



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES  
DEL ESTADO**

**CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE IPILIMUMAB EN  
PACIENTES CON MELANOMA MALIGNO DEL SERVICIO DE  
ONCOLOGIA MEDICA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE  
NOVIEMBRE**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN ONCOLOGIA MÉDICA**

**PRESENTA:**

**Dra. Analida Mabel Gómez Delgado**

**TUTOR DE TESIS**

**Dr. Fernando Aldaco Sarvide**

**ASESOR DE TESIS**

**Dra. María Guadalupe Cervantes Sánchez**

**Dr. Eduardo Cárdenas Cárdenas**

Ciudad Universitaria, CDMX, 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

En primer lugar a **Dios** por ser siempre el timon de mi vida por haberme puesto en este camino y darme las fuerzas para seguir.

A mi **esposo**; David no tengo palabras para expresar lo que significas para mi, este nuevo logro no es mío, es de ambos, sin ti esto no hubiera sido posible, dios me premio contigo, gracias por acompañarme una vez más en este largo camino, por ser mi apoyo siempre en todo momento y darme las fuerzas necesarias y el aliento para continuar.

A mis **Padres y hermanas**; ustedes aun en la distancia sentí que nunca estuve sola que estuvieron en todo momento dándome apoyo con su aliento y consejos sinceros cuando más lo necesitaba, una vez más me han ratificado que hermosa familia tengo y que dichosa soy de tenerlos en mi vida.

A mis **suegros**, parte importante de mi vida y que sin su apoyo este logro no hubiera sido realidad, gracias por quererme como una hija, esto también es parte de ustedes.

A mis **Tutores y profesores adjuntos**; en especial al Dr. Fernando Aldaco Sarvide y Dra. María Guadalupe Cervantes Sánchez por ser mi guía y ejemplo en

mi formación académica, donde día a día compartieron sus experiencias,  
conocimientos y entrega con dedicación y humanismo.

A mis **compañeros** de año; que a pesar de los problemas, los malos ratos, los  
buenos ratos, las alegrías y las tristezas que tuvimos en el pasar de estos años  
siempre supimos seguir siendo buenos compañeros y al final buenos amigos.

Al **Dr. Eduardo Cárdenas Cárdenas** excelente persona, amigo y profesional,  
gracias por el apoyo en estos últimos años.

DR. LUIS AMARO HERNANDEZ  
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

DRA. MARIA GUADALUPE CERVANTES SANCHEZ  
JEFA SERVICIO DE ONCOLOGIA MEDICA CMN 20 DE NOVIEMBRE

DRA. ANALIDA MABEL GOMEZ DELGADO  
TESISTA

# Índice

INTRODUCCIÓN.....	6
ANTECEDENTES.....	18
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	24
JUSTIFICACIÓN.....	24
HIPÓTESIS.....	25
OBJETIVO GENERAL.....	25
OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	26
DISEÑO.....	26
UNIVERSO.....	26
MATERIAL Y MÉTODOS.....	26
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	27
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	27
DESCRIPCIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.....	28
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	35
RESULTADOS.....	36
DISCUSIÓN.....	43
CONCLUSIONES .....	46
BIBLIOGRAFÍA .....	47

## INTRODUCCION

El melanoma maligno es un tumor derivado de la proliferación de melanocitos atípicos, con o sin la capacidad de producir pigmento, caracterizado por su gran capacidad de metástasis. (4)

Representa el 4% de todos los tumores malignos de la piel, aunque es el responsable de 80% de las muertes por este tipo de tumores. La mayoría de los melanomas se localizan en la piel (95%) y con menos frecuencia (5%) en mucosas (oral, tubo digestivo, genital), retina o meninges. (5) Mientras que el 3% desarrollan melanomas ocultos (enfermedad metastásica sin evidencia de tumor primario). (6)

Es una neoplasia de los melanocitos, las células que pigmentan la epidermis, derivadas de la cresta neural y de mayor densidad en el estrato basal epidérmico. Su principal función conocida es la de producir el pigmento conocido como melanina y transferirlo a los keratinocitos mitóticamente activos. Esta melanina se concentra perinuclearmente en los keratinocitos protegiendo así a su ADN del daño por radiación UV, produciéndose la transformación maligna de los melanocitos tanto en individuos genéticamente susceptibles como en individuos no predispuestos. (7)

A nivel mundial la tasa de incidencia y mortalidad han aumentado considerablemente, siendo Australia el país de mayor incidencia de melanoma maligno con 51.6 casos por 100,000 habitantes. En Estados Unidos se estiman 8,500 muertes al año por melanoma. (8)

En México, el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas calcula una incidencia de melanoma de 1.01 por cada 100,000 habitantes por año. Para 2012 GLOBOCAN, producido por la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC), estimó 2,026 casos nuevos de melanoma. (1)

En cuanto a la incidencia por sexos y edad, es más comunes en adultos jóvenes, más frecuente en mujeres de 25 a 29 años. En hombres se presenta con mayor frecuencia en tronco y en las mujeres en extremidades inferiores. (8)

Los factores de riesgo asociados al desarrollo de melanoma maligno se suelen dividir en extrínsecos e intrínsecos, dependiendo de la genética de cada paciente.

Dentro de los factores de riesgo establecidos para melanoma maligno se encuentran los siguientes:

- Historia familiar o personal de melanoma: alrededor de un 10% de los pacientes tiene historia familiar. Numerosos estudios han evidenciado la asociación entre la historia familiar y el riesgo de melanoma. Pacientes con un familiar de primer grado con melanoma tienen el doble de riesgo de presentar este cáncer que los pacientes sin este antecedente. El antecedente personal de un melanoma previo también confiere un riesgo aumentado, así como el antecedente de cáncer de piel no melanoma.
- Predisposición genética: Los genes implicados en la génesis del melanoma son: CDKN2A, CDK4 (con alta penetrancia y frecuentemente alterados en el melanoma familiar), MC1R (gen de mediana-baja penetrancia) y los

oncogenes que regulan la vía de señalización RAS/MAPK y que median la respuesta celular por la vía del factor de desarrollo, el BRAF y el NRAS.

- Factores ambientales: Exposición solar y radiación UV: el aumento en la exposición solar y la alteración de la parte alta de la atmósfera por la contaminación han producido aumento en la radiación. El incremento en la exposición a la radiación ultravioleta es considerado un factor que ha contribuido al incremento en la incidencia de melanoma, principalmente las quemaduras solares por UVB (290-320 nm). También existe mayor incidencia en personas expuestas a UVA (320-400 nm).
- Edad avanzada, presencia de nevus comunes, presencia de pecas, 1 o más nevus atípicos, inmunosupresión, historia de tratamiento con psolarenos, queratosis solares, carcinoma escamocelular, xeroderma pigmentoso.
- Piel clara (fototipos I y II de Fitzpatrick): la raza blanca tiene un aumento de 10 veces la incidencia comparada con la raza negra, y siete veces comparada con la indígena y criolla de América Latina. El cabello rojizo, ojos claros, las efélides y otros marcadores de daño solar aumentan el riesgo hasta tres veces.
- Las cámaras de bronceado son clasificadas por la Organización Mundial de la Salud como cancerígenos del grupo 1, aumentando el riesgo de melanoma 1.25 veces más, siendo este mayor con exposición a estas previo a los 35 años. (7,8,10,12)

Los tipos histológicos del melanoma maligno cutáneo son principalmente cuatro:

- Melanoma de extensión superficial. Es el tipo más frecuente (70% de los casos), se presenta principalmente en extremidades inferiores en mujeres y en dorso en hombres. Se origina de novo o en un nevus pre-existente.
- Melanoma nodular. Constituye alrededor del 15 a 30% de los casos. Aparece principalmente en tronco y extremidades, presenta exclusivamente fase de crecimiento vertical, lo cual condiciona su comportamiento agresivo.
- Melanoma acral lentiginoso. Se presenta en el 2 a 8% de los pacientes con MMC. Más frecuente en asiáticos y afroamericanos, presente generalmente en piel desprovista de pelo tales como palmas, plantas y lechos ungueales. Es importante destacar que tanto el tipo de extensión superficial como el nodular se pueden presentar en sitios acrales (distantes).
- Melanoma léntigo maligno. Del 4 al 10% de los enfermos presentan este tipo de MMC. Se asocia a una gran exposición solar, más frecuente en pacientes añosos. Se ubica en cara y cuello y en relación con un léntigo previo. Presenta un lento crecimiento a expensas de una prolongada fase de crecimiento radial. Es comparativamente el tipo histológico de mejor pronóstico.

En México la incidencia de cada uno de ellos varia siendo el más frecuente el melanoma acral, seguido de melanoma lentigo maligno y en tercer lugar el melanoma de extensión superficial. (13)

En el diagnóstico del melanoma maligno la sospecha es clínica, el mejor método para lesiones pigmentadas es la dermatoscopia, pero la confirmación es por histopatología.

En la década de 1980 se introdujo la regla clínica del ABCD (A = asimetría, B = bordes irregulares, C = color irregular y D = diámetro mayor de 5 mm). Posteriormente un quinto criterio conocido como E (elevación) fue introducido para describir los cambios morfológicos de las lesiones a través del tiempo (regla ABCDE).

La dermatoscopia utilizada a partir de 1990, tiene la ventaja de amplificar la imagen hasta 10 veces lo que permite visualizar la epidermis, la unión dermo-epidérmica y la dermis papilar. Mejora la sensibilidad y especificidad del diagnóstico clínico de un 71 a un 90%, siendo una herramienta diagnóstica operador dependiente. Su utilidad radica en catalogar las lesiones pigmentadas de piel como benignas, sospechosas o malignas, determinando así, según corresponda, su estudio o seguimiento. (1)

Ante una lesión sospechosa siempre deberá realizarse una biopsia, Si la lesión puede ser escindida en su totalidad sin que esto implique una resección amplia, se resecará con un margen máximo de 3 mm alrededor del pigmento. La incisión de la biopsia debe ser planeada teniendo en cuenta la incisión definitiva a efectuar en caso de que se trate de un melanoma maligno y no debe interferir con la técnica de mapeo linfático, de tal manera que no ha de incluir una gran cantidad de tejido dérmico alrededor de la lesión pigmentada y no deben hacerse ni rotarse colgajos.

El objetivo de la biopsia no sólo es el diagnóstico, sino también la microestadificación histológica, de tal manera que las biopsias por citología, raspado, rasurado o aposición, que no logran este objetivo, deben evitarse; sólo se contemplan cuando la lesión clínicamente es más que evidente y claramente invasora y ulcerada; en estos casos la cirugía nos permitirá realizar la estadificación y bastará con obtener el diagnóstico citológico antes del procedimiento.

Una vez realizada la biopsia es de suma importancia el reporte histopatológico es fundamental no sólo en el proceso diagnóstico, sino también en el terapéutico; con base en la microestadificación se norma la conducta a seguir, por lo que el reporte de patología no sólo debe proporcionar el diagnóstico de melanoma maligno, sino que también debe incluir el grosor tumoral o nivel de breslow, el grado de ulceración, índice mitótico, estado del margen quirúrgico, invasión linfovascular, satelitosis, nivel de Clark y el reporte del estudio de los ganglios linfáticos.

Una vez confirmado el diagnóstico de MC, el paciente debe ser sometido a un examen físico general, incluyendo una evaluación dermatológica y estudios de extensión pertinentes, para poder estadificarlo según la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) estadificándose en tres grupos: enfermedad localizada sin evidencia de metástasis regionales ni sistémicas (etapas I y II), enfermedad regional (etapa III), enfermedad metastásica (etapa IV).

Así mismo las etapas y el pronóstico van a depender de las características histológicas del tumor como son el grosor tumoral, clasificándose a su vez en

etapa 0: melanoma in situ, etapa IA: grosor de 1 mm o menos, IM < 1 mm<sup>2</sup>, no ulcerado, sin factores pronóstico adversos (> 0.75 mm de espesor, márgenes positivos, invasión linfovascular o Clark IV), etapas IB y etapa II: grosor de 1 mm o menos, con ulceración o IM ≤ 1 mm<sup>2</sup> o grosor > 1 mm con ganglios clínicamente negativos (no palpables), etapa III: ganglios clínicamente positivos y/o enfermedad en tránsito, etapa IV: metástasis a distancia. De acuerdo a esto las tasas de supervivencia a 10 años varían desde 92% en pacientes en etapa I, descendiendo a 50% en pacientes en etapa clínica IV.

El diagnóstico a precoz, en etapas tempranas es esencial para la curación del melanoma maligno, la piedra angular del tratamiento a la actualidad sigue siendo la cirugía, la cual tiene como objetivo principal la erradicación de la lesión primaria logrando márgenes negativos disminuyendo así el riesgo de recurrencia. Posteriormente al tratamiento quirúrgico sigue el tratamiento adyuvante para disminuir aun más el riesgo de recurrencia y en caso de enfermedad avanzada, irresecable o metastásica el tratamiento indicado en estos casos es inmunoterapia o quimioterapia.

La extirpación del melanoma, cuando éste está limitado a la epidermis y no sobrepasa la membrana basal, supone una supervivencia de 100%. El tratamiento quirúrgico inicial consiste en una extirpación amplia hasta la fascia muscular, con un margen de 1-3 mm de piel normal. Tras la biopsia-extirpación inicial y una vez conocidos los datos básicos como el espesor de Breslow, se procede a una

ampliación de la extirpación entre 1 y 2 cm de margen, el objetivo de esta ampliación es reducir la posibilidad de recidiva tumoral y de enfermedad residual.

Una vez resecada la lesión primaria y no haya evidencia de enfermedad posterior al tratamiento quirúrgico, en pacientes de alto riesgo y mal pronóstico, aquellos con un porcentaje de riesgo de recurrencia de alrededor de un 50-80%, pacientes etapas clínicas IIA, IIB y III, deben ser valorados para recibir tratamiento adyuvante.

En pacientes con etapas clínicas IIA y IIB de alto riesgo (sin afección a ganglios linfáticos, tumores primarios > 4 mm de espesor, o > 2 mm de grosor con ulceración) las opciones de tratamiento van desde la observación a tratamiento con interferon alfa a dosis altas. La radioterapia puede contribuir a reducir el riesgo de recaídas locales, está indicada en casos de márgenes muy cercanos, ganglios con invasión extraganglionar, más de cuatro ganglios afectados, tamaño del ganglio afectado superior a 3 cm o satelitosis.

En etapas clínicas III un estudio publicado en 2015 por Eggermont AM y colaboradores reveló que en pacientes tratados con ipilimumab en estadio IIB, IIIA/IIIB/ IIIC con una mediana de seguimiento de dos años el intervalo libre de recurrencia ha mejorado significativamente frente a placebo (27 meses con ipilimumab frente a 12 meses con placebo HR .75 p = 0.0013), disminuyendo significativamente la tasa de recurrencia y mejoró la SG en comparación con placebo. (15)

En el tratamiento del melanoma maligno metastasico o irresecable la mediana de supervivencia oscilan entre 8 y 18 meses desde el diagnóstico y la sobrevida a cinco años es de un 14%, por lo que en estos pacientes el tratamiento va orientado en un entorno paliativo. El tratamiento en estos pacientes consiste en manejo con agentes sistémicos, sea quimioterapia o inmunoterapia, la cirugía y radioterapia están reservadas para control local en pacientes seleccionados o paliación de síntomas.

El tratamiento sistémico con quimioterapia se aprobó en 1970 con base en las tasas de respuesta general. En ensayos fase III se reportó una tasa de respuesta general de 10 a 20%, sin demostrar beneficio en sobrevida global. El primero de estos agentes de quimioterapia aprobado fue la dacarbazina aprobada por FDA en 1975 con tasas de respuestas modestas de un 12%, sin beneficio en sobrevida global. Siendo junto con la temozolamida una prodroga de la dacarbazina estándares en el tratamiento del melanoma. Otros agentes que han mostrado utilidad en este tipo de pacientes son el cisplatino y carboplatino con y sin taxanos e interleucina 2, pero la tasa de respuesta no rebasa en general el 20%. (16)

El tratamiento de pacientes con enfermedad metastásica ha variado con el transcurso de los años. Varias modalidades de tratamiento han demostrado beneficio en supervivencia, como la inmunoterapia con dosis altas de interleucina 2 (IL2), Ipilimumab (un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno 4 de linfocito-T citotóxico, CTLA-4) y los anticuerpos monoclonales dirigidos contra la proteína 1 de muerte programada (PD-1) o su ligando (PD-L1). De forma alternativa, la inhibición de la vía de la cinasa MAP también tiene un papel

importante, sin embargo el beneficio se limita en pacientes que tienen la mutación V600 en el gen BRAF.

El melanoma posee una alta capacidad inmunogénica y la respuesta inmune del paciente puede influir en su historia natural. Esto se refleja en los fenómenos de regresión de las lesiones primarias, así como en la respuesta a citoquinas como IL2 y la mayor incidencia de melanoma en pacientes inmunosuprimidos.

La activación de la inmunidad celular inicia cuando el linfocito-T reconoce los fragmentos peptídicos de proteínas intracelulares que se expresan en la superficie de las células presentadoras de antígeno (CPA), unidas al complejo mayor de histocompatibilidad. Esta interacción requiere la presencia de una molécula coestimuladora (B7) y esto resulta en la regulación a la alza del CTLA-4. El receptor de CTLA-4 es un regulador negativo de la activación de los linfocitos-T, que compite con CD28 por la unión a B7 en las CPA. Por lo tanto, CTLA-4 sirve para detener la activación del sistema inmune.

Se han descrito diferentes estrategias en inmunoterapia: a) Inmunoterapia no personalizada, por ejemplo los anticuerpos monoclonales contra antígenos tumorales (anti-CD19, CD20). b) Citoquinas potenciadoras de respuestas antitumorales (IL-2, IFN $\alpha$ ). c) Anticuerpos bloqueantes de receptores inhibitorios (PD-1, PD-L1, CTLA-4).

En melanoma se presenta un estado anérgico con una mayor expresión de CTLA-4 (señal co-inhibitoria), como forma de evadir la activación de células T

antitumorales, por lo que ha se ha estudiado ampliamente la inhibición de esta vía de señalización con los inhibidores de CTLA-4 como es el Ipilimumab.

El ipilimumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 totalmente humano que se une al receptor de CTLA-4 expresado en células T activadas. En los estudios de fase I y II con Ipilimumab se han establecido dosis biológicamente activas y tolerables, estos primeros estudios también establecieron que los pacientes con melanoma avanzado tenían regresiones tumorales objetivas con este tratamiento.

Aprobado en 2011 por FDA, luego de un estudio fase III que demostró, tasas de respuesta de 10,9%, control de enfermedad (pacientes con respuesta parcial, completa o enfermedad estable) de 28,5% y SG de 23,5% a los 24 meses en pacientes con tratamiento previo. Por primera vez un estudio clínico fue capaz de demostrar beneficio en sobrevida global en pacientes con melanoma metastásico. Este beneficio fue independiente de la etapa, LDH basal o uso previo de IL2.

En pacientes vírgenes a tratamiento un estudio fase III aleatorizado comparo ipilimumab más dacarbazina versus 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), así mismo en pacientes que alcanzaron tasas respuestas estas tuvieron una mayor duración con el tratamiento de Ipilimumab. Alrededor de un 10-15% de los pacientes en tratamiento con Ipilimumab sufren efectos adversos grado 3 o 4. En su mayoría autoinmunes y se manifiestan como colitis,

hepatitis, hipofisitis y manifestaciones dermatológicas como prurito y rash (maculopapulares y liquenoides). (17)

La dosis aprobada de Ipilimumab es de 3 mg/Kg cada 3 semanas, para un total de 4 aplicaciones. La mayoría de estos estudios fueron realizados con un porcentaje menor de población latinoamericana y en menor proporción aun de población mexicana, por lo que decidimos realizar este estudio para conocer las características, así mismo valorar la eficacia y seguridad del tratamiento con Ipilimumab en la población mexicana, con la experiencia de un solo centro hospitalario en México.

## **ANTECEDENTES**

El cáncer es un problema de salud a nivel mundial; de acuerdo a reportes de Globocan a nivel mundial en el año 2012 se detectaron un total de 14, 090,149 casos nuevos, así como 8, 201,030 defunciones; en México durante el mismo período se reportaron 147,985 casos nuevos y 78,719 muertes.

Como se menciona en la introducción la eficacia y seguridad de Ipilimumab en el tratamiento del melanoma fue probada en diversos estudios fase I y fase II, demostrándose en dos grandes estudios fase III que Ipilimumab mejoró significativamente la supervivencia global de pacientes con melanoma avanzado, tanto en pacientes tratados previamente como en pacientes no tratados.

El primero de estos estudios publicado en junio de 2010 en la revista New England Journal of Medicine, un estudio de fase III en pacientes con melanoma maligno avanzado, irresecable, etapas clínicas III y IV, previamente tratados, este fue un ensayo controlado con placebo, donde se incluyeron 676 pacientes asignados al azar en un rango de 3:1:1 a recibir Ipilimumab más la vacuna glucoproteína 100 (gp100), Ipilimumab solo o gp100 sola. Todos los pacientes eran HLA-A 0201 positivos y tenían melanoma metastásico irresecable. Se limitó el reclutamiento a pacientes con este haplotipo debido al uso de la vacuna gp100. Todos los pacientes recibieron tratamiento sistémico previo para enfermedad avanzada, ya sea quimioterapia citotóxica o IL-2.

La dosis de Ipilimumab fue de 3 mg/ Kg y/o vacuna administrado cada 3 semanas para un total de 4 dosis. Los pacientes con respuestas parciales, completas o

enfermedad estable por 3 meses o más posterior al tiempo de inducción de 12 semanas, se les permitió recibir reinducción con el tratamiento original, si subsecuentemente se documentaba progresión de la enfermedad. El desenlace primario fue supervivencia global, los autores encontraron una mejoría en supervivencia global mediana de 10 meses en el grupo de Ipilimumab más gp100 vs. gp100 sola, la cual fue de 6.4 meses. Las tasas de supervivencia a un año en los grupos Ipilimumab más gp100, Ipilimumab y gp100 solos fueron de 44%, 46% y 25%, respectivamente; y a 2 años de 22%, 24% y 14%, respectivamente.

La tasa de respuesta objetiva mejoró significativamente en ambos grupos de pacientes tratados con Ipilimumab en comparación con gp100 solo (5,7 y 10,9 versus 1,5 por ciento, respectivamente). Las respuestas a ipilimumab, ya sea solo o en combinación con gp100, continuaron mejorando más allá de 24 semanas después del inicio de la terapia; cinco pacientes con enfermedad estable finalmente lograron una respuesta parcial sin tratamiento adicional, y cuatro pacientes con una respuesta parcial lograron una respuesta completa. En cuanto a los eventos adversos G3-G4, se produjeron en 10-15% de los pacientes tratados con Ipilimumab y en 3% de los pacientes tratados con gp100. Encontrándose en este grupo de pacientes previamente tratados incremento en sobrevida global independientemente de si se administra con o sin gp 100. (18)

En 2011 es publicado en la revista New England Journal of Medicine el estudio de evaluó el efecto de Ipilimumab en pacientes con melanoma metastásico sin tratamiento previo, este se asignaron al azar 502 pacientes a Ipilimumab más dacarbazina versus placebo más dacarbazina. Aproximadamente un cuarto de los

pacientes recibieron tratamiento adyuvante previo por enfermedad localmente avanzada. Se excluyeron aquellos con enfermedad metastásica a sistema nervioso central, melanoma ocular, melanoma de mucosas o enfermedades autoinmunes.

Todos los pacientes recibieron dacarbazina a una dosis de 850 mg/m<sup>2</sup> intravenos cada 3 semanas por 8 ciclos, ante ausencia de progresión de la enfermedad o toxicidad significativa, y otro grupo recibió Ipilimumab a dosis de 10 mg/Kg o placebo en las semanas 1, 4, 7 y 10. En la semana número 24, los pacientes con enfermedad estable o con respuesta objetiva fueron considerados para terapia de mantenimiento con Ipilimumab a 10 mg/Kg o placebo administrado cada 12 semanas. Los autores lograron su desenlace primario con una mejoría en la supervivencia global en el grupo asignado a Ipilimumab más dacarbazina versus dacarbazina más placebo, con una mediana de 11.2 meses versus 9.1 meses.

Las supervivencias a 1, 2 y 3 años también favorecieron al tratamiento con Ipilimumab 47% vs. 36%, 29% vs. 18% y 21% versus 12%, respectivamente. De los eventos adversos G3-G4 asociados al tratamiento se presentaron en 53.27% en el grupo de Ipilimumab mas dacarbazina, comparado con 27.5% en el grupo tratado con dacarbazina mas placebo. Ipilimumab a una dosis de 10 mg/kg en combinación con dacarbazina, en comparación con dacarbazina más placebo, mejoró la supervivencia general en pacientes con melanoma metastásico no tratado previamente. Los tipos de eventos adversos fueron consistentes con los observados en estudios previos de Ipilimumab; sin embargo, las tasas de valores elevados de la función hepática fueron más altas y las tasas de eventos

gastrointestinales fueron más bajas de lo esperado sobre la base de estudios previos. (19)

Aunque solo una minoría de pacientes logra una respuesta completa, tales respuestas parecen ser de duración prolongada en la mayoría de los casos. Con el objetivo de proporcionar una estimación más precisa de la supervivencia a largo plazo de los pacientes con melanoma maligno avanzado se publicó un análisis combinado en 2015 en el Journal Clinical Oncology donde se analizaron los datos de 10 estudios prospectivos y 2 estudios retrospectivos, dos de estos estudios de fase III, en total fueron 1861 pacientes, para toda la serie, la mediana de supervivencia global fue de 11,4 meses. La tasa de supervivencia a tres años para los 254 pacientes con al menos tres años de seguimiento fue del 22 por ciento (26 y 20 por ciento para pacientes no tratados previamente y tratados previamente, respectivamente).

Con un seguimiento máximo de 10 años, hubo una meseta en la curva de supervivencia con una supervivencia del 21% más allá de los tres años, que fue independiente del tratamiento previo o la dosis de Ipilimumab. En este análisis uno de los mayores realizados hasta el momento en pacientes con melanoma avanzado tratados con Ipilimumab, se observa una meseta en la curva de supervivencia, que comenzó aproximadamente a los 3 años, independiente del tratamiento previo o la dosis de Ipilimumab. Sumándose estos datos a la evidencia que respalda la durabilidad de la supervivencia a largo plazo en pacientes tratados con Ipilimumab con melanoma avanzado. (20)

De acuerdo a los datos obtenidos en estudio previos de acuerdo a la dosis de Ipilimumab administrada, asociada a sobrevida global y eventos adversos, se realiza el estudio de Ascierto PA y colaboradores, publicado en el Lancet Oncology por sus siglas en ingles en 2017, donde valoran el riesgo beneficio de la dosis de Ipilimumab de 10mg/kg versus 3mg/kg en pacientes con melanoma avanzado, irresecable o metastasico, estudio fase III, se incluyeron pacientes con melanoma en estadio III o IV no tratados o previamente tratados no resecable, sin tratamiento previo con inhibidores de BRAF o inhibidores del punto de control inmune, aleatorizados 1:1 a recibir Ipilimumab 10 mg/kg o 3 mg/kg cada 3 semanas para un total de 4 dosis.

La mediana de supervivencia global fue de 15.7 meses para ipilimumab 10 mg/kg en comparación con 11.5 meses para Ipilimumab 3 mg/kg. Los eventos adversos más comunes relacionados con el tratamiento grado 3-4 fueron diarrea en 364 pacientes en el grupo de 10 mg/kg frente a 21 de 362 pacientes en el grupo de 3 mg/kg), colitis en 19 pacientes frente a 9, en el grupo de 3mg/kg, de los eventos adversos graves relacionados con el tratamiento se presentaron en 37% de los pacientes en el grupo de 10 mg/kg y 18% pacientes en el grupo de 3 mg/kg, por lo que en pacientes con melanoma avanzado, ipilimumab a dosis de 10 mg/kg resultó en una supervivencia global significativamente mayor que ipilimumab a dosis de 3 mg/kg, pero con un aumento de los eventos adversos relacionados con el tratamiento.

El tratamiento con Ipilimumab en los pacientes con melanoma maligno avanzado, metastasico e irresecable ha demostrado en estudios internacionales incremento en sobrevida global, con una durabilidad de la supervivencia a largo plazo en pacientes con respuesta al tratamiento y un perfil de seguridad aceptable, suponiendo un tratamiento seguro y eficaz en este grupo de pacientes, la dosis recomendada es de 3mg/kg cada 3 semanas para un total de 4 aplicaciones, de estos estudios referidos incluyeron un porcentaje menor de pacientes latinoamericanos y un grupo aun menor de pacientes mexicanos, por lo que nos planteamos la realización de este estudio descriptivo para determinar la eficacia y seguridad de pacientes con melanoma avanzado, irresecable o metastasico tratados con Ipilimumab en el centro médico nacional 20 de noviembre, con el fin de conocer las características de la población mexicana, mejorar el uso de recursos y ofrecer el mejor tratamiento a los pacientes tratados en nuestro centro.

## **Planteamiento del Problema**

El melanoma maligno es un problema de salud pública en México con una alta morbilidad asociada e impacto social y económico, mismos que se incrementan ante un diagnóstico de melanoma avanzado, metastásico e irresecable.

El tratamiento con Ipilimumab en pacientes con melanoma avanzado supone una alternativa al tratamiento quimioterápico convencional, con una mayor supervivencia global en este grupo de pacientes, ha demostrado ser un agente eficaz, con prolongación de la supervivencia a largo plazo, de acuerdo a estudios realizados en el ámbito internacional.

En nuestro medio no se conoce la eficacia y seguridad de Ipilimumab en el tratamiento del melanoma avanzado por lo que nos planteamos la realización de este estudio con el fin de conocer la respuesta al tratamiento y seguridad del mismo en nuestra población mexicana.

## **Justificación**

Los resultados de este estudio nos permitirán conocer la eficacia, el impacto en la terapéutica del melanoma avanzado y la seguridad del tratamiento con Ipilimumab en nuestra población derechohabiente.

En este mismo ámbito en vista de que se desconocen estos datos y al alto impacto que supone el costo del medicamento en la institución y las implicaciones en cuanto a eventos adversos, los resultados de este estudio nos permitirán

ofrecer una mejor atención a los pacientes derechohabientes y aportar información para la toma de decisiones en cuanto al tratamiento, todo esto teniendo en cuenta los efectos adversos relacionados al mismo.

## **HIPOTESIS**

Al tratarse de un estudio exploratorio no requiere de hipótesis sin embargo para fines del ejercicio planteamos la siguiente:

Ipilimumab es eficaz en el tratamiento de melanoma maligno con un perfil de seguridad similar al reportado en la literatura.

## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la eficacia y seguridad de Ipilimumab en pacientes con melanoma maligno en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Describir las características socio-demográficas y clínico-patológicas de los pacientes
- Evaluar la tasa de respuesta al tratamiento con Ipilimumab en pacientes con melanoma maligno
- Evaluar la supervivencia en pacientes con melanoma maligno tratados con Ipilimumab
- Describir los efectos adversos relacionados al tratamiento con Ipilimumab en pacientes con melanoma maligno

## **DISEÑO**

Estudio de cohorte histórica, observacional, descriptivo, retrospectivo.

## **POBLACION DE ESTUDIO**

Pacientes con diagnóstico histopatológico de melanoma maligno tratados con Ipilimumab por el servicio de Oncología Médica del Centro Médico Nacional (CMN) 20 de Noviembre del I.S.S.S.T.E

## **UNIVERSO DE TRABAJO**

Pacientes con melanoma maligno tratados con Ipilimumab

## **MATERIAL Y METODOS**

Se revisó el registro de pacientes con melanoma maligno atendidos en el servicio de oncología médica en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre durante el periodo de 2012 al 2017, de aquellos casos que cumplieron con los criterios de inclusión obtuvimos la siguiente información para realizar el análisis de los datos: sexo, edad, comorbilidades, año de diagnóstico de la enfermedad, fecha de inicio de tratamiento con ipilimumab, tipo de respuesta obtenida posterior a la administración de tratamiento, número de ciclos administrados, tiempo a la progresión de la enfermedad y efectos adversos asociados al tratamiento.

Esta información fue sometida a análisis estadístico a través del software SPSS versión 16.0 para Windows 8.0, con la finalidad de identificar una relación estadísticamente significativa de las variables en cuanto a eficacia y seguridad del tratamiento con ipilimumab en este grupo de pacientes.

En vista de que solo se analizaron expedientes clínicos de los pacientes, no existió ningún riesgo para los pacientes, así mismo la confidencialidad de los registros, fue resguardada al utilizar para su registro en la base de datos un número de folio no identificable codificado para cada paciente en archivo excel encriptado y con acceso al mismo solo por los investigadores responsables. Ningún dato identificable del paciente fue publicado.

#### **CRITERIOS DE INCLUSION**

- Pacientes ambos sexos mayores de 18 años
- Diagnóstico histopatológico de melanoma maligno
- Pacientes derechohabientes del ISSSTE
- Haber recibido tratamiento con Ipilimumab

#### **CRITERIOS DE EXCLUSION**

- Pacientes que no cuenten con expediente clínico completo en el centro

#### **DESCRIPCION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES**

##### **VARIABLES DEPENDIENTES**

Tolerancia y eficacia al tratamiento ( Ver definición abajo)

##### **VARIABLES INDEPENDIENTES**

Uso de ipilimumab

TABLA 1. Variables a analizar y su definición operacional

Variable a estudiar	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Indicadores
Edad	Tiempo que ha vivido una persona en años desde su nacimiento	En base a ficha de identificación del paciente en el expediente.	Cuantitativa Continua.	Número de años
Estado funcional	Capacidad de los pacientes con cáncer para realizar tareas rutinarias.	En base a escala de ECOG.	Cualitativa ordinal.	<p><b>ECOG 0:</b> paciente asintomático y es capaz de realizar actividades normales de la vida diaria.</p> <p><b>ECOG 1:</b> paciente con síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque desempeña normalmente sus actividades cotidianas. Permanece en cama durante las horas de sueño nocturno.</p> <p><b>ECOG 2:</b> No</p>

				es capaz de desempeñar ningún trabajo, tiene síntomas que le obligan a permanecer en la cama < 50% del día.
Estadio clínico	Extensión de la enfermedad obtenida de los estudios diagnósticos	En base a TNM del AJCC.	Cualitativa ordinal	1.- Estadio 0. 2.- Estadio I. 3.- Estadio IIA. 4.- Estadio IIB. 5.- Estadio IIIA. 6.- Estadio IIIB. 7.- Estadio IIIC. 8.- Estadio IV.
Diagnostico Histopatológico	Conocimiento diferencial que se adquiere de las pruebas hechas en muestras de tejido (biopsias)	Obtenido del reporte histopatológico del servicio de patología del hospital	Cualitativa nominal	Subtipo histológico reportado
Genero	Conjunto de	Obtenido mediante	Cualitativa	Femenino

	personas o cosas que tienen características generales comunes.	anamnesis, expediente clínico y encuesta	a nominal	Masculino
Fecha de diagnostico	Fecha en dd/mm/año en que el paciente fue diagnosticado o por primera vez	Obtenido mediante anamnesis, expediente clínico y encuesta	Cuantitativa discreta	Fecha en dd/mm/año
Fecha de Inicio de Tratamiento con Ipilimumab	Fecha en dd/mm/año en que el paciente inicio tratamiento de Ipilimumab	Obtenido mediante anamnesis, expediente clínico y encuesta	Cuantitativa discreta	Fecha en dd/mm/año
Ciclos de tratamiento de Ipilimumab recibido	Numero de tratamientos recibidos por el paciente	Obtenido del expediente clinico	Cualitativa nominal	Nominal
Fecha de termino de tratamiento con Ipilimumab	Fecha en dd/mm/año en que el paciente termino tratamiento de Ipilimumab	Obtenido mediante anamnesis, expediente clínico y encuesta	Cuantitativa discreta	Fecha en dd/mm/año
Tratamiento previo	Conjunto de medios de	Obtenido mediante anamnesis,	Cualitativa	Nominal

	cualquier clase cuya finalidad es la curación o el alivio de enfermedades o síntomas	expediente clínico y encuesta	a nominal	
Comorbilidades	La presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario	Obtenido mediante anamnesis, expediente clínico y encuesta	Cualitativa nominal	Nominal
Tiempo a la progresión	Tiempo medido en meses entre el ingreso al estudio y progresión de la enfermedad	Criterios RECIST	Cuantitativa Continua	Tiempo en meses
Supervivencia global	Tiempo medido en meses entre el ingreso al estudio y la muerte o pérdida del paciente	Criterios RECIST	Cuantitativa Continua	Tiempo en meses
Respuesta completa	Desaparición de todas las lesiones por estudios	En base a criterios RECIST	Cualitativa Dicotómica	1.- Si 2.- No

	de imagen y exploración física			
Respuesta parcial	Reducción de todas las lesiones en un rango de 30% a 99% en relación a la medición basal por estudios de imagen y exploración física	En base a criterios RECIST	Cualitativa Dicotómica	1.- Si 2.- No
Enfermedad estable	Reducción de todas las lesiones en un 30% o un incremento del tamaño no mayor al 30% en relación a la medición basal por estudios de imagen y exploración física	En base a criterios RECIST	Cualitativa dicotómica	1.- Si 2.- No
Progresión	Incremento del tamaño mayor al 30% en relación a la medición basal por estudios de imagen y	En base a criterios RECIST	Cualitativa dicotómica	1.- Si 2.- No

	exploración física			
Evento adverso	Cualquier signo desfavorable y no deseado (incluyendo hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad temporalmente asociada con el uso de un tratamiento o procedimiento médico.	En base a la Clasificación del NCI (National Cancer Institute), CTCAE V4.03	Cuantitativa Continua	Grado 1.- Leve, asintomático o síntomas leves; solo observación clínica o diagnóstica; sin indicación de intervención. Grado 2.- Moderada; indicación de intervención mínima, local o no invasiva; limita las actividades instrumentales de la vida diaria. Grado 3.- Severa o medicamente significativa pero que no compromete inmediatamente la vida; requiere hospitalización. Limita las actividades básicas de la vida diaria, como el autocuidado. Grado 4.- Situación que ponen en peligro la vida. Requiere

				intervención urgente. Grado 5.- Muerte.
Tolerancia	<p>Se considerara bien tolerado cuando el paciente presente cualquiera de los siguientes aspectos por abajo del grado <math>\leq 3</math>.</p> <p>Diarrea, Toxicidad hepática, neutropenia y renal</p> <p>Cuando presente al menos uno de los parámetros mencionados arriba del grado 4 se considerara no tolerado</p>	En base a la Clasificación del NCI (National Cancer Institute), CTCAE V4.03.	<p>Cualitativa</p> <p>Ordinal</p>	<p>1.- Bien tolerado.</p> <p>2.- Mal tolerado.</p>

## ANALISIS ESTADISTICO

Se usaron estadísticos descriptivos para describir las variables y características de los pacientes, así como media y desviación estándar para variables continuas con distribución normal, mediana y rango para aquellas con distribución no normal.

Para variables nominales se utilizó proporciones y porcentajes. Los datos se analizaron mediante el paquete estadístico SPSS versión 16.0

## **RESULTADOS**

### **Análisis Estadístico de los Resultados**

Tras la obtención de un total de 20 pacientes para la realización de este estudio, en el cual se realizó un total de 18 variables, dentro de las cuales realizamos un análisis descriptivo, utilizando medidas de tendencia central y dispersión, proporciones, se realizaron tablas y curvas para representar los factores involucrados con la eficacia y tolerabilidad de cada paciente.

La información se obtuvo de los datos referidos de los expedientes de pacientes de la consulta externa de oncología médica, tanto para la información basal, del tratamiento así como del seguimiento. Toda la información se concentró en los formatos de recolección de datos en formato de Excel. Se usará media y desviación estándar para variables continuas con distribución normal, mediana y rango para aquellas con distribución no normal.

### **Datos Demográficos**

Dentro del análisis de los pacientes con melanoma maligno del servicio de oncología médica un total de 20 pacientes recibieron tratamiento con Ipilimumab y

cumplieron con los criterios de inclusión, de estos en su mayoría pacientes de sexo femenino para un total de 14 y 6 masculinos, con una mediana de edad de 59.5 años, comprendiendo edades desde 41 años a los 82 años de edad, datos coincidentes con la literatura a nivel mundial donde los datos de estadísticas mundiales el sexo femenino es el de mayor prevalencia.

De acuerdo a los datos obtenidos la hipertensión arterial fue la comorbilidad mas referida por los pacientes, el sitio referido como primario en un 55 por ciento de los pacientes fue miembro pélvico inferior lo cual tiene correlación con lo evidenciado en series a nivel mundial para esta enfermedad.

En cuanto a las características de la enfermedad, como fue descrito anteriormente las etapas y el pronóstico de la enfermedad van a depender de las características histológicas del tumor como son el grosor tumoral, las cuales van desde etapa clínica 0 a etapas clínica IV, de acuerdo a esto las tasas de supervivencia a 10 años varían desde 92% en pacientes en etapa I, descendiendo a 50% en pacientes en etapa clínica IV.

Al momento de la presentación de la enfermedad el 85% de los pacientes tiene enfermedad localizada; 13% enfermedad regional (metástasis ganglionares) y solo el 5% metástasis a distancia, a pesar de esto la supervivencia varía enormemente en cada fase y está asociada con factores histológicos propios del tumor.

En nuestro estudio las etapas clínicas de los pacientes, en su mayoría al diagnostico eran etapas clínicas II, siendo el abordaje inicial de esta etapas

tempranas quirúrgico con posterior tratamiento sistémico adyuvante para disminuir el riesgo de recaída de la enfermedad, a pesar de ello un porcentaje importante de pacientes recaerá, con una supervivencia global de 50 por ciento a 5 años.

El principal sitio de recurrencia y/o metástasis en los pacientes incluidos en el presente estudio fue ganglionar en 17 pacientes para un 85%, de los cuales 15 de ellos presentaba además enfermedad pulmonar documentada, siendo menor las metástasis hepáticas y óseas, datos que coinciden a su vez con los hallados en la literatura.

Así mismo en estos pacientes con enfermedad metastasica, en su mayoría habían recibido mas de una línea de tratamiento, con un promedio de mas de dos líneas de tratamiento en un 50 por ciento de los pacientes. En esta etapa de la enfermedad como hemos revisado previamente en el presente estudio la enfermedad es por lo general es incurable y la finalidad del tratamiento es paliativo.

Los enfoques que han demostrado proporcionar un beneficio clínicamente importante para los pacientes con melanoma metastasico en pacientes seleccionados adecuadamente incluyen inmunoterapia y terapia dirigida contra vía MAP quinasa.

**Tabla 1. Características basales de los pacientes**

Características	Pacientes (n=20)
Edad en años, mediana (rango)	59.5 (41-82)
Genero, (%)	
Femenino	14 (70)
Masculino	6 (30)
Lugar de Origen, (%)	

CDMX	8 (40)
Otro	12 (60)
<b>Comorbilidades, (%)</b>	
Diabetes	4 (80)
Hipertensión	6 (30)
Otras	4 (20)
<b>Sitio primario, (%)</b>	
Miembro Inferior	11 (55)
Miembro Superior	5 (25)
Cabeza y Cuello	2 (10)
Tronco	2 (10)
<b>Etapa Clínica, (%)</b>	
II	9 (45)
III	6 (30)
IV	5 (25)
<b>Sitio de metástasis, (%)</b>	
Pulmón	15 (75)
Hueso	3 (15)
Hígado	3 (15)
SNC	3 (15)
Ganglionar	17 (85)
Otro	3 (15)
<b>Líneas de tratamiento previo, (%)</b>	
0	5 (25)
1	5 (25)
>2	10 (50)
<b>Radioterapia, (%)</b>	4 (20)

## Respuesta al Tratamiento

La inmunoterapia es una modalidad de tratamiento sistémico importante para el melanoma metastásico, el anticuerpo anti-citotóxico asociado a linfocitos T (CTLA-4) Ipilimumab ha demostrado aumento en supervivencia global en pacientes tratados en segunda línea de tratamiento, como fue comentado previamente.

La eficacia de Ipilimumab ha sido demostrada en una serie de estudios, muchos de ellos realizados en los últimos 5 años, existiendo un estudio pivotal que da la aprobación en melanoma avanzado en segunda línea de tratamiento, donde

demonstró un beneficio significativo en supervivencia en pacientes que no habían respondido o no toleraban el tratamiento con otros antitumorales como dacarbazina o temozolamida.

Evidenciándose en ese estudio fase III una tasa de supervivencia global en el grupo que recibió ipilimumab de 10.2 meses la media versus 6.4 meses en el grupo comparador, así como un aumento en supervivencia libre de progresión, tasas de respuesta objetiva y una mayor duración de la respuesta en los pacientes respondedores.

Las tasas de respuesta a Ipilimumab varía en función del estudio, pero en general las peores obtenidas rondan el 10%, mientras que las mejores aproximadamente son del 25% de los pacientes. A pesar de ser un porcentaje bajo de respuestas, se debe tener en cuenta la de los demás fármacos comparadores como la dacarbazina que tiene tasas de respuesta de alrededor de un 10% en la mayoría de los estudios.

De la respuesta obtenida en el tratamiento con Ipilimumab en este estudio retrospectivo de pacientes tratados en el servicio de oncología médica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, 10 pacientes para un 50 por ciento alcanzo algún tipo de respuesta, de estos 8 pacientes para un 40% presento enfermedad estable y 2 pacientes para un 10% respuesta completa de la enfermedad, dentro de los pacientes que descontinuaron el tratamiento (6 pacientes) en su mayoría asociado a complicaciones de la enfermedad, 1 de ellos por efectos relacionados al tratamiento y 4 pacientes por progresión de la enfermedad. En cuanto al número

de ciclos recibidos de tratamiento en promedio recibieron un total de 4 ciclos.

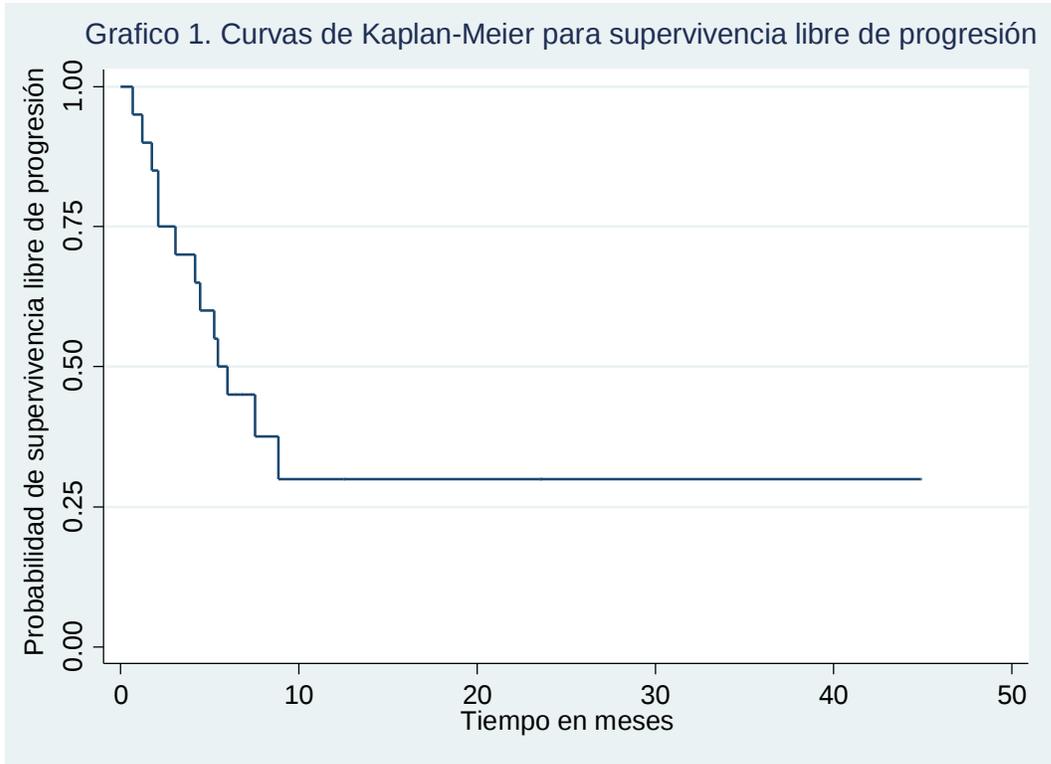
Tabla 2.

**Tabla 2. Respuesta al tratamiento con Ipilimumab**

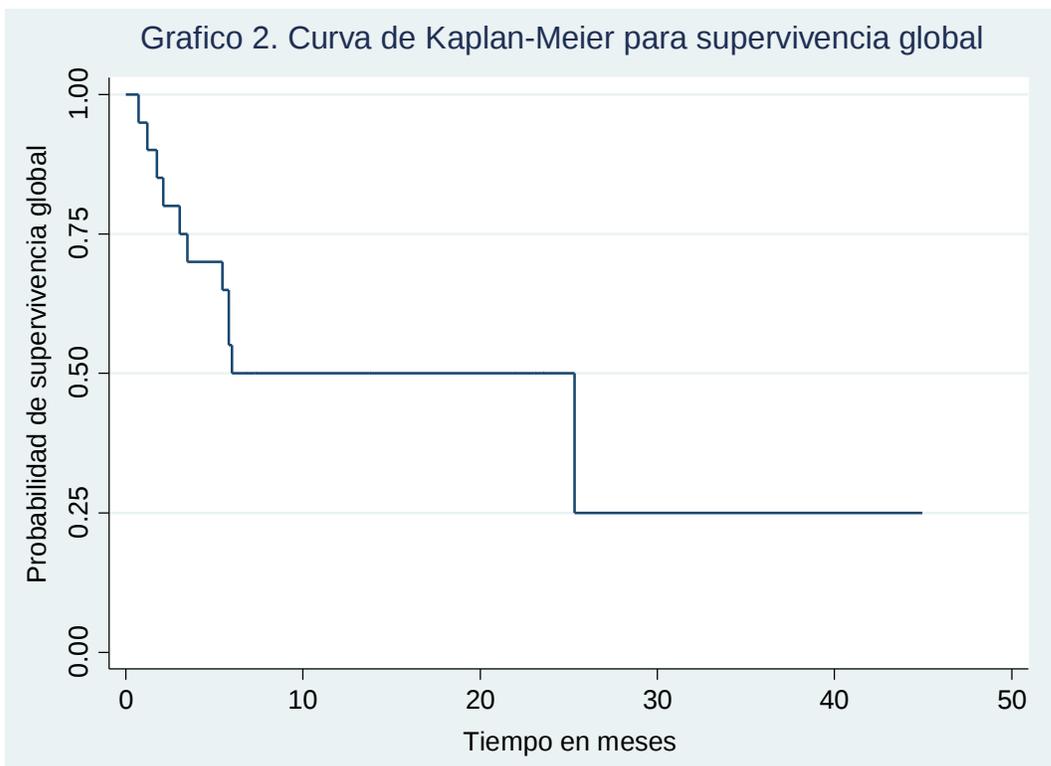
	<b>Pacientes (n=20)</b>
<b>Ciclos recibidos, numero (rango)</b>	4 (1-4)
<b>Respuesta Completa, (%)</b>	2 (10)
<b>Respuesta Parcial, (%)</b>	0 (0)
<b>Enfermedad estable, (%)</b>	8 (40)
<b>Progresión, (%)</b>	4 (20)
<b>Descontinuaron tratamiento, (%)</b>	6 (30)

### **Eficacia**

La mediana de supervivencia global fue de 6 meses (alrededor de unas 30 semanas) (Grafico 2) (IC95% 3.1-NA). La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 5.5 meses, (Grafica 1) (IC95% 2.1-NA) encontrándose 2 pacientes con respuesta completa, una sobrevida global en estos dos pacientes de más de 2 años. Por lo que supone lo descrito en estudios previos que aunque solo una minoría de pacientes logra una respuesta completa, tales respuestas parecen ser de duración prolongada en los casos en que se logra respuesta al tratamiento. Ninguno de los pacientes tuvo reinducción con Ipilimumab.



La mediana de SLP 5.5 meses (IC95% 2.1-NA)



La mediana de supervivencia global fue de 6 meses (IC95% 3.1-NA)

## **Efectos adversos**

Los efectos adversos del tratamiento se encuentran listados en la tabla 3.

De acuerdo a lo reportado en estudios previos en su mayoría los efectos adversos descritos son relacionados a la inmunidad específicamente aquellos relacionados con la piel y gastrointestinales. Siendo descrito en el 40-50% de los pacientes que lo reciben aproximadamente, dentro de los cuales en su mayoría grado 1-2, siendo grado 3 en un 20% de los pacientes y grado 4 en un 6% de los pacientes.

Dentro de nuestro estudio los efectos adversos más comúnmente presentados corresponden con lo descrito anteriormente siendo el mayormente observado efectos asociados a inmunidad, en este caso el más común de los efectos adversos fue el rash referido en 7 pacientes para un 35% de los pacientes siendo grado 1 en 5 pacientes y 2 pacientes grado 2, sin presentarse en grado 3-4, en su mayoría acompañándose de prurito, siendo controlado adecuadamente con tratamiento tópico. De los demás efectos adversos referidos fue astenia y fatiga, 1 paciente presento colitis hemorrágica que requirió la administración de esteroides y suspensión del tratamiento, otra paciente pancreatitis manejada con hidratación adecuada, antibioterapia y esteroides, que amerito igual la suspensión del tratamiento. Una paciente presento como evento adverso raro trombocitopenia grado 4. No se reportaron defunciones relacionadas a Ipilimumab.

Efectos adversos descritos en la tabla 3.

**Tabla 3. Eventos adversos.**

<b>Evento Adverso (%)</b>	<b>Grado 1</b>	<b>Grado 2</b>	<b>Grado 3</b>	<b>Grado 4</b>	<b>Total</b>
<b>Fatiga</b>	4 (20)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	5 (25)
<b>Astenia</b>	9 (45)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	11 (55)
<b>Mialgias</b>	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5)
<b>Hemoptisis</b>	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (10)
<b>Nausea</b>	1 (5)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	3 (15)
<b>Emesis</b>	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (5)
<b>Hiporexia</b>	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5)
<b>Diarrea</b>	0 (0)	2 (10)	0 (0)	1 (5)	3 (15)
<b>Rash</b>	5 (25)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	7 (35)
<b>Hematuria</b>	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5)
<b>Prurito</b>	6 (30)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (30)
<b>Neuropatía</b>	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (10)
<b>Pancreatitis</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	1 (5)
<b>Trombocitopenia</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	1 (5)

## **DISCUSION**

La eficacia de Ipilimumab ha venido probada por dos estudios fase III, donde se valoraba el uso de ipilimumab en pacientes previamente tratados, estableciéndose ipilimumab como tratamiento seguro y eficaz de segunda línea de tratamiento en adultos que han recibido tratamiento anteriormente.

En pacientes tratados previamente, en un ensayo controlado con placebo, 676 pacientes fueron asignados al azar en un rango de 3:1:1 a ipilimumab solo o con

gp 100 sola. Todos los pacientes tenían melanoma metastasico irresecable. Todos recibieron tratamiento previo para enfermedad metastasica. El desenlace primario fue supervivencia global, los autores encontraron una supervivencia global mediana de 10 meses en el grupo de ipilimumab mas gp 100 versus gp 100 sola que fue de 6.4 meses. La supervivencia a 1 ano en los grupos con ipilimumab fue superior 44 y 46% versus gp 100 sola que fue de 25% y a 2 años en los grupos con ipilimumab de 22 y 24% versus en el grupo de gp 100 sola de 14%, respectivamente.

Los resultados de nuestro estudio descriptivo en cuanto a supervivencia global, supervivencia libre de progresión fue inferior a lo evidenciado en este ensayo, debe tomarse en cuenta que los pacientes incluidos en el presente estudio habían recibido en su mayoría más de dos líneas previas, por lo que los resultados pueden verse afectados por esta situación, otro factor a considerar en cuanto a los resultados son los sitios de metástasis, en nuestro estudio un número importante de pacientes presentaba metástasis visceral las cuales se consideran de peor pronóstico con el tratamiento de inmunoterapia.

No encontramos muertes relacionados al uso de ipilimumab en los pacientes incluidos en nuestro estudio, siendo los efectos adversos en su mayoría reacciones inmunológicas grado 1 y grado 2, resueltos adecuada y satisfactoriamente con el uso de corticoesteroides

Es importante recordar que en neoplasias con claros elementos inmunogenéticos, se han desarrollado nuevas terapias que han beneficiado a pacientes afectados por diferentes tipos de cáncer. En el caso del melanoma avanzado continúa siendo un desafío el tratamiento, debido a que las opciones siguen siendo limitadas, por lo que es de suma importancia y utilidad la búsqueda de herramientas eficaces y seguras que incrementen la supervivencia y calidad de vida de los pacientes.

El ipilimumab supone esta alternativa al tratamiento quimioterapéutico convencional, presentando un mecanismo de acción inmunológico con un mejor perfil de eficacia y seguridad, además existe la posibilidad de administrarlo en conjunto con otros tratamientos incluidos otros inmunoterapéuticos aumentando su eficacia y manteniendo un adecuado perfil de toxicidad.

## **Conclusiones**

El tratamiento con ipilimumab en monoterapia supone un aumento en la supervivencia y calidad de vida de los pacientes con melanoma avanzado que ya ha recibido tratamiento previo.

Aunque los resultados de nuestro estudio no fueron los reportados en publicaciones previas, si evidenciamos un beneficio clínico importante en pacientes que respondieron al tratamiento, con un perfil de seguridad adecuado, debido a que no fue un estudio aleatorizado debe tomarse en cuenta que las

características de los pacientes no fueron las mismas de las reportadas en estos estudios previos publicados.

Por lo que deben realizarse estudios aleatorizados en nuestra población, con el fin de realizar un balance costo efectivo, en una población seleccionada de pacientes que puedan beneficiarse de este tratamiento aumentando así la esperanza de vida de estos.

## **Bibliografía**

1. Jorge Lavanderos F1, Juan Antonio Pérez P2 , Sicylle Jeria N3 , Diego Concha C3, Actualizaciones en melanoma maligno cutáneo, Cuad. Cir. 2010; 24: 47-56
2. Rocío Rodríguez<sup>1,a</sup> , Angela Parra<sup>1,a</sup> , Sergio González<sup>2,5</sup>, Montserrat Molgó<sup>3,6</sup>, Nicolás Droppelmann, Understanding current therapies in metastatic melanoma, Rev Med Chile 2016; 144: 1448-1458
3. Lee C, Collichio F, Ollila D, et al. Historical review of melanoma treatment and outcomes. Clin Dermatol 2013;31:141–7.

4. Alberto de la Fuente-García y Jorge Ocampo-Candiani\*, Melanoma cutáneo, Gac Méd Méx Vol. 146 No. 2, 2010
5. Christian Patricio Camacho Limas,\* Raquel Gerson Cwilich,\*\* María del Ángel Góngora Jurado, Actualidades para el tratamiento del melanoma metastásico, An Med (Mex) 2017; 62 (3): 196-207
6. Curin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. N Engl J Med. 2005; 353 (20): 2135-2147.
7. Tuong W, Cheng L, Armstrong A. Melanoma: Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Outcomes. Dermatol Clin. 2012; 113-124.
8. Lens MB, Dawes M. global perspectives of contemporary epidemiological trends of cutaneous malignant melanoma. Br J Dermatol 2004;150:179-185
9. Schaffer J, Rigel D, Kopf A, Bolognia J. Cutaneous melanoma. Past, present, and future. J Am Acad Dermatol 2004;51:S65-S69
10. Russak J, Rigel D. Risk Factors for the Development of Primary Cutaneous Melanoma. Dermatol Clin. 2012; 363- 368.
11. Little E, Eide M. Update on the Current State of Melanoma Incidence. Dermatol Clin. 2012; 355-361.
12. Berwick M, Erdei E, Hay J. Melanoma Epidemiology and Public Health. Dermatol Clin. 2009; 205-214.
13. 13.- Panizzon RG, Guggisberg D: Clinical aspects and pathology of melanoma. Ther Umsch.,1999; 56(6): 302-8.
14. Sober AJ, Chuang TY, Duvic M, et al. Guidelines of care for primary cutaneous melanoma. J Am Acad Dermatol. 2001;45(4):579-86.

15. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD. 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): 522-530.
16. Sosman J. Cytotoxic chemotherapy for metastatic melanoma. En: UpToDate. 2014.
17. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2011; 364: 517-526
18. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363(8):711.
19. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364(26):2517-2526
20. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, Patt D, Chen TT, Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(17):1889
21. Ascierto PA, Del Vecchio M, Robert C, Mackiewicz A, Chiarion-Sileni V, Ipilimumab 10 mg/kg versus ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma. *Lancet Oncol.* 2017