



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN ONCOLOGÍA MÉDICA

**“Características clínico-patológicas de pacientes con melanoma tratados
con inmunoterapia en el centro médico ABC”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA
MÉDICA

PRESENTA:

DR. BENIGNO EMMANUEL RODRÍGUEZ SOTO

DIRECTORA DE TESIS:

DRA. RAQUEL GERSON CWILICH

ASESOR METODOLÓGICO:

Dr. JOSÉ FABIÁN MARTÍNEZ HERRERA

Número de Registro de Protocolo TABC-22-178

Ciudad de México, octubre 2021



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.

Índice:

Resumen	1
Marco Teórico	3
Generalidades	3
Epidemiología	4
Factores de Riesgo	5
Características Biológicas del Melanoma	8
Clasificación clínico-patológica	10
Características patológicas	11
Factores pronósticos en melanoma	12
Tratamiento de melanoma	15
Factores predictivos en el tratamiento con inhibidores del control inmunológico en melanoma	19
Justificación	22
Objetivo primario	23
Objetivos secundarios	23
Métodos	24
Demarcación diagnóstica	25
DEFINICIÓN CONCEPTUAL Y OPERACIONAL DE VARIABLES Y ESCALA DE MEDICIÓN	27
Análisis estadístico	30
Resultados	32
Discusión	51
Conclusión	56
Consideraciones éticas	57
Cronograma de actividades	58
Referencias	59

RESUMEN

El melanoma es el tipo de cáncer de piel con mayor letalidad, se origina de los melanocitos, y aunque se puede originar en muchos órganos, la piel es el principal sitio afectado^{1,2}

Se han descrito diversos factores de riesgo, sin embargo, la fuerza de asociación a melanoma dependerá de otros factores, es decir la exposición solar no significa el mismo riesgo para un paciente con fototipo de Fitzpatrick I-II contra otro paciente con fototipo V-VI. Esto es importante debido a que los subtipos histológicos y las alteraciones moleculares asociadas son diferentes en distintas regiones geográficas.

En este estudio se describen las principales características clínicas, patológicas y relacionadas al tratamiento de pacientes con melanoma tratados con inhibidores del punto de control inmunológico, de enero del 2016 a enero 2021, y se buscaron factores que se asociaran a mayor supervivencia global y supervivencia libre de progresión.

Durante el periodo de tiempo analizado, se diagnosticaron un total de 98 casos de melanoma, de los cuales 53 fueron tratados con inmunoterapia. Se demostró al tabaquismo como el principal factor de riesgo reportado 41.5%, la presencia de mutación de BRAF evaluada en el 81.1% de todos los casos, fue positiva en el 35% de los pacientes, y la mutación más frecuente fue la V600E, en el 89% de los casos. Los principales sitios afectados por metástasis fueron sistema nervioso central y pulmón en el 43.4% y 49.1% respectivamente.

Respecto al tratamiento, el 35% de los pacientes presentaron algún grado de evento adverso inmunorrelacionado, siendo vitíligo el más prevalente (38.8%), seguido de hipotiroidismo/tiroiditis (22%), y se demostró que aquellos pacientes que presentaron algún EAIR la mediana de supervivencia libre de progresión fue mayor que en aquellos pacientes que no desarrollaron toxicidad inmunomediada (HR: 11.29, IC 95%: 3.28- 4.71).

La mediana de supervivencia global para el grupo de estudio fue de 32 meses, mientras que la supervivencia libre de progresión fue de

El objetivo primario del estudio se cumple, pudiendo mostrar las principales características clínicas y patológicas de pacientes con melanoma tratados con inmunoterapia, además se cumplen los objetivos secundarios, y fué posible demostrar la asociación de eventos adversos inmunorrelacionados como factor de buen pronóstico, en pacientes con melanoma tratados con inmunoterapia, y permite estimular a formular nuevas hipótesis para la integración de mejores estrategias en el manejo de esta neoplasia.

MARCO TEÓRICO

GENERALIDADES

El melanoma se define como una neoplasia originada en los melanocitos, que son células originarias del neuroectodermo con la capacidad de producir el pigmento de piel, ojos y pelo, por lo que puede presentarse en múltiples sitios anatómicos, siendo el cutáneo es la forma más común alrededor del mundo.^{1,2}

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) los melanomas se clasifican actualmente de acuerdo con sus características morfológicas, epidemiológicas y vía molecular afectada⁵³:

1. Melanoma típicamente asociado con daño por exposición solar crónica

1.1. Vía 1: Melanoma de diseminación superficial (asociado a baja exposición solar)

1.2. Vía 2: Melanoma tipo Lentigo maligna

1.3. Vía 3: Melanoma desmoplásico

2. Melanoma no asociado a daño por exposición solar

2.1. Melanoma spitzoide

2.2. Melanoma acral

2.3. Melanoma mucoso

2.4. Melanoma derivado de nevos congénitos

2.5. Melanoma derivado de nevos azules

2.6. Melanoma uveal

3. Melanoma Nodular

EPIDEMIOLOGÍA

Actualmente se estima que 1 de cada 28 hombres y 1 de cada 44 mujeres desarrollarán melanoma invasor en su vida, en Estados Unidos en el 2017, se diagnosticaron aproximadamente 87, 100 casos nuevos de melanoma invasor, con 9730 muertes estimadas como resultado de este.¹ De acuerdo con el reporte del GLOBOCAN 2020, la incidencia mundial es de 324 635 con una mortalidad de 57 043 casos, de los cuales el 75% son cutáneos, cabe mencionar que hasta el 46.4% y 32.4% de los casos nuevos se ubican en Europa y Norte América respectivamente²

En México de acuerdo con una revisión del Instituto Nacional de Estadística y Geografía y a las estimaciones y proyecciones de población del Consejo Nacional de Población de 1998-2016, se demostró que la tasa mortalidad por melanoma en México ha aumentado un 78% en los últimos 15 años, con una tasa media nacional en el 2016 de 0.57/100, 000 habitantes (hab.), (hombres 0.65/100, 000; mujeres 0.49/100, 000 hab.) y una incidencia por entidad federativa sitúa a la Ciudad de México con la más alta (1.04/100, 000 hab.)

Un estudio transversal, realizado en el instituto dermatológico de Jalisco, (del 1ro de diciembre del 2000 al 1 de diciembre del 2010), reportó un total de 323 casos, de los cuales 36 (11%) se presentaron en etapa metastásica y se muestra la frecuencia en que se presentó cada variedad histológica: Nodular: 28%, diseminación superficial: 21%, léntigo maligno 19%, acral lentiginoso 15%, otros 17%⁵²

El melanoma puede afectar a cualquier grupo de edad, sin embargo, la mayor frecuencia se encuentra entre los 65-74 años. (Figura 1)

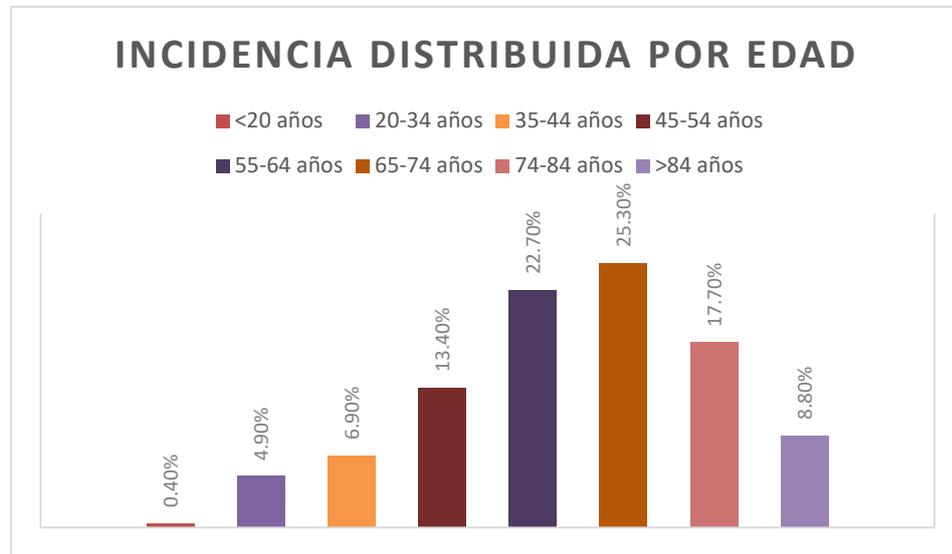


Figura 1. Porcentaje de nuevos casos de melanoma por grupo de edad. Fuente: SEER 21 (2014-2018)

FACTORES DE RIESGO

La identificación oportuna de factores de riesgo permite establecer medidas de profilaxis primaria por lo que a continuación se comentan algunos de los más importantes:

Edad

En México la media de edad de aparición es a los 55.8 años (mediana 57 años) con el 43.7% del total de los casos en pacientes mayores de 60 años, vemos entonces una distribución similar a la reportada a nivel mundial³.

Hábito constitucional

El color de piel y de cabello suponen uno de los factores de riesgo más importantes, de acuerdo con el fototipo descrito por Fitzpatrick en 1975, en el cual se describen 6 tipos de piel, de acuerdo con la capacidad de “reaccionar” a la luz ultravioleta (UV). El riesgo de desarrollar melanoma va ligado a este fototipo³. (Tabla 1 y Tabla 2)

<i>Fitzpatrick</i>	Características al exponerse al sol	Riesgo de desarrollar melanoma
<i>I</i>	Siempre se quema, nunca se broncea	5.37
<i>II</i>	Siempre se quema, se broncea poco	2.52-4.37
<i>III</i>	Se quema poco, se broncea ligeramente	1.41 - 2.74
<i>IV</i>	Se quema poco, se bronces adecuadamente	1.11 - 2.34
<i>V</i>	Se quema nada, se broncea	1.0
<i>VI</i>	Nunca se quema, se broncea profundamente	1.0

Tabla 1. Riesgo relativo para el desarrollo de melanoma, de acuerdo con el fototipo de Fitzpatrick.

Color de ojos	Riesgo relativo
Oscuro	1.0
Azul	1.47
Verde	1.61
Avellana	1.52

Tabla 2. Riesgo relativo para el desarrollo de melanoma, asociado con el color del iris

La presencia de nevos es también un factor de riesgo independiente para el desarrollo de melanoma y va de la mano con el tamaño y características del nevo. La presencia de **100 nevos o más** conlleva un riesgo de **6.89 veces** y en caso de **nevus displásico**, el hallazgo de 5 o más supone riesgo de **6.36 veces**.

Sin embargo, a pesar del fototipo de piel como la exposición a rayos UV suponen aumento en el riesgo para el desarrollo de melanoma, esto parece no aplicar de misma forma para el subtipo acral, el cual se relaciona muy poco o nada con la exposición a rayos UV⁴

Antecedentes familiares

En menos del 10% de los casos los pacientes tendrán melanoma familiar, los cuales suelen manifestarse a edades más tempranas, pudiendo aparecer en múltiples sitios primarios, relacionándose con mutaciones en alguno de los siguientes "loci"⁵

- ***Cinasa 4 dependiente de ciclina (CDK4)***
- ***Gen 2A inhibidor de cinasa dependiente de ciclina (p16/CDKN2A):*** La mutación en CDKN2A se encuentra hasta en el 40% de las familias con 3 o más casos, por lo que el riesgo de desarrollar melanoma es de 30% a los 50 años y hasta 67% a los 80 años⁵.

Antecedentes personales

La historia personal de melanoma supone un riesgo de hasta 10% de probabilidad de desarrollar otro melanoma, de acuerdo con la base de datos obtenidos de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales, indican que, en comparación con el primer melanoma, el segundo tiende a ser menos profundo y agresivo⁶. Historia personal de cáncer escamoso de piel, triplica el riesgo de melanoma, mientras que el antecedente de carcinoma de células basales duplica el riesgo.

CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS DEL MELANOMA

El melanoma deriva de los melanocitos que a su vez derivan de la cresta neural, generalmente permanecen en los nevos benignos y en el estrato basal de la epidermis.

La exposición a luz ultravioleta genera mutaciones, disminuye la activación inmunológica, incrementa la producción local de factores de crecimiento y produce la formación de especies reactivas de oxígeno, que a su vez incrementan la lesión del ADN⁷. Sin embargo, a diferencia del carcinoma basocelular y el escamoso, que se asocian a exposición por largos periodos de tiempo, el melanoma se asocia a exposiciones cortas e intensas a rayos UV.

El melanoma cutáneo entonces se ha demostrado como una de las neoplasias con mayor carga de mutaciones somáticas y el descubrimiento de la implicación de estas vías en la mutagénesis ha permitido el desarrollo de tratamientos dirigidos⁸.

Vía de RAS, RAF y MAP cinasa

Se trata de una vía de señalización de cinasas activadas por mitógeno (MAPK), se relaciona con la regulación de procesos como crecimiento celular, supervivencia e invasión⁶. La mutación del oncogén BRAF es la mutación somática más común en melanoma, encontrándose en hasta el 50% de estos⁸.

Aunque se han descrito más de 60 mutaciones en BRAF, el cambio de valina por ácido glutámico en el codón 600 (mutación V600E) es la más frecuente (60-70%), otras mutaciones por frecuencia de presentación: V600K, V600E, V600D, V600R, etc. Esta mutación origina activación constitutiva de MEK y ERK⁸. Sin embargo, las mutaciones en BRAF se han encontrado con la misma frecuencia tanto en melanomas como en nevos benignos, esto sugiere que se requieren de otros mecanismos para poder volverse resistentes al “control de crecimiento” y volverse malignos¹⁰. La activación de BRAF incrementa la expresión (y en ocasiones mutación) de INK4A (inhibidor de la cinasa 4^a del ciclo celular), el cual se asocia a hiperplasia celular¹¹. Mientras que el papel para lograr la capacidad de invasión parece estar determinado por la pérdida de PTEN.

Otro oncogén que se encuentra mutado en hasta en 15 a 20% es RAS, siendo las mutaciones en los codones Q60/61 y G12/13¹²⁻¹³. Sin embargo, aunque forman parte de la misma vía que BRAF, las mutaciones en KRAS suelen ser mutuamente excluyentes¹³.

MEK1/2

Las mutaciones *per se* de MEK son raras en melanoma, sin embargo, la relación estrecha de la vía con la de MAPK la convierte en un potencial terapéutico en pacientes con mutaciones en la vía de RAF y RAS¹⁴, incluso demostrando que el bloqueo de esta serin-treonin cinasa, resulta en una menor proporción de eventos adversos cutáneos en los pacientes que emplean inhibidores BRAF.

Mientras que los inhibidores BRAF se encuentran contraindicados en pacientes con mutaciones activadoras de NRAS, estudios preclínicos demostraron actividad de los bloqueadores MEK¹⁵.

Otras mutaciones que suelen encontrarse, con relativa menor frecuencia, pero con importantes implicaciones clínicas y pronósticas son p53, c-KIT, MC1R, GNAQ/GNA11 Cadherina, etc.

CLASIFICACIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA

De acuerdo con las características histológicas el **melanoma cutáneo** se divide en 4 subtipos: extensión superficial, léntigo maligno, nodular y lentiginoso acral, los cuales también tienen características tanto clínicas, epidemiológicas y moleculares diferentes entre cada una de estas (Tabla 3):

Tipo histológico	Incidencia	Sitio anatómico	Aspecto clínico
Extensión superficial	70% de los melanomas, pacientes jóvenes (mediana 50 años)	Tronco y extremidades (exposición intermitente al sol)	Cambio de aspecto de un lunar previo. Puede asociarse a mutación de BRAF
Léntigo Maligno	4-10%, suele afectar en edad avanzada	Áreas con exposición crónica al sol (manos, pies, cabeza y cuello)	Lesión macular (plana). Suele asociarse a mutación en KIT
Melanoma Nodular	15% de los melanomas	Cualquiera	Lesión rápidamente engrosada, elevada y polipoide, a menudo azul, rosa o negro
Lentiginoso-acral	5-10%	Palmas, plantas o lecho ungueal	Lesión oscura, plana o nodular,

			bordes irregulares. Más frecuente en gente de piel oscura
--	--	--	--

Tabla 3. Subtipos histológicos de melanoma. **Fuente:** Tara C. Mitchell, Giorgos Karakousis y Lynn Schuchter, Melanoma, Abelloff's Clinical Oncology, 6th Edition. Elsevier. Marzo 2019. Pp: 1034-1051.

Melanoma mucoso:

Surge de los melanocitos localizados en el epitelio mucoso que recubre el tracto respiratorio, gastrointestinal y genitourinario. Representan el 1% del total de los melanomas, y su localización más habitual es en cabeza y cuello, región anorrectal y vulvovaginal (en el 55%, 24% y 18% respectivamente)⁵³.

Aunque el tratamiento empleado es similar al del melanoma cutáneo, el pronóstico es peor⁵⁴

CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS

Es indispensable una correcta interpretación y reportar de forma completa los hallazgos por patología, debido a que estos influyen tanto en el pronóstico, como en las decisiones terapéuticas; por esto, se ha llegado al consenso de cuales debieran ser los hallazgos por reportar en la descripción de la biopsia (Tablas 4 y 5)¹⁶

Hallazgos de patología útiles para estadificación y definir tratamiento

- Tamaño tumoral, determinado como el Breslow (espesor) y presencia o ausencia de ulceración
- Microsatelitosis
- Márgenes

Tabla 4. Hallazgos de patología que son necesarios para la estadificación.

Hallazgos de patología útiles por su valor pronóstico

- Presencia de microsatelitosis
- índice mitótico por mm²
- Invasión vascular / linfática
- Subtipo histológico
- Regresión
- Invasión perineural / neurotropismo

Tabla 5. Hallazgos de patología que aportan información pronóstica.

FACTORES PRONÓSTICOS EN MELANOMA

Existen muchos factores asociados a mayor riesgo de metástasis ganglionar y sistémica y con esto, peor pronóstico.

- **Tamaño tumoral (profundidad de invasión) y ulceración**

El principal predictor de metástasis en el tumor primario es la profundidad de invasión, la cual está determinada con un micrómetro ocular desde la capa granular de la piel y hasta la “base” de la neoplasia¹⁷. Este hallazgo fue descrito inicialmente por *Breslow*¹⁸

El Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer (AJCC por sus siglas en inglés) define el tamaño tumoral (T) de acuerdo con el grosor propuesto por Breslow: T1: Lesiones menores de 1mm, T2: lesiones de 1 a 2 mm, T3: lesiones de 2 a 4 mm, T4: lesiones mayores de 4mm de profundidad¹⁹. Además, ayuda a definir la distancia pertinente de los márgenes quirúrgicos (Tabla 6):

Breslow	Márgenes quirúrgicos recomendados
In situ. (sin invasión a la membrana basal)	0.5 a 1 cm.
< o igual a 1 mm.	1.0 cm.
> 1 mm – 2 mm.	1 – 2 cm.
>2 mm – 4 mm.	2.0 cm.
>4 mm.	2.0 cm.

Tabla 6. Márgenes quirúrgicos recomendados de acuerdo con el grosor de Breslow.

Un estudio poblacional en Australia, que incluyó a 26,736 pacientes diagnosticados con melanoma (de 1982 a 2006) demostró que incluso en los melanomas T1 existen “subgrupos” de acuerdo con la profundidad de invasión, sin embargo, los tumores > de 75mm tenían un HR de 4.33 para riesgo de muerte, comparado con aquellos que tenían tumores más pequeños (menos profundos)²⁰.

Otra cohorte que incluyó a 13,581 pacientes con melanoma, en Estados Unidos demostró incremento en el riesgo de muerte en lesiones ulceradas con RR 1.901 comparado con lesiones de misma profundidad sin ulceración, otros de los hallazgos demostrados (Tabla 7)²¹:

Variable	Grados de libertad	Índice de riesgo	p	Intervalo de confianza del 95%
Ulceración	1	1.901	0.001	1.735 - 2.083
Edad	1	1.101	0.001	1.071 - 1.132
Sitio primario (axial vs extremidades)	1	1.338	0.001	1.224 - 1.463
Sexo (mujer vs hombre)	1	0.83	0.001	0.76 - 0.915

Tabla 7. Regresión de Cox para 13, 581 pacientes con melanoma, sin evidencia de metástasis ganglionar o a otros órganos distantes

- **Índice Mitótico**

Se ha identificado que la presencia índice mitótico se correlaciona de manera adversa a la supervivencia cáncer específica (0 vs 1 mitosis/mm², RR: 1.37, p <0.001)²², principalmente cuando el índice es >4/mm². Mientras que, en otro estudio de carácter observacional, con 1918 pacientes etapa clínica III, un índice mitótico elevado se relacionó con incremento en el riesgo de metástasis a sistema nervioso central²⁵

- **Edad**

Una cohorte retrospectiva que incluyó a 11,088 pacientes con melanoma demostró que la edad es un factor de riesgo independiente de muerte. El melanoma que aparece antes de los 20 años suele tener características por patología de mayor riesgo (índice mitótico alto, ulceración, etc.) sin embargo el desenlace en la supervivencia era mejor que para pacientes de más de 70 años²⁶

- **Estado mutacional**

La presencia de mutaciones activadoras en la vía de MAPK (proteína-quinasa activada por mitógeno) se asocia con peor pronóstico de acuerdo con un metaanálisis con 7519 pacientes, HR 1.23 (1.09-1.38), sin embargo, con gran heterogeneidad entre los estudios incluidos (*I*²: 58%).²⁷

Sin embargo, son pocos los estudios que han incluido población tratada con bloqueadores BRAF y MEK, En una cohorte prospectiva con 912 pacientes diagnosticados de melanoma posterior al año 2000 y después de un seguimiento de 7.6 años, las mutaciones de BRAF y NRAS se

identificaron en 30 y 13% de los casos respectivamente, mientras que hasta 57% no tenían mutaciones, sin embargo, no se identificó diferencia en la supervivencia cáncer-específica²⁸

En años más recientes, se han empleado técnicas moleculares para la detección de DNA tumoral circulante, que ha permitido evaluar subpoblaciones con un riesgo incrementado de recurrencia, sin embargo; hasta el momento no se ha validado para el uso general, ya que se necesitan más datos para dar una recomendación.

TRATAMIENTO DE MELANOMA

El manejo, está determinado de acuerdo con la etapa clínica en la cual se diagnostica.

En la etapa metastásica el tratamiento sistémico es el pilar del manejo, y no fue hasta el advenimiento de la inmunoterapia y la terapia blanco que la supervivencia de los pacientes con melanoma realmente dio un cambio en el pronóstico de estos pacientes tanto en supervivencia como en calidad de vida. Sin tratamiento, la mediana de supervivencia es apenas de 3 a 4 meses, pudiendo ser de hasta 3 a 4 semanas para pacientes con metástasis cerebrales.

Los esquemas con quimioterapia ya sea en monoterapia o esquemas con combinaciones de varios agentes, aunque fueron empleados ampliamente en el pasado, actualmente no tienen un rol en el

tratamiento, con medianas de supervivencia libre de progresión de 1.5 a 2 meses, y supervivencia global de 6 a 7 meses³⁰ (tabla 8)

ESTUDIO	N	COMPARACIÓN	DESENLACE
M.R. MIDDLETON ⁴² (2000)	305	Dacarbazina 250 mg/m ² D1-5 c/21 días VS Temozolomida 200mg/m ² VO cada 24 hrs D1-5 c/28 días	mSG: 6.4 vs 7.7 meses (p=NS) mSLP: 1.5 vs 1.9 meses (p=0.012) ORR: 12.1% vs 13.5%
EORTC 18032 ⁴³	859	Temozolomida 150 mg /m ² D1-7 c/15 días VS Dacarbazina 1000mg/m ² c/21 días	mSG: 9.1 vs 9.4 meses (HR:1.0, p=NS) mPFS: 2.3 vs 2.2 meses (HR: 0.92, p=NS)

Tabla 8: Estudios fase III, desenlaces con el uso de quimioterapia

Inmunoterapia en Melanoma

Actualmente se han aprobado por la FDA tratamiento con anticuerpos monoclonales dirigidos contra los receptores CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4) como Ipilimumab y PD1/PDL-1 (Program Death Ligand 1) con sus ejemplos más representativos el Pembrolizumab y Nivolumab. El tratamiento con inmunoterapia ha permitido incrementar la supervivencia global de los pacientes con melanoma avanzado, de 40 a 45% con nivolumab o pembrolizumab en monoterapia, y de 50 a 55% con combinaciones a 5 años.³¹

Anti-CTLA-4

El primer fármaco que probó en un estudio Fase 3 el beneficio de la inmunoterapia comparado con la quimioterapia citotóxica fue **ipilimumab**; en dicho ensayo, se comparó la efectividad de ipilimumab en segunda línea (o posteriores), y se demostró impacto en la

supervivencia global 10.1 vs 6.4 meses³¹. Los buenos resultados de la terapia fomentaron el ánimo por probar dicho fármaco en la primera línea de tratamiento, por lo que en el año 2011 se administró ipilimumab a 10mg/kg trisemanal por 4 ciclos (con opción de dar mantenimiento), contra dacarbazina. El estudio cumplió su objetivo primario, al demostrar incremento en la mediana de supervivencia global 11.2 vs 9.1 meses (HR= 0.76, p=0.006), tasas de control de la enfermedad de 33% y duración de la respuesta de 19.3 vs 8.1 meses³².

Anti-PD1

El microambiente tumoral ha tomado relevancia en años recientes, uno de los aspectos más estudiados y de relevancia es determinar el estado de activación de los linfocitos T, En melanoma, se ha demostrado que la presencia de interferón gamma en el intersticio del microambiente tumoral origina el incremento en la expresión de receptores acoplados a señales inhibitorias de la respuesta inmunológica, como el eje PD1-PDL1³³⁻³⁵. En el estudio Keynote 002³⁶, a 540 pacientes que hubieran progresado a ipilimumab (en el caso de BRAF V600, se permitía tratamiento con terapia anti-BRAF) se les aleatorizó a recibir pembrolizumab (dos dosis diferentes) comparado con quimioterapia a la elección del tratante. Se demostró incremento de la tasa de respuesta del 20% con respecto a la quimioterapia.

El beneficio demostrado de la inmunoterapia permitió el desarrollo de ensayos con anti PD1 en monoterapia o combinado con anti CTLA-4 para el tratamiento del melanoma en primera línea, con resultados sin precedentes. (Tabla 9)

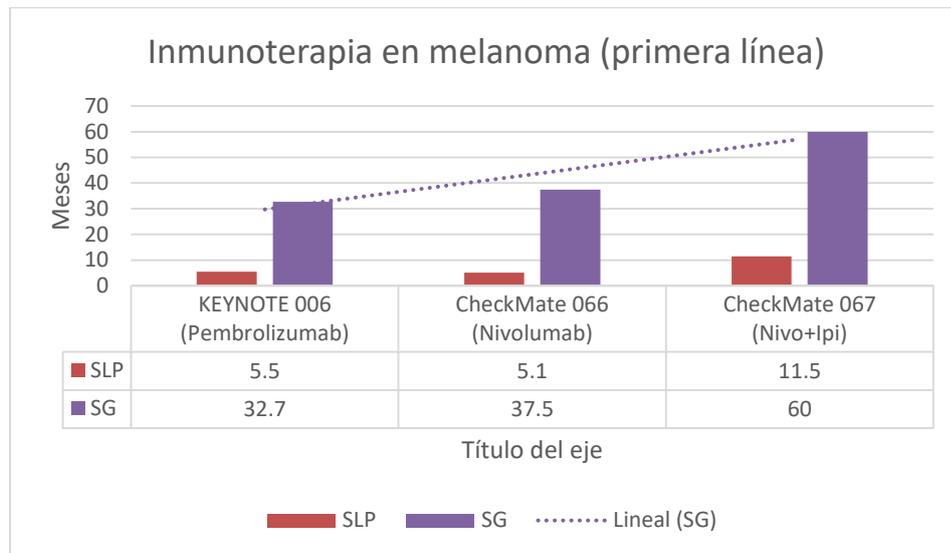


Tabla 9. Supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) de inmunoterapia (monoterapia o en combinación con anti CTLA-4).

En el estudio CheckMate 066 se compara nivolumab en monoterapia en 418 pacientes sin tratamiento previo y con BRAF no mutado, la supervivencia incrementa de 11 meses (quimioterapia) vs 38 meses (nivolumab), la SLP también mejora de 2.2 meses vs 5.1 meses³⁷, incluso análisis en la calidad de vida, los pacientes que recibieron nivolumab no solo mantuvieron calidad de vida, sino que se presentó mejoría de los síntomas en muchos casos³⁹.

Otro fármaco que ha demostrado eficacia en la primera línea de tratamiento como monoterapia es pembrolizumab, en el estudio Keynote 006 (KN006), en el que se aleatorizaron a 834 pacientes sin tratamiento previo, a recibir pembrolizumab a 10mg/kg, cada 2 semanas (brazo A), cada 3 semanas (brazo B), o ipilimumab a 3mg/kg por 4 ciclos (brazo C). Importante es comentar que en el caso de que el paciente presentase respuesta completa se permitía la opción de completar solo 6 meses de tratamiento con pembrolizumab y mantenerse en observación, de no cumplir con esto el tratamiento se

mantenía hasta por dos años. Se demuestra con este ensayo la mejoría en la supervivencia global de 16 meses (brazo C) vs 33 meses (Brazo B) (HR=0.73, IC 95%: 0.61-0.88), incremento de la supervivencia libre de progresión 3.4 meses (brazo C) vs 8.4 meses (brazo B) (HR= 0.57, IC 95%: 0.48-0.67). También se observó incremento en la tasa de respuesta objetiva y completa 17% vs 42%, y 3 vs 14% respectivamente³⁶

Combinaciones Anti-CTLA4 con anti-PD1

El empleo combinado de inmunoterapia en melanoma se encuentra explorado por la combinación de nivolumab más ipilimumab, el cual se evaluó en el estudio CheckMate 067, demostrando que el tratamiento combinado es superior a ipilimumab monoterapia, y una tendencia a ser mejor a nivolumab monoterapia, sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

FACTORES PREDICTIVOS EN EL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DEL CONTROL INMUNOLÓGICO EN MELANOMA

Actualmente el estándar de tratamiento del melanoma en etapas avanzadas es inmunoterapia, sin embargo, existe una gran proporción de pacientes que no van a responder, o que progresan rápidamente tras el inicio del tratamiento, es por esto que resulta necesario encontrar biomarcadores que permitan individualizar el tratamiento y/o modificarlo de ser necesario.

La mutación de BRAF en la actualidad es el único biomarcador validado que es predictivo de respuesta al tratamiento con inhibidores de BRAF.

(Tabla 10)

<i>Ensayo</i>	<i>Comparación</i>	<i>Desenlaces</i>
<i>coBRIM</i> ⁴⁴	Vemurafenib vs vemurafenib + cobimetinib	ORR: 45% vs 68% mSLP: 7.2 vs 12.3 meses mSG: 17.4 vs 22.3 meses
<i>COMBI-d</i> ⁴⁵	Dabrafenib vs dabrafenib + trametinib	ORR: 55% vs 68% mSLP: 8.8 vs 11.0 meses mSG: 18.7 vs 25.1 meses
<i>COLOMBUS</i> ⁴⁶	Encorafenib vs encorafenib + binimetinib	ORR: 52% vs 64% mSLP: 12.3 vs 16.1 meses mSG: no se ha alcanzado

Tabla 10: inhibidores de BRAF con o sin inhibidores de MEK en el tratamiento de melanoma avanzado.

- **Carga mutacional tumoral.**

En enero del 2020 la FDA aprobó el empleo de pembrolizumab en pacientes con tumores refractarios a tratamiento, que presenten una carga mutacional elevada⁴⁷, sin embargo, no se ha evaluado si una tasa mutacional elevada en pacientes con melanoma sin tratamiento previo sea un factor que prediga mejores desenlaces oncológicos comparado contra aquellos que no tienen carga mutacional elevada.

- **PDL-1**

El nivel de PDL-1 (y sus diferentes formas de medición e interpretación) es quizá uno de los biomarcadores más estudiados en melanoma (y en otros tumores en los que se emplea inmunoterapia).

La primera descripción del posible papel de PDL-1 como biomarcador fue en un estudio pivote con 39 pacientes, de los cuales 3 de 4 pacientes con PDL-1 positivo presentaron respuesta a nivolumab, mientras que en aquellos con PDL-1 negativo, no presentaron respuesta ⁴⁸

Como se demostró en el ensayo CheckMate 067 aunque los pacientes con PDL-1 negativo tienen buenos desenlaces con el empleo de inmunoterapia, en este ensayo se vio que quienes tienen <1% de PDL-1 hay mayor beneficio cuando se emplea tratamiento combinado (nivolumab más ipilimumab) comparado con la monoterapia, mientras que en pacientes con niveles más altos de PDL-1 no hay mayor beneficio de la combinación. Lamentablemente la expresión de PDL-1 es heterogénea, dentro del tumor primario, pero más aún en las metástasis. Más aún se ha demostrado que la expresión de PDL-1 es dinámica, y el mismo tratamiento puede modificar el perfil inmune intratumoral. Por lo anterior la determinación de PDL-1 (por el método que sea) no es una indicación absoluta durante la decisión de tratamiento en melanoma⁴⁹.

- **LAG-3**

Algunos modelos murinos han mostrado la expresión de otros inhibidores del punto de control inmunológico, específicamente la expresión de LAG-3 (gen 3 de activación de linfocito)⁵⁰, de manera interesante, en un ensayo clínico de pacientes con expresión >1% de LAG-3, el empleo combinado de anti PDL-1 y anti-LAG 3 se asoció con mejores respuestas (18% vs 5%), independientemente del nivel de expresión de PDL-1. ⁵¹

JUSTIFICACIÓN

El melanoma ha demostrado incremento en la incidencia en años recientes, de acuerdo con datos del SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results program), en Estados Unidos la incidencia ha aumentado de 8.2 por 100,000 hab. en los años 70 a 18.7 por 100,000 hab. a inicios del 2000. En México un estudio publicado en el 2018, reporta incremento en la tasa de nuevos diagnósticos e incremento de la mortalidad del 78%¹. En este mismo estudio la incidencia por entidad federativa, cita a la ciudad de México como la entidad federativa con la tasa más alta (1.04/100,000 hab.)²³. Históricamente el tratamiento sistémico del melanoma se basaba en quimioterapia citotóxica con una muy modesta efectividad, con supervivencias que oscilaban entre 5 a 7 meses²⁹. El descubrimiento de las vías de control inmunológico por James P. Allison y Tasuko Honjo, permitió entender mejor el estado de inmunotolerancia que sucede en el microambiente tumoral y con esto establecer posibles dianas terapéuticas dirigidos a la reactivación de la respuesta inmunológica antitumoral. Los anticuerpos anti PD1/PDL1 actualmente han demostrado, en ensayos fase III, incrementar la supervivencia global, con mediana a 5 años en etapas avanzadas hasta del 50%²⁴, sin embargo, existe una proporción de pacientes que no responden (30%), es entonces necesario definir factores predictivos, con el fin de establecer que pacientes se beneficiarían realmente y tener un control y vigilancia más estrecha en aquellos que se consideren de mayor riesgo de progresión, así como disminuir el riesgo innecesario a un evento adverso inmuno-relacionado

Debido que el Centro Médico ABC es una institución privada y por tanto con mayor acceso a estas terapias, esperamos poder construir una base que describa las características de nuestra población y poder asociarlo con factores predictivos y pronósticos en pacientes con melanoma, tratados con inmunoterapia.

OBJETIVO PRIMARIO

1.- Describir las características clínicas, patológicas y del tratamiento de pacientes con diagnóstico de melanoma y tratados con inhibidores del punto de control inmunológico.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1.- Describir frecuencias de las características clínicas y patológicas de los pacientes con melanoma tratados con inmunoterapia.

2.- Determinar la mediana de supervivencia libre de progresión y supervivencia global de la población tratada con inmunoterapia por melanoma.

3.- Evaluar la presencia de factores clínicos, patológicos o del tratamiento que puedan asociarse con mejores desenlaces clínicos.

4.- Demostrar la relevancia clínica (medidas de frecuencia, asociación e impacto) de aquellas variables asociadas a una mejor supervivencia libre de progresión y global.

MÉTODOS

Diseño del Estudio

Cohorte retrospectiva, analítica, transversal, retrolectiva y unicéntrico

Bases epidemiológicas:

Se revisaron los expedientes médicos de las pacientes con diagnóstico de melanoma, que recibieron tratamiento con inmunoterapia (anti CTLA4 o anti PD1/PDL1).

Materiales y Métodos

Se consultarán los registros del expediente clínico y expediente médico electrónico.

Población del estudio: Pacientes con diagnóstico de melanoma que hayan recibido tratamiento con inmunoterapia

Periodo: 1 enero 2016 hasta 1 de enero 2021

Muestra: Por conveniencia, dado que se trata de un estudio de cohorte retrospectiva

DEMARCACIÓN DIAGNÓSTICA

Criterios de Inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Diagnóstico de melanoma
- Haya recibido por lo menos una aplicación de tratamiento con inhibidores del punto de control inmunológico

Criterios de Exclusión:

- Pacientes menores de 18 años.
- Neoplasias diferentes a melanoma
- Antecedente de haber recibido inhibidores del punto de control inmunológico previo al diagnóstico de melanoma, por la causa que sea.
- Falla renal y Falla hepática (TFG <30 mg/m²SC/min y Child-Pugh C respectivamente)
- No elegibles a inmunoterapia

Variables de estudio:

- **Independiente:** Estado funcional (ECOG), sexo, edad, subtipo histológico, edad al diagnóstico, edad al diagnóstico, % de expresión de PDL-1, sitios de metástasis, número de órganos afectados, niveles de DHL (deshidrogenasa láctica) al diagnóstico, mutación de BRAF, tipo de inmunoterapia, eventos adversos inmunorrelacionados (EAIRs) y severidad de los EAIRs
- **Dependiente:** Supervivencia global, supervivencia libre de progresión y eventos adversos

TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

- a) Revisión de expedientes clínicos de pacientes ingresadas al servicio de oncología en el centro médico ABC, con diagnóstico de melanoma que se encuentren (o hayan recibido) tratamiento con inhibidores del punto de control inmunológico (anti CTLA-4, anti PD1/PDL1) en el periodo comprendido de 01 enero del 2015 a 01 de enero del 2021.
- b) Se describirán las características clínicas y patológicas de la población.
- c) Se determinará la supervivencia libre de progresión, supervivencia global y tasa de respuesta, y contrastaremos las características clínico-patológicas de los respondedores contra los no respondedores.
- d) Se buscarán factores clínico-patológicos que se asocien con mayor supervivencia libre de progresión y global.

DEFINICIÓN CONCEPTUAL Y OPERACIONAL DE VARIABLES Y ESCALA DE MEDICIÓN

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Sexo	Condición orgánica que distingue a una persona en masculino o femenino	Género del paciente	Cualitativa dicotómica	Masculino. Femenino.
Edad	Periodo de tiempo transcurrido desde el nacimiento del individuo hasta la fecha actual.	Categorización de los años cumplidos del paciente	Cuantitativa continua	0 – α años
Subtipo histológico	Subtipos de acuerdo con características morfológicas del melanoma	Categorización diagnóstica	Cualitativa nominal	Nodular Lentiginoso-acral etc.
Etapas clínicas	Extensión anatómica del tumor	Escala TNM	Cualitativa Nominal	I-IV
Estado funcional	Describe la capacidad de realizar actividades de la vida diaria y de cuidado personal	Escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)	Cualitativa nominal	0-4
Enfermedad Localizada	Describe una enfermedad que está limitada a cierta parte del cuerpo.	Categorización de acuerdo con presencia o ausencia	Cualitativa dicotómica	Si/ No
Enfermedad avanzada	Etapas de la enfermedad con extensión a órganos a distancia (ganglios linfáticos no regionales, o hasta partes del cuerpo alejadas).	Categorización de acuerdo con el sitio de metástasis	Cualitativa nominal	SNC Pulmonar Hepática Ósea

Tratamiento Adyuvante	Maniobra médica, posterior un tratamiento curativo -cirugía- con objetivo de prevenir recurrencia de la enfermedad neoplásica	Categorización por presencia de tratamiento adyuvante	Cualitativa dicotómica	Si / No
Periodo Libre de Recurrencia	Parámetro en medición del tiempo desde ausencia clínica/radiológica de la enfermedad hasta recurrencia de esta	Categorización del tiempo desde culminación del tratamiento adyuvante, hasta diagnóstico de recurrencia	Cuantitativa continua	0 – α años
Supervivencia libre de progresión	Tiempo durante el cual no se evidencia incremento de tamaño de las lesiones tumorales	Categorización del tiempo desde el diagnóstico (o última progresión conocida) hasta el diagnóstico de progresión tumoral determinado por RECIST 1.1	Cuantitativa continua	0 – α años
Supervivencia Global	Parámetro en medición del tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad, hasta muerte por cáncer	Categorización del tiempo desde el diagnóstico hasta muerte por cáncer	Cuantitativa continua	0 – α años
Expresión de PDL-1	Determinación por inmunohistoquímica la expresión de PDL-1 en células tumorales	Categorización por porcentaje de expresión de PDL-1 en las células tumorales	Cuantitativa continua	0-100%
Mutación de BRAF	Determinación por inmunohistoquímica o PCR la mutación del oncogén BRAF	Categorización por porcentaje de expresión de Ciclina D1 en las células tumorales	Cualitativa Dicotómica	Si o No
Terapias Oncológicas	Tratamiento con finalidad de control	Categorización por tipo de terapia	Cualitativa nominal	Cirugía, Quimioterapia,

Bloqueadores del punto de control inmunológico	de la enfermedad oncológico			Radioterapia, Inmunoterapia
	Tipo de terapia			Pembrolizuma b
	emplea anticuerpos monoclonales para bloquear la inhibición inmunológica	Inmunoterapia empleada	Cualitativa nominal	Nivolumab Ipilimumab Nivolumab+Ipili mumab

Tabla 11: Definición conceptual y operacional

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Realizamos estadística descriptiva que incluye medidas de tendencia central y de dispersión, las variables categóricas expresadas como medidas de frecuencia absoluta y relativa y las variables lineales como media y desviación estándar (DE) o mediana y/o rangos intercuartilares (RIQ) según corresponda a la distribución de frecuencias.

Para comparar las variables categóricas y demostrar diferencias entre los grupos se usó prueba de Chi-cuadrada para las variables cualitativas dicotómicas no relacionadas, para las cualitativas no dicotómicas se usó prueba de U de Mann-Whitney y T-Student para las variables cuantitativas. Mientras que, para demostrar relación entre variables, empleamos el coeficiente de correlación de Pearson y Spearman según fueran variables cuantitativas o cualitativas respectivamente.

Para evaluar el impacto clínico de las posibles diferencias encontradas, se diseñarán tablas de 2x2 y se calcularán medidas de frecuencia, asociación e impacto y para el cálculo de la supervivencia se empleará curvas de supervivencia de Kaplan-Meyer.

RESULTADOS

Se realizó consulta del sistema de registro hospitalario para identificar todos los casos diagnosticados de melanoma de enero 2016 a enero 2021, identificamos en total 98 casos de melanoma, los cuales se distribuyeron de la siguiente forma (Tabla 12):

Ubicación del tumor primario	Histología	Número de pacientes
<i>Piel</i>	Melanoma in situ	14
	Melanoma maligno invasor	81
<i>Vagina / labios</i>	Melanoma maligno (NOS)	1
<i>Cavidad nasal</i>	Melanoma maligno (NOS)	1
<i>Indeterminado</i>	Melanoma maligno (NOS)	1

Tabla 12. Distribución de los casos de melanoma maligno reportados en el centro médico ABC,

Fuente: información estratégica. NOS (sin especificar otro)

Sin embargo, aquellos que recibieron tratamiento con inmunoterapia fueron en total 53 pacientes, constituyendo así el universo de trabajo en la presente tesis.

Características de la población y características clínico-patológicas

La distribución por género guardó una relación de 2:1 representado por 64.2% (34 pacientes) masculinos, de acuerdo con la distribución por edad, la media al diagnóstico fue de 60.28 años, con rangos que van desde los 19 años (1.9%) hasta los 88 años (1.9%). De acuerdo con la división por grupos de edad se encontró la siguiente distribución (Tabla 13):

Grupos de edad		
	Frecuencia	Porcentaje
<35 años	3	5.7
de 36 a 55 años	14	26.4
de 56 a 65 años	10	18.9
Mayor de 65 años	26	49.1
Total	53	100.0

Tabla 13: Distribución de los grupos etarios

De acuerdo con lo anterior al momento del diagnóstico, el 32.1% de nuestra población tiene 55 años o menos. Mientras que el estado funcional y la etapa clínica se distribuyeron de la siguiente manera (Tabla 14):

Estadio al Diagnóstico			
		Frecuencia	Porcentaje (%)
Etapa clínica	EC I	4	7.5
	EC II	5	9.4
	EC III	10	18.9
	EC IV	33	62.3
	Total	52	98.1

Sin reporte	1	1.9
Total	53	100.0

Tabla 14: Distribución de la etapa clínica al diagnóstico

Estado Funcional			
	Frecuencia	Porcentaje (%)	
ECOG	0	14	26.4
	1	25	47.2
	2	5	9.4
	3	2	3.8
	Total	46	86.8
No reportado	7	13.2	
Total	53	100.0	

Tabla 15: Características del estado funcional

Dentro de los factores de riesgo modificables el tabaquismo fué el más frecuente, presente en el 41.5% de los pacientes, seguido de la exposición solar en el 5.7%.

Características patológicas

De un total de 38 pacientes (71.8%) en los que teníamos disponible el reporte de la biopsia inicial, se demostró que el subtipo histológico epitelioides es el más común con 34% del total (47% de la población solo con reporte de biopsia disponible). No fue posible identificar las características por patología del tamaño tumoral (T) ni el estado ganglionar (N) en el 50% y 75% de los pacientes respectivamente, dado principalmente a que en la mayoría de los casos (79.2%) la biopsia no era de la lesión primaria.

Se le realizó determinación de mutación de BRAF a 43 biopsias (81.1%), demostrando mutación en el codón V600 en el 36% de estas, siendo la sustitución de valina por ácido glutámico la mutación más frecuente 32.1%. (Tabla 16)

CARACTERÍSTICAS	DESCRIPCIÓN	FRECUENCIA (%)
SEXO	Masculino	64.2
	Femenino	35.8
FACTORES DE RIESGO	Tabaquismo	41.5%
	Religión judía	15.1%
	Piel clara y exposición solar	5.7%
	No identificado	37.7%
TAMAÑO TUMORAL	Desconocido / Ausente	50%
	T1	9.6%
	T2	5.8%
	T3	9.6%
	T4	25%
ESTADIO GANGLIONAR	Desconocido / Ausente	75%
	N1	15%
	N2	1.9%
	N3	5.7%
SUBTIPO HISTOLÓGICO	Epitelioide	34%
	Nodular	22.6%
	Acral-Lentiginoso	5.7%
	Diseminación superficial	11.3%
	Fusocelular	11.3%
	Sin especificar	28.3%
BRAF	V600E	32.1%
	V600K	1.9%
	V600R	1.9%

Tabla 16: Características clínicas y patológicas

Características clínicas

El sitio más frecuente en el que se detectaron metástasis fue en pulmón con 49.1% de los pacientes, seguido de metástasis a SNC en el 43.4%, ganglios no regionales 42.5%, hueso y/o médula ósea 26.4%, hígado 24.5% y tejidos blandos 15.1%. Cuando evaluamos el número de órganos afectados, encontramos que aquellos que tienen metástasis a 3 o más representan el 41.5% (22 pacientes).

Otros biomarcadores como PDL-1 fueron solicitados, aunque a mucho menor frecuencia (solo se solicitó al 8% de los pacientes), de estos se encontró PDL-1 >5% (PDL-1 positivo) en el 25% de los casos (3.8% de toda la población). (Tabla 17)

CARACTERÍSTICA	DESCRIPCIÓN	FRECUENCIA (%)
SITIOS DE METÁSTASIS	SNC	43.4%
	Pulmón	49.1 %
	Hígado	24.5%
	Ganglionar	42.5%
	Hueso / M.O.	26.4%
	Piel y tejidos blandos	15.1%
N° DE METÁSTASIS	< 3 sitios	52.8%
	3 o más	41.5%

Tabla 17: Características clínicas

Respecto a la supervivencia libre de progresión, contamos con información de 45 pacientes (84.9% del total), la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 22 meses (IC 95%: 2.52 a 41.48). Por otra parte, a la fecha de corte se han presentado

(registrado) 30 muertes (56.6%), con mediana de supervivencia global de 32 meses (rango de 1 a 60 meses).

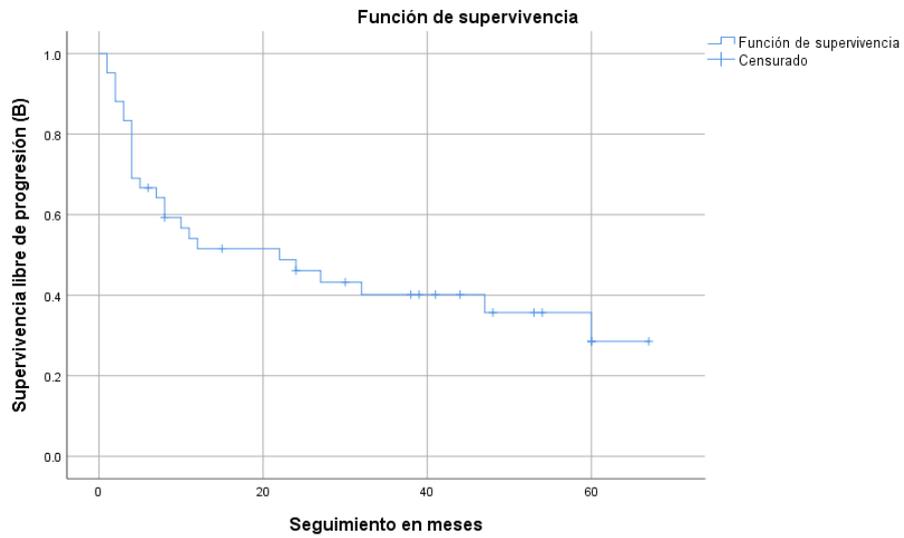
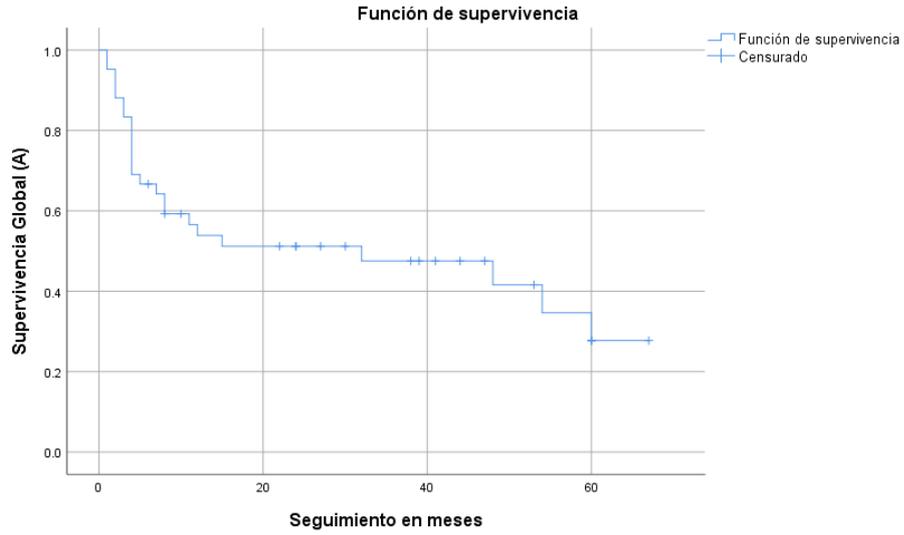


Figura 2: Supervivencia libre de progresión (A) y supervivencia global (B)

Características del tratamiento y eventos adversos

A pesar de que no se realizó determinación de expresión de PDL-1 en el 84.9% de las biopsias, no fue criterio para decidir administrar o no inmunoterapia. Pembrolizumab fue el anticuerpo monoclonal más frecuentemente administrado (60.4%), seguido de la combinación nivolumab + ipilimumab (37.7%).

La mediana de ciclos administrados fue de 6, sin embargo, hubo variaciones notorias con rango desde 1 hasta 54 aplicaciones, de estos el 83% lo recibió en la primera línea y más del 93% lo recibieron dentro de las dos primeras líneas de tratamiento.

Pembrolizumab es la inmunoterapia que se aplica más frecuentemente (60.4%) del total, seguido de la combinación nivolumab más ipilimumab (37.7%) y nivolumab monoterapia (20.8%)

Se reportaron eventos adversos inmunorrelacionados en 18 pacientes (34%), de estos se reportaron grado 1-2 en el 66.7% y grado 3-4 en el 33.3%, el principal evento adverso inmunorrelacionado fue vitíligo 38.8%, seguido de hipotiroidismo/tiroiditis 22%, Neumonitis 3.8%, entre otras menos frecuentes. (tabla 18)

CARACTERÍSTICAS	DESCRIPCIÓN	FRECUENCIA (%)
INMUNOTERAPIA	Pembrolizumab	60.4%
	Nivolumab	20.8%

	Nivolumab + Ipilimumab	37.7%
	Ipilimumab	5.7%
EVENTOS ADVERSOS INMUNORRELACIONADOS	Ausente	66%
	Presente	34%
LÍNEA DE TRATAMIENTO	Primera	83%
	Segunda	10.8%
	Tercera	2.7%
	Cuarta	2.7%

Tabla 18: Características del tratamiento y eventos adversos inmunorrelacionados (EAIRs).

Comparación de grupos

Con la finalidad de identificar características clínicas, patológicas o del tratamiento que ayude a predecir mejores desenlaces en pacientes con melanoma, se contrastaron la supervivencia libre de progresión (a 12 meses), así como la supervivencia global, con cada uno de los grupos descritos previamente, con el objetivo de demostrar diferencias entre estos.

Inicialmente realizamos comparación entre aquellos pacientes que presentaron supervivencia libre de progresión mayor a 12 meses, se reporta a continuación los siguientes hallazgos:

Supervivencia libre de progresión a 12 meses

Se realiza prueba de chi cuadrada para contrastar las diversas variables con la SLP > a 12 meses y de supervivencia global, con los siguientes hallazgos:

<i>Característica</i>		<i>SLP menor de 12 meses (%)</i>	<i>SLP mayor de 12 meses (%)</i>	<i>Valor de p</i>
<i>Edad</i>	<55 años	10 (35.7)	4 (25)	.463
	>55 años	18 (64.3)	12 (75)	
<i>Género</i>	Masculino	11 (39.3)	5 (31.3)	.594
	Femenino	17 (60.7)	11 (68.8)	
<i>ECOG</i>	0-1	19 (73.1)	15 (100)	.027
	>2	7 (26.9)	0 (0)	
<i>Etapas clínicas</i>	I-II	5 (17.9)	3 (18.8)	1.00
	III-IV	23 (82.1)	13 (81.3)	
<i>Número de órganos afectados</i>	<3 sitios	14 (51.9)	10 (62.5)	.497
	> 3 sitios	13 (48.1)	6 (37.5)	
<i>Metástasis a SNC</i>	Ausente	11 (40.7)	9 (64.3)	.153
	Presente	16 (59.3)	5 (35.7)	
<i>Línea en que recibió inmunoterapia</i>	Primera	18 (75)	5 (100)	0.69
	Segunda	4 (16.7)	0 (0)	
	Tercera	1 (4.2)	0 (0)	

	Cuarta	1 (4.2)	0 (0)	
<i>1er línea vs posteriores</i>	1ra línea	18 (75)	14 (100)	.067
	2da o posterior	6 (25)	0 (0)	
<i>Eventos inmunorrelacionados</i>	Ausente	22 (78.6)	5 (31.3)	.002
	Presente	6 (21.4)	11 (68.8)	
<i>Severidad de los EAIR</i>	G1-2	2 (33.3)	9 (81.8)	.109
	G>3 o igual	4 (66.7)	2 (18.2)	

Tabla 19: Pruebas de chi cuadrada para determinar diferencia entre los grupos con SLP < o > de 12 meses.

Como se muestra en la tabla previa, podemos observar que se tienen diferencias estadísticamente significativas con las siguientes variables:

1. Estado funcional
2. Presencia de eventos inmunorrelacionados

A continuación, se realiza esta misma comparación, pero para efecto en supervivencia global encontrando:

<i>Característica</i>		<i>Vivo (%)</i>	<i>Muerto (%)</i>	<i>Valor de p</i>
<i>Edad</i>	<55 años	5 (27.8)	9 (30.0)	.870
	>55 años	13 (72.2)	21 (70.0)	

<i>Género</i>	Masculino	13 (72.2)	17 (56.7)	.281
	Femenino	5 (27.8)	13 (43.3)	
<i>ECOG</i>	0-1	16 (100)	21 (75.0)	.037
	>2	0 (0)	7 (25.0)	
<i>Etapa clínica</i>	I-II	4 (22.2)	5 (16.7)	.711
	III-IV	14 (77.8)	25 (83.3)	
<i>Número de órganos afectados</i>	<3 sitios	11 (61.1)	16 (57.1)	.790
	> 3 sitios	7 (38.9)	12 (42.9)	
<i>Metástasis a SNC</i>	Ausente	10 (58.8)	12 (44.4)	.353
	Presente	7 (41.2)	15 (55.6)	
<i>BRAF</i>	Salvaje	8 (53.3)	15 (52.5)	.571
	Mutado	7 (46.7)	9 (37.5)	
<i>Tipo de inmunoterapia</i>	Pembrolizumab	11 (61.1)	17 (56.7)	.762
	Nivolumab	6 (33.3)	4 (13.3)	.145
	Nivolumab + Ipilimumab	8 (44.4)	11 (36.7)	.594
	Ipilimumab	1 (5.6)	2 (6.7)	1.0
<i>1er línea vs posteriores</i>	1ra línea	14 (100)	18 (75)	.067
	2da o posterior	0 (0)	6 (25)	

Eventos inmunorrelacionados	Presente	11 (61.1)	7 (23.3)	.009
	Ausente	7 (38.9)	23 (76.7)	
Severidad de los EAIR	G1-2	8 (72.7)	3 (42.9)	.332
	G>3 o igual	3 (27.3)	4 (57.1)	

Tabla 20: Pruebas de chi cuadrada para determinar diferencia entre los grupos con respecto a la supervivencia global.

Para el caso de las variables cuantitativas empleamos prueba de t de student para distinguir diferencia de medias entre los grupos (o ANOVA, según sea el caso).

<i>Característica</i>		SLP (Meses)	IC (95%) de la diferencia	p
<i>Edad</i>	<55 años	9.28	-16.74 a 0.803	.074
	>55 años	17.25		
<i>Género</i>	Masculino	15.75	-13.57 a 8.05	.610
	Femenino	13.0		
<i>ECOG</i>	0-1	17.44	6.30 a 19.71	.000
	>2	4.42		
<i>Etapa clínica</i>	I-II	16.12	-11.93 a 15.21	.809
	III-IV	14.48		

<i>Número de órganos afectados</i>	<3 sitios	15.72	-9.06 a 12.28	.762
	> 3 sitios	14.10		
<i>Metástasis a SNC</i>	Ausente	19.89	-0.98 a 20.50	.074
	Presente	13.40		
<i>1er línea vs posteriores</i>	1ra línea	17.54	6.62 a 21.14	.000
	2da o posterior	3.66		
<i>Eventos inmunorrelacionados</i>	Ausente	8.78	-26.41 a -5.31	.005
	Presente	24.64		
<i>Severidad de los EAIR</i>	G1-2	29.9	-4.05 a 33.87	.114
	G>3 o igual	15.0		
<i>BRAF</i>	silvestre	19.6	-5.56 a 18.89	.276
	mutado	13.0		

Tabla 21: Prueba T de student (o U de Mann-Whitney) para comparar medias entre grupos con respecto a la supervivencia libre de progresión.

Se demostró que existe diferencia en aquellos pacientes que tenían un mejor estado funcional al diagnóstico (ECOG 0-1) comparado con aquellos con ECOG mayor o igual a 2, en supervivencia libre de progresión.

<i>Característica</i>	<i>SG</i>	<i>IC (95%) de la diferencia</i>	<i>p</i>
-----------------------	-----------	----------------------------------	----------

(Meses)

<i>Edad</i>	<55 años	9.5	-20.20 a 15.20	.759
	>55 años	17.25		
<i>Género</i>	Masculino	7.1	-17.47 a 41.72	.295
	Femenino	19.2		
<i>ECOG</i>	0-1	12.71	-13.0 a 20.5	.633
	>2	9		
<i>Etapa clínica</i>	I-II	7.0	-24.52 a 13.41	.529
	III-IV	12.5		
<i>Número de órganos afectados</i>	<3 sitios	15.72	-6.09 a 27.29	.185
	> 3 sitios	14.10		
<i>Metástasis a SNC</i>	Ausente	19.30	-23.32 a 39.61	.487
	Presente	13.40		
<i>1er línea vs posteriores</i>	1ra línea	17.54	6.62 a 21.14	.000
	2da o posterior	3.66		
<i>Eventos inmunorrelacionados</i>	Ausente	7.5	-38.3 a -5.69	.013
	Presente	29.5		
<i>Severidad de los EAIR</i>	G1-2	29.5	NA	NA
	G>3 o igual	NA		
<i>BRAF</i>	silvestre	8.75	-30.2 a 14.51	.434

mutado	16.6		
--------	------	--	--

Tabla 22: Prueba T de student (o U de Mann-Whitney) para comparar medias entre grupos con respecto a la supervivencia global.

De esta misma manera, se encontró diferencia en supervivencia libre de progresión y supervivencia global entre los pacientes que recibieron inmunoterapia como la primera línea de tratamiento, comparado con recibirla en líneas posteriores. Así también entre los pacientes que desarrollaron eventos inmunorrelacionados comparado contra quienes no presentaron.

Sin embargo, cuando se realizó el análisis para evaluar si el tipo de evento adverso inmunorrelacionado tiene impacto en la SLP y SG, se mostró que, aunque existe una tendencia a mostrar diferencia cuando se trata de eventos cutáneos vs otro tipo, esta diferencia no es estadísticamente significativa.

<i>Característica</i>	Valor de p	Intervalo de confianza del 95%
<i>Supervivencia libre de progresión a 12 meses</i>	0.050	-2.46 a 0.26
<i>Supervivencia global</i>	.335	-1.45 a .165

Tabla 23: EAIR cutáneos vs no cutáneos, prueba de Chi cuadrada para mostrar diferencia entre los tipos de eventos inmunorrelacionados (cutáneos vs no cutáneos)

Medidas de impacto, asociación y frecuencia contrastando eventos inmunorrelacionados con supervivencia libre de progresión y supervivencia global

Con el fin de evaluar la magnitud de beneficio clínico, se realizaron medidas de frecuencia, asociación e impacto de las variables que mostraron alguna diferencia en los modelos de comparación de medias (o medianas según fuera el caso).

	<i>EAIR presente</i>	<i>EAIR ausente</i>	<i>Total</i>
<i>SLP > 12 meses</i>	11 (68.8%)	5 (31.3%)	16
<i>SLP < 12 meses</i>	6 (21.4%)	22 (78.6%)	28
<i>Total</i>	17	27	44

Tabla de contingencia 1: eventos inmunorrelacionados y SLP a 12 meses



Resultados

<i>Prevalencia de expuestos</i>	0.68 (68%)
<i>Prevalencia en no expuestos</i>	0.21 (21%)
<i>Razón de prevalencias (RM)</i>	8.0 (IC95%: 2.00 a 32.3)

	<i>EAIR presente</i>	<i>EAIR ausente</i>	<i>Total</i>
<i>Vivo</i>	11 (61.1%)	7 (38.9%)	18
<i>Muerto</i>	7 (23.3%)	23 (76.7%)	30
<i>Total</i>	18	30	48

Tabla de contingencia 2: eventos inmunorrelacionados y SG meses



Resultados

<i>Prevalencia de expuestos</i>	0.61(61%)
<i>Prevalencia en no expuestos</i>	0.23 (23%)
<i>Razón de prevalencias (RM)</i>	5.1 (IC95%: 1.44 a 18.49)

Tabla de contingencia 2: Eventos inmunorrelacionados y supervivencia global

Con la intención de intentar **predecir** cual sería la probabilidad de que un paciente con melanoma en tratamiento con inmunoterapia y que presenta un evento adverso inmunorrelacionado esté vivo y libre de progresión mayor a 12 meses, empleamos un modelo de regresión logística. (Tabla 24 y 25, figura 2)

Variables en la ecuación								
	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
EAIRs (1)	2.088	.709	8.665	1	.003	8.067	2.009	32.390
Constante	-1.482	.495	8.943	1	.003	.227		

a. Variables especificadas en el paso 1: EAIRs.

Tabla 24: Regresión logística de la SLP >12 meses contrastada con la presencia de Eventos adversos inmunorrelacionados (EAIRs)

Variables en la ecuación								
	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
EAIRs (1)	1.642	.648	6.415	1	.011	5.163	1.449	18.392
Constante	-1.190	.432	7.594	1	.006	.304		

Tabla 25: Regresión logística de la supervivencia global contrastada con la presencia de Eventos adversos inmunorrelacionados (EAIRs)

Finalmente, dado que se demostró que los eventos inmunorrelacionados se asocian con incremento en la supervivencia libre de progresión y supervivencia global en pacientes con melanoma tratados con inmunoterapia, se decidió hacer análisis de supervivencia (supervivencia libre de progresión), con el método de Kaplan-Meier y tomando como brazos comparativos la presencia o no de eventos inmunorrelacionados.

Eventos inmunorrelacionados y supervivencia libre de progresión				
EAIRs	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
Ausente	27	22	5	18.5%
Presente	17	6	11	64.7%
Global	44	8	16	36.4%

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	11.290	1	.001
Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de EAIRs			

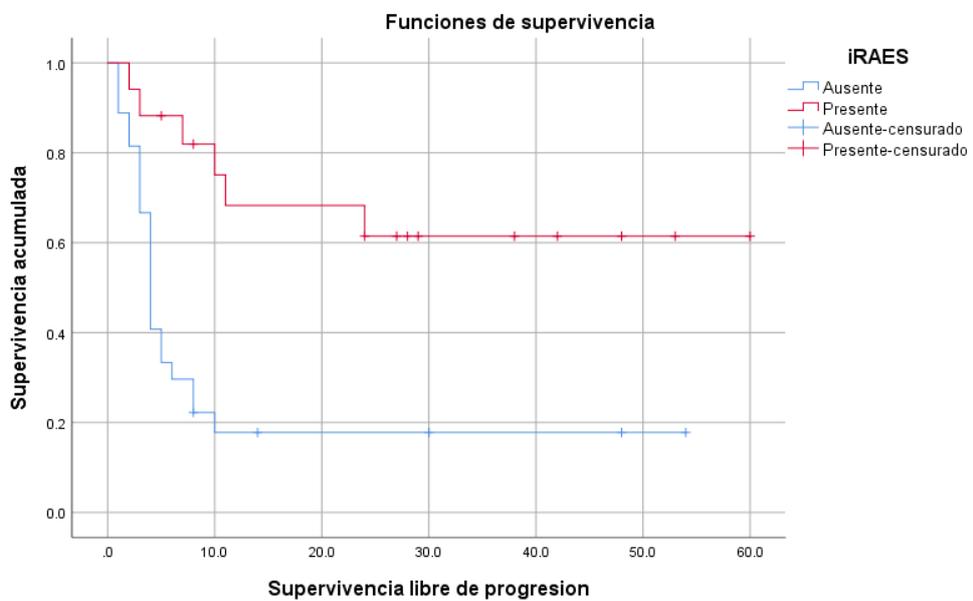


Figura 3: Supervivencia libre de progresión con o sin eventos inmunorrelacionados

De acuerdo con la curva de supervivencia vemos el impacto de la presencia de eventos inmunorrelacionados en pacientes tratados con inmunoterapia, sobre la supervivencia libre de progresión, donde la mediana de tiempo a la progresión para el grupo que presentó EAIRs

no se ha alcanzado comparado con aquellos que no lo presentaron
(HR: 11.9, IC 95%: 3.28 a 4.71).

DISCUSIÓN

El melanoma es la neoplasia cutánea más mortal, y desde la aprobación de ipilimumab por la FDA en el 2011 para el tratamiento del melanoma avanzado, el empleo de inmunoterapia se ha incrementado, siendo en la actualidad el estándar de tratamiento en etapas avanzadas. Sin embargo, aunque la mayoría de estos pacientes van a progresar y morir por esta neoplasia, existe una proporción de pacientes que logran respuestas sostenidas e incluso quienes tras la suspensión de la inmunoterapia (por fin del tratamiento) se mantienen libres de progresión por largos periodos de tiempo.

En este estudio reportamos las características clínicas, patológicas y del tratamiento de pacientes con melanoma avanzado tratados con inmunoterapia, que puedan asociarse con mejores desenlaces oncológicos (SLP y SG).

Durante el periodo de estudio se diagnosticaron 98 casos de melanoma, de los cuales 53 (54%) cumplieron con los criterios para ser incluidos en nuestra cohorte.

Los hallazgos más relevantes dentro de la estadística descriptiva fue el hecho de que hasta 32% de nuestra población es menor de 55 años, a diferencia de lo reportado en SEER donde la prevalencia en población menor de 55 años es del 28% aproximadamente, sin embargo, la proporción hombre: mujer,

El principal factor de riesgo identificado fue el tabaquismo (41.5%), seguido de pacientes con ascendencia judía (15.1%), sin embargo, llama la atención que dentro de nuestra cohorte la intensidad y tiempo de exposición solar, no son reportados dentro de los factores de riesgo, ya sea por error de registro o debido a que verdaderamente no se ha asociado a exposición solar como factor de riesgo en nuestra población.

Sólo el estado funcional (ECOG <2 vs 2 o mayor) demostró diferencia entre grupos respecto a la SLP a 12 meses, pero no hubo diferencia cuando se contrastaron estos mismos grupos con la supervivencia global, otras características clínicas, ni patológicas demostraron diferencia entre los grupos cuando se hizo comparación por prueba de chi cuadrada entre las distintas variables.

Se compararon algunas características clínico-patológicas entre ambos grupos: presencia de mutaciones en BRAF, sitios de metástasis (< o > de 3), y la presencia de metástasis a sistema nervioso central, sin embargo, ninguna de estas se asoció con menor supervivencia libre de progresión ni global.

Debido a la naturaleza de nuestro estudio, en el que los criterios de inclusión eran pacientes con enfermedad en etapas avanzadas, la información respecto a la determinación de la T y de la N dentro de la estadificación, cobra menos importancia en enfermedad metastásica, lo que explicaría en gran medida la enorme “falta de datos” respecto a estas variables. A pesar de esto, no hubo características clínicas (edad al diagnóstico, etapa clínica al diagnóstico, sitios y número de metástasis, severidad de eventos inmunorrelacionados ni la presencia

de mutación de BRAF) que se asociaran con menor (o mayor) supervivencia libre de progresión o global.

Los eventos adversos inmunorrelacionados (EAIRs), como fue demostrado en este estudio, se asocian con incremento en el riesgo de muerte y progresión comparado con aquellos que no presentaron EAIRs:

- OR de 8.0 (IC 95%: 2.0 a 32.3) para eventos inmunorrelacionados y supervivencia libre de progresión > 12 meses
- OR de 5.1 (IC 95%: 1.44 a 18.49) para eventos inmunorrelacionados y supervivencia global

Lo que se interpreta como un riesgo (o probabilidad) 7 veces mayor de estar libre de progresión a 12 meses y de 4.1 veces mayor probabilidad de estar vivo si presentan EAIR vs no presentarlo.

Se realizó análisis a la vez para determinar si el grado de toxicidad impacta en este fenómeno observado, sin embargo, no se mostró diferencia entre los grupos de grados 0-1 vs > o igual a 2.

Ya existen algunos reportes que demuestran que el desarrollo de eventos adversos inmunorrelacionados, se asocia con mejores desenlaces clínicos. Un estudio retrospectivo con 173 pacientes con melanoma mostró que hasta 59% desarrollaron algún evento inmunorrelacionado, siendo los órganos más frecuentemente afectados: piel (13%), hígado (11%), endócrino (8%). Demostrándose una asociación con incremento en la duración de la respuesta completa

(HR 1.98; IC 95%: 1.07-3.67; p=0.029) y mayor supervivencia libre de progresión (HR 0.47; IC 95%: 0.26 - 0.86; p = .016)⁴⁰

En otro análisis que recabó información de un conjunto de estudios en el que nivolumab fue el tratamiento empleado, 49% desarrollaron EAIRs, siendo el más común dermatológicos (34%), gastrointestinales (13.4%), y endócrinos (7.8%). De acuerdo con el análisis multivariado realizado y ajustando por la dosis de nivolumab, el nivel de PDL-1 en la biopsia, y los niveles basales de lactato deshidrogenasa, la tasa de respuesta fue significativamente mayor en aquellos que desarrollaron algún evento inmunorrelacionado (tasa de respuesta: 48.6% vs 17.8%. p<0.001), sin embargo, no hubo diferencia entre la SLP (aunque el diseño del estudio excluía a aquellos que progresaron durante las primeras 12 semanas de tratamiento)⁴¹

Otra cohorte en la que participaron pacientes con melanoma tratados con nivolumab (n=148), se demostró que la presencia de EAIRs se asociaron con mayor supervivencia global (HR: 0.423, IC 95%: 0.243 a 0.735), además se compara el tipo de evento inmunorrelacionado, demostrando que los eventos adversos cutáneos (rash o vitíligo) se asocian con mejor SG (p= 0.004 y 0.028 respectivamente), mientras que otro tipo de evento adverso no se asocia con este efecto en la supervivencia.⁴² En nuestro estudio, los EAIRs cutáneos también fueron clasificados como “rash” y “vitíligo”, los cuales representaron (en conjunto) el 50% del total de EAIRs, sin embargo, cuando se comparó el efecto del tipo de EAIR con el desenlace de SLP o SG, no se mostraron diferencias estadísticamente significativas (aunque si una tendencia, en favor de los EAIR cutáneos).

Al finalizar este estudio, pudimos identificar limitaciones y oportunidades de mejora:

1.- El carácter retrospectivo del estudio, puede dar origen a sesgos por falta de información o información poco clara en los expedientes médicos, por lo que deberían realizarse cohortes prospectivas que permitan generar bases de datos más sólidas y completas.

2.- Dado que nuestro estudio se realizó en un solo centro oncológico en la ciudad de México, no se puede considerar que represente al grueso de la población, por lo que convendría que en cuanto otros centros oncológicos nacionales tengan más experiencia con el empleo de inmunoterapia, se puedan realizar trabajos multicéntricos.

3.- A pesar de que se cumplieron los objetivos de esta tesis, lamentablemente los “eventos inmunorrelacionados” es una complicación que no podemos predecir; por lo tanto, es imposible saber *a priori* quien podría beneficiarse más del tratamiento con inmunoterapia. Sin embargo, surgen nuevas interrogantes:

- ¿Son los EAIRs predictivos de mejores desenlaces clínicos, en pacientes que los desarrollan durante la adyuvancia?
- ¿Es posible que el desarrollo de EAIRs puedan permitir hacer modificaciones en el tratamiento (ya sea suspenderse o disminuir dosis) sin que se afecten los desenlaces clínicos?
- ¿Cómo podríamos conocer *a priori* qué pacientes desarrollarán EAIRs, y por lo tanto mayor posibilidad de beneficiarse del tratamiento con inmunoterapia?

CONCLUSIÓN

Distinguimos y describimos las características demográficas, clínicas, patológicas y del tratamiento de pacientes con melanoma avanzado tratados con inmunoterapia. Además, demostramos que la presencia de eventos adversos inmunorrelacionados se asocian con una mayor supervivencia libre de progresión y global en pacientes con melanoma tratados con bloqueadores del punto de control inmunológico.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente protocolo se realizará de acuerdo con lo dispuesto en la ley general de salud, en materia de investigación en salud y en materia de enfermedades crónico-degenerativas e infecciosas. El estudio se apegará a los principios de la asamblea médica mundial para la investigación en seres humanos establecidos en la declaración de Helsinki.

Según el artículo 17 RLGSMIS I.- Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Esta investigación se categorizará con un riesgo menor al mínimo. Este estudio no requerirá consentimiento informado por escrito. El proyecto se someterá a aprobación por el comité de ética, investigación y bioseguridad del Centro Médico ABC.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE
Título del protocolo	x									
Planteamiento del problema	x	x								
Investigación bibliográfica para la elaboración del marco teórico	x	x	x							
Planteamiento de los Objetivos generales y específicos	x	x								
Desarrollo de Hipótesis		x	x							
Definir Materiales y métodos		x	x							
Determinar la Población, lugar y tiempo		x	x							
Determinar diseño de investigación		x	x							
Determinar muestra, criterios de inclusión, exclusión, y eliminación		x	x							
Definir Variables; definición conceptual y operacional		x	x							
Determinar consideraciones éticas		x	x							
Registro de protocolo		x	x							
Recolección de datos			x	x						
Análisis de Resultados					x	x	x			
Entrega de resultados					x					
Presentación de Resultados								x		

REFERENCIAS

- 1.- Siegel RE, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics. 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017; 67:7-30
- 2.- Hyuna Sung, Global cancer Statistics 2020: *GLOBOCAN estimates of incidence and Mortality Worldwide for 36 cancers in 185 countries.* *Ca Cancer J Clin,* 2021
- 3.- Ángel H. Gómez, et al., *Manual de Oncología y procedimientos médico quirúrgicos*, quinta edición, Mc Graw Hill, 2013, pp. 852-880.
- 4.- Lin Liu, Weigang Zhang, Tianwen Gao and Chunying Li, *Is UV an etiological factor of acral melanoma?*, *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology* (2016) 26, 539–545.
- 5.- Goldstein AM, Chan M, Harland M, et al. *High risk melanoma susceptibility genes and pancreatic cancers, neural system tumors, and uveal melanoma across GenoMel.* *Cancer Res.* 2006;66(20):9818-9828.
- 6.- Tara C. Mitchell, Giorgos Karakousis y Lynn Schuchter, *Melanoma*, *Abeloff's Clinical Oncology*, 6th Edition. [Elsevier](#). Marzo 2019. Pp: 1034-1051.
- 7.- Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF, Cutaneous melanoma. *Lancet* 2005;365:687-701.
- 8.- Hodis E, Watson IR, Kryukov GV, et al. A landscape of driver mutations in melanoma. *Cell.* 2012;150(2):251-263.
- 9.- Davies H, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature.* 2002;417:949-954.
- 10.- Arlo J. Miller, M.D., Ph.D., and Martin C. Mihm, Jr., M.D, mechanisms of disease: Melanoma, *N Engl J Med* 2006;355:51-65.
- 11.- Michaloglou C, Vredeveld LC, Soengas MS, et al. BRAF^{V600E}-associated senescence-like cell cycle arrest of human naevi. *Nature* 2005;436:720-4.
- 12.- Kelleher FC, McArthur GA. Targeting NRAS in melanoma. *Cancer J.* 2012; 18:132–6.
- 13.- Woodman SE, Lazar AJ, Aldape KD, Davies MA. New strategies in melanoma: Molecular testing in advanced disease. *Clin Cancer Res.* 2012; 18:1195–200.
- 14.- Hodis E, Watson IR, Kryukov GV, et al. A landscape of driver mutations in melanoma. *Cell* 2012; 150:251–263.

- 15.- Solit DB, Garraway LA, Pratilas CA, et al. BRAF mutation predicts sensitivity to MEK inhibition. *Nature* 2006;439:358–362.
- 16.- David P. Frishberg, et al., Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Melanoma of the Skin, College of American Pathologist, 2015.
- 17.- DeVita, Jr., Vincent T.; Lawrence, Theodore S.; Rosenberg, Steven A, DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, Lippincott Williams & Wilkins, 2018, 11th edition
- 18.- Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg.*1970;172:902–908.
- 19.- Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009;27:6199–6206
- 20.- Green AC, Baade P, Coory M, Aitken JF, Smithers M, Population-based 20-year survival among people diagnosed with thin melanomas in Queensland, Australia, *J Clin Oncol.* 2012;30(13):1462
- 21.- Balch CM, et al., Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol.* 2001 Aug 15;19(16):3622-34.
- 22.- Azzola MF, Shaw HM, Thompson JF, et al. Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma: an analysis of 3661 patients from a single center. *Cancer* 2003; 97:1488–1498.
- 23.- Diego Armando Hernández-Domínguez, et al., La mortalidad por melanoma en México aumenta., *Rev Esp Méd Quir.* 2018;23.
- 24.- Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Cowey CL, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2018;19:1480–92.
- 25.- Haydu LE, et al, Cumulative Incidence and Predictors of CNS Metastasis for Patients With American Joint Committee on Cancer 8th Edition Stage III Melanoma. *J Clin Oncol.* 2020 May 1;38(13):1429-1441.
- 26.- Balch CM, et al., Age as a prognostic factor in patients with localized melanoma and regional metastases. *Ann Surg Oncol.* 2013 Nov;20(12):3961-8.
- 27.- L. Ny, M. Hernberg, M. Nyakas, J. Koivunen, L. Oddershede, M. Yoon, X. Wang, P. Guyot & J. Geisler (2020) BRAF mutational status as a prognostic marker for survival in malignant melanoma: a systematic review and meta-analysis, *Acta Oncologica*, 59:7, 833-844

- 28.- Thomas NE, Edmiston SN, Alexander A, et al. Association Between NRAS and BRAF Mutational Status and Melanoma-Specific Survival Among Patients With Higher-Risk Primary Melanoma. *JAMA Oncol.* 2015;1(3):359–368. doi:10.1001/jamaoncol.2015.0493
- 29.- Edward L., 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, *Journal of Clinical Oncology* 2008 26:4, 527-534
- 30.- M.R. Middleton, et al., *Journal of Clinical Oncology*, Vol 18, No 1 (January), 2000.
- 31.- F. Stephen Hodi, et al., Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma *N Engl J Med* 2010; 363:711-723.
- 32.- Caroline Robert, et al., Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma, *N Engl J Med* 2011; 364:2517-2526.
- 33.- Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 252–64
- 34.- Blank C, Brown I, Peterson AC, et al. PD-L1/B7H-1 inhibits the effector phase of tumor rejection by T cell receptor (TCR) transgenic CD8+ T cells. *Cancer Res* 2004; 64: 1140–45.
- 35.- Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. *Int Immunol* 2007; 19: 813–24
- 36.- Caroline Robert, M.D., et al., Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma, *N Engl J Med* 2015;372:2521-32
- 37.- Caroline Robert, M.D., et al., Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation, *N Engl J Med* 2015; 372:320-330
- 38.- James Larkin, F.R.C.P., Ph.D., et al., Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma, *N Engl J Med* 2019; 381:1535-1546
- 39.- Long GV, et al., Effect of nivolumab on health-related quality of life in patients with treatment-naïve advanced melanoma: results from the phase III CheckMate 066 study. *Ann Oncol.* 2016 Oct;27(10):1940-6.
- 40.- Indini A, Di Guardo L, Cimminiello C, Prisciandaro M, Randon G, De Braud F, et al. Immune-related adverse events correlate with improved survival in patients undergoing anti-PD1 immunotherapy for metastatic melanoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2019;145(2):511–21.

41.- Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, Topalian SL, Schadendorf D, Larkin J, et al Safety profile of Nivolumab Monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol.* 2017;35(7):785–92.

42.- Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S, Gore M, Aamdal S, Cebon J, Coates A, Dreno B, Henz M, Schadendorf D, Kapp A, Weiss J, Fraass U, Statkevich P, Muller M, Thatcher N. 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.

43.- Poulam M. Patel, Stefan Suci, Laurent Mortier, Wim H. Kruit, Caroline Robert, Dirk Schadendorf, et al., Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: Final results of a randomised phase III study (EORTC 18032), *European Journal of Cancer*, Vol. 47, 2011, pp. 1476-1483.

44.- Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1248-60

45.- Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et al. Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2019; 381: 626-36.

46.- Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 1315-27.

47.- Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, et al., Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2020 Jan 1;38(1):1-10

48.- Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, Powderly JD, Picus J, Sharfman WH, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol* 2010;28:3167–75.

49.- Madore J, Vilain RE, Menzies AM, Kakavand H, Wilmott JS, Hyman J, et al. PD-L1 expression in melanoma shows marked heterogeneity within and between patients: implications for anti-PD-1/PD-L1 clinical trials. *Pigment Cell Melanoma Res* 2015;28:245–53.

50.- Koyama S, Akbay EA, Li YY, Herter-Sprie GS, Buczkowski KA, Richards WG, et al. Adaptive resistance to therapeutic PD-1 blockade is associated with upregulation of alternative immune checkpoints. *Nat Commun* 2016;7:10501.

51.- Ascierto PA, Bono P, Bhatia S, Melero I, Nyakas MS, Svane I, et al. Efficacy of BMS- 986016, a monoclonal antibody that targets lymphocyte activation gene-3 (LAG-3), in combination with nivolumab in pts with melanoma who progressed during prior anti-PD-1/PD-L1 therapy (mel prior IO) in all-comer and biomarker-enriched populations. *Ann Oncol* 2017;28

52.- Pérez-Aldrete BM, Matildes-Mariscal JB, Gómez-Padilla F, Guevara-Gutiérrez E, Barrientos-García JG, Hernández-Peralta SL, Tlacuilo-Parra A. Cutaneous melanoma in patients from western Mexico: Clinical pathology characteristics and their relationship to prognosis. *Australas J Dermatol*. 2019 Nov;60(4):e298-e303

53.- Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer*. 1998 Oct 15;83(8):1664-78.

54.- Creasman WT, Phillips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cancer of the vagina. *Cancer*. 1998 Sep 1;83(5):1033-40