozolomida. En este proyecto se busca tratando determinar cuál es la dosis correcta de pazopanib por lo cual se estará administrando pazopanib y de forma paulatina se incrementará la dosis de este medicamento con el objetivo de conocer la dosis óptima y mejor tolerada.

Durante el estudio se incluirán tres grupos de tratamiento, cada grupo recibirá una dosis diferente la cual se incrementará en grupos de 3 pacientes. En todos los casos temozolomida se indicará a la dosis que habitualmente se da en pacientes con cáncer. Temozolomida se tomará cada 24 horas durante 5 días y posteriormente continuará con pazopanib cada 24 horas del día 6 al día 28. Al finalizar los 28 días se termina un ciclo de tratamiento y se inicia uno nuevo con la misma frecuencia y dosis utilizada previamente. Los grupos de tratamiento son:

- Grupo unos: Pazopanib 400 mg cada 24 horas
- Grupo dos: pazopanib 600 mg cada 24 hrs
- Grupo tres: Pazopanib 800 mg cada 24 horas

1/4



BENEFICIOS: Los principales beneficios de ingresar al estudio son el hecho de recibir un tratamiento que consideramos de forma potencial sería mas eficaz al dar de forma conjunta dos medicamentos (temozolomida y pazopanib); sin embargo, debe estar consciente que no existe la seguridad de que este tratamiento experimental con dos fármacos sea mejor que dar solo un medicamento y debe estar enterado que el objetivo principal del proyecto es conocer la seguridad de la administración de los dos medicamentos.

RIESGOS: Los principales riesgos al ingresar al protocolo es presentar toxicidad derivada de la administración de los dos medicamentos.

Los principales efectos secundarios (aunque no limitados a esta lista) de cada uno de los medicamentos descritos en la literatura científica son:

Temozolomida: Náusea, vómito, baja de glóbulos blancos que son las células que nos defienden contra las infecciones, plaquetas (células que ayudan a la coagulación), anemia, cansancio, debilidad, pérdida de apetito, irritación de la piel al exponerse al sol, fiebre, dolor de huesos y muscular, inflamación del hígado entre otros

Pazopanib: Náusea, inflamación del hígado, pérdida de apetito, alteraciones en el sabor de los alimentos, cansancio, cambios en la coloración del cabello, diarrea, elevación de la presión arterial, mal funcionamiento de la glándula tiroides entre otros.

Debido a que estos dos medicamentos nunca se han administrado juntos existe el riesgo que la toxicidad que se presente sea mayor que cuando se administran de forma separada. En todos los casos se realizará un seguimiento estrecho o cercano de su caso con el fin de prevenir cualquier evento adverso o en caso de presentarlo dar el tratamiento necesario para revertirlo; sin embargo, los riesgos incluyen eventos que pueden llegar a poner en riesgo la vida.

DISPONIBILIDAD DE TRATAMIENTO MEDICO Debido a los riesgos que este estudio pudiera implicar, los investigadores y el CMN "20 de Noviembre" nos comprometemos a proporcionar el tratamiento a cualquiera de los efectos adversos que pudieran presentarse en su caso en particular.

PARTICIPACION

Su participación es **VOLUNTARIA**, usted puede decidir libremente participar o no, esto no afectará su derecho para recibir atención médica en el CMN "20 de Noviembre", si participa, puede retirarse del estudio en el momento en que lo desee sin que esto influya sobre el tratamiento habitual que le ofrece el hospital para su enfermedad de base.

INFORMACIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS ALTERNATIVOS O TRATAMIENTOS EXISTENTES: Su médico tratante discutirá con usted las opciones alternativas disponibles incluyendo datos a favor y en contra de otras opciones terapéuticas con el objetivo de que tome la mejor opción disponible con la máxima información disponible.

MANEJO DE LA INFORMACION.

3/3



En la recolección de datos personales se siguen todos los principios que marca las regulaciones locales (art. 6): Licitud, calidad, consentimiento, información, finalidad, lealtad, proporcionalidad y responsabilidad. Se han implementado las medidas de seguridad, técnicas, administrativas y físicas necesarias para proteger sus datos personales y evitar daño, pérdida, alteración, acceso o tratamiento no autorizado. Su nombre no será usado en ninguno de los estudios, las muestras biológicas obtenidas, cuestionarios, etc., no contendrán ninguna información personal y se utilizara únicamente un código para identificar cada caso.

Este protocolo de investigación fue sometido a los comités de investigación y ética del hospital el cual ha dado su aprobación para ser realizado.

Usted podrá tener acceso a la información sobre este estudio en caso de solicitarlo.

PARTICIPANTE.

Confirmando haber recibido información suficiente y clara sobre el estudio propuesto, doy mi autorización para ser incluido en este proyecto de investigación, reservándome el derecho de abandonarlo en cualquier momento si así lo decido.

Nombre y firma del Participante o Representante legal: _____

Parentesco: _____

Domicilio: _____

TESTIGOS:

(1) Nombre y firma: _____

(2) Nombre y firma: _____

Parentesco: _____

Parentesco: _____

Domicilio: _____

Domicilio: _____

INVESTIGADOR O MÉDICO QUE INFCRMA: _____

Le he explicado al Sr (a) _____, la naturaleza y los propósitos de la investigación, así como los riesgos y beneficios que implica su participación. He dado respuesta a todas sus dudas, y le he preguntado si ha comprendido la información proporcionada, con la finalidad de que pueda decidir libremente participar o no en este estudio. Acepto que he leído, conozco y me apegó a la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos, que pondré el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación, por encima de cualquier otro objetivo.

INVESTIGADOR RESPONSABLE.

Dr. Fernando Aldaco Sarvide

Nombre y firma

Teléfono de contacto: 5200-5003, Ext. 50073

2. Cronograma de actividades.

		CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES																										
Actividades/ meses		ENERO 2017												ENERO 2018												ENERO 2019		Responsable
		E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	E	F	
1	Diseño del protocolo																										Dr. Aldaco	
2	Identificación de la muestra a estudiar																										Dr. Garcia	
3	Reclutamiento e inicio de tratamiento																										Dr. Garcia	
4	Seguimiento y monitorización																										Dr. Aldaco Dr. Garcia	
5	Recopilación e integración de la información																										Dr. Aldaco Dr. Garcia	
6	Análisis																										Dr. Aldaco Dr. Garcia	
7	Interpretación de resultados																										Dr. Aldaco Dr. Garcia Dr. Cárdenas	
8	Entrega																										Dr. Garcia	

