



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES  
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE  
NOVIEMBRE"**



**ONCOLOGÍA MÉDICA**

**ANÁLISIS DE SOBREVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN 2  
CON TEMOZOLOMIDA EN PACIENTES CON  
MELANOMA METASTÁSICO PREVIAMENTE  
TRATADOS CON INMUNOTERAPIA**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL:  
TÍTULO DE ESPECIALISTA  
EN:  
**ONCOLOGÍA MÉDICA**

PRESENTA:  
**MELANI PAMELA CHACÓN LÓPEZ**

TUTOR DE TESIS:  
DRA MARÍA GUADALUPE CERVANTES SÁNCHEZ

Facultad de Medicina



RPI: 654.2024

Ciudad de México, Ciudad Universitaria, Marzo, 2025.



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.

## Hoja de Firmas

Título de tesis: Análisis de sobrevida libre de progresión 2 con temozolomida en pacientes con melanoma metastásico previamente tratados con inmunoterapia

RPI: 654.2024

  
Dr. Arnoldo Raúl Esparza Ávila  
Subdirector de Enseñanza e Investigación

  
Dr. Christian Gabriel Toledo Lozano  
Encargado de la Coordinación de Investigación

  
Dr. Eduardo Cárdenas Cárdenas  
Encargado de la Coordinación de Enseñanza

  
Dra. María Guadalupe Cervantes Sánchez  
Jefe del Servicio de Oncología Médica

  
Dra. Laura Torrecillas Torres  
Profesor Titular del Curso de Oncología Médica

  
Dra. María Guadalupe Cervantes Sánchez  
Asesor de Tesis

  
Melani Pamela Chacón López  
Tesisista



GOBIERNO DE  
MÉXICO



NUEVO  
ISSSTE  
INSTITUTO DE SEGURIDAD  
E SALUD SOCIAL PARA LOS  
PROFESIONISTAS DEL ESTADO

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"  
DIRECCIÓN  
SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
COORDINACIÓN DE ENSEÑANZA

DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD Y NO PLAGIO  
TESIS PARA TITULACION

La vulneración de los derechos de autor es un delito contra la propiedad de intelectual catalogado como plagio, el cual puede tener graves consecuencias, como la anulación de la matrícula y la anulación del título, y, por consiguiente, puede ser sancionada.

La adopción de ideas ajenas vertidas en un texto y presentarlas en uno propio se califica como plagio o robo de propiedad intelectual, el cual puede ser por copiar directamente, por hacer una traducción y no indicarla como tal o tomar una idea ajena sin indicar su bibliografía, lo cual va en contra del código de honor de la ciencia. Bajo protesta de decir verdad los firmantes al calce de este documento deberán lo siguiente:

1. Se realizó revisión de la bibliografía publicada en la literatura nacional e internacional, seleccionando la considerada apropiada para respaldar el conocimiento científico en el que se basa la tesis titulada

Análisis de sobrevida libre de progresión 2 con temozolamida en pacientes con melanoma metastásico previamente tratados con inmunoterapia  
y esta bibliografía fue citada apropiadamente en el texto.

2. Los hallazgos de la investigación fueron contrastados con la información científica publicada, la cual fue debidamente citada en el texto.

3. Para la divulgación de la información científica, nos conduciremos en todo momento protegiendo los derechos de autor, en términos de los artículos 1, 18 y 19 y demás disposiciones aplicables a la ley federal de derechos de autor, así como de su reglamento.

Nombre y firma autógrafa del tutor Dra. María Guadalupe Cervantes Sánchez

Nombre y firma autógrafa del Médico Residente tesista Melani Pamela Charón López

Nombre y firma autógrafa del Jefe de Servicio Dra. María Guadalupe Cervantes Sánchez

Fecha de entrega de tesis 12. / marzo / 2025

El llenado de este documento deberá ser realizado a mano por las personas que lo firman



2024  
Felipe Carrillo  
PUERTO

## Resumen

El melanoma cutáneo es el tumor de piel más letal a nivel mundial, con un incremento del 500% en su incidencia y la mortalidad en los últimos 15 años de acuerdo a la información proporcionada por la clínica de melanoma del Instituto Nacional de Cancerología, el Hospital Universitario de Monterrey y el Centro Médico Nacional 20 de noviembre.

Las nuevas terapias, como la inmunoterapia, han mejorado la supervivencia global (SG), la supervivencia libre de progresión (SLP) y la sobrevida melanoma específica en pacientes con melanoma metastásico.

Se ha determinado el tratamiento estándar para aquellos que no responden a la inmunoterapia; los inhibidores BRAF/MEK por los estudios DREAMSEQ y SECOMBIT sin embargo no todos los pacientes son candidatos a ella o no se cuenta con disponibilidad a dichos tratamientos por ser de alto costo.

La temozolomida es un agente citotóxico que ha sido utilizado históricamente en el tratamiento del melanoma como tratamiento de primera línea hasta antes de la era de la inmunoterapia; la cual se cuenta con una alta disponibilidad en nuestro centro médico.

Sin embargo, su eficacia como segunda línea de tratamiento después del fracaso de la inmunoterapia es controvertida debido a que se desconoce hasta el momento de que manera la IO altera el microambiente tumoral y la respuesta tumoral a la quimioterapia ya que esta neoplasia es altamente inmunogénica por excelencia.

Al analizarse la población de 17 pacientes se describió una mediana de edad al diagnóstico de 61 años, donde casi el 53% fueron mujeres y 58% melanoma nodular de tipo histológico; con una mediana de seguimiento de 18 meses se determinó con temozolomida una mediana de supervivencia libre de progresión 2 (SLP2) de 13 meses (IC 95% 9-NR), la mejor respuesta alcanzada era progresión de la enfermedad con el 70%, tasa de beneficio clínico (TBC) 29.41% y sobrevida global (SG) de 6.7 meses (IC 95% 2.13-NR).

Por lo tanto, la alta tasa de progresión de la enfermedad y la ausencia de respuestas completas y parciales sugieren que el beneficio clínico de la temozolomida como segunda línea de tratamiento en pacientes con melanoma metastásico previamente tratados con inmunoterapia (IO) es limitado. Estos resultados indican que se necesitan más estudios para definir estrategias terapéuticas más efectivas en pacientes que no responden a la inmunoterapia.

## Glosario de abreviaturas

IO: inmunoterapia

SLP: supervivencia libre de progresión

SG: supervivencia global

TRO: tasas de respuesta objetiva

CM-067: Checkmate 067

TSG: tasa de supervivencia global

TSLP: tasa de supervivencia libre de progresión

TBC: tasa de beneficio clínico

HR: Hazard ratio

MM: melanoma metastásico

TMZ: temozolomida

INCAN: Instituto Nacional de Cancerología

CMN: Centro Médico Nacional 20 de noviembre

## Índice

Hoja de no plagio	2
Resumen	4
Glosario de abreviaturas	5
Introducción	7
Antecedentes	8
Planteamiento del problema	9
Justificación	9
Hipótesis de trabajo	10
Objetivo General	10
Objetivos Específicos	10
Materiales y Métodos:	10
Diseño del estudio	10
Población	11
Universo	11
Criterios de Selección	11
Criterios de Inclusión	11
Criterios de exclusión	11
Criterios de eliminación	11
Metodología de muestreo	11
Tabla de variables	12
Aspectos éticos y legales	14
Aspectos de bioseguridad	14
Técnicas y procedimientos	15
Análisis estadístico	15
Resultados	15
Discusión	19
Conclusiones	20
Perspectivas	20
Referencias	21

## Introducción

El melanoma cutáneo es el tumor de piel más letal en México y a nivel mundial presentando un incremento en la incidencia de un 500% según los datos epidemiológicos reportados en INCAN, CMN 20 de noviembre y Hospital Universitario de Monterrey; con beneficio en la supervivencia general con las nuevas terapias (1).

Históricamente, los agentes citotóxicos constituían el tratamiento de primera línea en melanoma metastásico siendo los más utilizados la dacarbazina, temozolomida y taxanos presentando una mediana de supervivencia de 6 a 9 meses (2, 3).

Tras la aprobación de los agentes de inmunoterapia en 2011 con inhibidores de punto de control de primera y segunda generación, la supervivencia ha mejorado significativamente mostrando una mediana de supervivencia global de 6 años para el tratamiento en combinación (4).

A pesar de estos avances en el tratamiento hay pacientes que no son candidatos a recibir inmunoterapia por comorbilidades y hasta estado funcional o que presentaron falla a la misma; hasta el momento no se ha determinado si el haber recibido anteriormente inmunoterapia determina mejoría en los desenlaces oncológicos de SLP y SG con temozolomida como terapia subsecuente (4).

Hasta el momento la quimioterapia citotóxica sigue siendo una opción de tratamiento para pacientes cuya enfermedad ya no puede controlarse con inmunoterapia o agentes dirigidos sin embargo no se ha demostrado que esta aumente la supervivencia.

## Antecedentes

El melanoma cutáneo es el tumor de piel más maligno con una gran capacidad de generar metástasis debido a sus características biológicas.

Según GLOBOCAN 2022 a nivel mundial tiene una incidencia y mortalidad de 331,722 y 58,667 casos respectivamente. En México es una neoplasia en aumento que representa el 1.7% de todos los tumores reportados con una incidencia de 2,198 casos y mortalidad de 833 casos (6).

Según datos estadísticos del CMN "20 de noviembre", se ha observado un aumento en los casos en un periodo de 10 años (2013-2023) con una distribución de predominio en mujeres 56%, mediana de edad 60 años, localización de predominio extremidades inferiores en más del 50%, subtipo acral lentiginoso; el tipo histológico más frecuente y con un mayor predominio del diagnóstico en etapa metastásica localmente avanzada (1).

Hasta antes del 2010 el pronóstico de supervivencia a 5 años en melanoma metastásico era menor del 5% sin embargo con la introducción de la inmunoterapia la tasa de supervivencia a 5 años en la etapa avanzada es del 30% (8, 10).

Tanto la inmunoterapia con los inhibidores de puntos de control PD1 (nivolumab), CTLA4 (ipilimumab) y LAG-3 (relatlimab) y la terapia dirigida para BRAF prolongan la supervivencia general y libre de progresión en comparación con la quimioterapia (4, 5).

Hoy en día la terapia de elección es IO con la aprobación de la combinación de nivolumab más ipilimumab con el estudio CM-067 (8, 9).

El nivolumab es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina G4 humana que actúa uniéndose al receptor PD-1 y bloqueando la interacción con PD-L1 y PD-L2, lo que conduce a una mayor respuesta inmune antitumoral. En el ensayo CM-067, la monoterapia con ipilimumab se comparó con la monoterapia con nivolumab o con nivolumab más ipilimumab (1).

En la última actualización del año 2022 del estudio CM-067 a un seguimiento de 7.5 años; la SG fue mayor en el grupo de nivolumab + ipilimumab versus nivolumab o ipilimumab solos del 72.1 vs 36.9 vs 19.9 respectivamente con disminución del riesgo de muerte para la combinación de 47% con un HR: 0.53 (IC 95% 0.44-0.65). La SLP fue mayor en el grupo de nivolumab + ipilimumab versus nivolumab o ipilimumab solos del 11.5 vs 6.9 vs 2.9 respectivamente con disminución del riesgo de muerte para la combinación de 58% con un HR: 0.42 (IC 95% 0.35-0.51). Las tasas de respuesta objetivas (TRO) son del 58% vs 45% vs 19% en los grupos de nivolumab + ipilimumab versus nivolumab o ipilimumab solos respectivamente (4, 10).

A la progresión de la enfermedad; la elección y la secuenciación del tratamiento está bien establecido en los pacientes que presentan mutación de BRAF V600E (50% de la población) por los estudios DREAMseq y SECOMBIT en donde se ha evidenciado mayores tasas de respuesta con el inicio de IO.

En el estudio DREAMSeq la tasa de supervivencia global (TSG) a 2 años en la secuencia de IO-BRAF: 71.8% vs BRAF-IO: 51.5% con una diferencia absoluta del 20.3%. SLP 11.8 meses vs 8.5 meses, la tasa de supervivencia libre de progresión (TSLP) a 2 años en la secuencia IO-BRAF: 41.9% vs BRAF-IO: 19.2% con una diferencia absoluta del 22.7% (9).

Sin embargo, no todas las instituciones de salud pública cuentan con la determinación de la mutación de BRAF y terapia dirigida contra esta por lo que la elección del tratamiento de segunda línea a la progresión no se encuentra establecida.

El tratamiento con agentes citotóxicos con paclitaxel, carboplatino, dacarbazina o temozolomida han dado TRO del 10-30% ya sea en monoterapia o en combinación. En específico con temozolomida la mediana de tiempo a la progresión es de 4-6 meses sin que aumenten la supervivencia general (12, 14).

Los agentes quimioterapéuticos más utilizados para el tratamiento del melanoma avanzado son la dacarbazina y su profármaco la temozolomida. Se realizaron comparación entre ambos sin una clara mejoría entre resultados oncológicos (15).

La temozolomida es un análogo de dacarbazina que no requiere activación metabólica con adecuada absorción por vía oral, puede cruzar la barrera hematoencefálica y por lo tanto tener cierta actividad en metástasis cerebrales; esta últimas presentes hasta en el 50% de los pacientes en etapa metastásica siendo múltiples hasta en el 75% teniendo un peor pronóstico con una supervivencia general de 4-5 meses (13).

Se ha tratado de determinar si los pacientes expuestos previamente a IO mejoran la SLP con temozolomida como terapia subsecuente presentando estudios con resultados discordantes por lo que es importante determinar si en los pacientes con melanoma metastásico tratados con IO proporciona un beneficio en SLP adicional con temozolomida (17, 18).

## Planteamiento del problema

En la actualidad no se ha determinado el papel de la Temozolomida como segunda línea de tratamiento una vez que han fallado a tratamiento con inmunoterapia, que no sean candidatos o no se cuente con el tratamiento con inhibidores de BRAF/MEK.

Por lo que en el siguiente análisis nos preguntamos si temozolomida muestra eficacia en SLP.

## Justificación

El tratamiento de elección de primera línea en pacientes con melanoma metastásico es con los inhibidores de punto de control inmunológico que se piensa, podrían moldear el tumor

y el microambiente tumoral probablemente afectando la respuesta a las terapias subsecuentes.

La dacarbazina y su homólogo; la temozolomida, han sido los agentes citotóxicos más utilizados a la progresión con inmunoterapia en este centro médico ya que no se cuenta con la determinación de la mutación de BRFA y el acceso al tratamiento de elección de segunda línea debido a su alto costo.

El objetivo de este análisis es investigar el efecto del tratamiento sobre la SLP y SG con TMZ en pacientes con melanoma metastásico después de la falla a la inmunoterapia, así como determinar si esta opción de tratamiento continúa siendo factible por su fácil acceso, bajo costo, efectos adversos manejables además de ser un tratamiento ambulatorio en pacientes de la clínica de melanoma del servicio de oncología médica.

## Hipótesis de trabajo

Hipótesis alterna (H1): Temozolomida en segunda línea de tratamiento en pacientes con melanoma metastásico después de inmunoterapia es mayor a 18 meses.

## Objetivo General

Determinar la supervivencia libre de progresión 2 con temozolomida en pacientes con melanoma metastásico previamente tratados con inmunoterapia.

## Objetivos Específicos

Reportar la tasa de respuesta objetiva en los pacientes con temozolomida.

Determinar si la presencia de efectos adversos inmunomediados mostró un impacto en sobrevida libre de progresión versus los que no los presentaron.

## Materiales y Métodos:

### Diseño del estudio

Estudio observacional, analítico, retrospectivo, longitudinal.

## Población

Pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo y no cutáneo metastásico en segunda línea de tratamiento con temozolomida.

Referidos de este centro médico nacional "20 de noviembre" atendidos en el servicio de Oncología médica del 2019 al 2023.

## Universo

Pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico de la clínica de tumores mixtos del Centro Médico Nacional 20 de noviembre.

## Criterios de Selección

### Criterios de Inclusión

Pacientes que hayan recibido inmunoterapia en primera línea de tratamiento.

Mayores de 18 años.

Presentar estado funcional hematológico, hepático y renal adecuado.

Pacientes que hayan presentado efectos adversos inmunomediados.

ECOG 0-1.

Enfermedad recurrente o metastásico de novo.

### Criterios de exclusión

Enfermedad autoinmune activa.

Usuarios de esteroides a altas dosis.

Pacientes que hayan recibido quimioterapia previa al uso de inmunoterapia.

Presentar 2 o más tumores primarios (sincrónico y metacrónico).

### Criterios de eliminación

Pacientes con líneas de tratamiento subsecuente.

## Metodología de muestreo

Tipo de muestreo no probabilístico.

Muestreo por conveniencia

No se calcula tamaño de la muestra por conveniencia.

## Tabla de variables

Nombre variable	Definición	Tipo de variable	Unidad de medida
Edad	Lapso de tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta el momento de referencia.	Cuantitativa. Continua.	Menores de 50 años: 1 50-65 años: 2 Mas de 65 años: 3
Sexo	Características biológicas y fisiológicas que definen al hombre y a la mujer.	Cualitativa. Nominal. Dicotómica.	Hombre: 0 Mujer: 1
Subtipo histológico	Histología es una rama de la biología que estudia la composición, estructura y característica de los tejidos orgánicos. Diferentes variedades histológicas de un tumor con diferente pronóstico.	Cualitativa. Ordinal.	a) nodular b) extensión superficial c) acral lentiginoso d) lentigo maligno
Origen del tumor primario	El melanoma se origina de los melanocitos que son células que deriva de la cresta neural y produce melanina. Se pueden ubicar a nivel cutáneo y no cutáneo (mucosas)	Cualitativa. Nominal. Dicotómica	1. Cutáneo 2. Mucosa
Etapa clínica inicial	Grado de diseminación o extensión de un tumor que involucra tamaño del tumor primario, extensión ganglionar y a distancia.	Cualitativa. Ordinal.	EC I EC II EC III EC IV
Tratamientos previos recibidos	Tratamiento con intención curativa y/o tratamiento posterior que disminuye el riesgo de recurrencia de la enfermedad	Cualitativa. Nominal.	1. resección quirúrgica 2. adyuvancia con inmunoterapia 3. Vigilancia
Sitio de metástasis	Células del tumor primario que se diseminan a órganos y ganglios linfáticos lejanos.	Cualitativa. Nominal.	1. sistema nervioso central 2. ganglionar

			<p>3. pulmonar</p> <p>4. hígado</p> <p>5. otro</p>
Número de órganos involucrados	Cantidad de órganos con diseminación tumoral.	Cuantitativo. Discreta.	<p>a) 1 órgano afectado</p> <p>b) 2 o más órganos afectados</p>
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group. Escala que mide la repercusión funcional de la enfermedad oncológica.	Cualitativa. Ordinal.	<p>ECOG 0: actividad normal</p> <p>ECOG 1: limitación de actividades que requieren un gran esfuerzo físico.</p> <p>ECOG 2: capaz de realizar actividades de autocuidado.</p> <p>ECOG 3: confinado más del 50% del día en cama.</p> <p>ECOG 4: encamado la mayor parte de vida, incapacidad total.</p> <p>ECOG 5: fallecido.</p>
Nivel de LDH	Lactato deshidrogenasa es una isoenzima presente en células normales y tumorales. Puede reflejar proliferación neoplásica. Se considera un marcador tumoral pronóstico para el melanoma maligno	Cualitativa. Nominal. Dicotómica.	<p>Niveles normales: 0</p> <p>Niveles elevados: 1</p>
Inmunoterapia	Tipo de tratamiento usado para combatir el cáncer mediante la estimulación o inhibición del sistema inmune. Estos tienen como objetivo distintos inhibidores de puntos de control: PD1, PDL1, CTLA4, LAG-3, etc.	Cuantitativa. Discreta.	<p>0=Monoterapia</p> <p>1=Doble terapia</p>

Comorbilidad	Presencia de una o más enfermedades además del trastorno primario.	Cualitativa. Nominal. Dicotómica.	Ausente: 0 Presente: 1
Respuesta previa a inmunoterapia	La respuesta tumoral a un tratamiento determinado medido por criterios iRECIST	Cualitativa. Nominal.	0= enfermedad estable 1= respuesta parcial 2= respuesta completa

## Aspectos éticos y legales

Como se aplican los principios bioéticos en el protocolo de investigación.

**Autonomía:** Es la capacidad de las personas de deliberar sobre sus finalidades personales y de actuar bajo la dirección de las decisiones que pueda tomar. Todos los individuos deben ser tratados como seres autónomos y las personas que tienen la autonomía mermada tienen derecho a la protección.

**Beneficencia:** “Hacer el bien”, la obligación moral de actuar en beneficio de los demás. Curar el daño y promover el bien o el bienestar. Es un principio de ámbito privado y su no-cumplimiento no está penado legalmente.

**No-maleficencia:** Es el *primum non nocere*. No producir daño y prevenirlo. Incluye no matar, no provocar dolor ni sufrimiento, no producir incapacidades. No hacer daño. Es un principio de ámbito público y su incumplimiento está penado por la ley.

**Justicia:** Equidad en la distribución de cargas y beneficios. El criterio para saber si una actuación es o no ética, desde el punto de vista de la justicia, es valorar si la actuación es equitativa. Debe ser posible para todos aquellos que la necesiten. Incluye el rechazo a la discriminación por cualquier motivo. Es también un principio de carácter público y legislado.

## Aspectos de bioseguridad

Según el artículo 17 de ley general de salud en materia de investigación para la salud este protocolo se clasifica como investigación sin riesgo. Son estudios que emplean técnicas y

métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos 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.

## Técnicas y procedimientos

Base de datos con variables involucradas.

Análisis de datos por SPP.

## Análisis estadístico

Ingresarán al análisis de datos los pacientes que continúan vivos y los que se encuentran registrados como defunciones que hayan recibido tratamiento de segunda línea con temozolomida.

Se emplearon análisis estadísticos descriptivos para caracterizar las variables clínicas de los pacientes.

Para variables continuas con distribución normal se reportará media y desviación estándar; aquellas variables con distribución no normal se utilizará la mediana y el rango.

En cuanto a variables nominales, frecuencias y porcentajes correspondientes el análisis inferencial se realizará con prueba t de student y prueba de wilcoxon para variables cuantitativas de acuerdo a la prueba de normalidad y chi-cuadrada para las variables cualitativas.

La sobrevida libre de progresión 2 se define como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión de la primera terapia subsecuente (SLP de IO + SLP a temozolomida).

Para el análisis final de sobrevida libre de progresión 2 y sobrevida global se estimaron las medianas con el análisis de Kaplan-Meyer.

El modelo proporcional de Cox se utilizó para estimar los Hazard ratios, intervalos de confianza del 95%.

## Resultados

Se analizó una cohorte de 17 pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico (cutáneo y no cutáneo) que recibieron tratamiento con temozolomida como segunda línea de tratamiento después de haber sido tratados con inmunoterapia en primera línea.

La mediana de edad de los pacientes fue de 61 años (rango: 23-91 años), con una distribución de género de 47% hombres y 53% mujeres, 41.17% presentaban alguna comorbilidad, 70.5% fueron diagnosticados de novo así como melanoma de mucosa 29.4%.

Todos los pacientes cumplieron con los criterios de inclusión establecidos, presentando un estado funcional ECOG de 0-1 y parámetros hematológicos, hepáticos y renales adecuados al inicio del tratamiento.

En cuanto al tratamiento inicial, el 94.12% (n=16) de los pacientes recibió la combinación de nivolumab e ipilimumab (NIVO/IPI), mientras que el 5.88% (n=1) recibió únicamente nivolumab (NIVO).

La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de la primera línea de tratamiento fue de 2.3 meses (rango: 0.6-22.12 meses).

La principal razón para la suspensión del tratamiento de primera línea fue la progresión de la enfermedad, observada en el 88.24% (n=15) de los casos, mientras que el 11.76% (n=2) suspendió el tratamiento debido a toxicidad relacionada con la inmunoterapia.

En cuanto a la mejor respuesta al tratamiento de primera línea, se observó enfermedad estable en el 23.53% (n=4) de los pacientes, progresión de la enfermedad en el 47.06% (n=8), respuesta completa en el 5.88% (n=1) y respuesta parcial en el 23.53% (n=4).

A la progresión todos los pacientes (n=17; 100%) recibieron temozolomida como segunda línea de tratamiento. La mejor respuesta al tratamiento con temozolomida fue enfermedad estable en el 29.41% (n=5) de los casos, mientras que el 70.59% (n=12) presentó progresión de la enfermedad. No se observaron respuestas completas o parciales con el uso de temozolomida en esta cohorte.

La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 4 meses (rango: 1-7 meses).

La mediana de supervivencia libre de progresión 2 (SLP2) con temozolomida fue de 13 meses, lo que sugiere que el tratamiento puede ofrecer un beneficio limitado en términos de control de la enfermedad en pacientes previamente tratados con inmunoterapia.

Estos resultados no apoyan la hipótesis alterna (H1), que planteaba una SLP2 mayor a 18 meses, además la alta tasa de progresión de la enfermedad (70.59%) y la ausencia de respuestas completas o parciales indican que el beneficio clínico de la temozolomida en esta población es limitada.

Variable	Pacientes (n=17)
Edad en años, mediana (rango)	61 (23-91)
Género, n(%)	
Masculino	8 (47.06)
Femenino	9 (52.94)
Comorbilidades, n (%)	
DM, Hipotiroidismo	1 (5.88)
HTA	3 (17.65)
HTA, DM	2 (11.76)
HTA, Hipotiroidismo	1 (5.88)
Ninguno	10 (58.82)
Tabaquismo, n (%)	9 (52.94)
Alcoholismo, n (%)	6 (35.29)
ECOG, n (%)	
0	4 (23.53)
1	11 (64.71)
2	2 (11.76)
Estadio, n (%)	
III	5 (29.41)
IV	12 (70.59)
Sitio primario, n (%)	
Extremidad inferior	7 (41.18)
Extremidad superior	2 (11.76)
Mucosas	5 (29.4)
Tórax	2 (11.76)
Histología, n(%)	
Extensión superficial	1 (5.88)
Fusiforme	1 (5.88)
Lentiginoso acral	4 (23.53)
Lentigo Maligno	1 (5.88)
Melanoma nodular	10 (58.82)

Variable	Pacientes (n=17)
DHL, mediana (rango)	262 (116-1927 UI/l)
Albumina, mediana (rango)	4.3 (3.6-4.8 mg/dl)
Sitios de metástasis, n (%)	
1	5 (29.41)
2	7 (41.18)
3	4 (25.53)
4	1 (5.88)
Tratamiento previo, n (%)	
Adyuvancia	1 (5.88)
Radioterapia	3 (17.65)
Tratamiento. Primera línea, n (%)	
Nivolumab	1 (5.88)
Nivolumab/ Ipilimumab	16 (94.12)

Tabla 1. Características de la población. Abreviaturas: DM: diabetes mellitus. HTA: hipertensión arterial sistémica, DHL: deshidrogenasa láctica. UI/l: unidades internacionales por litro. Mg/dl: miligramos por decilitro.

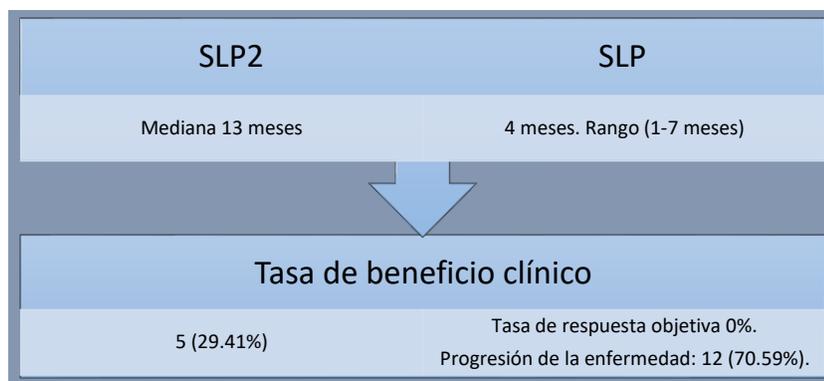


Tabla 2. Resultados de sobrevida libre de progresión 2 y tasa de respuesta objetiva con temozolomida.

N	Events	Restricted Mean	Standard Error	Median Survival	95% CI	
					Lower	Upper
17	12	15.418	2.426	13.000	9.000	

**Survival Plot**

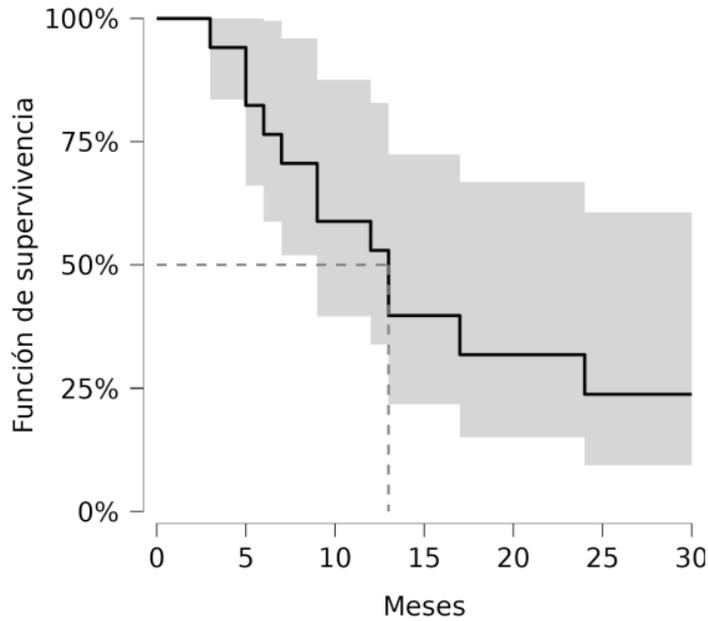


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión 2 de temozolomida. Mediana de SLP2 13 meses (IC 95% 9-NR).  
Abreviaturas: N: número de pacientes.

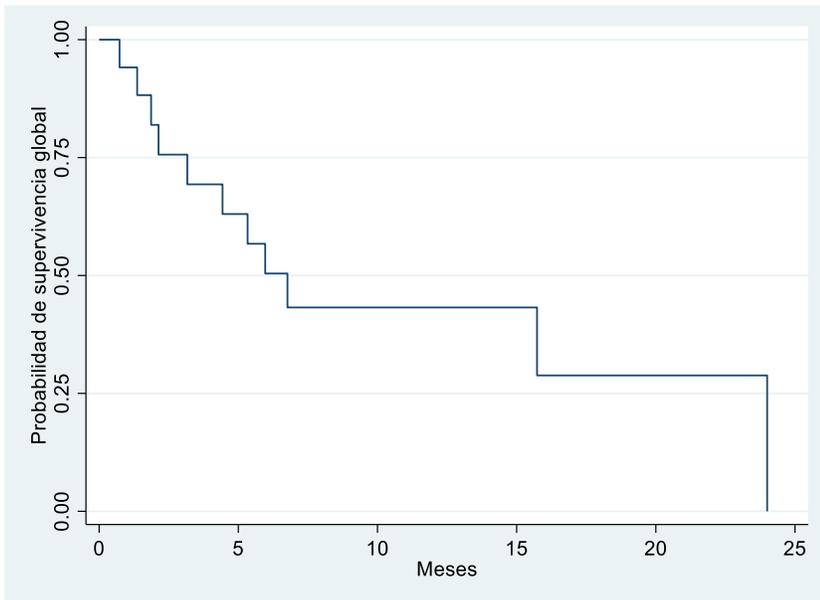


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier para supervivencia global con temozolomida en segunda línea. Mediana de supervivencia de 6.77 meses (IC 95% 2.13-NR).

## Discusión

Este estudio evaluó la supervivencia libre de progresión 2 (SLP2) en pacientes con melanoma metastásico tratados con temozolomida como segunda línea de tratamiento, después de haber recibido inmunoterapia en primera línea. Los resultados mostraron una mediana de SLP de 4 meses, mediana de SLP2 de 13 meses además la mayoría de los pacientes (70.59%) presentaron progresión de la enfermedad como mejor respuesta, lo que sugiere que su eficacia es limitada.

En comparación con la supervivencia libre de progresión (SLP) con inmunoterapia, que fue de 9 meses, la SLP2 con temozolomida fue notablemente menor. Esto refleja la dificultad de controlar la enfermedad en pacientes que han fallado a la inmunoterapia; lo cual hasta el momento se ha reportado un 40% de los pacientes con melanoma metastásico y hasta la mitad murieron por melanoma.

Se ha reportado que la quimioterapia, como la temozolomida, tiene una actividad antitumoral limitada en el melanoma metastásico, especialmente después del fracaso de terapias más modernas como los inhibidores de punto de control inmunológico.

En cuanto a la mejor respuesta al tratamiento, solo el 29.41% de los pacientes alcanzaron enfermedad estable con temozolomida, mientras que el 70.59% presentaron progresión.

Estos resultados subrayan que la temozolomida es una terapia poco efectiva en pacientes con alta carga tumoral o pacientes sintomáticos; aunque puede ser útil para estabilizar la enfermedad en un subgrupo reducido. La ausencia de respuestas completas o parciales significativas refuerza la idea de que su papel en este contexto es limitado.

Estos hallazgos tienen implicaciones clínicas importantes ya que la temozolomida puede ser una opción de tratamiento en pacientes que han progresado después de la inmunoterapia, particularmente en aquellos que son asintomáticos o levemente sintomáticos, poca carga tumoral y no candidatos a tratamiento local quirúrgico.

Este estudio tiene limitaciones que deben ser consideradas. Su diseño retrospectivo y observacional limita la capacidad para establecer relaciones causales y controlar posibles factores de confusión. Además, el tamaño de la muestra fue pequeño ( $n=17$ ), lo que puede afectar la generalización de los resultados. Finalmente, la supervivencia global (SG) determinada en el estudio es compatible con los resultados expuestos en la literatura.

## Conclusiones

La temozolomida mostró una mediana de SLP2 de 13 meses en pacientes con melanoma metastásico previamente tratados con inmunoterapia lo cual es aproximadamente el mismo resultado que muestran los pacientes sin haber recibido los medicamentos de control de los puntos inmunológicos como anti-PD1 y anti CTLA4, el 70% de los pacientes presentaron progresión de la enfermedad como mejor respuesta indicando que la temozolomida tiene un beneficio clínico limitado en esta población. Sin embargo, no se cuenta con una amplia población para valorar si estos resultados son aplicables de manera generalizada, además de que en esta cohorte se generalizan las subpoblaciones de pacientes con melanoma de mucosas y melanoma cutáneo, así como niveles por DHL y sitios y número de metástasis.

Es de mencionar que los resultados obtenidos de SLP con inmunoterapia fue mucho menor al reportado en los estudios de aprobación en primera línea tanto de TSLP y TSG de 11.5% y 71.9% respectivamente; en nuestro análisis la SLP fue de 9 meses para los pacientes que recibieron IO.

Lo siguiente sugiere que es probable que no haya algún cambio en el microambiente tumoral de los pacientes expuestos a IO sin embargo habrá que realizar estudio con mayor robustez metodológica.

La temozolomida es menos efectiva que los pacientes que reciben dabrafenib/trametinib como terapia subsecuente sin embargo no se cuenta con el acceso a dicho tratamiento por lo que la temozolomida continúa siendo una opción en el tratamiento de los pacientes con melanoma metastásico en segunda línea, aunque con resultados modestos.

## Perspectivas

La necesidad de estudios prospectivos y con mayor tamaño muestral

Exploración de biomarcadores predictivos de respuesta a temozolomida, permitiendo identificar subgrupos de pacientes que podrían beneficiarse más de este tratamiento.

Evaluación de combinaciones terapéuticas con temozolomida.

Evaluar el impacto en la calidad de vida de los pacientes.

Estudios en poblaciones diversas. Sería beneficioso ampliar la investigación a otras poblaciones y contextos geográficos para evaluar la generalización de los resultados y considerar posibles variaciones en la respuesta al tratamiento.

Investigación de mecanismos de resistencia.

## Referencias

1. Martínez Said H, Vega González MT, Cuéllar Hubbe M, Villavicencio Valencia V, García Ortega DY, Aldaco Sarvide F, et al. Oncoguía de melanoma cutáneo 2023. *Lat Am J Clin Sci Med Technol*. 2023 May; 5: 155-167.
2. Dhanyamraju PK, Patel TN. Melanoma therapeutics: a literature review. *J Biomed Res*. 2022 Feb 28;36(2):77-97. doi: 10.7555/JBR.36.20210163. PMID: 35260531; PMCID: PMC9002155.
3. Gaughan EM, Horton BJ. Outcomes From Cytotoxic Chemotherapy Following Progression on Immunotherapy in Metastatic Melanoma: An Institutional Case-Series. *Front Oncol*. 2022 Apr 28;12:855782. doi: 10.3389/fonc.2022.855782. PMID: 35574303; PMCID: PMC9096114.
4. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, Cowey CL, Schadendorf D, Wagstaff J, Dummer R, Ferrucci PF, Smylie M, Butler MO, Hill A, Márquez-Rodas I, Haanen JBAG, Guidoboni M, Maio M, Schöffski P, Carlino MS, Lebbé C, McArthur G, Ascierto PA, Daniels GA, Long GV, Bas T, Ritchings C, Larkin J, Hodi FS. Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*. 2022 Jan 10;40(2):127-137. doi: 10.1200/JCO.21.02229. Epub 2021 Nov 24. PMID: 34818112; PMCID: PMC8718224.
5. Namikawa K, Yamazaki N. Targeted Therapy and Immunotherapy for Melanoma in Japan. *Curr Treat Options Oncol*. 2019 Jan 24;20(1):7. doi: 10.1007/s11864-019-0607-8. PMID: 30675668; PMCID: PMC6344396.
6. Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer 1965-2025.
7. Goodman RS, Johnson DB, Balko JM. Corticosteroids and Cancer Immunotherapy. *Clin Cancer Res*. 2023 Jul 14;29(14):2580-2587. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-3181. PMID: 36648402; PMCID: PMC10349688.
8. Michielin O, Atkins MB, Koon HB, Dummer R, Ascierto PA. Evolving impact of long-term survival results on metastatic melanoma treatment. *J Immunother Cancer*. 2020 Oct;8(2):e000948. doi: 10.1136/jitc-2020-000948. PMID: 33037115; PMCID: PMC7549477.
9. Knight A, Karapetyan L, Kirkwood JM. Immunotherapy in Melanoma: Recent Advances and Future Directions. *Cancers (Basel)*. 2023 Feb 9;15(4):1106. doi: 10.3390/cancers15041106. PMID: 36831449; PMCID: PMC9954703.
10. Ernst M, Giubellino A. The Current State of Treatment and Future Directions in

Cutaneous Malignant Melanoma. *Biomedicines*. 2022 Mar 31;10(4):822. doi: 10.3390/biomedicines10040822. PMID: 35453572; PMCID: PMC9029866.

- 11.** Agarwala SS, Kirkwood JM, Gore M, Dreno B, Thatcher N, Czarnetski B, Atkins M, Buzaid A, Skarlos D, Rankin EM. Temozolomide for the treatment of brain metastases associated with metastatic melanoma: a phase II study. *J Clin Oncol*. 2004 Jun 1;22(11):2101-7. doi: 10.1200/JCO.2004.11.044. PMID: 15169796.
- 12.** Pham JP, Joshua AM, da Silva IP, Dummer R, Goldinger SM. Chemotherapy in Cutaneous Melanoma: Is There Still a Role? *Curr Oncol Rep*. 2023 Jun;25(6):609-621. doi: 10.1007/s11912-023-01385-6. Epub 2023 Mar 29. PMID: 36988735; PMCID: PMC10164011.
- 13.** Rydén V, El-Naggar AI, Koliadi A, Ladjevardi CO, Digkas E, Valachis A, Ullenhag GJ. The role of dacarbazine and temozolomide therapy after treatment with immune checkpoint inhibitors in malignant melanoma patients: A case series and meta-analysis. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2024 May;37(3):352-362. doi: 10.1111/pcmr.13156. Epub 2023 Dec 29. PMID: 38158376.
- 14.** Rydén V, El-Naggar AI, Koliadi A, Ladjevardi CO, Digkas E, Valachis A, Ullenhag GJ. The role of dacarbazine and temozolomide therapy after treatment with immune checkpoint inhibitors in malignant melanoma patients: A case series and meta-analysis. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2024 May;37(3):352-362. doi: 10.1111/pcmr.13156. Epub 2023 Dec 29. PMID: 38158376.
- 15.** Bouchereau S, Chaplain L, Fort M, Beauchet A, Sidibé T, Chapalain M, Gonzalez-Lara L, Longvert C, Blom A, Saiag P, Funck-Brentano E. Impact of prior treatment with immune checkpoint inhibitors on dacarbazine efficacy in metastatic melanoma. *Br J Cancer*. 2021 Sep;125(7):948-954. doi: 10.1038/s41416-021-01486-8. Epub 2021 Jul 14. PMID: 34262147; PMCID: PMC8476529.
- 16.** Eggermont AM, Kirkwood JM. Re-evaluating the role of dacarbazine in metastatic melanoma: what have we learned in 30 years? *Eur J Cancer*. 2004 Aug;40(12):1825-36. doi: 10.1016/j.ejca.2004.04.030. PMID: 15288283.
- 17.** Gaughan EM, Horton BJ. Outcomes From Cytotoxic Chemotherapy Following Progression on Immunotherapy in Metastatic Melanoma: An Institutional Case-Series. *Front Oncol*. 2022 Apr 28;12:855782. doi: 10.3389/fonc.2022.855782. PMID: 35574303; PMCID: PMC9096114.