



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina

División de Estudios de Posgrado

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA**

“Supervivencia libre de progresión en pacientes con melanoma metastásico al diagnóstico o con recurrencia, tratados con terapia sistémica de primera línea en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI”

Tesis para obtener el grado de Especialista en

Oncología Médica

Presenta:

Dra **Jaqueline Aguirre Gómez (b)**

ASESOR DE TESIS:

Dr. Samuel Rivera Rivera. Asesor clínico. a

Dr. Marcos Gutiérrez de la Barrera. Asesor Metodológico. c

Fecha de graduación: Febrero 2019.

Ciudad de México

2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

a. Médico especialista en Oncología Médica. Jefe de División de Oncología Médica “Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI” IMSS, Ciudad de México Av Cuauhtémoc 330 Col Doctores, México, Ciudad de México. CP 06720. Tel. 56299800 Ext. 22784. E-mail: samuelri13@yahoo.com, samuel.rivera@imss.gob.mx

b Médico Residente de 5to año de Oncología Médica. “Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI” IMSS, Ciudad de México Av Cuauhtémoc 330 Col Doctores, México, Ciudad de México. CP 06720. CorreoE jaqui_agj@hotmail.com

c. Médico especialista en Cirugía Oncológica. Jefe de división de Investigación. “Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI” IMSS, Ciudad de México Av Cuauhtémoc 330 Col Doctores, México, Ciudad de México. CP 06720. Tel 56276900-22701 CorreoE marcos.gutierrezb@imss.gob.mx

Tabla de contenido

Resumen

Marco Teórico.....	6
a)...Epidemiología Mundial y en México.....	6
b)...Clasificación Clínico – patológica del melanoma.....	8
c)...Avances en Genética del Melanoma.....	9
d)...Tratamientos citotóxicos.....	10
e)...Inmunoterapia.....	11
Justificación.....	13
Objetivo primario.....	13
Objetivos secundarios.....	13
Metodología.....	13
Material y métodos	20
Resultados.....	20
Tabla de comparación de la literatura y del estudio que se realiza.....	52
Discusión	52
Conclusiones	53
Anexos.....	58

Resumen

TÍTULO:

“Supervivencia libre de progresión en pacientes con melanoma metastásico al diagnóstico o con recurrencia, tratados con terapia sistémica de primera línea en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XX”

Introducción

A nivel mundial el melanoma maligno es la principal causa de muerte por Neoplasias cutáneas. La incidencia ha ido en aumento, en México representa 2:100,000 habitantes con mortalidad de 0.6.

La principal forma de presentación es cutánea hasta en un 95 %. Los factores de riesgo principales es la exposición solar, lesiones premalignas y fototipo de Fitzpatrick I y II.

Existen diferentes tratamientos dependiendo del estadio clínico, que para enfermedad avanzada y recurrente la base es el tratamiento sistémico, siendo opciones quimioterapia, Interferón alfa 2b, terapia blanco molecular e inmunoterapia; la quimioterapia es en nuestra Institución la alternativa de tratamiento en éste rubro.

La experiencia terapéutica en el Hospital de Oncología de CMN Siglo XXI es amplia, debido a que es una Unidad de referencia y concentración y dada la importancia clínica y mortalidad asociada de la enfermedad, se reportan los resultados del tratamiento otorgado para así definir algoritmos terapéuticos y áreas de oportunidad.

Objetivos

El objetivo primario del presente trabajo fué determinar la supervivencia libre de progresión a primera línea de los pacientes diagnosticados con melanoma metastásico o recurrente tratados con terapia sistémica en el servicio de Oncología Médica del Hospital de Oncología de CMN Siglo XXI. Como objetivos secundarios se evaluó la supervivencia global, tasa de respuesta y toxicidades.

Material y métodos

Es un estudio retrospectivo, observacional en el Departamento de Oncología Médica del Hospital de Oncología, del Centro Médico Nacional SXXI.

De acuerdo al registro de consulta externa de 2012 a 2017, se evaluaron los expedientes clínicos tanto físico como electrónico, de los pacientes que recibieron tratamiento sistémico por enfermedad metastásica al diagnóstico o con recurrencia, de Melanoma Maligno que cumplieron los criterios de inclusión.

Se tomaron en cuenta las variables de edad, tratamiento sistémico administrado, número y sitio de metástasis, tiempo a la progresión al tratamiento de primera línea, respuesta con criterios RECIST, supervivencia global, toxicidad hematológica y no hematológica y los niveles de DHL.

La recolección de datos se llevó a cabo mediante la búsqueda en expediente clínico y base de datos de registro de consulta y fueron vaciados en la hoja de recolección de datos (Anexo 3). Éstos se analizaron en el sistema SPSS utilizando estadística descriptiva y medidas de tendencia central (media, mediana) y análisis de la desviación estándar de las diferentes variables.

Marco teórico

Epidemiología

El Melanoma es una neoplasia originada en los melanocitos, que son las células productoras de pigmento, que están localizadas de forma predominante en la piel. Sin embargo, éstas células también se encuentran en el tracto gastrointestinal, piel y mucosa de los genitales, mucosa oral, globos oculares y leptomeninges.(1)

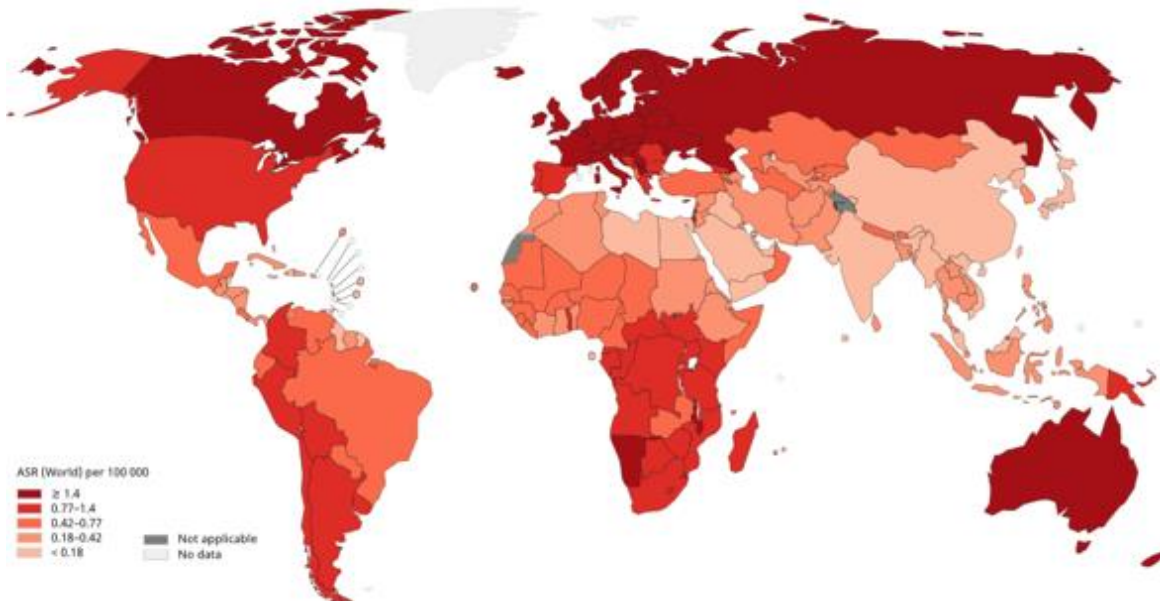
Es la neoplasia de piel menos frecuente, después del carcinoma de células escamosas y el carcinoma de células basaloideas(2), sin embargo con una mortalidad elevada y de gran agresividad, dada por la capacidad de generar metástasis a sitios distantes y distintos, incluso Sistema Nervioso Central, globo ocular y corazón “charcoalheart”. (3)

A nivel mundial, es la quinta causa de muerte por cáncer en hombres y la séptima en mujeres, con una incidencia global de 3.7 casos por 100,000 habitantes. En México, la incidencia anual es de 2 casos por 100 000 habitantes mientras que la mortalidad es de 0.6 casos por 100,000 habitantes(4). El 95% de los casos, se origina en piel. El 5 % de los casos se presentan en la mucosa oral o genital, en el tubo digestivo, tejidos blandos también conocido como sarcoma de células claras y en el epitelio pigmentado de la retina (5,6). Casos excepcionales han sido descritos en las meninges.

Es la principal causa de muerte por cáncer cutáneo, aunque solo representa 4% de todas las neoplasias cutáneas.(7)

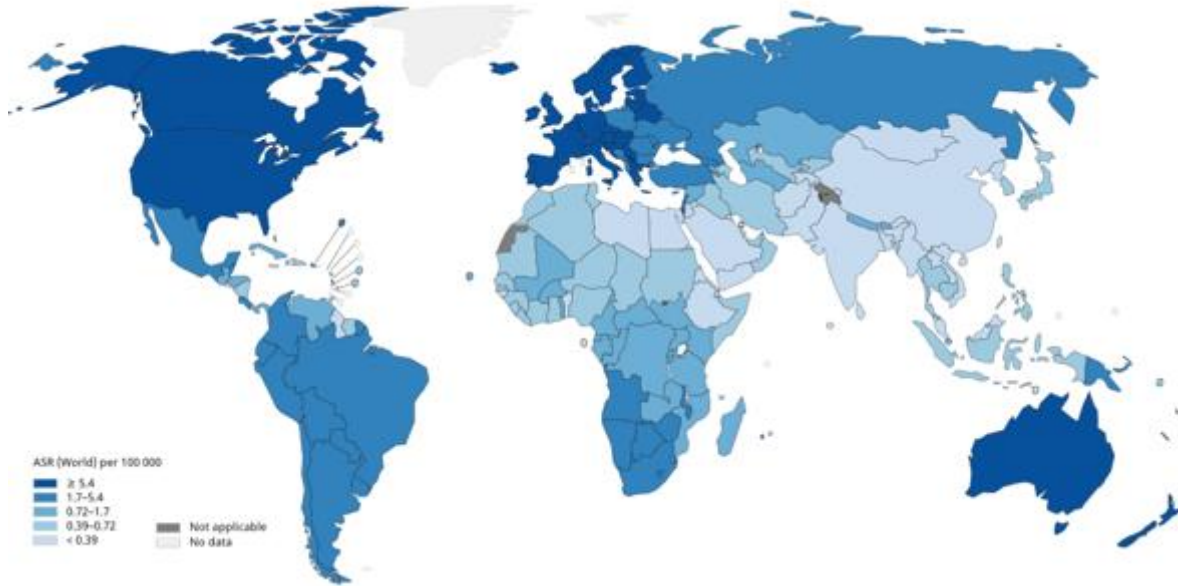
En el artículo “Epidemiología del cáncer en pacientes adultos del Hospital de Oncología del Centro Médico Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social se documentó un total de 916 casos nuevos de Melanoma de 2005 a 2012. (8)

MORTALIDAD MUNDIAL POR MELANOMA. GLOBOCAN 2018

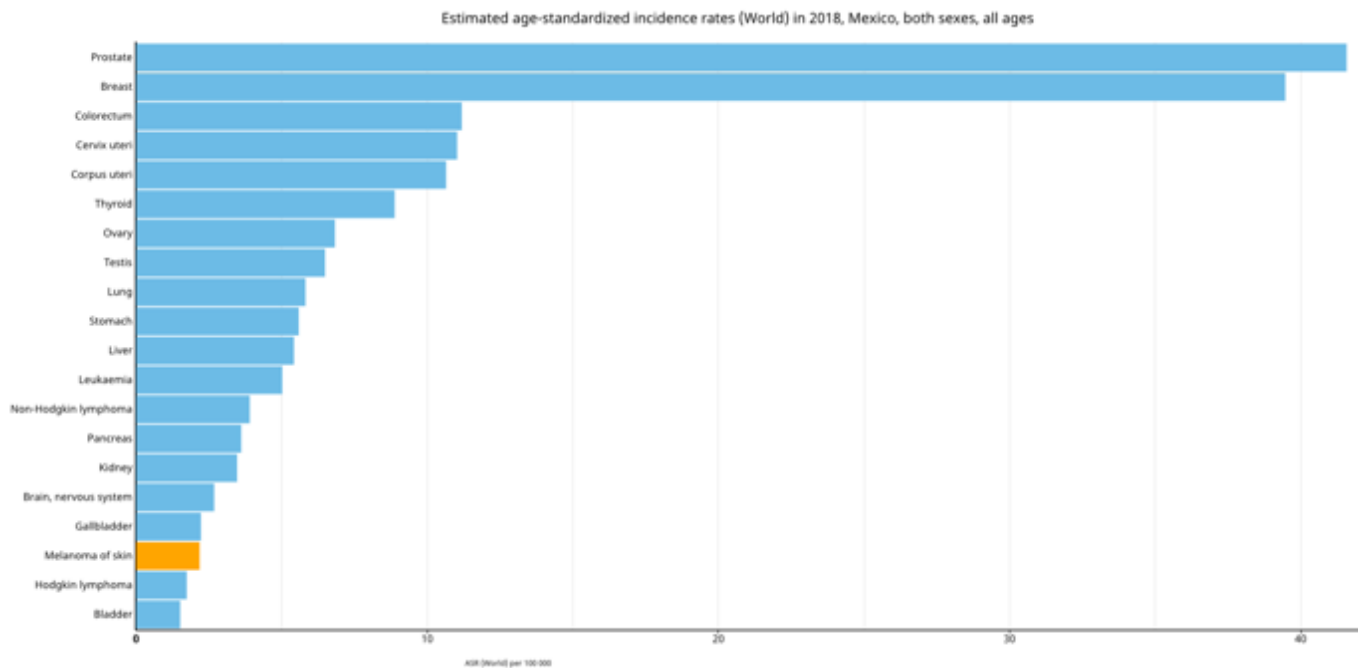


(4)

INCIDENCIA MUNDIAL DE MELANOMA. GLOBOCAN 2018



INCIDENCIA DE CANCER EN MÉXICO. GLOBOCAN 2018



Cuadro clínico

La presentación habitual de melanoma es con lesiones asimétricas, de bordes irregulares, con coloración no homogénea, de 6mm o más de diámetro. La aparición de cambios en la apariencia de lesiones preexistentes en tamaño, prurito, dolor o sangrado, así como desarrollo de lesiones nuevas son signos de alarma.(2,9–12) Hasta 85% de los melanomas son lesiones que se desarrollan de novo, pero el resto se relaciona a un contexto familiar.

El patrón de diseminación, de forma inicial es en la epidermis, de forma horizontal o radial y posteriormente invade de forma vertical a la dermis desarrollando la capacidad de metástasis.

Por lo tanto, los tipos de progresión es por invasión local, hematogena o linfática, originando metástasis viscerales o ganglionares respectivamente. Un tipo especial de las mismas, son las metástasis en tránsito, que se definen como aquellas metástasis, únicas o múltiples que se producen en el tumor primitivo y su área de drenaje linfático correspondiente. Son metástasis que en el trayecto a los ganglios linfáticos regionales migran a los vasos linfáticos y desarrollan metástasis a piel, tejido celular subcutáneo o incluso en los ganglios intermedios dando lugar a metástasis clínicamente características. (13)


Los factores pronósticos asociados al melanoma cutáneo en etapa temprana y localmente avanzada son el índice de Breslow, ulceración, índice mitótico, biopsia de ganglio centinela, etapa clínica, deshidrogenasa láctica y las alteraciones moleculares. Aunque en enfermedad avanzada los factores de pronósticos a destacar son el sitio de metástasis, estado funcional y deshidrogenasa láctica (11,14)




Factores de riesgo

Es una enfermedad multifactorial, la evidencia sugiere que la exposición a luz ultravioleta es el factor de riesgo más común relacionado hasta en 50% de los casos.(5) Aunque la exposición a rayos ultravioleta B tiene el papel más importante, la exposición a radiación ultravioleta A, incluyendo tratamiento con psolarenos, también es un factor de riesgo.(9,14,15) Otros factores relacionados son la exposición a productos químicos, quemaduras, lesiones o cicatrices crónicas de la piel, infección por VIH, fototipo de Fitzpatrick I y II, historia familiar de melanoma, Nevos congénitos y Xeroderma pigmentoso. (11,14,16)

Clasificación Clínico Patológica

Los subtipos clínico-patológicos de melanoma cutáneo son el léntigo maligno, extensión superficial, nodular y acral lentiginoso. En México, la presentación más frecuente es acral lentiginoso que explican el 44.1-60% y en segundo lugar melanoma nodular 23-37.3%, el cual tiene una mayor frecuencia de aparición en las extremidades inferiores.(17,18)

Subtipo	Frecuencia en México	Frecuencia mundial	Características clínicas	
Extensión superficial	7-10%	70%	Crecimiento horizontal en cabeza y cuello relacionado a exposición solar crónica. Crecimiento prolongado previo a ser invasivo.	

Acral lentiginoso	60%	4-10%	Mácula hiperpigmentada en palmas, plantas o subungueal.	
Melanoma nodular	23%	15%	Altamente invasivo posterior a su desarrollo, aparición sobre lesiones premalignas como nevos.	
Lentigo maligno	9-13%	8%	Más frecuente en cara, siendo la mejilla la localización mas común.	

Características Moleculares

Se conocen diferentes mecanismos moleculares implicados en el desarrollo de melanoma, entre los que destacan las mutaciones de BRAF, MEK y C-KIT que ha tenido implicaciones pronósticos así como en el desarrollo de medicamentos dirigidos a un tratamiento específico para melanoma.(14,19,20)

La biología molecular como base de una nueva clasificación de melanoma mediante su estudio genético ha corroborado la existencia de diferentes vías de desarrollo del melanoma en respuesta a diversos factores por definir. (7)

Hasta 50% de los pacientes con melanoma tienen la alteración de gen de codificación serina-treonina-tirosin-kinasa-braf. (21,22)

RAF

Conformado por A-RAF, B-RAF y C-RAF. Activa una segunda proteína de activación de kinasa de mitosis MEK de la vía extracelular de señalización ERK.(23) Ésta vía de señalización regula la proliferación, invasión, sobrevida y senescencia celular. (24–26)

La presencia de mutación de BRAF es de hasta 50% en melanoma cutáneo, 10-15% en melanoma lentiginosoacral, 5% en melanoma de mucosas, 5-30% en melanoma de zonas expuestas.

La mutación de BRAF más frecuentemente asociada es la sustitución del aminoácido valina de la posición 600 de ácido glutámico, también llamada V600E. (22,27)

Se cuenta con determinación de BRAF v600e en población mexicana, reportada de hasta 54.6% en melanoma cutáneo, en melanoma nodular es de 37.2%. (25)

Hasta 50% de los pacientes con melanoma tienen la alteración de gen de codificación serina-treonina-tirosin-kinasa-braf. (21,22)

CKIT

Está presente en 1-2% de las neoplasias de melanocitos cutáneos de zonas no expuestas; 2-17% en zonas expuestas; 15-20% en lentiginoso acral y de 15-20% en los originados en mucosas.

Respecto al melanoma de zonas no expuestas, que es más común en melanomas de la región genital o la mutación de GNA11 y GNAQ en melanoma uveal. Se ha reportado la frecuencia de esta mutación de 6 a 25 % en enfermedad recurrente y metastásica.

Las alteraciones del gen KIT son más frecuentes en el exón 11 y 18.(26,28).

RAS

Presente hasta en 20 % de los casos. El subtipo nodular amelanocítico es el que con mayor frecuencia presenta ésta mutación. N-RAS es el subtipo de RAS cuya mutación activadora, se encuentra mayormente en procesos melanocíticos, siendo hasta 56% en nevos congénitos, 33% en melanomas primarios y hasta en 26 % de melanomas metastásicos. (7)

La activación de la proteína H-RAS ha sido detectada en aproximadamente 10% de los nevos de Spitz, se debe a ganancias del brazo corto del cromosoma 11. (29)

Estadificación.

En cuanto a la estadificación, se divide en etapa temprana de acuerdo al tamaño en mm en etapa clínica I y II. La etapa clínica III corresponde a la afectación ganglionar y en la etapa clínica IV, corresponde a enfermedad metastásica. Se realiza una revisión más extensa en el anexo 1.

Tratamiento

Existen diferentes tratamientos dependiendo del estadio clínico y la resecabilidad de la enfermedad, siendo el tratamiento quirúrgico primario de elección. Sin embargo, si no existe posibilidad de resección, tanto por afectación a distancia cutánea como enfermedad visceral, se puede optar por tratamiento con radioterapia, quimio-radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia o terapia blanco.(11,16)

El tratamiento de Radioterapia participa en contexto adyuvante posterior a escisión completa de tumor primario o a linfadenectomía terapéutica a fin de reducir el riesgo de recurrencia local o en el contexto paliativo.(30–32) En enfermedades etapa clínica IV, la radioterapia se reserva para paliación de síntomas como dolor óseo metastásico, compresión medular, metástasis cerebrales, enfermedad cutánea dolorosa o síntomas de obstrucción o sangrado tumoral. En enfermedad oligometastásica, la radiocirugía estereotáctica puede ser efectiva.

En cuanto al desarrollo de terapia sistémica con inmunoterapia, se ha empleado radioterapia en pacientes con melanoma metastásico, descubriéndose el efecto abscopal, que consiste en la respuesta en lesiones metastásicas no radiadas de pacientes tratados con ipilimumab.(33)

El tratamiento sistémico para etapa avanzada consiste en: Quimioterapia, Interleucina, Interferón, Inmunoterapia.

En nuestro medio, el tratamiento sistémico empleado es a base de Interferón y quimioterapia.

La quimioterapia más utilizada son los esquemas de Dacarbazina monoterapia, Carboplatino monodroga, Carboplatino con Paclitaxel, Temozolomida y Dacarbazina en combinación con Cisplatino y alcaloide de la vinca,.

La quimioterapia aun es parte importante del tratamiento paliativo de Melanoma avanzado o recurrente.(34) Por guías clínicas internacionales, se encuentra aun ésta opción terapéutica como categoría 2A, aunque en parte del período de ésta investigación ha sido el manejo estándar de primera línea.

Los principales agentes utilizados en monoterapia son: Dacarbazina, Temozolomida, Carboplatino,

La Dacarbazina comienza su auge en 1974 con su aprobación para tratamiento de melanoma metastásico. La Dacarbazina es un agente alquilante que se metaboliza a nivel hepático por el metabolito intermedio 3-metil-imidazol-carboxamida. Se administra en infusión intravenosa, se ha documentado tasas de respuesta parcial de 15 a 18% y respuesta completa de 3-5%.

El régimen administrado puede variar, las dosis más comúnmente utilizadas son de 800 a 1000 mgm² IV cada 3 a 4 semanas o 200mgm² por 5 días cada 3 a 4 semanas. En general la Dacarbazina suele ser bien tolerada, siendo el efecto secundario más frecuente náuseas y émesis, la inmunosupresión leve a moderada es un efecto poco frecuente. Por muchos años fué el estándar de tratamiento. (35)

La temozolomida, que es un agente alquilante, de primera instancia fue empleado para tratamiento de glioblastoma ante su aprobación por adecuada actividad a SNC, se ha demostrado beneficio en supervivencia global en tratamiento de melanoma de 7.7 meses vs 6.4 meses al compararse con Dacarbazina aunque con p=0.20 pero similares tasas de respuesta por lo que se menciona como tratamiento intercambiable.(36)

De forma retrospectiva, se ha evaluado el efecto de Temozolomida en reducción de metástasis a SNC, concluyendo que la temozolomida reduce el riesgo de desarrollo de nuevas metástasis. También ha sido evaluado en estudios fase II a dosis de 75mgm² diario por 6 semanas con esquema repetido cada 10 semanas, sin embargo las tasas de respuesta fueron pocas, siendo 1 paciente con respuesta completa y 2 pacientes con respuesta parcial de 31 evaluados con duración de la respuesta de 2 a 6 meses.(37)

En cuanto a los esquemas de tratamiento combinados, los más estudiados son: Platino con Taxanos; CVD: Cisplatino, vinblastina y dacarbazina; Régimen Darthmouth: Carmustina, dacarbazina, cisplatino y tamoxifeno; El esquema BOLD: Bleomicina, Vincristina, Lomustina, Dacarbazina.

El tratamiento con platino, solo o en combinación con Paclitaxel, también es un esquema efectivo con tasas de respuesta de hasta 20 %. (38) El cisplatino como monodroga se ha usado en dosis de hasta 200mg m² con tasas de respuesta de hasta 53% pero con muy alta toxicidad.

La bioquimioterapia consiste en agregar IFN alfa o IL-2 a esquemas de quimioterapia, se ha evaluado el uso de CVD seguido de IFN alfa o IL-2 comparándolo con quimioterapia sola o IFN alfa solo o IL-2 monoterapia; en el estudio de fase III del Dr. Ethon, se reportó aumento de tasas de respuesta ante bioquimioterapia vs quimioterapia con CVD de 48 % comparado con 25% sin incremento en SG y la tasa de respuesta fué de 7% de los pacientes p=001.(39)

El interferón alfa 2b, es la inmunoterapia utilizada en Hospitales del IMSS.

Existen diferentes tratamientos utilizados en combinación con IL-2 e IFNa como son dacarbazina, carmustina, temozolomida, cisplatino, vinblastina, tamoxifeno. Sin embargo los ensayos fase III que buscaron comparar el beneficio de tratamiento con bioquimioterapia, han fallado para demostrar beneficio en supervivencia global, aunque las tasas de respuesta y supervivencia libre de progresión si son mayores.

El impacto de temozolomida combinado no es muy claro. (40)

Otro estudio de bioquimioterapia, fase III reporto una supervivencia global de media de 9 meses en ambos brazos, tanto en el de quimioterapia sola como en el de bioquimioterapia, pero con supervivencia a 2 años de 17.6 % en el grupo combinado y 12.9% en el de quimioterapia sola. (41)

Existen fármacos de terapia dirigida aprobados como son: Vemurafenib, Dabrafenib, Trametinib, Cobimetinib, Imatinib entre otros; así también, los fármacos de Inmunoterapia aprobados son Nivolumab,

Ipilimumab, Pembrolizumab. (14,24,42,43)

El factor pronóstico más importante para supervivencia global es la presencia de enfermedad metastásica. En este sentido, las etapas IV tiene una supervivencia de 16 a 30 meses con Inmunoterapia, 12-14 meses con quimioterapia y 6 meses sin intervención de acuerdo a resultados del subanálisis publicado en 2018 del estudio Checkmate 037 comparando Ipilimumab contra Dacarbazina a 1000mgm² cada 21 días o Carboplatino AUC6 y Paclitaxel 175 mgm² cada 21 días.

Factores pronósticos.

Dentro de los factores pronósticos de enfermedad metastásica se encuentran:

A) Localización de la metástasis, siendo los sitios de peor pronóstico:

- Afectación hepática
- Gastrointestinal
- Cerebral

El resto de los sitios de mejor pronóstico, consiste en metástasis cutáneas, pulmonares y ganglionares.

B) Respecto al número de metástasis, existe asociación con el número de lesiones, que implica que a mayor número, peor pronóstico.

C) Supervivencia libre de progresión en caso de antecedente de resección, con mejor pronóstico en los que tienen periodo mayor a 1 año.

D) Estado funcional, siendo mejor el pronóstico en pacientes con ECOG 0 y 1.

E) Elevación de DHL

Existe asociación con la elevación de la enzima deshidrogenasa láctica, lo cual implica peor pronóstico a mayor nivel, se ha reportado que la elevación de DHL pretratamiento tiene impacto en Supervivencia global.(40)

Por otro lado, la resección de metástasis sobre todo en caso de enfermedad pulmonar mejora la supervivencia global respecto a tratamiento conservador.

La información respecto a los desenlaces oncológicos, supervivencia libre de progresión y supervivencia global, es limitada en nuestro país, por lo que existe una demanda importante que describa estos desenlaces para poder guiar las estrategias de manejo terapéutico y preventivo en esta neoplasia.

Los efectos adversos principales reportados en el tratamiento con quimioterapia con temozolomida son fatiga, fiebre, anorexia, constipación. De la toxicidad hematológica destacada resalta la presencia de anemia, neutropenia, trombocitopenia en diferentes grados. (44)(45)

El tratamiento del melanoma actual, en nuestro Hospital, consiste en cirugía en etapas tempranas, radioterapia en recurrencias locales o en adyuvancia y en cuanto a la enfermedad metastásica, parte esencial es la quimioterapia por lo que se busca determinar la respuesta terapéutica de pacientes con melanoma metastásico o con enfermedad recurrente y sus toxicidades.

Por lo anterior se plantea lo siguiente:

Pregunta de Investigación:

¿Cuál es la Supervivencia libre de progresión en pacientes con melanoma metastásico al diagnóstico o con recurrencia tratados con terapia sistémica de 1era línea en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI?

Planteamiento y justificación del problema

En nuestro Hospital no existen revisiones de los resultados de la terapéutica empleada en melanoma metastásico y / o recurrente y de su toxicidad asociada. Los resultados en los que se fundamenta la indicación de diferentes esquemas de terapia sistémica para los pacientes con enfermedad metastásica al diagnóstico o con recurrencia y que asumimos como válidos y reproducibles, pudieran ser diferentes en ámbitos clínicos a aquellos en los que se originaron.(18,35,36,41)

Objetivo primario:

Determinar la Supervivencia libre de progresión, de los pacientes con melanoma metastásico y/o recurrente con relación a terapia sistémica de primera línea, en la UMAE Hospital de Oncología del Centro Medico Nacional Siglo XXI, en el periodo 2012-2017

Objetivos secundarios:

- Determinar la Supervivencia global de los pacientes con melanoma metastásico y/o recurrente.
- Determinar la Tasa de Respuesta en pacientes con melanoma metastásico y/o recurrente tratados con 1era línea de terapia sistémica en la UMAE Hospital de Oncología de CMN Siglo XXI en el periodo 2012-2017.
- Determinar las toxicidades a tratamiento de primera línea en los pacientes con melanoma avanzado, de la UMAE Hospital de Oncología de CMN Siglo XXI en el periodo 2012-2017.
- Determinar si el esquema de tratamiento utilizado en cada paciente es un factor en la Supervivencia Libre de Progresión
- Determinar las características demográficas de los pacientes con melanoma metastásico al diagnóstico o recurrente, a quienes se les inició una primera línea de tratamiento sistémico en la UMAE Hospital de Oncología de CMN Siglo XXI.

Metodología.

Diseño del estudio.

Estudio longitudinal, retrospectivo, observacional, analítico, en un solo centro de Tercer Nivel.

Criterios de inclusión.

Pacientes con melanoma metastásico al diagnóstico o recurrente.

Edad mayor a 16 años.

Pacientes con Afiliación IMSS.

Pacientes con confirmación de melanoma por Histología.

Pacientes con fecha de primera consulta de Enero 2012 a Diciembre 2017 en Oncología Médica.

Pacientes que hayan recibido al menos un ciclo de tratamiento sistémico.

Criterios de exclusión

Pacientes con otra neoplasia maligna sincrónica o metacrónica
Pacientes con melanoma de coroides y uveal.

Tamaño de la muestra

Tipo de Muestreo: no probabilístico de casos consecutivos.

Cálculo del tamaño de la muestra: Considerando una frecuencia esperada de la enfermedad que representa a 7 pacientes candidatos a tratamiento paliativo por año en nuestra UMAE, con una tasa de respuesta a tratamiento esperada de 10 a 15% y con un intervalo de confianza de 95%, utilizando la herramienta para el cálculo de tamaño de muestra epiinfo versión 11 de la CDC (Centers for disease control and prevention) del gobierno de los Estados Unidos de América, se obtuvo un cálculo de tamaño de muestra de 49 pacientes a estudiar.

Los datos utilizados para el cálculo de muestra, son basados en la estadística reportada de 2005 a 2012 en el artículo de la Dra Martínez Sánchez publicado en 2013. (8)

Descripción de la maniobra

Se recabaron los datos de pacientes atendidos en consulta de primera vez en Oncología Médica de Enero de 2012 a Diciembre de 2017 con diagnóstico de melanoma en etapa clínica IV o recurrente. Se evaluó cada caso para definir fecha de diagnóstico y sitio anatómico, tratamiento sistémico recibido y respuesta clínica o radiológica a primera línea mediante Recist 1.1, fecha de progresión de la enfermedad y fecha de muerte o pérdida de seguimiento. Se analizaron las variables relacionadas con los resultados obtenidos.

Análisis estadístico

Una vez obtenidos los resultados, se realizaron cálculos de estadística descriptiva.

Datos cualitativos: Se expresarán en porcentajes y frecuencias.

Datos cuantitativos: Se expresarán en medianas, medias y desviación estándar.

Los resultados obtenidos, se expresarán de forma numérica y se reportarán en graficas de barras, de pastel para representar los objetivos, primario y secundarios supervivencia libre de progresión y tasa de respuesta a primera línea.

Se utilizará el método de Kaplan-Meier para estimar supervivencia libre de progresión y para la comparación en este parámetro del tratamiento como un factor para el desenlace, se utilizará el método de log-rank.

Se efectuará un análisis multivariado utilizando el modelo de riesgos proporcionales de Cox para determinar el impacto de otros factores en la Supervivencia Libre de progresión.

Se utilizará el programa SPSS y 22 para Windows.

DEFINICION DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO VARIABLE	DE	ESCALA DE MEDICIÓN	DE
TIEMPO A LA PROGRESIÓN	Tiempo transcurrido desde la asignación de	Se valorará los meses desde el inicio de	Cuantitativa continua	y	Semanas y Meses.	y

	tratamiento sistémico hasta que se evidencia el aumento objetivo en número o del tamaño de las lesiones previas en 20%	tratamiento hasta el momento en que se documenta por clínica o por imagen progresión.		
RESPUESTA AL TRATAMIENTO SISTÉMICO	La respuesta a tratamiento sistémico.	La Respuesta clínica o por Imagen al tratamiento sistémico.	Nominal, cualitativa	Escala Recist 1.1 1.Progresión de la enfermedad 2.Enfermedad estable 3.Respuesta parcial 4.Respuesta completa.
<p>-Progresión de la enfermedad: Incremento de por lo menos 20% en la suma de los diámetros mayores de las lesiones blanco, en comparación con la suma basal de los diámetros identificado en los estudios de radiodiagnóstico o por medición clínica. O aparición de nuevas lesiones.</p> <p>-Enfermedad estable: Disminución menor al 30% o incremento de hasta 19% en la suma de los diámetros mayores de las lesiones en los estudios de radiodiagnóstico.</p> <p>-Respuesta parcial: Disminución de por lo menos el 30% en la suma de los diámetros mayores de las lesiones blanco en comparación con la suma basal de los diámetros, identificando en los estudios de radiodiagnóstico.</p> <p>-Respuesta completa: Desaparición de todas las lesiones Diana, identificado en los estudios de radiodiagnóstico.</p>				
TRATAMIENTO SISTEMICO EMPLEADO DE PRIMERA LÍNEA	El tratamiento inicial enteral o parenteral utilizado para control de la enfermedad.	Agente o conjunto de agentes que integran un esquema terapéutico citotóxico o de inmunoterapia a dosis estandarizadas para el tratamiento de melanoma metastásico.	Cualitativa nominal	1.Interferón 2.Carboplatino-Paclitaxel 3.Dacarbazina 4.Paclitaxel monodroga 5.Cisplatino-vinblastina-dacarbazina
SITIO DE METÁSTASIS	Presencia de lesiones neoplásicas derivadas de la enfermedad primaria, en localización anatómica distinta a ésta última, en el individuo en estudio y	Presencia de lesiones neoplásicas derivadas de la enfermedad primaria, que se evaluarán por sitio y tamaño desde el inicio de la primera línea de quimioterapia	Cualitativa nominal	Pulmonar Ganglionar a distancia Piel a distancia Hepática Ósea Retroperitoneo Otros

	tratamiento. Medibles por clínica o gabinete			
ETAPA CLÍNICA	Extensión del cáncer al diagnóstico	Extensión del cáncer por estadios.	Ordinal	IA IB IIA IIB IIC III IV(M1a) IV (M1b) IV (M1c)
SUPERVIVENCIA GLOBAL	Tiempo del diagnóstico de la enfermedad avanzada hasta la muerte.	Tiempo del diagnóstico de enfermedad avanzada a muerte ya sea asociada o no a cáncer.	Cuantitativa y continua	Semanas y meses.

OTRAS DEFINICIONES, QUE SE DESCRIBIRAN, PERO NO SE REALIZARA ANALISIS MULTIVARIADO.

OTRAS DEFINICIONES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO VARIABLE DE	ESCALA DE MEDICIÓN
EDAD	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un ser humano	Se valorará en años cumplidos	Cuantitativa Discreta	Años cumplidos y meses en menores de un año
GÉNERO	Conjunto de características anatómicas que diferencian al macho de la hembra.	En la especie humana son masculino o femenino.	Nominal	Masculino. Femenino
TOXICIDAD HEMATOLÓGICA DE TIPO ANEMIA	La <i>presencia</i> y <i>grado</i> de toxicidad hematológica de tipo anemia.	La presencia o ausencia de toxicidad hematológica de tipo anemia y el grado de ésta.	Ordinal	De acuerdo con CTCAE Anexo 2
TOXICIDAD HEMATOLÓGICA DE TIPO LEUCOPENIA.	La <i>presencia</i> y <i>grado</i> de toxicidad hematológica de tipo leucopenia.	La presencia o ausencia de toxicidad hematológica de	Ordinal	De acuerdo con CTCAE Anexo 2

		tipo leucopenia y el grado de ésta.		
TOXICIDAD HEMATOLÓGICA DE TIPO TROMBOCITOPENIA.	La <i>presencia</i> y <i>grado</i> de toxicidad hematológica de tipo trombocitopenia.	La presencia o ausencia de toxicidad hematológica de tipo trombocitopenia y el grado de ésta.	Ordinal	De acuerdo con CTCAE Anexo 2
TOXICIDAD NO HEMATOLÓGICA	La <i>presencia</i> y <i>grado</i> de toxicidad no hematológica como Gastrointestinal, Neurológica, Fatiga.	La presencia o ausencia de toxicidad no hematológica y el grado de ésta.	Ordinal	De acuerdo con CTCAE Ver Anexo 2 A) Gastrointestinal B) Neurológica C) Hepática D) Fatiga E) Alopecia Se gradúa de forma individual.
TUMOR PRIMARIO DE MUCOSAS	La <i>presencia</i> de melanoma originado en mucosas.	Presencia o ausencia de síndrome de melanoma originado en sitios de revestimiento de cavidades del cuerpo como mucosa oral o rectal.	Cualitativa	Si o no
TUMOR PRIMARIO DE ZONAS EXPUESTAS: CARA, CUELLO	La <i>presencia</i> de melanoma originado en zonas expuestas.	Presencia o ausencia de lesiones de melanoma originado en la cara y cuello o zonas expuestas.	Cualitativa	Si o no
TUMOR PRIMARIO DE TRONCO	La <i>presencia</i> de melanoma originado en tronco.	Presencia o ausencia de lesiones de melanoma originado en tronco.	Cualitativa	Si o no
TUMOR PRIMARIO DE EXTREMIDADES	La <i>presencia</i> de melanoma originado en extremidades.	Presencia o ausencia de lesiones de melanoma originado en extremidades.	Cualitativa	Si o no
ENFERMEDAD RECURRENTE	La presencia de enfermedad	Presencia de enfermedad	Cualitativa	Si o no

	posterior a un periodo de curación.	posterior a curación, desarrollado en el sitio de origen o en un órgano a distancia.		
ENFERMEDAD METASTASICA	La presencia de enfermedad a distancia.	Evidencia de enfermedad en un sitio diferente al de origen.	Cualitativa	Si o no
TRATAMIENTO DE ADYUVANCIA EN PACIENTES RESECADOS	La presencia de tratamiento adyuvante en el caso de enfermedad resecada.	La evidencia de haber utilizado tratamiento adyuvante posterior a resección curativa.	Cualitativa	SI O NO
PLE PREVIO A LA RECURRENCIA	Tiempo transcurrido desde la curación de melanoma hasta su recurrencia.	Periodo de meses y semanas transcurrido desde la curación por resección de la enfermedad hasta la recurrencia,	Cuantitativa	Meses y años
ECOG	Gradificación del Estado funcional	Estado funcional determinado el día de la valoración de inicio de tratamiento sistémico.	Ordinal	1. 2 3 4
NIVELES DE DHL PRETRATAMIENTO	Medición en sangre periférica pretratamiento de los pacientes con melanoma y metástasis previo al inicio de tratamiento sistémico.	Cifra de DHL posterior al diagnóstico de metástasis y previo a inicio de tratamiento sistémico.	Cuantitativa	Menor o igual al valor normal Mayor al valor normal.

Riesgos del estudio

Al caracterizarse por ser un estudio retrospectivo sin intervención terapéutica de los pacientes, no le confiere alteración en la calidad de vida, evolución de la enfermedad o supervivencia global.

Beneficios del estudio

Tener el conocimiento de la información sobre la experiencia de la unidad sobre melanoma metastásico y recurrente en cuanto a respuesta y toxicidades a fin de tomar decisiones de Atención y de políticas de tratamiento a futuro.

Aspectos éticos

Al ser un estudio retrospectivo, el investigador no intervino en alguna maniobra clínica que pueda modificar el efecto del esquema de quimioterapia que se evaluó, se describieron los resultados obtenidos del manejo clínico ya realizado por su médico tratante, de acuerdo con el tratamiento recomendado según las guías de práctica clínica y normas del hospital. Por lo anterior no se requiere consentimiento informado. Asimismo, se guardará absoluta confidencialidad de la información personal de los pacientes candidatos para el estudio, se hizo uso de los expedientes, sin mencionarse los nombres ni la afiliación de los pacientes con lo que se conserva su carácter de confidencial.

El estudio se apega a la norma correspondiente, a la ley general de salud, documento de Helsinki y se sometió a evaluación por el comité local de investigación.

No se atentó en ningún momento con las garantías de cada uno de los pacientes.

La obtención de la información se realizó haciendo una revisión del expediente clínico de cada paciente y revisión de registro de certificados de defunción de la unidad (EXITUS)

Tanto el investigador principal, así como los colaboradores declaramos no tener conflicto de interés, ni aceptamos ningún tipo de ayuda de parte de la industria farmacéutica.

RECURSOS

Recursos humanos:

Investigador principal, asesores clínicos, asesor metodológico.

Personal de archivo clínico.

Recursos financieros

Los medicamentos que son utilizados forman parte del cuadro básico de la UMAE Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, los estudios de imagenología y de laboratorio

forman parte de la evaluación regular de los pacientes que son sometidos a quimioterapia, por lo cual no se requiere de estudios ni apoyo financiero adicional.

Recursos materiales

Se utilizarán tanto expediente electrónico y físico, computadoras, hojas de registro de datos.

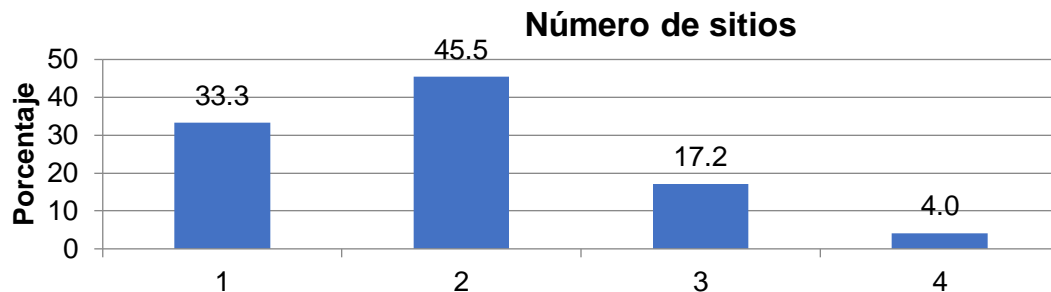
RESULTADOS

Resultados

Se analizaron 99 pacientes en general, la media de edad encontrada fue de 62 años, con valor mínimo de 22 y máximo de 85; la supervivencia global fue de 11.5 meses en promedio con un valor mínimo de 0 meses y un valor máximo de 67 meses, desviación estándar de 11. De los pacientes evaluados (n=66), presentaron en promedio supervivencia libre de progresión de 4.5 meses, con valor mínimo de 1 y un valor máximo de 26 meses.

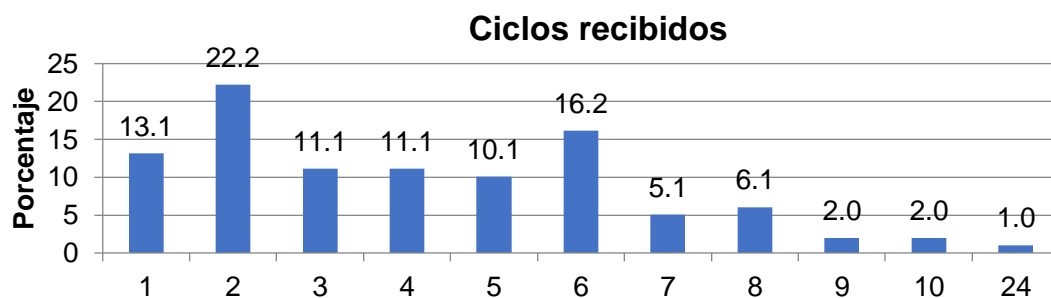
CARACTERÍSTICAS	
EDAD	Rango 21-85 años
GÉNERO	Femenino 43.4% Masculino 56.6%
ETAPA CLINICA	
I	1%
II	44.4%
III	40.4%
IV	13.1%
SITIOS DE ACTIVIDAD TUMORAL	53.5%
PULMONAR	63.6%
GANGLIONAR A DISTANCIA	29.3%
PIEL	16.2%
HEPÁTICA	6.1%
ÓSEA	10.1%
RETROPERITONEO	17.2%
OTROS	
DACARBAZINA	77%
IFN	14%
CARBOPLATINO-PACLITAXEL	3%
CVD	2%
TEMOZOLOMIDA	2%
TEMOZOLOMIDA-IFN	1%

Los pacientes con un sitio de actividad tumoral representaron el 33.3%(n=33), los pacientes con 2 sitios representaron el 45.5%(n=45), los pacientes con 3 sitios representaron el 17.2%(n=17), y los pacientes con 4 sitios representaron el 4%(n=4). (Gráfica 1)

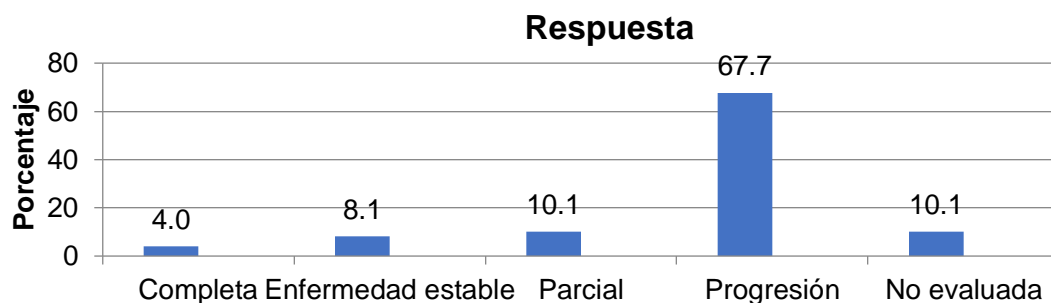


Gráfica 1: Distribución por número de sitios.

El 100% de los pacientes, recibió al menos un ciclo de tratamiento. (Gráfica 2).

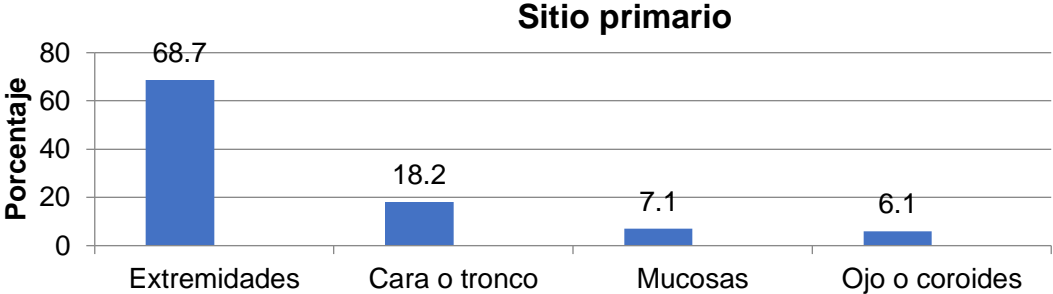


Los pacientes con Respuesta completa representaron el 4%(n=4), los pacientes con Enfermedad estable representaron el 8.1%(n=8), los pacientes con Respuesta parcial representaron el 10.1%(n=10), los pacientes con progresión representaron el 67.7%(n=67), y los pacientes con Respuesta no evaluada representaron el 10.1%(n=10), (Gráfica 17).



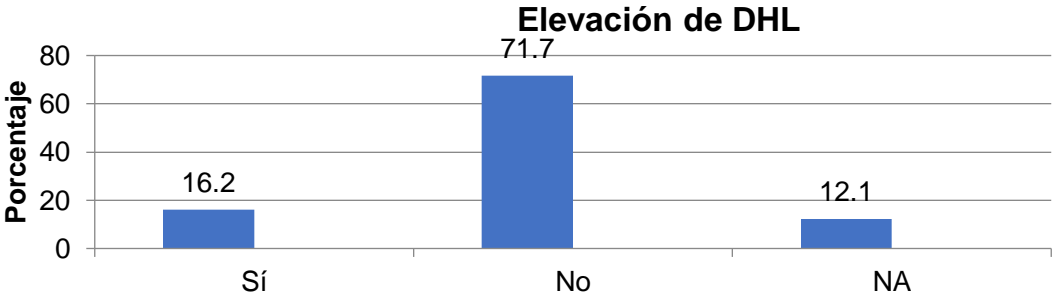
Gráfica 17: Distribución de respuesta.

Los pacientes con Sitio primario en Extremidades representaron el 68.7%(n=68), los pacientes con Sitio primario en Cara o tronco representaron el 18.2%(n=18), los pacientes con Sitio primario en Mucosas representaron el 7.1%(n=7), los pacientes con Sitio primario en Ojo o coroides representaron el 6.1%(n=6), (Gráfica 18).



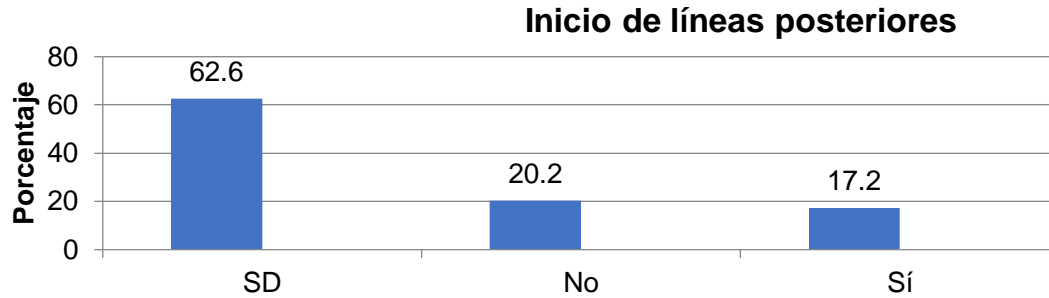
Gráfica 18: Distribución sitio primario

Los pacientes con elevación de DHL al diagnóstico de la enfermedad recurrente o metastásica representaron el 16.2%(n=16), los pacientes sin elevación de DHL representaron el 71.7%(n=71), y los pacientes sin evaluación de elevación de DHL representaron el 12.1%(n=12). (Gráfica 19)



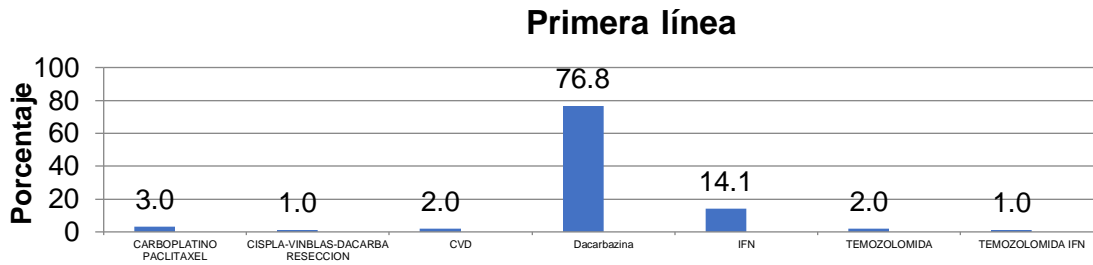
Gráfica 19: Distribución niveles de DHL.

Los pacientes sin inicio de segunda línea o líneas posteriores representaron el 20.2%(n=20), los pacientes con inicio de líneas posteriores representaron el 17.2%(n=17), y los pacientes sin información de inicio de líneas posteriores representaron el 62.6%(n=62). (Gráfica 20).



Gráfica 20: Distribución inicio de líneas posteriores.

Los pacientes con Primera línea con CARBOPLATINO más PACLITAXEL representaron el 3%(3), los pacientes con CISPLATINO-VINBLASTINA-DACARBAZINA(CVD) con posterior resección representaron el 1%(n=1), los pacientes con CVD representaron el 2%(n=2), los pacientes con DACARBAZINA representaron el 76.8%(n=76), los pacientes con IFN representaron el 14.1%(n=14), los pacientes con TEMOZOLOMIDA representaron el 2%(n=2), y los pacientes con TEMOZOLOMIDA más IFN representaron el 1%(n=1). (Gráfica 21).



Gráfica 21: Distribución de tratamiento de primera línea.

Las pacientes Femeninas, el 69.8%(n=30) presentaron Progresión, el 0.0%(n=0) presentaron respuesta Completa, el 9.3%(n=4) presentaron Enfermedad estable, el 4.7%(n=2) presentaron respuesta Parcial, y el 16.3%(n=7) no se evaluó.

Los pacientes Masculinos, el 66.1%(37) presentaron Progresión, el 7.1%(n=4) presentaron respuesta Completa, el 7.1%(n=4) presentaron Enfermedad estable, el 14.3%(n=8) presentaron respuesta Parcial, y el 5.4%(n=3) no se evaluó.

Valor de $p= 0.079$. (Tabla 1). Sin significancia estadística para género.

Respuesta	Género		
	Femenino	Masculino	Total
Progresión	30	37	67
	69.8%	66.1%	67.7%
Completa	0	4	4
	0.0%	7.1%	4.0%
Enfermedad estable	4	4	8
	9.3%	7.1%	8.1%
Parcial	2	8	10
	4.7%	14.3%	10.1%
No evaluada	7	3	10
	16.3%	5.4%	10.1%
Total	43	56	99
	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 1: Comparación de respuesta y género.

Los pacientes con Etapa clínica 1, el 100.0%(n=1) presentaron Progresión; los pacientes con Etapa clínica 2, el 70.5%(n=31) presentaron Progresión, el 4.5%(2) presentaron respuesta Completa, el 11.4%(n=5) presentaron Enfermedad estable, el 6.8%(n=3) presentaron respuesta Parcial, y el 6.8%(n=3) no se evaluó; los pacientes con Etapa clínica 3, el 70.0%(n=28) presentaron Progresión, el 2.5%(n=1) presentaron respuesta Completa, el 5.0%(n=2) presentaron Enfermedad estable, el 12.5%(n=5) presentaron respuesta Parcial, y el 10.0%(n=4) no se evaluó; los pacientes con Etapa clínica 4, el 46.2%(n=6) presentaron Progresión, el 7.7%(n=1) presentaron respuesta Completa, el 7.7%(n=1) presentaron Enfermedad estable, el 15.4%(n=2) presentaron respuesta Parcial, y el 23.1%(n=3) no se evaluó; valor de $p= 0.315$. (Tabla 3).

Respuesta	Etapa clínica					SD	Total
	1	2	3	4			
Progresión	1	31	28	6		1	67

	100.0%	70.5%	70.0%	46.2%	100.0%	67.7%
Completa	0	2	1	1	0	4
	0.0%	4.5%	2.5%	7.7%	0.0%	4.0%
Enfermedad estable	0	5	2	1	0	8
	0.0%	11.4%	5.0%	7.7%	0.0%	8.1%
Parcial	0	3	5	2	0	10
	0.0%	6.8%	12.5%	15.4%	0.0%	10.1%
No evaluada	0	3	4	3	0	10
	0.0%	6.8%	10.0%	23.1%	0.0%	10.1%
Total	1	44	40	13	1	99
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 3: Comparación de respuesta y etapa clínica.

Los pacientes con sitio primario en Extremidades, el 72.1%(n=49) presentaron Progresión, el 2.9%(n=2) presentaron respuesta Completa, el 5.9%(n=4) presentaron Enfermedad estable, el 8.8%(n=6) presentaron respuesta Parcial, y el 10.3%(n=7) no se evaluó; los pacientes con sitio primario en Cara o tronco, el 44.4%(n=8) presentaron Progresión, el 11.1%(n=2) presentaron respuesta Completa, el 16.7%(3) presentaron Enfermedad estable, el 16.7%(n=3) presentaron respuesta Parcial, y el 11.1%(n=2) no se evaluó; los pacientes con sitio primario en Mucosas, el 85.7%(n=6) presentaron Progresión, el 14.3%(n=1) presentaron respuesta Parcial, y el 0.0%(n=0) no se evaluó; los pacientes con sitio primario en Ojo o coroides, el 66.7%(n=4) presentaron Progresión, el 16.7%(n=1) presentaron Enfermedad estable, y el 16.7%(n=1) no se evaluó; valor de $p= 0.557$. (Tabla 4).

Respuesta	Sitio primario				
	Extremidades	Cara o tronco	Mucosas	Ojo o coroides	Total
Progresión	49	8	6	4	67
	72.1%	44.4%	85.7%	66.7%	67.7%
Completa	2	2	0	0	4
	2.9%	11.1%	0.0%	0.0%	4.0%
Enfermedad estable	4	3	0	1	8
	5.9%	16.7%	0.0%	16.7%	8.1%
Parcial	6	3	1	0	10
	8.8%	16.7%	14.3%	0.0%	10.1%
No evaluada	7	2	0	1	10
	10.3%	11.1%	0.0%	16.7%	10.1%
Total	68	18	7	6	99
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 4: Comparación de respuesta y sitio primario.

Los pacientes con un sitio de actividad tumoral, el 60.6%(n=20) presentaron Progresión, el 6.1%(n=2) presentaron respuesta Completa, el 3.0%(n=1) presentaron Enfermedad estable, el 18.2%(6) presentaron respuesta Parcial, y el 12.1%(n=4) no se evaluó; los pacientes con dos sitios, el 68.9%(n=31) presentaron Progresión, el 2.2%(n=1) presentaron respuesta Completa, el 11.1%(n=5) presentaron Enfermedad estable, el 6.7%(n=3) presentaron respuesta Parcial, y el 11.1%(n=5) no se evaluó; los pacientes con tres sitios, el 70.6%(n=12) presentaron Progresión, el 5.9%(n=1) presentaron respuesta Completa, el 11.8%(n=2) presentaron Enfermedad estable, el 5.9%(n=1) presentaron respuesta Parcial, y el 5.9%(n=1) no se evaluó; los pacientes con cuatro sitios, el 100.0%(n=4) presentaron Progresión; valor de $p=0.168$. (Tabla 5).

Respuesta	Número de sitios				Total
	1	2	3	4	
Progresión	20	31	12	4	67
	60.6%	68.9%	70.6%	100.0%	67.7%
Completa	2	1	1	0	4
	6.1%	2.2%	5.9%	0.0%	4.0%
Enfermedad estable	1	5	2	0	8
	3.0%	11.1%	11.8%	0.0%	8.1%
Parcial	6	3	1	0	10
	18.2%	6.7%	5.9%	0.0%	10.1%
No evaluada	4	5	1	0	10
	12.1%	11.1%	5.9%	0.0%	10.1%
Total	33	45	17	4	99
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 5: Comparación de respuesta y número de sitios.

Los pacientes con Metástasis pulmonar, el 69.8%(n=37) presentaron Progresión, el 3.8%(n=2) presentaron respuesta Completa, el 11.3%(n=6) presentaron Enfermedad estable, el 5.7%(n=3) presentaron respuesta Parcial, y el 9.4%(n=5) no se evaluó; los pacientes con Metástasis ganglionar distancia, el 71.4%(n=45) presentaron Progresión, el 6.3%(n=4) presentaron respuesta Completa, el 6.3%(n=4) presentaron Enfermedad estable, el 7.9%(n=5) presentaron respuesta Parcial, y el 7.9%(n=5) no se evaluó; los pacientes con Metástasis piel distancia, el 65.5%(n=19) presentaron Progresión, el 10.3%(n=3) presentaron Enfermedad estable, el 17.2%(n=5) presentaron respuesta Parcial, y el 6.9%(n=2) no se evaluó; los pacientes con Metástasis hepática, el 81.3%(n=13) presentaron Progresión, el 6.3%(n=1) presentaron respuesta Completa, el 6.3%(n=1) presentaron Enfermedad estable, el 0.0%(n=0) presentaron respuesta Parcial, y el 6.3%(n=1) no se evaluó; los pacientes con Metástasis ósea, el 83.3%(n=5) presentaron Progresión, el 16.7%(n=1) presentaron Enfermedad estable; los pacientes con Metástasis retroperitoneo, el 70.0%(n=7) presentaron Progresión, el 10.0%(n=1) presentaron respuesta Parcial, y el 20.0%(n=2) no se evaluó; los pacientes con Metástasis en otros sitios, el 70.6%(n=12) presentaron Progresión, el 11.8%(n=2) presentaron Enfermedad estable, el 5.9%(n=1) presentaron respuesta Parcial, y el 11.8%(n=2) no se evaluó; valor de $p=0.313$. (Tabla 6).

Respuesta	Metástasis
-----------	------------

	pulmonar	Ganglionar distancia	piel distancia	hepática	ósea	retroperitoneo	Otros
Progresión	37	45	19	13	5	7	12
	69.8%	71.4%	65.5%	81.3%	83.3%	70.0%	70.6%
Completa	2	4	0	1	0	0	0
	3.8%	6.3%	0.0%	6.3%	0.0%	0.0%	0.0%
Enfermedad estable	6	4	3	1	1	0	2
	11.3%	6.3%	10.3%	6.3%	16.7%	0.0%	11.8%
Parcial	3	5	5	0	0	1	1
	5.7%	7.9%	17.2%	0.0%	0.0%	10.0%	5.9%
No evaluada	5	5	2	1	0	2	2
	9.4%	7.9%	6.9%	6.3%	0.0%	20.0%	11.8%
Total	53	63	29	16	6	10	17
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 6: Comparación de respuesta y actividad tumoral.

Los pacientes con Elevación de DHL, el 75.0%(n=12) presentaron Progresión, el 6.3%(n=1) presentaron Enfermedad estable, el 6.3%(n=1) presentaron respuesta Parcial, y el 12.5%(n=2) no se evaluó; los pacientes sin Elevación de DHL, el 63.4%(n=45) presentaron Progresión, el 5.6%(n=4) presentaron respuesta Completa, el 8.5%(n=6) presentaron Enfermedad estable, el 12.7%(n=9) presentaron respuesta Parcial, y el 9.9%(n=7) no se evaluó, valor de $p = 0.814$. (Tabla 7).

Respuesta	Elevación de DHL			
	Sí	No	NA	Total
Progresión	12	45	10	67
	75.0%	63.4%	83.3%	67.7%
Completa	0	4	0	4
	0.0%	5.6%	0.0%	4.0%
Enfermedad estable	1	6	1	8
	6.3%	8.5%	8.3%	8.1%
Parcial	1	9	0	10
	6.3%	12.7%	0.0%	10.1%
No evaluada	2	7	1	10
	12.5%	9.9%	8.3%	10.1%
Total	16	71	12	99
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 7: Comparación de respuesta y niveles de DHL.

Los pacientes con tratamiento de primera línea con Carboplatino Paclitaxel, el 100.0%(n=3) presentaron respuesta Parcial, los pacientes con tratamiento de Primera línea con cisplatino-

vinblastina-dacarbazina y resección, el 100.0%(n=1) no se evaluó; los pacientes con tratamiento de Primera línea con CVD, el 50.0%(n=1) presentaron Progresión, y el 50.0%(n=1) presentaron respuesta Parcial; los pacientes con Primera línea con Dacarbazina, el 71.1%(n=54) presentaron Progresión, el 2.6%(n=2) presentaron respuesta Completa, el 10.5%(n=8) presentaron Enfermedad estable, el 6.6%(n=5) presentaron respuesta Parcial, y el 9.2%(n=7) no se evaluó; los pacientes con Primera línea IFN, el 71.4%(n=10) presentaron Progresión, el 14.3%(n=2) presentaron respuesta Completa, el 7.1%(n=1) presentaron respuesta Parcial, y el 7.1%(n=1) no se evaluó; los pacientes con Primera línea con temozolomida, el 50.0%(n=1) presentaron Progresión, y el 50.0%(n=1) no se evaluó; los pacientes con Primera línea con temozolomida IFN, el 100.0%(n=1) presentaron Progresión, valor de p= 0.147. (Tabla 8).

Respuesta	Primera línea							Total
	carboplatino paclitaxel	cisplatin-vinblastina-dacarbazina resección	CVD	Dacarbazina	IFN	temozolomida	temozolomida ifn	
Progresión	0	0	1	54	10	1	1	67
	0.0%	0.0%	50.0%	71.1%	71.4%	50.0%	100.0%	67.7%
Completa	0	0	0	2	2	0	0	4
	0.0%	0.0%	0.0%	2.6%	14.3%	0.0%	0.0%	4.0%
Enfermedad estable	0	0	0	8	0	0	0	8
	0.0%	0.0%	0.0%	10.5%	0.0%	0.0%	0.0%	8.1%
Parcial	3	0	1	5	1	0	0	10
	100.0%	0.0%	50.0%	6.6%	7.1%	0.0%	0.0%	10.1%
No evaluada	0	1	0	7	1	1	0	10
	0.0%	100.0%	0.0%	9.2%	7.1%	50.0%	0.0%	10.1%
Total	3	1	2	76	14	2	1	99
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 8: Comparación de respuesta y tratamiento de primera línea.

Los pacientes con un ciclo recibidos, el 53.8%(n=7) presentaron Progresión, y el 46.2%(n=6) no se evaluó; los pacientes con dos ciclos recibidos, el 77.3%(n=17) presentaron Progresión, el 9.1%(n=2) presentaron respuesta Parcial, y el 13.6%(n=3) no se evaluó; los pacientes con 3 ciclos recibidos, el 100.0%(n=11) presentaron Progresión; los pacientes con 4 ciclos recibidos, el 81.8%(n=9) presentaron Progresión, el 18.2%(n=2) presentaron respuesta Parcial; los pacientes con 5 ciclos recibidos, el 80.0%(n=8) presentaron Progresión, el 10.0%(n=1) presentaron Enfermedad estable, y el 10.0%(n=1) no se evaluó; los pacientes con 6 ciclos recibidos, el 56.3%(n=9) presentaron Progresión, el 12.5%(n=2) presentaron respuesta Completa, el 18.8%(n=3) presentaron Enfermedad estable, el 12.5%(n=2) presentaron respuesta Parcial; los pacientes con 7 ciclos recibidos, el 60.0%(n=3) presentaron Progresión, el 20.0%(n=1) presentaron Enfermedad estable, el 20.0%(n=1) presentaron respuesta Parcial; los pacientes con 8 ciclos recibidos, el 16.7%(n=1) presentaron Progresión, el 50.0%(n=3) presentaron Enfermedad estable, el 33.3%(n=2) presentaron respuesta Parcial; los pacientes con 9 ciclos recibidos, el 50.0%(n=1) presentaron Progresión, el 50.0%(n=1) presentaron respuesta Completa; los pacientes con 10 ciclos recibidos, el 50.0%(n=1) presentaron respuesta Completa, el 50.0%(n=1) presentaron respuesta Parcial; los pacientes con 24 ciclos recibidos, el 100.0%(n=1) presentaron Progresión; valor de p= 0.001. (Tabla 9).

Respuesta	Ciclos recibidos											Total
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	24	
Progresión	7	17	11	9	8	9	3	1	1	0	1	67
	53.8%	77.3%	100.0%	81.8%	80.0%	56.3%	60.0%	16.7%	50.0%	0.0%	100.0%	67.7%
Completa	0	0	0	0	0	2	0	0	1	1	0	4
	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	12.5%	0.0%	0.0%	50.0%	50.0%	0.0%	4.0%
Enfermedad estable	0	0	0	0	1	3	1	3	0	0	0	8
	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	10.0%	18.8%	20.0%	50.0%	0.0%	0.0%	0.0%	8.1%
Parcial	0	2	0	2	0	2	1	2	0	1	0	10
	0.0%	9.1%	0.0%	18.2%	0.0%	12.5%	20.0%	33.3%	0.0%	50.0%	0.0%	10.1%
No evaluada	6	3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	10
	46.2%	13.6%	0.0%	0.0%	10.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	10.1%
Total	13	22	11	11	10	16	5	6	2	2	1	99
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 9: Comparación de respuesta y ciclos recibidos.

Los pacientes sin Anemia, el 69.9%(n=65) presentaron Progresión, el 4.3%(n=4) presentaron respuesta Completa, el 7.5%(n=7) presentaron Enfermedad estable, el 10.8%(n=10) presentaron respuesta Parcial, y el 7.5%(n=7) no se evaluó; los pacientes con Anemia grado 1, el 100.0%(n=1) presentaron Progresión; los pacientes con Anemia grado 2, el 50.0%(n=1) presentaron Progresión, y el 50.0%(n=1) no se evaluó; los pacientes con Anemia grado 3, el 100.0%(n=1) no se evaluó la respuesta; los pacientes con Anemia grado 4, el 100.0%(1n=) presentaron Enfermedad estable; valor de p= 0.025. (Tabla 10).

Respuesta	Anemia						Total
	0	1	2	3	4	SD	
Progresión	65	1	1	0	0	0	67
	69.9%	100.0%	50.0%	0.0%	0.0%	0.0%	67.7%
Completa	4	0	0	0	0	0	4
	4.3%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	4.0%
Enfermedad estable	7	0	0	0	1	0	8
	7.5%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	8.1%
Parcial	10	0	0	0	0	0	10
	10.8%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	10.1%
No evaluada	7	0	1	1	0	1	10
	7.5%	0.0%	50.0%	100.0%	0.0%	100.0%	10.1%
Total	93	1	2	1	1	1	99
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 10: Comparación de respuesta y anemia.

Los pacientes sin Trombocitopenia, el 68.8%(n=68) presentaron Progresión, el 4.2%(n=4) presentaron respuesta Completa, el 8.3%(n=8) presentaron Enfermedad estable, el 10.4%(n=10) presentaron respuesta Parcial, y el 8.3%(n=8) no se evaluó; los pacientes con Trombocitopenia grado 3, el 50.0%(n=1) presentaron Progresión, y el 50.0%(n=1) no se evaluó; valor de $p= 0.115$. (Tabla 11).

Respuesta	Trombocitopenia			
	0	3	SD	Total
Progresión	66	1	0	67
	68.8%	50.0%	0.0%	67.7%
Completa	4	0	0	4
	4.2%	0.0%	0.0%	4.0%
Enfermedad estable	8	0	0	8
	8.3%	0.0%	0.0%	8.1%
Parcial	10	0	0	10
	10.4%	0.0%	0.0%	10.1%
No evaluada	8	1	1	10
	8.3%	50.0%	100.0%	10.1%
Total	96	2	1	99
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 11: Comparación de respuesta y trombocitopenia.

Los pacientes sin Neutropenia, el 68.4%(n=65) presentaron Progresión, el 4.2%(n=4) presentaron respuesta Completa, el 8.4%(n=8) presentaron Enfermedad estable, el 9.5%(n=9) presentaron respuesta Parcial, y el 9.5%(n=9) no se evaluó; los pacientes con Neutropenia grado 2, el 66.7%(n=2) presentaron Progresión, el 33.3%(n=1) presentaron respuesta Parcial. valor de $p= 0.167$. (Tabla 12).

Respuesta	Neutropenia			
	0	2	SD	Total
Progresión	65	2	0	67
	68.4%	66.7%	0.0%	67.7%
Completa	4	0	0	4
	4.2%	0.0%	0.0%	4.0%
Enfermedad estable	8	0	0	8
	8.4%	0.0%	0.0%	8.1%
Parcial	9	1	0	10
	9.5%	33.3%	0.0%	10.1%
No evaluada	9	0	1	10
	9.5%	0.0%	100.0%	10.1%
Total	95	3	1	99
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 12: Comparación de respuesta y neutropenia.

Los pacientes sin Astenia, el 70.4%(n=19) presentaron Progresión, el 3.7%(n=1) presentaron respuesta Completa, el 7.4%(n=2) presentaron Enfermedad estable, el 7.4%(n=2) presentaron respuesta Parcial, y el 11.1%(n=3) no se evaluó; los pacientes con Astenia grado 1, el 66.0%(n=35) presentaron Progresión, el 3.8%(n=2) presentaron respuesta Completa, el 9.4%(n=5) presentaron Enfermedad estable, el 11.3%(n=6) presentaron respuesta Parcial, y el 9.4%(n=5) no se evaluó; los pacientes con Astenia grado 2, el 68.8%(n=11) presentaron Progresión, el 6.3%(n=1) presentaron respuesta Completa, el 6.3%(n=1) presentaron Enfermedad estable, el 12.5%(n=2) presentaron respuesta Parcial, y el 6.3%(n=1) no se evaluó; los pacientes con Astenia grado 3, el 100.0%(n=2) presentaron Progresión; valor de $p=0.811$. (Tabla 13).

Respuesta	Astenia					Total
	0	1	2	3	SD	
Progresión	19	35	11	2	0	67
	70.4%	66.0%	68.8%	100.0%	0.0%	67.7%
Completa	1	2	1	0	0	4
	3.7%	3.8%	6.3%	0.0%	0.0%	4.0%
Enfermedad estable	2	5	1	0	0	8
	7.4%	9.4%	6.3%	0.0%	0.0%	8.1%
Parcial	2	6	2	0	0	10
	7.4%	11.3%	12.5%	0.0%	0.0%	10.1%
No evaluada	3	5	1	0	1	10
	11.1%	9.4%	6.3%	0.0%	100.0%	10.1%
Total	27	53	16	2	1	99
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 13: Comparación de respuesta y astenia.

Los pacientes sin Nausea, el 63.5%(n=40) presentaron Progresión, el 6.3%(n=4) presentaron respuesta Completa, el 11.1%(n=7) presentaron Enfermedad estable, el 9.5%(n=6) presentaron respuesta Parcial, y el 9.5%(n=6) no se evaluó; los pacientes con Nausea grado 1, el 76.2%(n=16) presentaron Progresión, el 4.8%(n=1) presentaron Enfermedad estable, el 9.5%(n=2) presentaron respuesta Parcial, y el 9.5%(n=2) no se evaluó; los pacientes con Nausea grado 2, el 80.0%(n=8) presentaron Progresión, el 10.0%(n=1) presentaron respuesta Parcial, y el 10.0%(n=1) no se evaluó; los pacientes con Nausea grado 3, el 75.0%(n=3) presentaron Progresión, el 25.0%(n=1) presentaron respuesta Parcial, valor de $p=0.506$. (Tabla 14).

Respuesta	Nausea					Total
	0	1	2	3	9	
Progresión	40	16	8	3	0	67
	63.5%	76.2%	80.0%	75.0%	0.0%	67.7%
Completa	4	0	0	0	0	4

	6.3%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	4.0%
Enfermedad estable	7	1	0	0	0	8
	11.1%	4.8%	0.0%	0.0%	0.0%	8.1%
Parcial	6	2	1	1	0	10
	9.5%	9.5%	10.0%	25.0%	0.0%	10.1%
No evaluada	6	2	1	0	1	10
	9.5%	9.5%	10.0%	0.0%	100.0%	10.1%
Total	63	21	10	4	1	99
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 14: Comparación de respuesta y nauseas.

Los pacientes sin émesis, el 70.0%(n=63) presentaron Progresión, el 4.4%(n=4) presentaron respuesta Completa, el 7.8%(n=7) presentaron Enfermedad estable, el 8.9%(n=8) presentaron respuesta Parcial, y el 8.9%(n=8) no se evaluó; los pacientes con Émesis grado 1, el 75.0%(n=3) presentaron Progresión, el 25.0%(n=1) presentaron Enfermedad estable; los pacientes con Émesis grado 2, el 66.7%(n=2) presentaron respuesta Parcial, y el 33.3%(n=1) no se evaluó; los pacientes con Émesis grado 4, el 100.0%(n=1) presentaron Progresión; valor de $p=0.059$. (Tabla 15).

Respuesta	Emesis					Total
	0	1	2	4	SD	
Progresión	63	3	0	1	0	67
	70.0%	75.0%	0.0%	100.0%	0.0%	67.7%
Completa	4	0	0	0	0	4
	4.4%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	4.0%
Enfermedad estable	7	1	0	0	0	8
	7.8%	25.0%	0.0%	0.0%	0.0%	8.1%
Parcial	8	0	2	0	0	10
	8.9%	0.0%	66.7%	0.0%	0.0%	10.1%
No evaluada	8	0	1	0	1	10
	8.9%	0.0%	33.3%	0.0%	100.0%	10.1%
Total	90	4	3	1	1	99
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 15: Comparación de respuesta y emesis.

Los pacientes sin Diarrea, el 71.7%(n=66) presentaron Progresión, el 2.2%(n=2) presentaron respuesta Completa, el 7.6%(n=7) presentaron Enfermedad estable, el 9.8%(n=9) presentaron respuesta Parcial, y el 8.7%(n=8) no se evaluó; los pacientes con Diarrea grado 1, el 33.3%(n=1) presentaron Progresión, el 33.3%(n=1) presentaron respuesta Completa, el 33.3%(n=1) presentaron respuesta Parcial; los pacientes con Diarrea grado 3, el 33.3%(n=1) presentaron

respuesta Completa, el 33.3%(n=1) presentaron Enfermedad estable, y el 33.3%(n=1) no se evaluó; valor de p= 0.001. (Tabla 16).

Respuesta	Diarrea				
	0	1	3	SD	Total
Progresión	66	1	0	0	67
	71.7%	33.3%	0.0%	0.0%	67.7%
Completa	2	1	1	0	4
	2.2%	33.3%	33.3%	0.0%	4.0%
Enfermedad estable	7	0	1	0	8
	7.6%	0.0%	33.3%	0.0%	8.1%
Parcial	9	1	0	0	10
	9.8%	33.3%	0.0%	0.0%	10.1%
No evaluada	8	0	1	1	10
	8.7%	0.0%	33.3%	100.0%	10.1%
Total	92	3	3	1	99
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 16: Comparación de respuesta y diarrea

Los pacientes sin LRA, el 70.7%(n=65) presentaron Progresión, el 4.3%(n=4) presentaron respuesta Completa, el 7.6%(n=7) presentaron Enfermedad estable, el 10.9%(n=10) presentaron respuesta Parcial, y el 6.5%(n=6) no se evaluó; los pacientes con LRA AKI 1, el 100.0%(n=1) presentaron Progresión; los pacientes con LRA AKI 2, el 50.0%(n=1) presentaron Progresión, y el 50.0%(n=1) no se evaluó; los pacientes con LRA AKI 3, el 33.3%(n=1) presentaron Enfermedad estable, y el 66.7%(n=2) no se evaluó; valor de p= 0.025. (Tabla 17).

Respuesta	LRA AKI					
	0	1	2	3	SD	Total
Progresión	65	1	1	0	0	67
	70.7%	100.0%	50.0%	0.0%	0.0%	67.7%
Completa	4	0	0	0	0	4
	4.3%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	4.0%
Enfermedad estable	7	0	0	1	0	8
	7.6%	0.0%	0.0%	33.3%	0.0%	8.1%
Parcial	10	0	0	0	0	10
	10.9%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	10.1%
No evaluada	6	0	1	2	1	10
	6.5%	0.0%	50.0%	66.7%	100.0%	10.1%
Total	92	1	2	3	1	99
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 17: Comparación de respuesta y Lesión Renal.

Los pacientes sin Alopecia, el 69.5%(n=66) presentaron Progresión, el 3.2%(n=3) presentaron respuesta Completa, el 8.4%(n=8) presentaron Enfermedad estable, el 9.5%(n=9) presentaron respuesta Parcial, y el 9.5%(n=9) no se evaluó; los pacientes con Alopecia grado 2, el 33.3%(n=1) presentaron Progresión, el 33.3%(1) presentaron respuesta Completa, el 33.3%(n=1) presentaron respuesta Parcial; valor de $p= 0.019$. (Tabla 18).

Respuesta	Alopecia			
	0	2	Sd	Total
Progresión	66	1	0	67
	69.5%	33.3%	0.0%	67.7%
Completa	3	1	0	4
	3.2%	33.3%	0.0%	4.0%
Enfermedad estable	8	0	0	8
	8.4%	0.0%	0.0%	8.1%
Parcial	9	1	0	10
	9.5%	33.3%	0.0%	10.1%
No evaluada	9	0	1	10
	9.5%	0.0%	100.0%	10.1%
Total	95	3	1	99
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 18: Comparación de respuesta y alopecia.

Los pacientes sin Flu Like, el 67.4%(n=64) presentaron Progresión, el 4.2%(n=4) presentaron respuesta Completa, el 8.4%(n=8) presentaron Enfermedad estable, el 10.5%(n=10) presentaron respuesta Parcial, y el 9.5%(n=9) no se evaluó; los pacientes con Flu Like 1, el 100.0%(n=3) presentaron Progresión; valor de $p= 0.238$. (Tabla 19).

Respuesta	Flu Like			
	0	1	SD	Total
Progresión	64	3	0	67
	67.4%	100.0%	0.0%	67.7%
Completa	4	0	0	4
	4.2%	0.0%	0.0%	4.0%
Enfermedad estable	8	0	0	8
	8.4%	0.0%	0.0%	8.1%
Parcial	10	0	0	10
	10.5%	0.0%	0.0%	10.1%
No evaluada	9	0	1	10
	9.5%	0.0%	100.0%	10.1%
Total	95	3	1	99
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 19: Comparación de respuesta y flu like.

Los pacientes con Tiempo de progresión hasta 6 meses, el 82.4%(n=56) presentaron Progresión, el 1.5%(n=1) presentaron respuesta Completa, el 4.4%(n=3) presentaron respuesta Parcial, y el 11.8%(8) no se evaluó; los pacientes con Tiempo de progresión de más de 6 meses, el 45.5%(10) presentaron Progresión, el 27.3%(n=6) presentaron Enfermedad estable, el 18.2%(n=4) presentaron respuesta Parcial, y el 9.1%(n=2) no se evaluó; , valor de p= 0.003. (Tabla 21).

Respuesta	Tiempo de progresión		
	Hasta 6 meses	más de 6 meses	Total
Progresión	56	10	66
	82.4%	45.5%	73.3%
Completa	1	0	1
	1.5%	0.0%	1.1%
Enfermedad estable	0	6	6
	0.0%	27.3%	6.7%
Parcial	3	4	7
	4.4%	18.2%	7.8%
No evaluada	8	2	10
	11.8%	9.1%	11.1%
Total	68	22	90
	100.0%	100.0%	100.0%

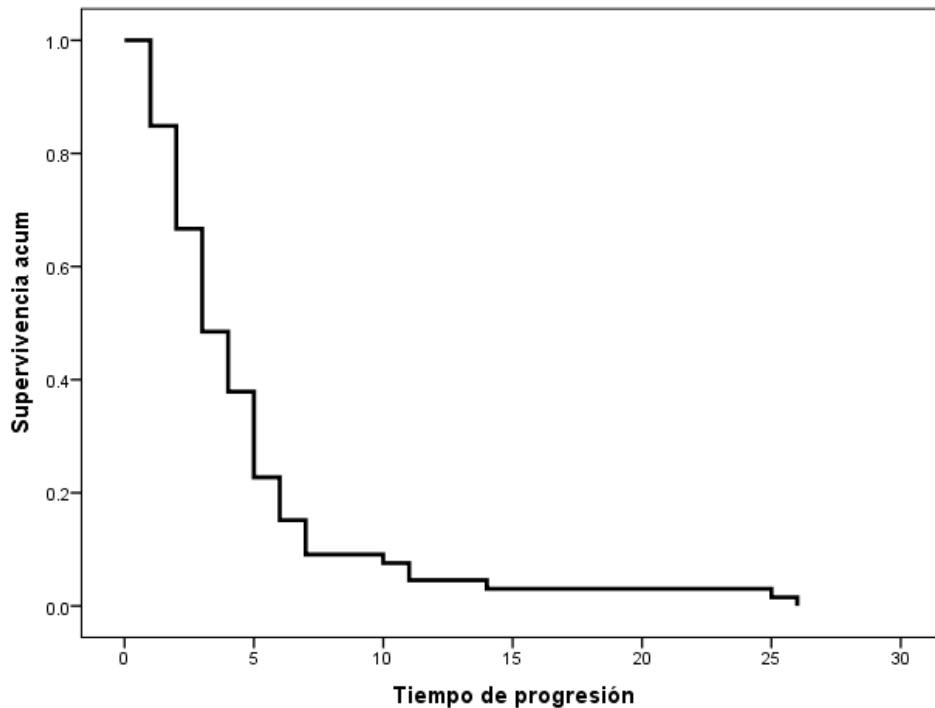
Tabla 21: Comparación de respuesta y tiempo de progresión.

Los pacientes con supervivencia global Hasta 12 meses, el 72.1%(n=49) presentaron Progresión, el 1.5%(n=1) presentaron respuesta Completa, el 5.9%(n=4) presentaron Enfermedad estable, el 5.9%(n=4) presentaron respuesta Parcial, y el 14.7%(n=10) no se evaluó; los pacientes con Supervivencia global de más de 12 meses, el 58.1%(n=18) presentaron Progresión, el 9.7%(n=3) presentaron respuesta Completa, el 12.9%(n=4) presentaron Enfermedad estable, el 19.4%(n=6) presentaron respuesta Parcial, valor de p= 0.008. (Tabla 22).

Respuesta	Supervivencia global		
	Hasta 12 meses	más de 12 meses	Total
Progresión	49	18	67
	72.1%	58.1%	67.7%
Completa	1	3	4
	1.5%	9.7%	4.0%
Enfermedad estable	4	4	8
	5.9%	12.9%	8.1%
Parcial	4	6	10
	5.9%	19.4%	10.1%
No evaluada	10	0	10
	14.7%	0.0%	10.1%
Total	68	31	99
	100.0%	100.0%	100.0%

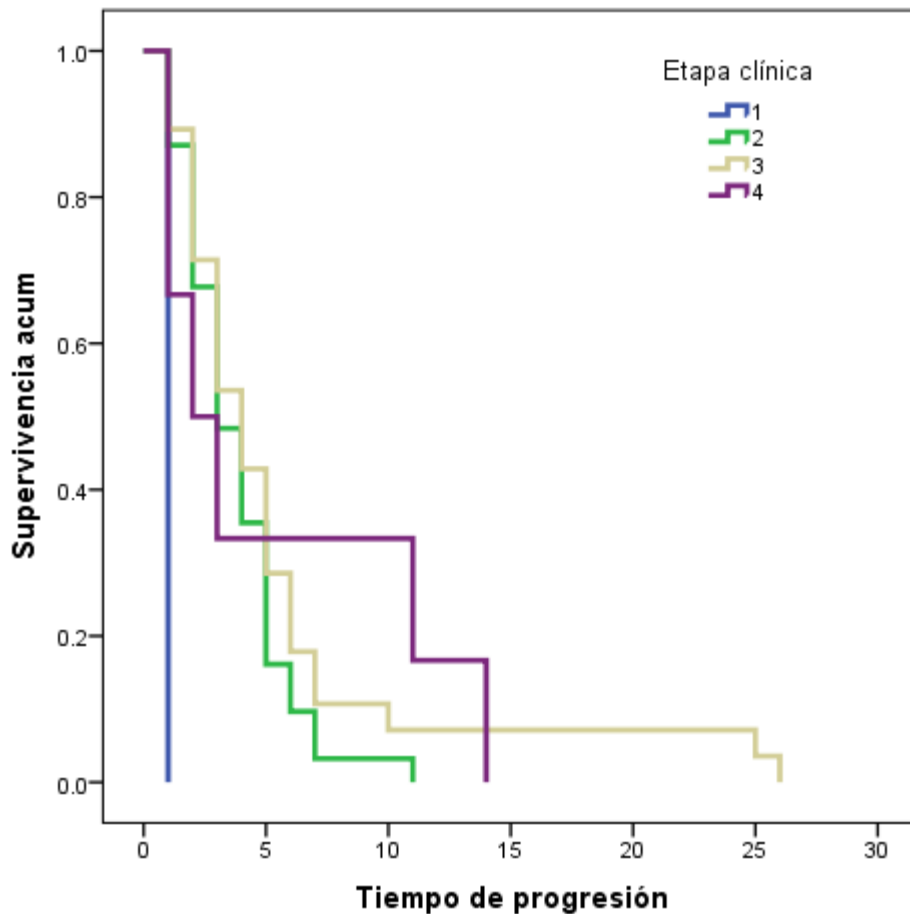
Tabla 22: Comparación de respuesta y supervivencia global

El análisis de tiempo de progresión en meses, la media de meses fue de 4.5 con IC al 95% de 3.49 a 5.69, (gráfica 22).



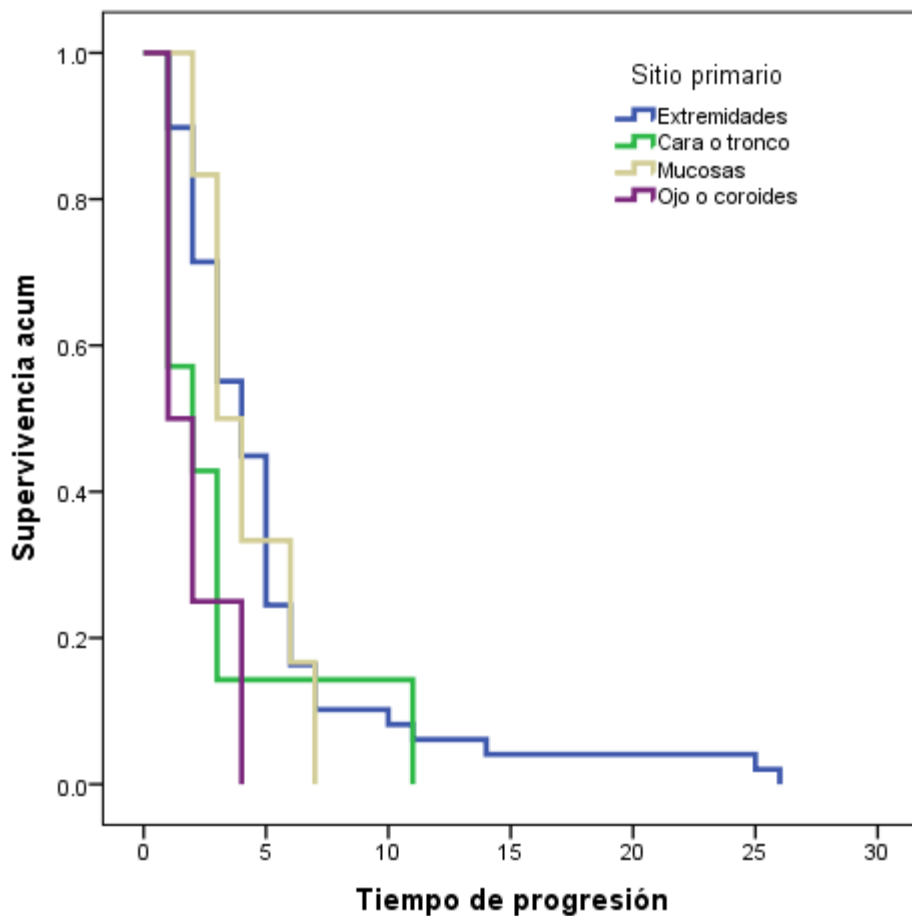
Gráfica 22: Tiempo de progresión en meses.

Los pacientes con etapa clínica 1, presentaron media de 1.000 meses con IC al 95% de 1 a 1; los pacientes con etapa clínica 2, con media de 3.774 meses con IC al 95% de 2.999 a 4.549; los pacientes con etapa clínica 3, con media de 5.464 meses con IC al 95% de 3.225 a 7.704 y ; los pacientes con etapa clínica 4, con media de 5.333 meses con IC al 95% de .788 a 9.879, (gráfica 23).



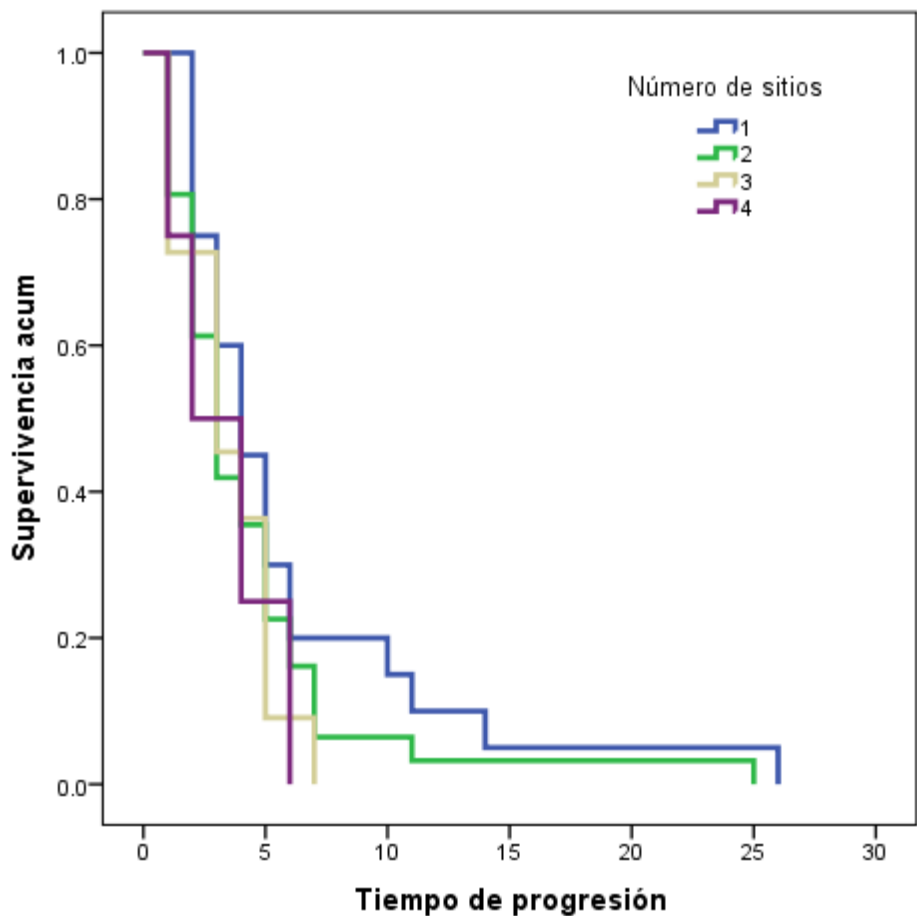
Gráfica 23: Tiempo de progresión en meses y etapa clínica.

Los pacientes con sitio primario en Extremidades presentaron media de 5.061 meses con IC al 95% de 3.663 a 6.459; los pacientes con sitio primario en Cara o tronco presentaron media de 3.143 meses con IC al 95% de .491 a 5.794; los pacientes con sitio primario en Mucosas presentaron media de 4.167 meses con IC al 95% de 2.614 a 5.720; los pacientes con sitio primario en Ojo o coroides presentaron media de 2.000 meses con IC al 95% de .614 a 3.386, (gráfica 24).



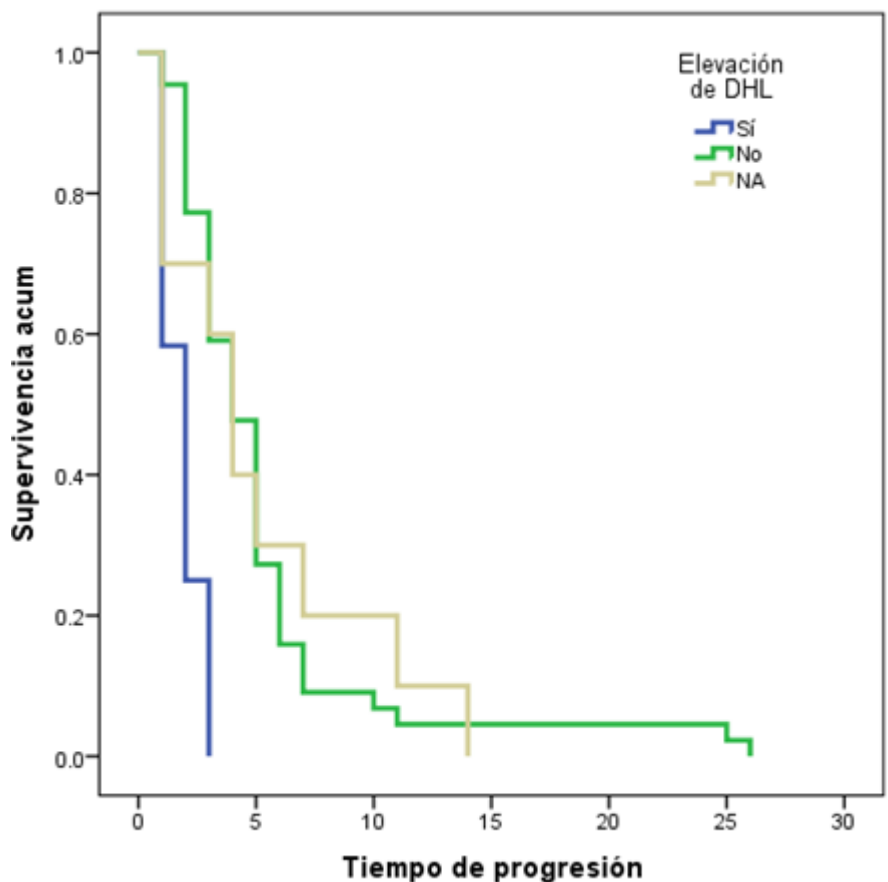
Gráfica 24: Tiempo de progresión en meses y sitio primario.

Los pacientes con un sitio presentaron media de 5.950 meses con IC al 95% de 3.432 a 8.468; los pacientes con dos sitios presentaron media de 4.290 meses con IC al 95% de 2.702 a 5.878; los pacientes con 3 sitios presentaron media de 3.455 meses con IC al 95% de 2.292 a 4.618; los pacientes con 4 sitios presentaron media de 3.250 meses con IC al 95% de 1.077 a 5.423; (gráfica 25).



Gráfica 25: Tiempo de progresión en meses y número de sitios.

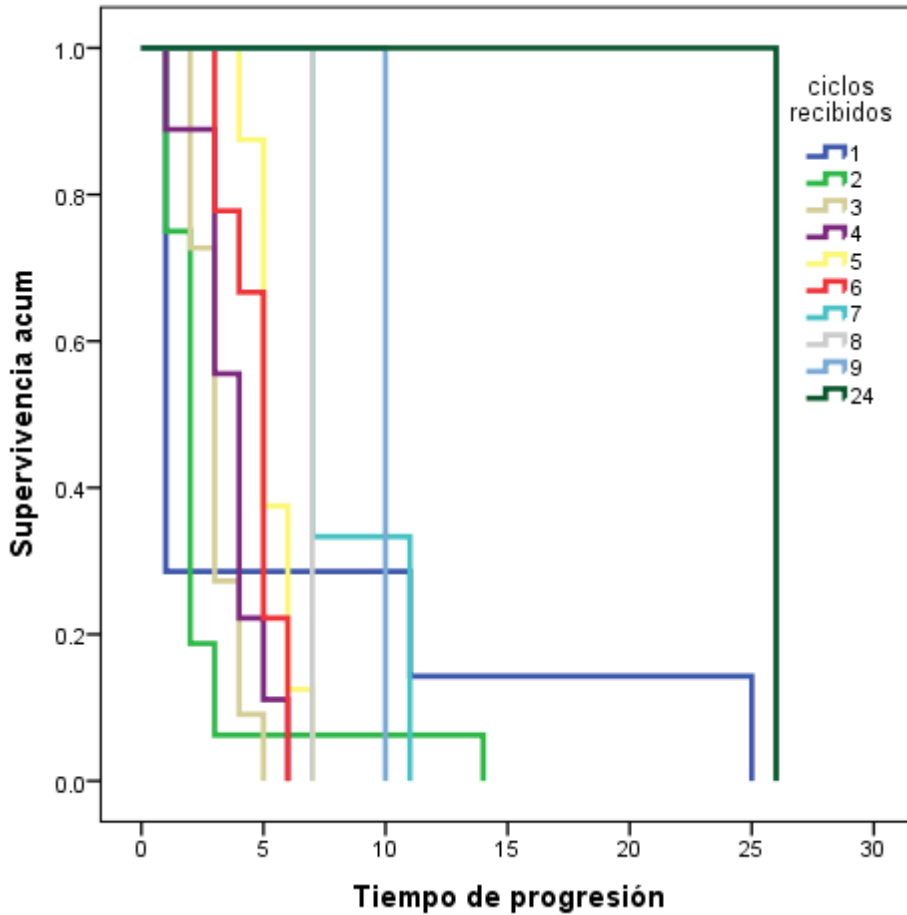
Los pacientes con elevación de DHL presentaron media de 1.833 meses con IC al 95% de 1.361 a 2.306; los pacientes sin elevación de DHL presentaron media de 5.227 meses con IC al 95% de 3.762 a 6.693; (gráfica 26).



Gráfica 26: Tiempo de progresión en meses y niveles de DHL

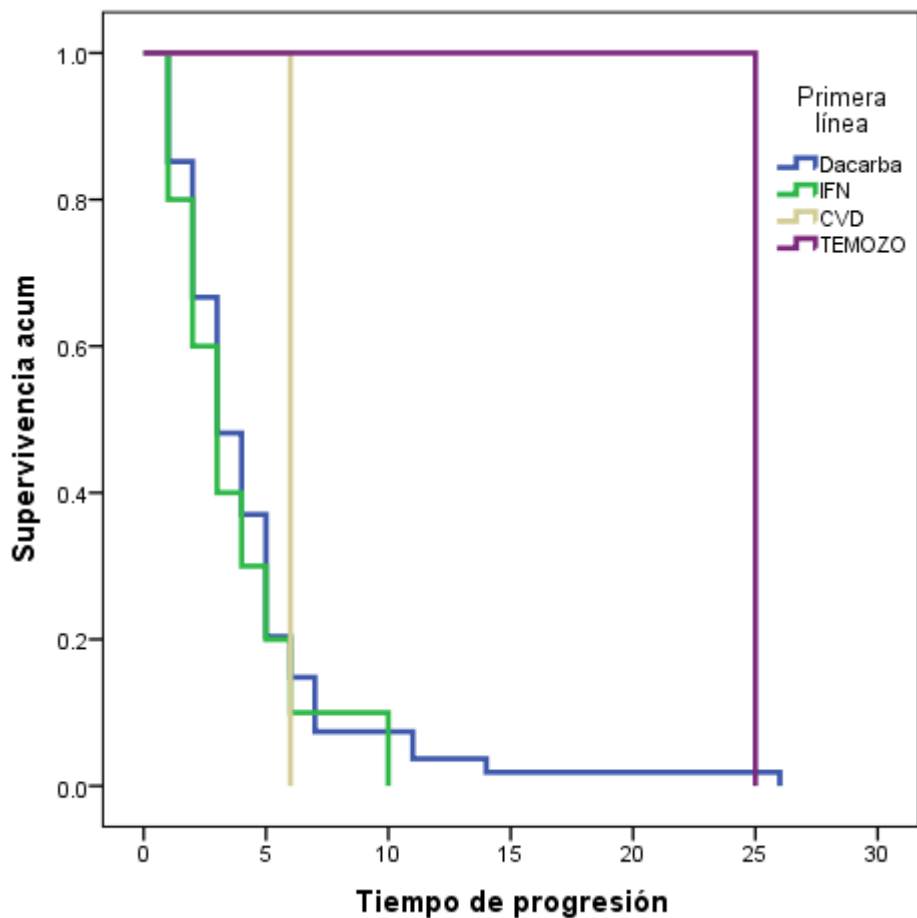
Ciclos recibidos	Media	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
1	5.857	0.000	12.693
2	2.625	1.108	4.142
3	3.091	2.533	3.649
4	3.667	2.743	4.591
5	5.375	4.740	6.010
6	4.667	3.936	5.397
7	8.333	5.720	10.947
8	7.000	7.000	7.000
9	10.000	10.000	10.000
24	26.000	26.000	26.000
Global	4.591	3.491	5.691

(gráfica 26).



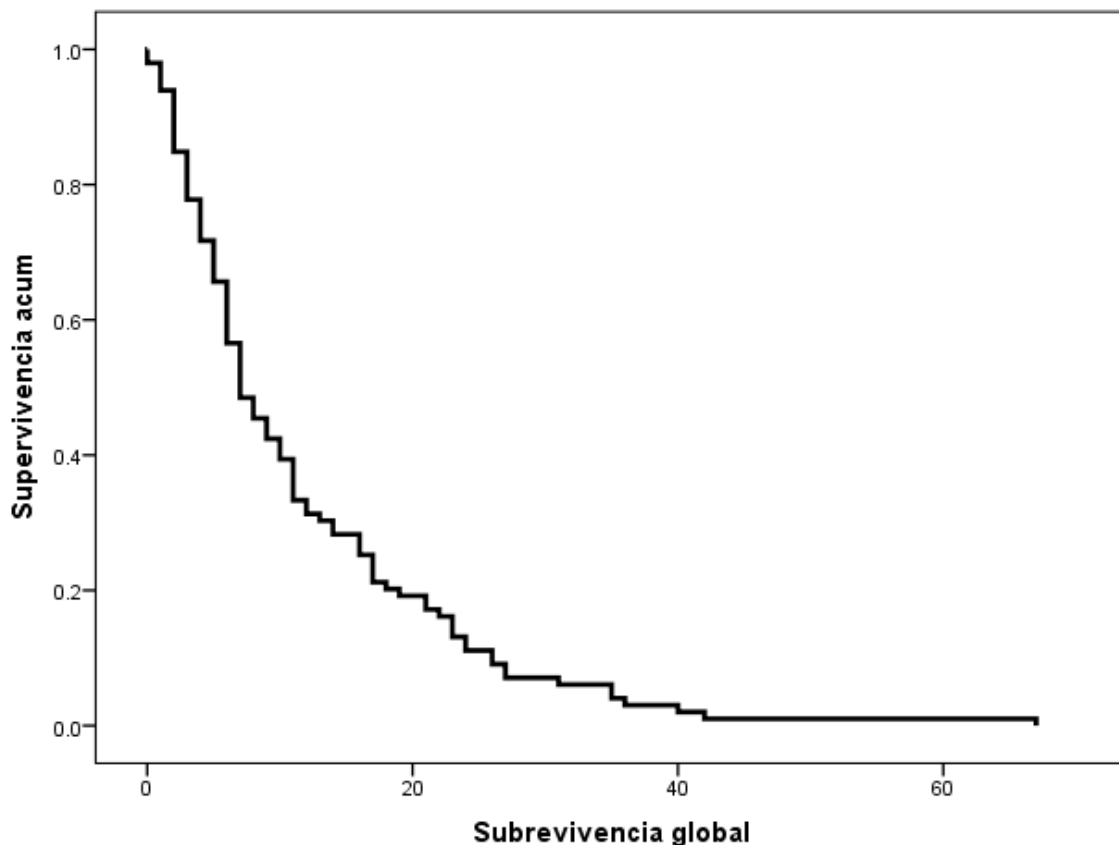
Gráfica 26: Tiempo de progresión en meses y ciclos recibidos.

Los pacientes con tratamiento con dacarbazina presentaron media de 4.352 meses con IC al 95% de 3.281 a 5.423; los pacientes con IFN presentaron media de 3.700 meses con IC al 95% de 1.995 a 5.405; los pacientes con CVD presentaron media de 6.000 meses con IC al 95% de 6.000 a 6.000; los pacientes con Temozolomida presentaron media de 3.455 meses con IC al 95% de 2.292 a 4.618; (gráfica 27).



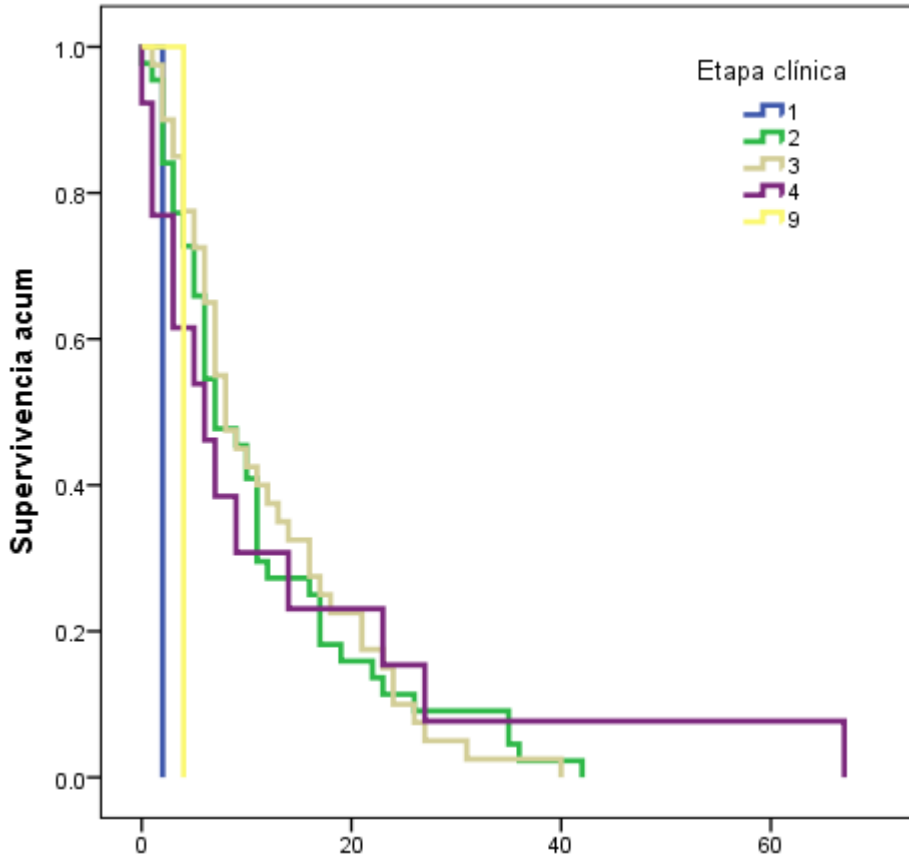
Gráfica 27: Tiempo de progresión en meses y tratamiento de primera línea.

El análisis de supervivencia global en meses, la media de meses fue de 11.566 con IC al 95% de 9.366 a 13.765, (gráfica 28).



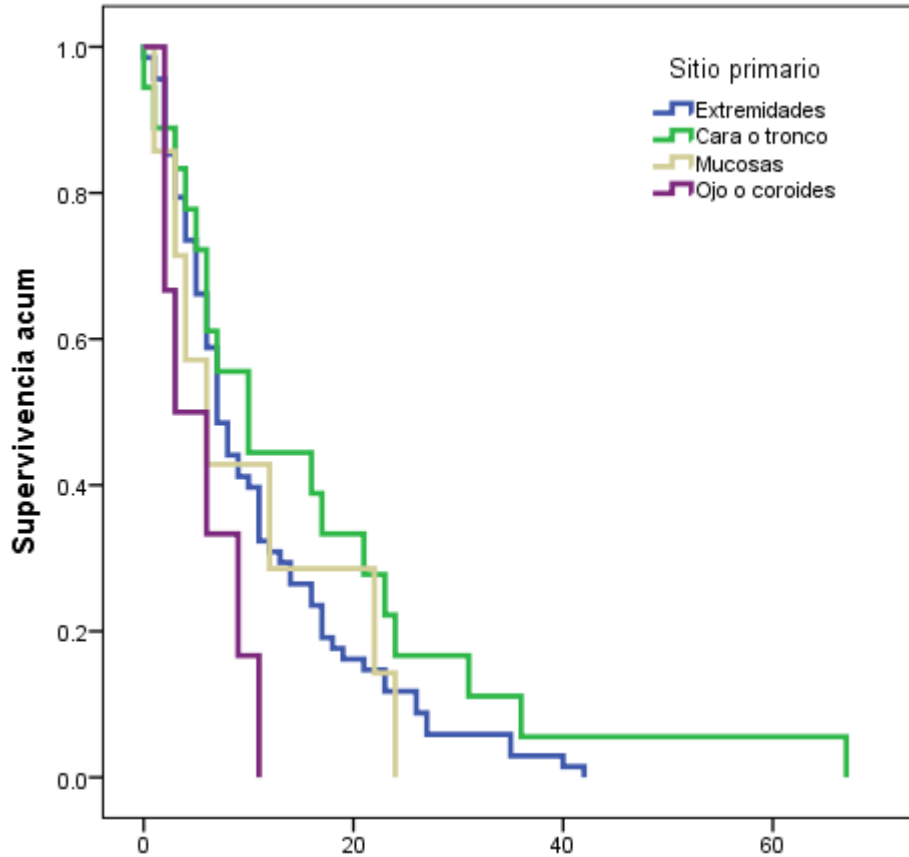
Gráfica 28: Supervivencia global General

Los pacientes con etapa clínica 1, presentaron media de 2.000 meses con IC al 95% de 2.0 a 2.0; los pacientes con etapa clínica 2, con media de 11.250 meses con IC al 95% de 8.185 a 14.315; los pacientes con etapa clínica 3, con media de 11.950 meses con IC al 95% de 9.066 a 14.834; y los pacientes con etapa clínica 4, con media de 12.769 meses con IC al 95% de 2.802 a 22.737, (gráfica 29).



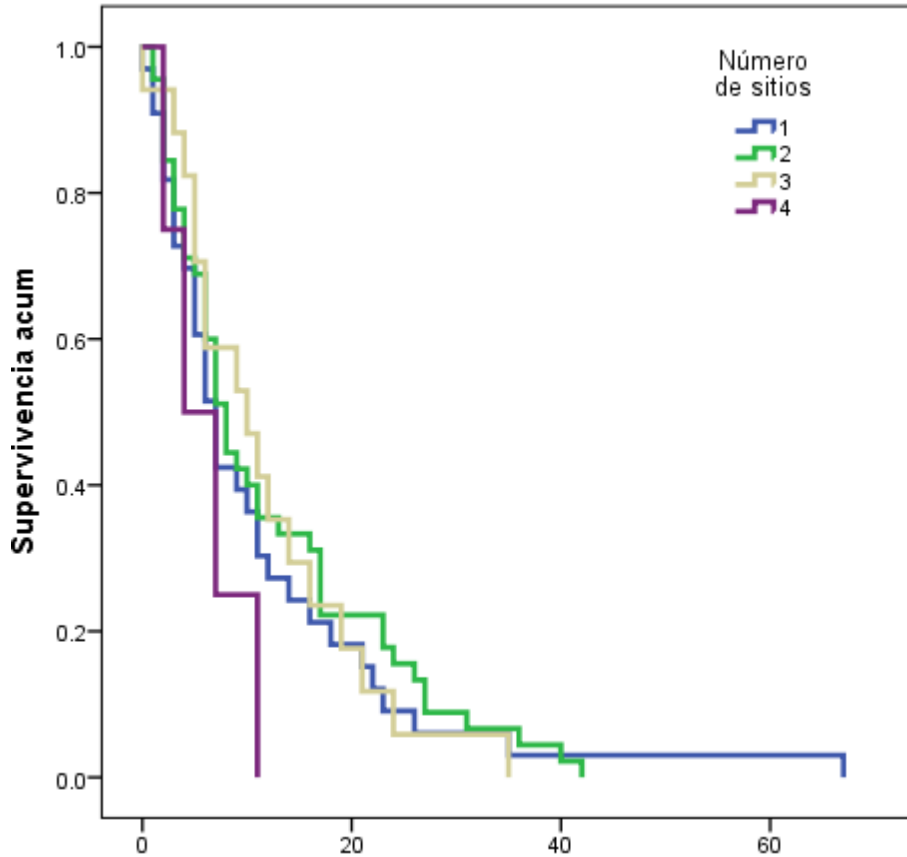
Gráfica 29: Supervivencia global y etapa clínica.

Los pacientes con sitio primario en Extremidades presentaron media de 11.074 meses con IC al 95% de 8.752 a 13.395; los pacientes con sitio primario en Cara o tronco presentaron media de 15.944 meses con IC al 95% de 8.318 a 23.571; los pacientes con sitio primario en Mucosas presentaron media de 10.286 meses con IC al 95% de 3.353 a 17.218; los pacientes con sitio primario en Ojo o coroides presentaron media de 5.500 meses con IC al 95% de 2.432 a 8.568, (gráfica 30).



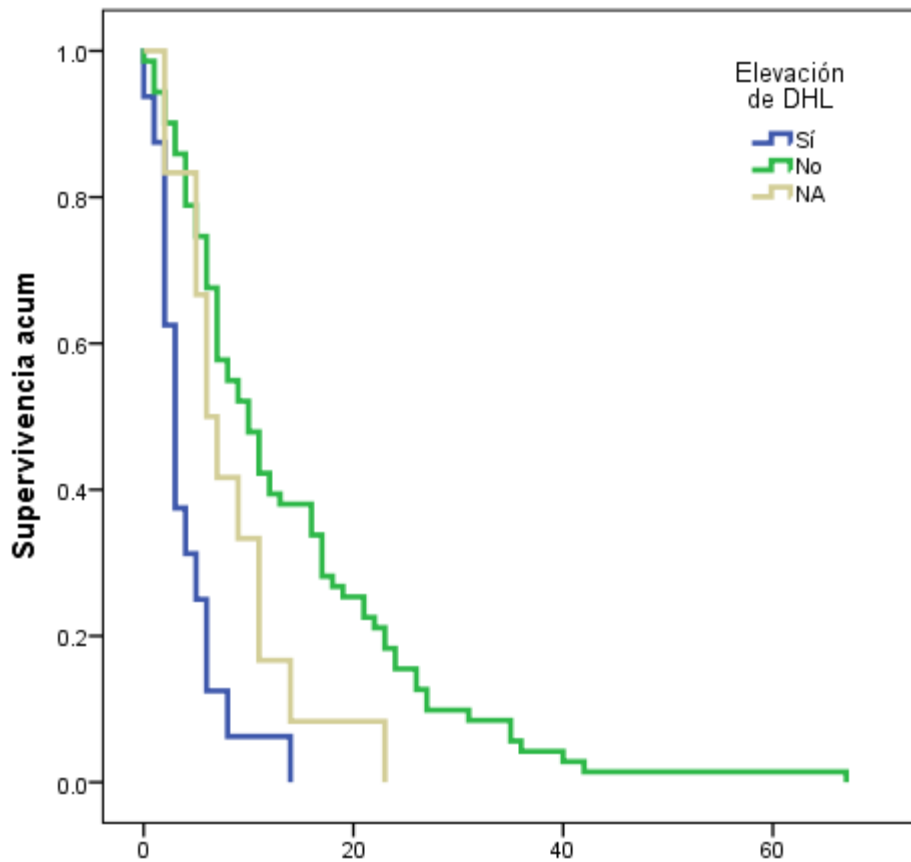
Gráfica 30: Supervivencia global y sitio primario.

Los pacientes con un sitio presentaron media de 11.212 meses con IC al 95% de 6.769 a 15.655; los pacientes con dos sitios presentaron media de 12.244 meses con IC al 95% de 9.038 a 15.451; los pacientes con tres sitios presentaron media de 11.765 meses con IC al 95% de 7.488 a 16.041; los pacientes con 4 sitios presentaron media de 6.000 meses con IC al 95% de 2.163 a 9.837; (gráfica 31).



Gráfica 31: Supervivencia global y número de sitios.

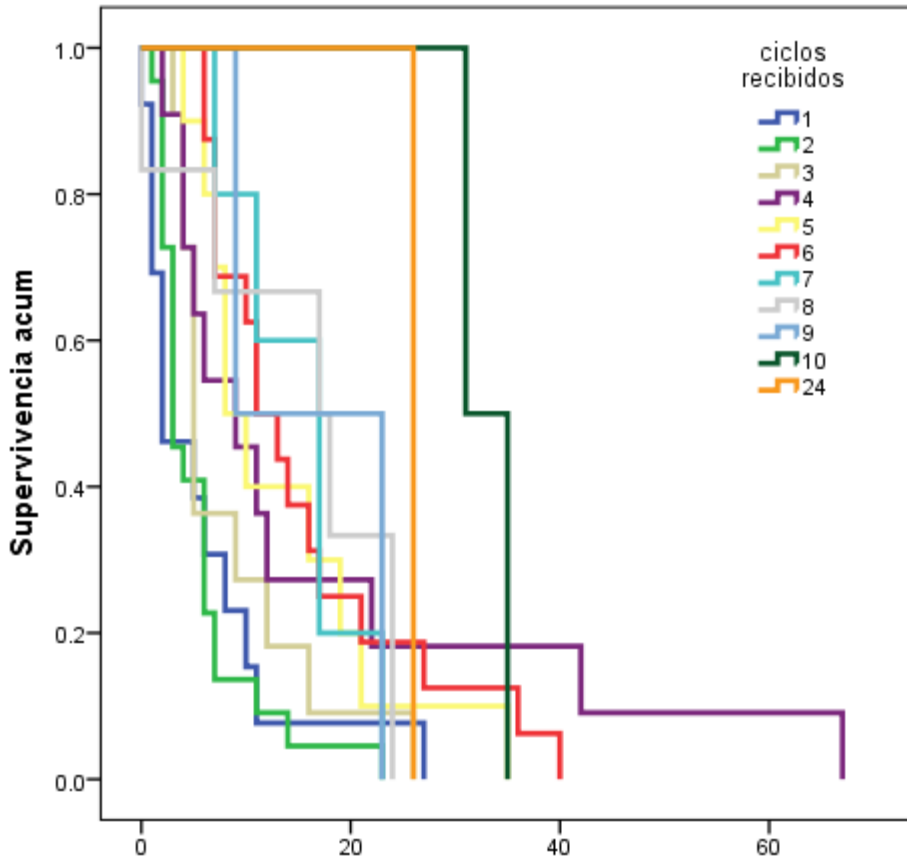
Los pacientes con elevación de DHL presentaron media de 4.000 meses con IC al 95% de 2.350 a 5.650; los pacientes sin elevación de DHL presentaron media de 13.803 meses con IC al 95% de 10.984 a 16.622; (gráfica 32).



Gráfica 22: Supervivencia global y niveles de DHL

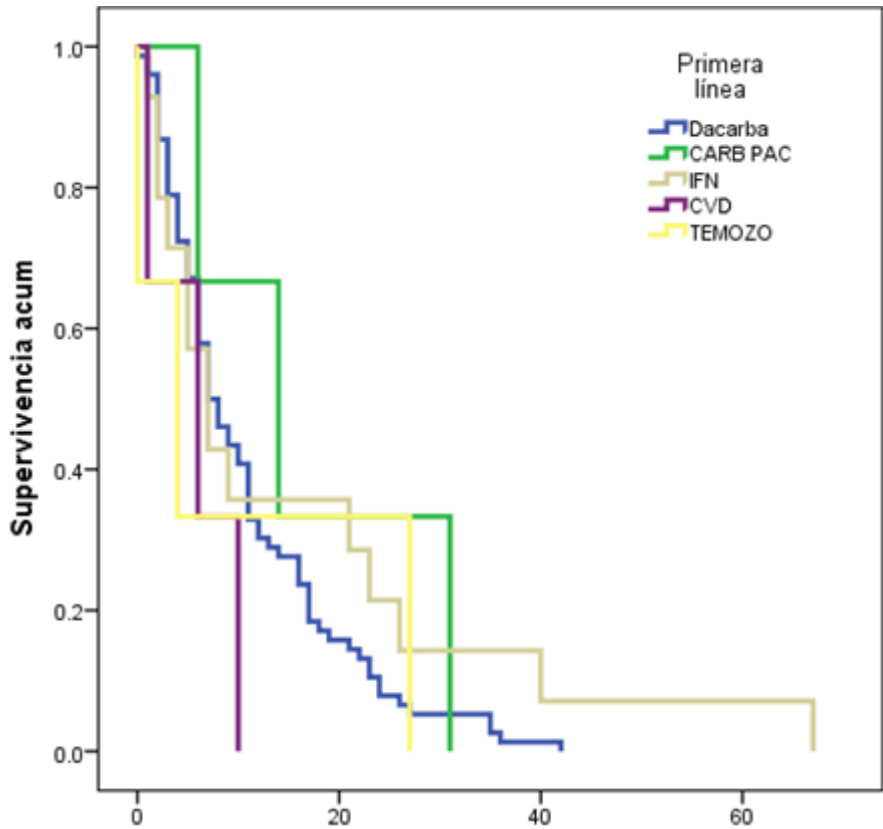
ciclos recibidos	Media	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
1	5.846	1.859	9.834
2	5.409	3.299	7.519
3	8.545	4.389	12.702
4	16.727	4.758	28.697
5	13.400	7.497	19.303
6	15.563	10.405	20.720
7	15.000	9.597	20.403
8	15.000	7.292	22.708
9	16.000	2.280	29.720
10	33.000	29.080	36.920
24	26.000	26.000	26.000

(gráfica 33).



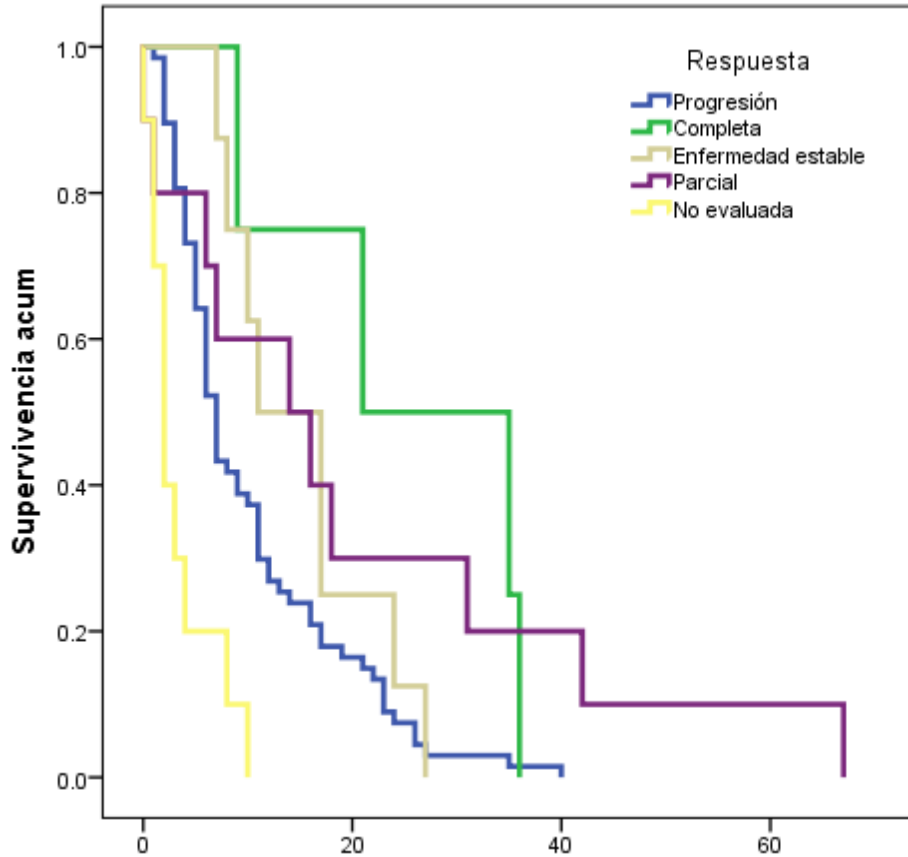
Gráfica 33: Supervivencia global y ciclos recibidos

Los pacientes con tratamiento con dacarbazina presentaron media de 10.895 meses con IC al 95% de 8.821 a 12.969; los pacientes con Carba Pac presentaron media de 17.0 meses con IC al 95% de 2.553 a 31.447; los pacientes con IFN presentaron media de 15.571 meses con IC al 95% de 5.731 a 25.412; los pacientes con CVD presentaron media de 5.667 meses con IC al 95% de .564 a 10.769; los pacientes con Temozolomida presentaron media de 10.333 meses con IC al 95% de 0.000a 26.823; (gráfica 34).



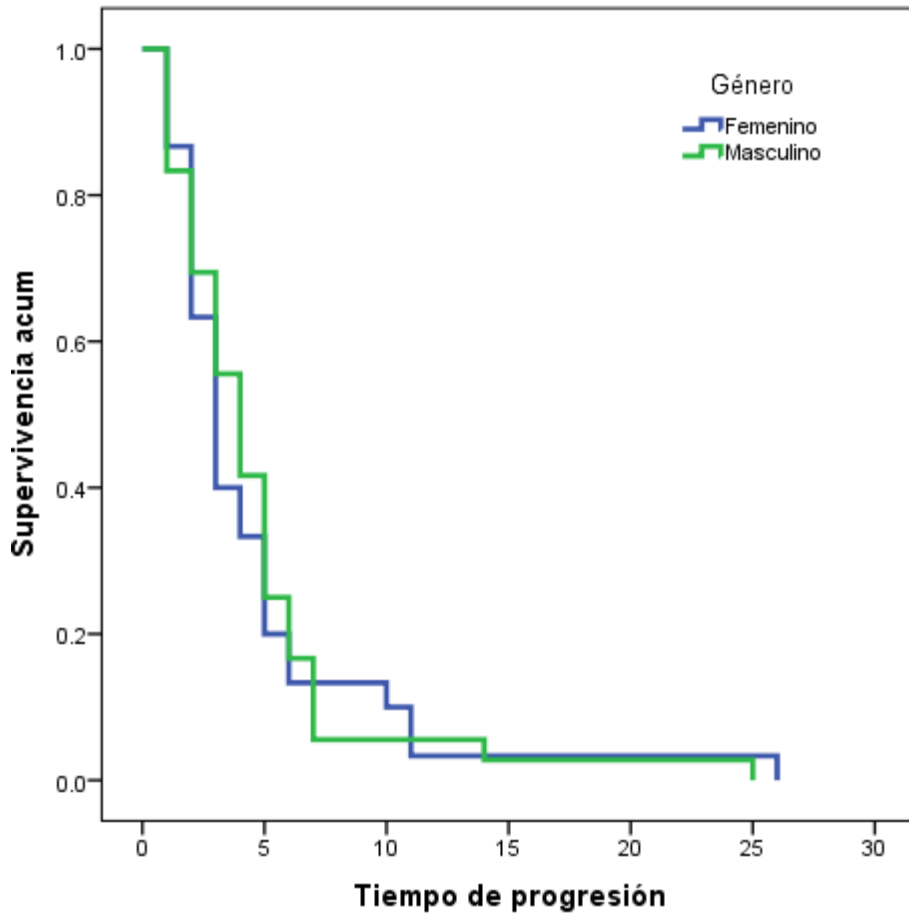
Gráfica 34: Supervivencia global y tratamiento de primera línea.

Los pacientes con progresión presentaron media de 10.269 meses con IC al 95% de 8.215 a 12.322; los pacientes con respuesta completa presentaron media de 25.250 meses con IC al 95% de 12.690 a 37.810; los pacientes con enfermedad estable presentaron media de 15.125 meses con IC al 95% de 9.973 a 20.277; los pacientes con respuesta parcial presentaron media de 20.200 meses con IC al 95% de 7.141 a 33.259; (gráfica 35).



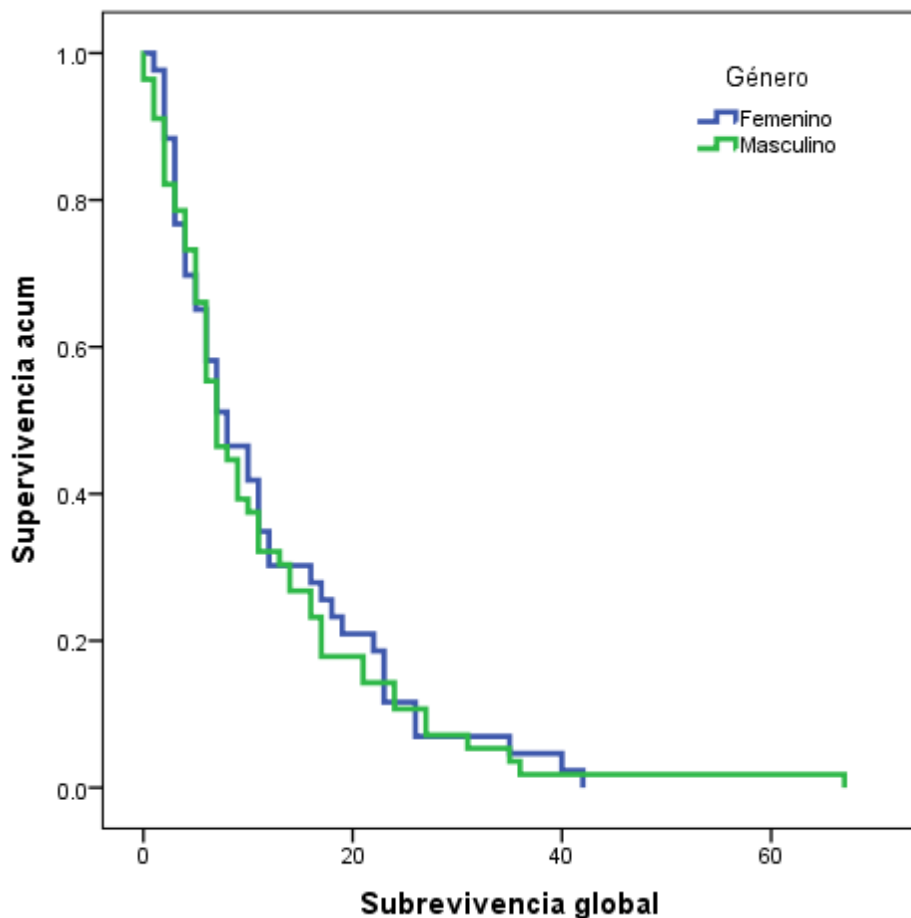
Gráfica 35: Supervivencia global tipo de respuesta.

Las pacientes femeninas presentaron media de 4.567 meses con IC al 95% de 2.819 a 6.314; los pacientes masculinos presentaron media de 4.611 meses con IC al 95% de 3.192 a 6.030; (gráfica 36).



Gráfica 36: Supervivencia libre de progresión y género.

Para supervivencia global, las pacientes femeninas presentaron media de 11.814 meses con IC al 95% de 8.674 a 14.954; los pacientes masculinos presentaron media de 11.375 meses con IC al 95% de 8.301 a 14.449; (gráfica 37).



Gráfica 37: Supervivencia global y género.

Discusión y comparación con otros estudios

Los resultados obtenidos en supervivencia global y supervivencia libre de la enfermedad es similar a los obtenidos en otras poblaciones con el uso de quimioterapia.

De acuerdo al estudio Checkmate 066, la quimioterapia en el brazo control, reveló resultados similares a lo encontrado con el mismo tipo de tratamiento en nuestra Unidad. Sin embargo, en contraste, la SG alcanzada con inmunoterapia fue de 37.5 meses, comparado con los 11.56 meses alcanzados en nuestro análisis, con la quimioterapia.

	CMN Siglo XXI	Aleem Khan et al.	Caroline Robert , et al. (CM 066)
Supervivencia Global	11.566 meses	12 meses	11.2 meses
Supervivencia libre de progresión a 1era línea	4.5 meses		6.8 meses

Conclusiones.

El estudio realizado en nuestra unidad, refleja resultados que se asemejan a los encontrados en otros estudios en pacientes con melanoma maligno metastásico tratados con quimioterapia.

La SLP y SG en nuestro medio es 4.5 meses y 11.56 meses, respectivamente, similar a lo reportado en la literatura, no habiendo diferencia significativa entre los diferentes esquemas de quimioterapia.

La toxicidad encontrada parece ser equiparable a lo informado, sin embargo no tenemos datos concluyentes.

Es deseable la inclusión de nuevas terapias con impacto en supervivencia global y tasa de respuesta (inmunoterapia y TKIs).

BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2014;64(1):9–29. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21208/full%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24399786>
2. Holte K, Biswas A. Pathology of malignant skin tumours. *Surg (United Kingdom)* [Internet]. 2017;35(9):478–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpsur.2017.06.006>
3. Monti L, Renifilo E, Profili M, Balzarini L. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance Cardiovascular magnetic resonance features of caseous calcification of the mitral annulus. *J Cardiovasc Magn Reson* [Internet]. 2008;5(Lv):1–5. Available from: <http://www.jcmr-online.com/content/10/1/24>
4. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN. Vol. 1.0, GLOBOCAN. 2019. p. <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/yea.
5. Martínez-Amores Martínez B, Vicente Martín FJ, Durán Poveda M, Molina Villaverde R. Melanoma. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado* [Internet]. 2017;12(33):1980–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304541217301178>
6. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, et al. Distinct Sets of Genetic Alterations in Melanoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2005;353(20):2135–47. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa050092>
7. Martorell-Calatayud A, Requena C, Botella-Estrada R, Sangüeza OP. Novedades en biología molecular y su aplicación en el diagnóstico y el tratamiento del melanoma. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2009;100:52–65. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0001-7310\(09\)73168-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0001-7310(09)73168-0)

8. Martínez-Sánchez YL, Escudero-De Los Ríos PM, Arias-Flores R, Barrios-Bautista F. Epidemiología del cáncer en pacientes adultos del Hospital de Oncología del Centro Médico Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. *Cir Cir*. 2013;81(6):508–16.
9. Zaidi MR, Day CP, Merlino G. From UVs to metastases: Modeling melanoma initiation and progression in the mouse. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2008;128(10):2381–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2008.177>
10. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, Richards WG, Strauss GM, Corson JM, et al. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: Results in 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;117(1):54–65.
11. Craythorne E, Al-Niami F. Skin cancer. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2017;45(7):431–4. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1357303917300932>
12. Chummun S, McLean NR. The management of malignant skin cancers. *Surg* [Internet]. 2017;1–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S026393191730145X>
13. Clemente-Ruiz De Almiron A, Serrano-Ortega S. Factores de riesgo de metástasis en tránsito en pacientes con melanoma cutáneo. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103(3):207–13.
14. Hodis E, Watson IR, Kryukov G V., Arold ST, Imielinski M, Theurillat JP, et al. A landscape of driver mutations in melanoma. *Cell*. 2012;150(2):251–63.
15. Carlino MS, Todd JR, Rizos H. Resistance to c-Kit inhibitors in melanoma: insights for future therapies. *Oncoscience*. 2014;1(6):423–6.
16. Longo C, Pellacani G. Melanomas. *Dermatol Clin*. 2016;34(4):411–9.
17. Lino-Silva LS, Domínguez-Rodríguez JA, Aguilar-Romero JM, Martínez-Said H, Salcedo-Hernández RA, García-Pérez L, et al. Melanoma in Mexico: Clinicopathologic Features in a Population with Predominance of Acral Lentiginous Subtype. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2016;23(13):4189–94. Available from: <http://link.springer.com/10.1245/s10434-016-5394-x>
18. Chi Z, Li S, Sheng X, Si L, Cui C, Han M, et al. Clinical presentation, histology, and prognoses of malignant melanoma in ethnic Chinese: A study of 522 consecutive cases. *BMC Cancer*. 2011;11.
19. Ko JS. The Immunology of Melanoma. *Clin Lab Med* [Internet]. 2017;37(3):449–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cll.2017.06.001>
20. Hauschild A, Grob JJ, Demidov L V., Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: A multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2012;380(9839):358–65. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60868-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60868-X)
21. Garnett MJ, Rana S, Paterson H, Barford D, Marais R. Wild-type and mutant B-RAF activate C-RAF through distinct mechanisms involving heterodimerization. *Mol Cell*. 2005;20(6):963–9.
22. Long G V., Menzies AM, Nagrial AM, Haydu LE, Hamilton AL, Mann GJ, et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2011;29(10):1239–46.
23. Peyssonnaud C, Eychène A, Rap R, Ksr B. The Raf / MEK / ERK pathway : new concepts of activation. *Biol cell*. 2001;93:53–62.
24. Goldinger SM, Murer C, Stieger P, Dummer R. Targeted therapy in melanoma - the role of BRAF, RAS and KIT mutations. *Eur J Cancer, Suppl* [Internet]. 2013;11(2):92–6.

Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcsup.2013.07.011>

25. Ruiz-garcia E, Matus-santos JA, Alvarez-avitia MA, Aguilar-ponce JL, Fernandez-figueroa E, Lopez-camarillo C, et al. Frequency of BRAF V600E Mutation in the Mexican Population of Patients With Metastatic Melanoma. *J Glob Oncol*. 2017;
26. Satzger I, Schaefer T, Kuettler U, Broecker V, Voelker B, Ostertag H, et al. Analysis of c-KIT expression and KIT gene mutation in human mucosal melanomas. *Br J Cancer*. 2008;99(12):2065–9.
27. Wellbrock C, Hurlstone A. BRAF as therapeutic target in melanoma. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 2010;80(5):561–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2010.03.019>
28. Reeder SB, Hu HH, Sirlin CB, Group LI, Diego S. HHS Public Access. *J Invest Dermatol*. 2016;36(5):1011–4.
29. Bastian BC, LeBoit PE, Pinkel D. Mutations and copy number increase of HRAS in Spitz nevi with distinctive histopathological features. *Am J Pathol*. 2000;157(3):967–72.
30. Varey AHR, Goumas C, Hong AM, Mann GJ, Fogarty GB, Stretch JR, et al. Neurotropic melanoma: an analysis of the clinicopathological features, management strategies and survival outcomes for 671 patients treated at a tertiary referral center. *Mod Pathol* [Internet]. 2017;1–13. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/modpathol.2017.76>
31. Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J, Fisher R, Di Iulio J, Smithers BM, et al. Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2015;16(9):1049–60. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00187-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00187-4)
32. Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J, Fisher R, Di Iulio J, Smithers BM, et al. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: A randomised trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2012;13(6):589–97. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70138-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70138-9)
33. Chandra RA, Wilhite TJ, Balboni TA, Alexander BM, Spektor A, Ott PA, et al. A systematic evaluation of abscopal responses following radiotherapy in patients with metastatic melanoma treated with ipilimumab. *Oncoimmunology*. 2015;4(11).
34. Wilson MA, Schuchter LM. *Melanoma*. 2016;167:209–29. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-22539-5>
35. Patel PM, Suci S, Mortier L, Kruit WH, Robert C, Schadendorf D, et al. Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: Final results of a randomised phase III study (EORTC 18032). *Eur J Cancer* [Internet]. 2011;47(10):1476–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2011.04.030>
36. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S, et al. Randomized Phase III Study of Temozolomide Versus Dacarbazine in the Treatment of Patients With Advanced Metastatic Malignant Melanoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2000;18(1):158–158. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2000.18.1.158>
37. Margolin K, Atkins M, Thompson J, Ernstoff M, Weber J, Flaherty L, et al. Temozolomide and whole brain irradiation in melanoma metastatic to the brain: A phase II trial of the Cytokine Working Group. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2002;128(4):214–8.
38. Flaherty KT, Lee SJ, Zhao F, Schuchter LM, Flaherty L, Kefford R, et al. Phase III trial of

- carboplatin and paclitaxel with or without sorafenib in metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2013;31(3):373–9.
39. Eton BO, Legha SS, Bedikian AY, Lee JJ, Buzaid AC, Hodges C, et al. Sequential Biochemotherapy Versus Chemotherapy for Metastatic Melanoma : Results From a Phase III. 2008;20(8):2045–52.
 40. Khan MA, Andrews S, Ismail-Khan R, Munster PN, Brem S, King J, et al. Overall and progression-free survival in metastatic melanoma: Analysis of a single-institution database. *Cancer Control*. 2006;13(3):211–7.
 41. Keilholz U, Punt CJA, Gore M, Kruit W, Patel P, Lienard D, et al. Dacarbazine, cisplatin, and interferon- α -2b with or without interleukin-2 in metastatic melanoma: A randomized phase III trial (18951) of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group. *J Clin Oncol*. 2005;23(27):6747–55.
 42. Eggermont AMM, Dummer R. The 2017 complete overhaul of adjuvant therapies for high-risk melanoma and its consequences for staging and management of melanoma patients. *Eur J Cancer [Internet]*. 2017;86:101–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.09.014>
 43. Petrella TM, Robert C, Richtig E, Miller WH, Masucci G V., Walpole E, et al. Patient-reported outcomes in KEYNOTE-006, a randomised study of pembrolizumab versus ipilimumab in patients with advanced melanoma. *Eur J Cancer [Internet]*. 2017;86:115–24. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.08.032>
 44. Pasquali S, Hadjinicolaou A V., Chiarion Sileni V, Rossi CR, Mocellin S. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018(2).
 45. Teimouri F, Nikfar S, Abdollahi M. Efficacy and side effects of dacarbazine in comparison with temozolomide in the treatment of malignant melanoma: A meta-analysis consisting of 1314 patients. *Melanoma Res*. 2013;23(5):381–9.

Calendario de Actividades

	Agosto 2019	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero 2020
Someter protocolo a evaluación por Autoridades del comité	X	X				
Inicio de protocolo		X				
Reclutamiento de expedientes de pacientes que cumplan criterios de estudio.		X	X	X	X	
Recolección de datos		X	X	X	X	
Análisis de información					X	X
Elaboración de reporte					X	X
Presentación de Tesis						X
Desarrollar publicación o artículo.						X

ANEXO 1

American Joint Committee on Cancer (AJCC)
 Definitions of TNM for Melanoma (8th ed., 2016)

Definition of Primary Tumor (T)

T Category	Thickness	Ulceration Status
TX: primary tumor thickness cannot be assessed (eg, diagnosis by curettage)	Not applicable	Not applicable
T0: no evidence of primary tumor (eg, unknown primary or completely regressed melanoma)	Not applicable	Not applicable
Tis (melanoma <i>in situ</i>)	Not applicable	Not applicable
T1	≤1.0 mm	Unknown or unspecified
T1a	<0.8 mm	Without ulceration
T1b	<0.8 mm 0.8–1.0 mm	With ulceration With or without ulceration
T2	>1.0–2.0 mm	Unknown or unspecified
T2a	>1.0–2.0 mm	Without ulceration
T2b	>1.0–2.0 mm	With ulceration
T3	>2.0–4.0 mm	Unknown or unspecified
T3a	>2.0–4.0 mm	Without ulceration
T3b	>2.0–4.0 mm	With ulceration
T4	>4.0 mm	Unknown or unspecified
T4a	>4.0 mm	Without ulceration
T4b	>4.0 mm	With ulceration

Definition of Regional Lymph Node (N)

Extent of regional lymph node and/or lymphatic metastasis		
N Category	Number of tumor-involved regional lymph node	Presence of in-transit, satellite, and/or microsatellite metastases
NX	Regional nodes not assessed (eg, SLN biopsy not performed, regional nodes previously removed for another reason) Exception: pathological N category is not required for T1 melanomas, use cN.	No
N0	No regional metastases detected	No
N1	One tumor-involved node or in-transit, satellite, and/or microsatellite metastases with no tumor-involved nodes	
N1a	One clinically occult (ie, detected by SLN biopsy)	No
N1b	One clinically detected	No
N1c	No regional lymph node disease	Yes
N2	Two or three tumor-involved nodes or in-transit, satellite, and/or microsatellite metastases with one tumor-involved node	
N2a	Two or three clinically occult (ie, detected by SLN biopsy)	No
N2b	Two or three, at least one of which was clinically detected	No
N2c	One clinically occult or clinically detected	Yes
N3	Four or more tumor-involved nodes or in-transit, satellite, and/or microsatellite metastases with two or more tumor-involved nodes, or any number of matted nodes without or with in-transit, satellite, and/or microsatellite metastases	
N3a	Four or more clinically occult (ie, detected by SLN biopsy)	No
N3b	Four or more, at least one of which was clinically detected, or presence of any number of matted nodes	No
N3c	Two or more clinically occult or clinically detected and/or presence of any number of matted nodes	Yes

**Table 1. American Joint Committee on Cancer (AJCC)
Definitions for T, N, M (continued)**

M Category	Anatomic Site	LDH Level
M0	No evidence of distant metastasis	Not applicable
M1	Evidence of distant metastasis	See below
M1a	Distant metastasis to skin, soft tissue including muscle, and/or nonregional lymph node	Not recorded or unspecified
M1a(0)		Not elevated
M1a(1)		Elevated
M1b	Distant metastasis to lung with or without M1a sites of disease	Not recorded or unspecified
M1b(0)		Not elevated
M1b(1)		Elevated
M1c	Distant metastasis to non-CNS visceral sites with or without M1a or M1b sites of disease	Not recorded or unspecified
M1c(0)		Not elevated
M1c(1)		Elevated
M1d	Distant metastasis to CNS with or without M1a, M1b, or M1c sites of disease	Not recorded or unspecified
M1d(0)		Normal
M1d(1)		Elevated

- Serum lactate dehydrogenase (LDH)
- Suffixes for M category: (0) LDH not elevated, (1) LDH elevated.
- No suffix is used if LDH is not recorded or is unspecified

Clinical Staging (cTNM)*

	T	N	M
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1a	N0	M0
Stage IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
Stage IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
Stage IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
Stage IIC	T4b	N0	M0
Stage III	Any T, Tis	≥N1	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

Clinical staging includes microstaging of the primary melanoma and clinical/radiologic/biopsy evaluation for metastases. By convention, clinical staging should be used after biopsy of the primary melanoma, with clinical assessment for regional and distant metastases. Note that pathological assessment of the primary melanoma is used for both clinical and pathological classification. Diagnostic biopsies to evaluate possible regional and/or distant metastasis also are included. Note that there is only one stage group for clinical Stage III melanoma.

Pathological Staging (pTNM)†

	T	N	M
Stage 0††	Tis	N0	M0
Stage IA	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
Stage IB	T2a	N0	M0
Stage IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
Stage IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
Stage IIC	T4b	N0	M0
Stage IIIA	T1a/b, T2a	N1a, N2a	M0
Stage IIIB	T0	N1b, N1c	M0
	T1a/b, T2a	N1b/c, N2b	M0
	T2b, T3a	N1a/b/c, N2a/b	M0
Stage IIIC	T0	N2b/c, N3b/c	M0
	T1a/b, T2a/b, T3a	N2c, N3a/b/c	M0
	T3b, T4a	Any N ≥N1	M0
	T4b	N1a/b/c, N2a/b/c	M0
Stage IIID	T4b	N3a/b/c	M0
Stage IV	Any T, Tis	Any N	M1

†Pathological staging includes microstaging of the primary melanoma, including any additional staging information from the wide-excision (surgical) specimen that constitutes primary tumor surgical treatment and pathological information about the regional lymph nodes after SLN biopsy or therapeutic lymph node dissection for clinically evident regional lymph node disease.

††Pathological Stage 0 (melanoma *in situ*) and T1 do not require pathological evaluation of lymph nodes to complete pathological staging; use cN information to assign their pathological stage.

ANEXO 2.

Toxicidad hematológica Anemia

Definición conceptual: Desorden caracterizado por una disminución de la cantidad de hemoglobina por 100 ml de sangre. Los signos y síntomas de la anemia pueden incluir palidez cutánea, disnea, palpitaciones, soplo sistólico, letargo y fatigabilidad.

Definición operacional: Desorden caracterizado por una disminución de la cantidad de hemoglobina por 100 ml de sangre.

Grado1 Presencia de niveles de hemoglobina debajo del valor de referencia y hasta 10g/dl.

Grado2 Presencia de niveles de hemoglobina entre 8 y 10g/dl.

Grado3 Presencia de niveles de hemoglobina entre 6.5 y 8g/dl.

Grado4 Presencia de niveles de hemoglobina debajo de 6.5 g/dl.

Grado5 Muerte

Toxicidad hematológica Neutropenia

Definición conceptual: Hallazgo paraclínico caracterizado por disminución de Neutrófilos en una muestra de sangre.

Definición operacional: Hallazgo de laboratorio con reducción del valor normal de Neutrófilos en sangre.

Grado1: Cifras de Neutrófilos en sangre entre 1500 a 2000/mm³.

Grado2: Cifras de Neutrófilos en sangre entre 1000 a 1500 /mm³.

Grado3: Cifras de Neutrófilos en sangre entre 500 a 1000/mm³.

Grado4: Cifras de Neutrófilos en sangre menor a 500/mm³.

Toxicidad hematológica Trombocitopenia

Definición conceptual: Hallazgo paraclínico caracterizado por disminución de Plaquetas en una muestra de sangre.

Definición operacional: Hallazgo de laboratorio con reducción del valor normal de Plaquetas en sangre.

Grado1: Cifras de Plaquetas en sangre entre 75,000/mm³ y el valor de normalidad.

Grado2: Cifras de Plaquetas en sangre entre 50,000 y 75,000/mm³.

Grado3: Cifras de Plaquetas en sangre entre 10,000 y 50,000/mm³.

Grado4: Cifras de Plaquetas en sangre menor a 10,000/mm³.

Toxicidad no hematológica Diarrea

Definición conceptual: Desorden caracterizado por aumento de evacuaciones intestinales acompañado de movimientos intestinales acuosos.

Definición operacional: Aumento del número y cantidad de evacuaciones acompañado de movimientos intestinales acuosos.

Grado1: Presencia de por lo menos 4 evacuaciones sobre hábitos basales.

Grado2: Presencia de 4-6 evacuaciones diarreicas.

Grado3: Presencia de más de 7 evacuaciones diarreicas, incontinencia, indicación de hospitalización, incremento severo de gasto a través de estoma en comparación a gasto basal, limitación de actividades de autocuidado.

Grado4: Alteraciones hemodinámicas asociadas a aumento de número y cantidad de evacuaciones que requieren intervención urgente por poner en peligro la vida.

<p>Grado5 Muerte</p> <p>Toxicidad no hematológica Náusea Definición conceptual: Desorden caracterizado por sensación de vómito. Definición operacional: Sensación de urgencia de vómito. Grado1 Disminución de apetito, sin modificación de alimentación. Grado2 Disminución moderada de alimentación, sin pérdida significativa de peso, deshidratación o malnutrición. Grado3 Inadecuado aporte calórico y de líquidos, amerita colocación de sonda nasogástrica o nutrición parenteral.</p>
<p>Toxicidad no hematológica Émesis Definición conceptual: Desorden caracterizado por salida de contenido gástrico a través de la boca. Definición operacional: Desorden caracterizado por salida de contenido gástrico a través de la boca. Grado1: Presencia de 1-2 episodios de vómito separados por 5 minutos en 24 horas. Grado2: Presencia de 3-5 episodios de vómito separados por 5 minutos en 24 horas. Grado3: Presencia de mas de 6 episodios de vómito separados por 5 min en 24 horas, indicacion de NPT u hospitalización. Grado4: Presencia de vómito que condiciona alteraciones hemodinámicas con indicación de intervención urgente. Grado5 Muerte</p>
<p>Toxicidad no hematológica Fatiga Definición conceptual Trastorno caracterizado por un estado de debilidad generalizada con una pronunciada incapacidad para reunir suficiente energía para realizar las actividades diarias. Definición operacional: Estado de debilidad generalizada que limita las actividades diarias. Grado1 La fatiga remite con el reposo. Grado2 La fatiga no remite con el reposo, limita las actividades de la vida cotidiana. Grado3 La fatiga no remite con el reposo, limita las actividades de autocuidado.</p>
<p>Toxicidad no hematológica Neuropatía periférica sensitiva o motora Definición conceptual: Trastorno caracterizado por inflamación o degeneración de los nervios sensoriales o motores periféricos. Definición operacional: Cuadro clínico que surge como secuela de degeneración de los nervios periféricos. Grado1 Asintomático o con disminución de los reflejos tendinosos profundos o parestesia. Grado2 Presencia de síntomas moderados limitando actividades cotidianas instrumentales. Grado3 Síntomas severos limitando autocuidado. Grado4 Pone en riesgo la vida y amerita intervención urgente.</p>
<p>Toxicidad no hematológica Alopecia</p>

Definición conceptual: Desorden caracterizado por una disminución de la densidad del cabello en comparación con la normal para un individuo según la edad y localización corporal.

Definición operacional: Disminución de la densidad del cabello para el género y edad.

Grado1 Pérdida de cabello menor al 50% de lo normal para un individuo y es obvio solo a la inspección cercana.

Grado2 Pérdida de cabello igual o mayor a 50% de lo normal y aparente a la inspección.

Toxicidad no hematológica Alaninotransferasa elevado

Definición conceptual: Hallazgo basado en resultados de pruebas de laboratorio que indican un aumento en el nivel de alanino transferasa ALT en la muestra de sangre.

Definición operacional Cifras de alanino transferasa ALT sobre los niveles de referencia.

Escala de medición

Grado1 Cifras sericas de alanino transferasa ALT 3 veces más alto que el límite de referencia.

Grado2 Cifras sericas de alanino transferasa ALT entre 3 y 5 veces más alto que el límite de referencia.

Grado3 Cifras sericas de alanino transferasa ALT entre 5 y 20 veces más alto que el límite de referencia.

Grado4 Cifras sericas de alanino transferasa ALT 20 veces más alto que el límite de referencia.

Toxicidad no hematológica Aspartato transferasa elevado

Definición conceptual: Hallazgo en resultados de pruebas de laboratorio que indican un aumento en el nivel de aspartato transferasa AST en la muestra de sangre.

Definición operacional: Cifras de aspartato transferasa AST sobre los niveles de referencia.

Escala de medición

Grado1 Cifras sericas de aspartato transferasa AST 3 veces más alto que el límite de referencia.

Grado2 Cifras sericas de aspartato transferasa AST entre 3 y 5 veces más alto que el límite de referencia.

Grado3 Cifras sericas de aspartato transferasa AST entre 5 y 20 veces más alto que el límite de referencia.

Grado4 Cifras sericas de aspartato transferasa AST 20 veces más alto que el límite de referencia.

Toxicidad no hematológica Bilirrubinas elevadas.

Definición conceptual: Hallazgo basado en resultados de pruebas de laboratorio que indican un aumento en el nivel de bilirrubinas en las muestras de sangre.

Definición operacional: Cifras de bilirrubinas sobre el valor de referencia en una muestra sanguínea.

Grado1 Cifra sérica de bilirrubinas 1.5 veces mayor del límite superior de referencia.

Grado2 Cifra sérica de bilirrubinas 1.5 a 3 veces mayor del límite superior de referencia.

Grado3 Cifra sérica de bilirrubinas 3 a 10 veces mayor del límite superior de referencia.

Grado4 Cifra sérica de bilirrubinas mas de 10 veces mayor del límite superior de referencia.

Toxicidad no hematológica Reacción asociada a infusión

Definición conceptual Trastorno caracterizado por una reacción adversa a la infusión de sustancias farmacológicas o biológicas.

Definición operacional Trastorno caracterizado por una reaccion adversa a la administración de quimioterapia o interferón.

Grado1 Reacción transitoria leve sin indicación de suspender infusión

Grado2 Reacción que amerita interrupción de la infusión, pero reponde rápidamente a tratamiento sintomático.

Grado3 Presencia de síntomas recurrentes ameritando hospitalización por secuelas clínicas.

Grado4 Reacción que pone en peligro la vida, amerita tratamiento urgente.

Grado5 Muerte

ANEXO 3. Instrumento de recolección.

“Supervivencia libre de progresión en pacientes con melanoma metastásico al diagnóstico o con recurrencia, tratados con terapia sistémica de primera línea en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XX.”

I. IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE Y UNIDAD DE ATENCIÓN		
O. HO CMN Siglo XXI Fecha de colecta: Día: Mes: Año:	MELANOMA	NUMERO CONSECUTIVO
Nombre:		
Afiliación:		
Género: M F		
Edad al día de la primera visita en Oncología Médica:		

II. ANTECEDENTES Y FACTORES DE RIESGO			
Comorbilidad			
No 0 Si 1	Oncológica 10	Diabetes 11	Hipertensión 12

III. TUMOR PRIMARIO				
Se localizó sitio primario de Melanoma	No 0		Si 1	
Cuál es el sitio de tumor primario	0 Mucosas	1 Zonas expuestas(Cabeza y cuello)	2. Tronco	3. Extremidades
A qué edad se hizo el diagnóstico				

IV. HISTOPATOLÓGICOS

Fecha de diagnóstico : día_____ mes:_____ año:_____	
Tipo clínico patológico de melanoma: 1.Extensión superficial 2.Acral lentiginoso 3.Nodular 4.Lentigo maligno Otro, especificar _____	
Etapa clínica TNM:	
1) IA. IB 2) IIA. IIB. IIC	3.) IIIA. IIIB. IIIC. IIID 4.) IV
Periodo libre de Enfermedad.	

V. TRATAMIENTO	
1. Cirugía	
Se realizó cirugía con fin curativo? Si 1 No 0	Fecha de cirugía: Día: Mes: Año:

2. Radioterapia	
Recibió tratamiento Si 1 No 0	Radioterapia con fin fin curativo: Si 1 No 0 Radioterapia a SNC Si 1 No 0

3. Tratamiento sistémico	
Recibió tratamiento sistémico con concepto paliativo? 1.Si 2.No	
Tratamiento de Primera línea Fecha de inicio: Día: Mes: Año:	Número de ciclos completados.

Tipo de tratamiento sistémico 1. Interferon 2. Carboplatino-paclitaxel 3. Dacarbacina 4. Paclitaxel 5. Cisplatino, dacarbazina, vinblastina 6. Otro. Cual _____		Respuesta a primera línea 1. Progresión de la enfermedad 2. Enfermedad estable 3. Respuesta parcial 4. Respuesta completa
Toxicidad asociada a tratamiento sistémico: Hematológica SI. 1 NO. 2 No hematológica SI. 1 NO. 2	Hematológica, grados: Anemia Trombocitopenia Neutropenia	No hematológica, grados: A) Gastrointestinal B) Neurológica C) Hepática D) Fatiga E) Alopecia

VI. SEGUIMIENTO				
		Fecha de última visita: día _____ mes _____ año _____		
Estado Actual				
Viv@ sin tumor VSAT 1	Viv@ con tumor VCAT 2	Recurrencia REC 3	Progresión PRO 4	Muerte por tumor MAT 5
Fecha de Defunción.				