



**MédicaSur®**



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR

**“EVIDENCIA DE TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN EN MELANOMA MALIGNO:  
INFORMACIÓN DEL HOSPITAL MÉDICA SUR, UN CENTRO DE TERCER  
NIVEL DE ATENCIÓN EN LATINOAMÉRICA”**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN:  
**ONCOLOGÍA MÉDICA**

PRESENTADO POR:  
**MARTÍNEZ HERNÁNDEZ MARÍA FERNANDA**

ASESOR DE TESIS:  
**DR. JOSÉ MANUEL RUIZ MORALES**

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2024



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dra. Carmen Zavala García  
Director Académico  
Fundación Clínica Médica Sur

Dr. Daniel Motola Kuba  
Profesor Titular del Curso de Especialización en Oncología Médica  
Fundación Clínica Médica Sur

Dr. José Manuel Ruiz Morales  
Asesor de Tesis  
Oncología Médica  
Fundación Clínica Médica Sur

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	4
<b>2. MARCO TEÓRICO</b>	4
<b>3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	10
<b>4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b>	10
<b>5. JUSTIFICACIÓN</b>	10
<b>6. OBJETIVO</b>	11
<b>7. HIPÓTESIS</b>	11
<b>8. DISEÑO</b>	11
<b>9. MATERIALES Y MÉTODOS</b>	12
<b>10. VALIDACIÓN DE DATOS</b>	17
<b>11. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y PROTECCIÓN DE DATOS</b>	18
<b>12. RESULTADOS</b>	18
<b>13. DISCUSIÓN</b>	28
<b>14. CONCLUSIONES</b>	29
<b>15. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	31

## **1. INTRODUCCIÓN.**

El melanoma es un tumor maligno que se forma a partir de los melanocitos, un tipo de células capaces de producir pigmento. Estas células tienen su origen en la cresta neural y se encuentran distribuidos a lo largo de toda la superficie corporal, cobrando especial relevancia en la piel, el iris y el recto. [1] En su forma cutánea, el melanoma constituye la primera causa de muerte por cáncer de piel a nivel mundial, siendo responsable de más del 80% de defunciones por esta neoplasia, incluso cuando éste solo representa el 1% de todos los tumores de la piel. [2]

La exposición a los rayos solares ultravioleta (UV) es uno de los principales factores de riesgo para la génesis del melanoma cutáneo (MC), a través de la inducción de un daño genético característico en los melanocitos afectados [3] y que se ha convertido objeto de estudio en las últimas décadas y ha llevado a un gran avance en el entendimiento y tratamiento de este tipo de cáncer.

De acuerdo al Global Cancer Observatory (GLOBOCAN), para el año 2020, en México se estimó una prevalencia de 4.68 casos por cada 100 000 habitantes, con la aparición de 2051 nuevos casos de Melanoma cutáneo en dicho año, ocupando el lugar 21 de incidencia y presentando 773 muertes por la misma causa. [4] Las tasas de supervivencia del melanoma maligno han mostrado cambios constantes en los últimos años alrededor del mundo, con diferencias sustantivas incluso en distintas áreas de un mismo continente. Por ejemplo, en Europa del Este se estima una supervivencia global <50% a 5 años del diagnóstico inicial, en contraste con un tasa mayor al 90% para Europa Central. [5]

Hasta el momento, la cirugía es el estándar de oro de tratamiento de las fases tempranas del MC [6], sin embargo, para etapas avanzadas, la elección del tratamiento sistémico resulta un desafío para el clínico, ya que, si bien el advenimiento de la inmunoterapia y la terapia dirigida han mostrado muy buenos resultados para estos pacientes, algunos tratamientos limitan sus bondades a tumores que presenten un perfil molecular específico y/o la administración de estos fármacos se acompañan de efectos adversos que limitan su uso. Las terapias blanco están basadas en la acción del medicamento sobre una alteración genética particular, que bloquea vías de señalización específicas dentro del la oncogénesis del melanoma. [7] Por su parte, la inmunoterapia, estimula la respuesta de las células T y ataca de manera indirecta al cáncer haciendo que el sistema inmunológico propio del paciente luche contra la enfermedad.

Incluso en nuestros tiempos, donde existen guías internacionales que dictan las estrategias de tratamiento para el MC, el abordaje de cada médico en torno al perfil de su paciente y la respuesta de éste a los medicamentos, en la práctica clínica real y no controlada, conforman un campo de investigación que resulta de interés para mejorar y ampliar nuestro conocimiento sobre el tratamiento y pronóstico de esta enfermedad.

## **2. MARCO TEÓRICO**

El melanoma cutáneo (MC) representa aproximadamente el 1.7% de todos los cánceres primarios diagnosticados a nivel mundial, siendo responsable por alrededor de 55, 500 muertes por año. Existen múltiples factores de riesgo para el desarrollo de melanoma cutáneo, siendo el más relevante la exposición continua a la luz solar ultravioleta y las consecuentes quemaduras solares. Otros incluyen: bronceado en interiores, nevus

displásicos, antecedentes personales o familiares de MC y características fenotípicas caucásicas [8].

Se han descubierto dos vías moleculares básicas, inducidas por la mutación de genes puntuales, asociadas con el desarrollo de MC. La mutación del gen *BRAF* se ha vinculado con el desarrollo de MC a una edad temprana, en ausencia de daño solar crónico y mayor frecuencia de enfermedad localizada en el tronco. Por su parte, la mutación del gen *NRAS*, está relacionada con el daño solar crónico en la piel [9]. Asimismo, independientemente de la vía molecular, muchos genes han sido asociados con la progresión de un nevo displásico a MC, tales como *TERT*, *p53*, *PTEN* y *CDKN2A* [10].

El melanoma cutáneo se diagnostica histopatológicamente, y es gracias a sus características celulares, que se toman importantes decisiones sobre su tratamiento. Entre las características más relevantes, destaca el grosor tumoral, que constituye el factor pronóstico más importante en esta enfermedad. El sistema de estadificación de estas neoplasias considera el grosor del tumor utilizando la escala de Breslow (designado con la letra T), la afectación de los ganglios linfáticos (N) y la presencia o no de metástasis (M) (Tabla 1) (Tabla 2) [11]. Clínicamente, el MC se puede clasificar según el patrón de crecimiento que presenta en extensión superficial, nodular, lentiginosa acral y lentigo-maligna; sin embargo, esta clasificación es menos relevante para establecer el pronóstico y el tratamiento posterior [12].

**Tabla 1. TNM del AJCC para el melanoma (8va ed)**

Tabla 1. TNM del AJCC para el melanoma (8va ed)				
<b>T</b>	<b>TX</b>	Tumor primario no puede ser determinado		
	<b>T0</b>	Sin evidencia de tumor primario		
	<b>Tis</b>	Melanoma in situ		
	<b>T1</b>	≤1mm	<b>A</b> <0,8 sin ulceración	
			<b>B</b> <0,8mm con ulceración o 0,8-1mm con o sin ulceración	
	<b>T2</b>	>1mm-2mm	<b>A</b> Sin ulceración	
			<b>B</b> Con ulceración	
	<b>T3</b>	>2mm-4mm	<b>A</b> Sin ulceración	
<b>B</b> Con ulceración				

	<b>T4</b>	>4mm	<b>A</b> Sin ulceración
			<b>B</b> Con ulceración
<b>N</b>	<b>NX</b>	Afectación ganglionar no puede determinarse (extirpación previa por otro motivo, hábito corporal...)	
	<b>N0</b>	Ausencia de afectación ganglionar clínica/radiológica	
	<b>N1</b>	<b>N1a:</b> micrometástasis en un ganglio linfático (clínicamente oculto)	
		<b>N1b:</b> ganglio linfático clínicamente detectado	
		<b>N1c:</b> metástasis en tránsito, satélites o microsatélites sin afectación ganglionar	
	<b>N2</b>	<b>N2a:</b> micrometástasis en 2 o 3 ganglios (clínicamente ocultos)	
<b>N2b:</b> metástasis en 2 o 3 ganglios linfáticos			
<b>N2c:</b> metástasis en un ganglio (oculta o clínica) y metástasis en tránsito, satélites o microsatélites			
<b>N3</b>	<b>N3a:</b> 4 o más micrometástasis en ganglios linfáticos		
	<b>N3b:</b> 4 o más metástasis en ganglios linfáticos, al menos una de ella clínicamente evidente o presencia de conglomerado de adenopatías		
	<b>N3c:</b> 2 o más micrometástasis o metástasis ganglionares clínicamente detectables o presencia de conglomerado de adenopatías y metástasis en tránsito, satélites o microsatélites		
<b>M</b>	<b>M0</b>	Sin evidencia de metástasis	
	<b>M1</b>	<b>M1a:</b> metástasis a distancia en piel, tejidos blandos (incluyendo músculo) y/o ganglios linfáticos no regionales	

		<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>M1a(0):</b> LDH normal</li> <li>- <b>M1a(1):</b> LDH elevada</li> </ul>
		<p><b>M1b:</b> metástasis pulmonares con/sin M1a</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>M1b(0):</b> LDH normal</li> <li>- <b>M1b(1):</b> LDH elevada</li> </ul>
		<p><b>M1c:</b> metástasis a distancia en órganos distintos del SNC con/sin M1a y M1b</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>M1c(0):</b> LDH normal</li> <li>- <b>M1c(1):</b> LDH elevada</li> </ul>
		<p><b>M1d:</b> metástasis al SNC con/sin M1a, M1b o M1c</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>M1d(0):</b> LDH normal</li> <li>- <b>M1d(1):</b> LDH elevada</li> </ul>

<b>Tabla 2. Estadios Clínicos Melanoma Cutáneo</b>			
<b>Estadio Clínico</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>Estadio 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Estadio IA</b>	T1	N0	M0
	T1b	N0	M0
<b>Estadio IB</b>	T2a	N0	M0
<b>Estadio IIA</b>	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
<b>Estadio IIB</b>	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
<b>Estadio IIC</b>	T4b	N0	M0
<b>Estadio IIIA</b>	T1a/b-T2a	N1a, N2a	M0
<b>Estadio IIIB</b>	T0	N1b, N1c	M0
	T1a/b, T2a	N1b/c, N2b	M0
	T2b, T3a	N1a/b/c, N2a/b	M0
<b>Estadio IIIC</b>	T0	N2b/c, N3b/c	M0
	T1a/b, T2a/b, T3a	N2c, N3a/b/c	M0
	T3b, T4a	Cualquier N $\geq$ N1	M0
	T4b	N1a/b/c, N2a/b/c	M0
<b>Estadio IIID</b>	T4b	N3a/b/c	M0
<b>Estadio IV</b>	Cualquier T, Tis	Cualquier N	M1

El diagnóstico se sospecha clínicamente durante el examen por un médico capacitado, siendo la dermatoscopia una herramienta que aumenta la sensibilidad, logrando una proporción de detección del 90% de estos tumores [13]. La integración definitiva del diagnóstico requiere biopsia y estudio histopatológico, como se ha comentado previamente. Los estudios de imagen como la tomografía computada y la resonancia magnética están justificados para la evaluación ganglios linfáticos y detección de metástasis a distan. [6]

El pilar del tratamiento es la resección quirúrgica con márgenes negativos. La longitud de dichos márgenes será determinada por la extensión tumoral, siendo tumores de hasta 2 mm aquellos que requieran márgenes de 1 cm y márgenes de 2 cm libres de tumor para tumores que superen los 2 mm [6]. Sin embargo, la reducción de estos márgenes de seguridad, es generalmente aceptable considerando motivos funcionales o estéticos [14].

Los pacientes que presentan enfermedad avanzada o recaída con enfermedad diseminada e irreseccable (estadios III, IV) o con presencia de metástasis a distancia, son candidatos para tratamiento sistémico [6]. Las opciones de tratamiento inicial son la inmunoterapia o la terapia blanco, desde su aprobación en 2011, que han demostrado mejorar la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG), en comparación con la quimioterapia citotóxica utilizada en el pasado [15]. En este escenario, la elección de una de las terapias blanco más utilizadas, se basa principalmente en la presencia de la mutación *BRAF V600E* como predictor de respuesta [15]. En medida de lo posible, se deben analizar mutaciones alternativas, especialmente *NRAS*, *NF1*, *CKIT*, *CDKN2A* y *PTEN*, que han demostrado utilidad en la predicción de la resistencia a la terapia blanco y quimioterapia [16].

Para aquellos tumores sin mutación *BRAF*, la opción de tratamiento de primera línea es la inmunoterapia, que recibe su nombre por la capacidad que posee de actuar sobre puntos de control inmunitarios y que puede usarse en esquemas combinados o como monoterapia. [Evidencia IA] [16]. La acción sobre puntos de control, se logra principalmente a través de 2 actores centrales: el antígeno 4 asociado al Linfocito T citotóxico (CTLA4, por su acrónimo en inglés) y el ligando 1 de muerte programada (PD-1 por su acrónimo en inglés). Los fármacos que se unen a estas proteínas, han mostrado que mejoran la supervivencia global (SG) respuestas potencialmente más duraderas en comparación con la terapia dirigida o la quimioterapia [15].

En pacientes con enfermedad agresiva, la opción principal es la inmunoterapia combinada con Nivolumab (anti-PD1) e ipilimumab (anti-CTL4) debido a su tasa de respuesta más alta, que ha demostrado mejorar la supervivencia libre de progresión (SLP), intervalo libre de tratamiento, supervivencia global y supervivencia específica al melanoma [6] [16]. Sin embargo, la terapia combinada también aumenta las posibilidades de presentar un efecto adverso  $\geq$  grado 3 que lleve a la suspensión del tratamiento. En el seguimiento extendido del estudio fase III CheckMate 067 Trial, que evaluó el uso concomitante de Nivolumab e ipilimumab, la toxicidad más frecuentemente reportada fue la gastrointestinal, presente en un 15% de los pacientes que recibieron

terapia combinada, con 31% de tasa de descontinuación por efectos adversos. [17]. Para los pacientes sin enfermedad agresiva o con características agresivas, pero en quienes se anticipa que no tolerarán la toxicidad, el régimen preferido es la terapia combinada con Nivolumab y Relatlimab, de acuerdo a los hallazgos del RELATIVITY -047 Trial. Relatlimab pertenece a una familia de medicamentos que actúa en contra del gen 3 de activación de linfocitos (anti LAG-3 por su acrónimo en inglés) que reestablece la función de linfocitos T “exhaustos” y constituye una vía alternativa de acción de la inmunoterapia [18]. En casos de *BRAF* no mutado, sin rasgos agresivos o aquellos que son incapaces de tolerar el régimen combinado, el tratamiento alternativo son los inhibidores de PD-1 como agentes únicos, tales como Pembrolizumab o Nivolumab [19]. La eficacia de la monoterapia con inhibidores de punto de control inmunológicos, se estableció a partir de un estudio Fase III randomizado en el que Pembrolizumab demostró tener mejores resultados en SLP y SG contra Ipilimumab en pacientes vírgenes a tratamiento. Pembrolizumab siendo administrado a dosis de 200mg cada 3 semanas o 400mg cada 6 semanas [19]

En lo que respecta a la terapia diana o blanco, hay que destacar que solo ha demostrado eficacia en pacientes con mutación *BRAF V600*, siendo *BRAF V600E* y *V600K*, las más frecuentes. *BRAF V600E* se presenta en el 80%- 90% de los casos, mientras que *BRAF V600K* solo lo hace en el 15% de estas neoplasias [20]. El tratamiento sistémico para el melanoma metastásico que presenta mutación en *BRAF* comprende una amplia gama de alternativas, sin embargo, la terapia diana más comúnmente utilizada es la combinación de los inhibidores orales altamente selectivos de *BRAF V600E* (inhibidores de *BRAF*) y los inhibidores de la quinasa altamente específica *MEK* (inhibidores de *MEK*). Sin embargo, en pacientes sin tratamiento previo, se prefiere iniciar con la combinación de Nivolumab e Ipilimumab, manteniendo la dupla de inhibidores de *BRAF* y *MEK* como opciones de tratamiento de segunda línea [21]. Lo anterior se sustenta en la información obtenida de un estudio fase III en el que el tratamiento inicial del melanoma metastásico con la combinación de inmunoterapia, logró mejorar la tasa de supervivencia global, en contraste con la terapia blanco. [21] Adicionalmente, esta estrategia se apoya en el hecho de que el tratamiento inicial a base de inmunoterapia ofrece respuesta sostenida y duradera, beneficio en supervivencia global a largo plazo y un mayor lapso de supervivencia libre de tratamiento. Mientras que la terapia blanco, si bien logra una respuesta en menor tiempo, muestra una menor duración de la misma, y la mayoría de los pacientes susceptibles a recibir éste tipo de tratamientos (*BRAF* mutado) finalmente presentan progresión de la enfermedad y requieren líneas subsiguientes de tratamiento.

Para pacientes recién diagnosticados con enfermedad irreseccable y/o metastásica con mutación de *BRAF V600*, que rechazan o no pueden recibir inmunoterapia por cualquier causa, se recomienda la combinación de inhibidores de *BRAF* y *MEK*, en lugar de cualquiera de estos agentes como monoterapia. En este contexto, existen 3 combinaciones de estos inhibidores: Dabrafenib más Trametinib, Encorafenib más Binimetinib y Vemurafenib más Cobimetinib [22] [23]. Ninguna de estas combinaciones se considera superior a otra, aunque cabe destacar que no han sido comparadas directamente y la información que tenemos hasta ahora ha demostrado que poseen similar eficacia en estudios que las evalúan por separado, logrando tasas de respuesta

objetiva de hasta el 70%. La elección de cualquiera de estos regímenes se basa en varios factores. Por ejemplo, la combinación de Dabrafenib más Trametinib se prefiere en pacientes con metástasis en Sistema Nervioso Central, dada su capacidad de atravesar la barrera hemato-encefálica. [6]

Así como el resto de medicamentos, los inhibidores de *BRAF* y *MEK*, poseen un espectro propio de efectos adversos, dentro de los que destaca la toxicidad dermatológica. La aparición de carcinoma de células escamosas, incluyendo queraoacantomas, son los efectos adversos más graves asociados con el uso de la terapia blanco, ocurriendo con una frecuencia que va desde el 19% hasta el 26% de los casos, manifestándose en pocas semanas de iniciado el tratamiento [21] [22]

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

La National Comprehensive Cancer Network y la Sociedad Europea de Oncología Médica, son los organismos encargados de dictar y difundir las estrategias para el abordaje y tratamiento del melanoma cutáneo y otras neoplasias. Obtienen su fundamento en los resultados de estudios clínicos estandarizados que permiten predecir y/o estimar los desenlaces que obtendrán los pacientes, buscando siempre beneficios para la salud de los mismos. Sin embargo, la evidencia de la práctica clínica no asociada a estudios clínicos controlados puede o no, obtener los mismos resultados que reportan las instituciones internacionales.

Buscamos conocer las características de los pacientes y sus tumores, así como la evolución en respuesta al tratamiento y a las maniobras que ofrecen sus médicos en la práctica del mundo real, con el objetivo de saber si la información que poseemos de estudios internacionales, realmente puede extrapolarse a nuestra población.

### **4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

¿La práctica clínica en Médica Sur, un centro hospitalario de tercer nivel de atención en México será similar a lo reportado por organismos internacionales, en lo que respecta tratamiento y desenlaces en pacientes con Melanoma Maligno?

### **5. JUSTIFICACIÓN.**

Conocer y describir las características de los pacientes con Melanoma Maligno y las particularidades de su enfermedad, en la práctica habitual dentro de un centro de tercer nivel de atención médica en México, así como su evolución y desenlaces, nos permitirá entender mejor el comportamiento de esta enfermedad en nuestra población y comprobar si las guías internacionales, a partir de las cuales regimos nuestro actuar médico, realmente poseen información extrapolable a la población que tratamos.

Hasta este momento, no existen reportes suficientes sobre la práctica del mundo real en México, en el contexto del tratamiento de Melanoma Maligno y al tratarse de una enfermedad oncológica con una alta tasa de letalidad en nuestro país y el mundo, resulta relevante caracterizar su comportamiento en nuestra población.

## 6. OBJETIVO.

### Principal:

Realizar una búsqueda retrospectiva para conocer el número de pacientes tratados con Melanoma Maligno en Médica Sur, un centro de tercer nivel de atención hospitalaria en México, caracterizando las cualidades de los pacientes que lo padecen, así como las particularidades de su enfermedad, el tratamiento que han recibido y su evolución a lo largo del tiempo.

### Secundarios:

1. Conocer los estadios clínicos en los que más comúnmente se diagnostican los pacientes con Melanoma Maligno
2. Conocer las líneas de tratamiento más frecuentemente utilizadas y su orden de uso en pacientes con Melanoma Maligno en un centro de tercer nivel de atención hospitalaria.
3. Conocer los patrones de progresión que presentan los pacientes con Melanoma Maligno y evaluar la Supervivencia Libre de Progresión que ofrecen las diferentes líneas de tratamiento.
4. Evaluar la mortalidad estimada que tiene Médica Sur, un centro de tercer nivel de atención hospitalaria, el diagnóstico de Melanoma Maligno.

## 7. HIPÓTESIS.

### Hipótesis de investigación:

Existe compatibilidad entre lo reportado por organismos internacionales [National Comprehensive Cancer Network (NCCN) y la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO)] respecto a estadio clínico al diagnóstico, tipo y orden de uso de líneas de tratamiento, patrones de progresión, supervivencia libre de progresión y mortalidad y lo observado en la práctica de Médica Sur, un centro de tercer nivel de atención médica en México en el abordaje de Melanoma Maligno.

### Hipótesis nula:

Las características clínicas, abordaje de tratamiento, evolución y desenlaces en pacientes con Melanoma Maligno en Médica Sur, no se asemejan a las reportadas por organismos internacionales (NCCN / ESMO).

### Hipótesis alterna:

Las características clínicas, abordaje de tratamiento, evolución y desenlaces en pacientes con Melanoma Maligno en Médica Sur, son similares a las reportadas por organismos internacionales (NCCN / ESMO).

## 8. DISEÑO.

8.1. Manipulación por el investigador: **Observacional**

- 8.2. Grupo de comparación: **Descriptivo**
- 8.3. Seguimiento: **Longitudinal**
- 8.4. Asignación de la maniobra: **No aleatorio**
- 8.5. Evaluación: **Abierto**
- 8.6. Participación del investigador: **Observacional**
- 8.7. Recolección de datos: **Retrolectivo**
- 8.8. Diseño: **Cohorte**

## **9. MATERIALES Y MÉTODOS.**

9.1. Universo de estudio. Población de estudio: Revisión de expedientes de pacientes con diagnóstico de Melanoma Maligno, dentro del Centro Oncológico Integral (COI) "Diana Laura Riojas de Colosio", Hospital Médica Sur

9.2. Tamaño de la muestra. Al ser un estudio retrospectivo y descriptivo se incluyeron pacientes que cuenten con diagnóstico de Melanoma Maligno a partir del 2016, guiados por el deseo de obtener información de la última década, que es el tiempo en el que el abordaje y tratamiento del melanoma ha sufrido más cambios

9.3. Muestreo: No probabilístico, consecutivo.

9.4. Criterios de Selección:

9.4.1. Criterios de Inclusión.

1. Expedientes de pacientes de 18 años o más, con diagnóstico anatomopatológico de Melanoma Maligno
2. Expedientes de pacientes que, tras el diagnóstico de Melanoma Maligno, hayan recibido tratamiento y/o seguimiento dentro del Centro Oncológico Integral (COI) "Diana Laura Riojas de Colosio", Hospital Médica Sur y cuya información se mantenga integrada en el expediente de dicha Unidad.

9.4.2. Criterios de exclusión:

1. Expedientes sin diagnóstico anatomopatológico de Melanoma Maligno.
2. Expedientes sin seguimiento interno.

9.4.3 Criterios de eliminación:

Ninguno agregado a los criterios de exclusión

#### 9.5. Definición de variables

<b>Variables Independientes</b>		
<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Escala de Medición</b>
Sexo	Conjunto de características de nacimiento que dividen a los individuos en masculinos y femeninos	Nominal: Hombre, Mujer
Fecha de diagnóstico de Melanoma Maligno	Día en que se integró el diagnóstico histopatológico de Melanoma Maligno	Numérica: mes/día/año
Edad al diagnóstico de Melanoma Maligno	Años de vida cumplidos al diagnóstico de Melanoma Maligno	Intervalo: años
Estado funcional por escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)	Evaluación subjetiva, graduada, de las capacidades físicas de la vida diaria y/o autonomía	Nominal  ECOG 0: El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.  ECOG 1: El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.  ECOG 2: El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.

		<p>ECOG 3: El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria, como por ejemplo el vestirse.</p> <p>ECOG 4: El paciente permanece encamado el 100 % del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación.</p> <p>ECOG 5: Fallecido</p>
Diagnóstico	Especificación celular del diagnóstico de Melanoma maligno	Nominal: Melanoma fusocelular, cutáneo, acral, uveal, nodular, vulvar o no especificado
Localización	Sitio anatómico donde se identificó la lesión primaria	Nominal: Cabeza y cuello, Extremidades superiores, Extremidades inferiores, Tronco, genitales o no identificado
Estadificación Clínica	Clasificación de acuerdo al sistema TNM de AJCC para el melanoma (8va ed)	Numérica: I -IV
Mutación <i>BRAF</i>	Identificación de mutación BRAF	Nominal: Mutado / No mutado
Cirugía	Resección quirúrgica de la lesión tras el diagnóstico inicial	Nominal: Si / No
Radioterapia	Tratamiento con radioterapia tras el diagnóstico inicial	Nominal: Si / No
Terapia sistémica	Tratamiento con terapia sistémica tras el diagnóstico inicial	Nominal: Si / No
Seguimiento médico	Seguimiento médico como abordaje único inicial tras recibir	Nominal: Si / No

	cirugía, radioterapia y/o terapia sistémica	
Esquema de tratamiento	Nombre de los medicamentos utilizados como terapia sistémica	Nominal: Nivolumab, Pembrolizumab, Interferón alfa, Ipilimumab, Dabrafenib, Trametinib
Fecha de inicio de tratamiento	Fecha en la que comienza el tratamiento	Numérica: mes/día/año
Fecha de última aplicación de tratamiento	Fecha en la que finaliza el tratamiento	Numérica: mes/día/año
Estatus tras tratamiento	Situación clínica que llevó al paciente a finalizar el tratamiento	Nominal: Desconocido, Suspendido por Progresión, Suspendido por Toxicidad, Suspendido para vigilancia, Continúa
Fecha de progresión	Fecha en la que se documenta por el clínico, la progresión de la enfermedad	Numérica: mes/día/año
Tiempo hasta progresión	Tiempo transcurrido entre la fecha de inicio de tratamiento y la fecha en la que se documenta la progresión	Numérica: meses
Tratamiento 2	Tratamiento ofrecido tras la primera evidencia de progresión de la enfermedad	Nominal: Cirugía, Radioterapia, Tratamiento Sistémico, Cirugía más Radioterapia, Cirugía más Tratamiento Sistémico, Radioterapia más Tratamiento Sistémico, Cirugía más Radioterapia más Tratamiento Sistémico ó Soporte óptimo/ Paliativo
Sitio de progresión documentada	Localización anatómica del sitio donde se documenta presencia de enfermedad a la progresión	Nominal: Local inicial, Piel, Ganglionar, Pulmonar, SNC, Hepática, Ósea, Suprarrenal, Otro/Desconocido

Fecha de último seguimiento	Fecha documentada en la que se obtuvo información clínica del paciente por última vez	Númérica: mes/día/año
Estatus al último seguimiento	Situación clínica en la que se encontró al paciente en su último seguimiento	Nominal: Desconocido, Continúa Vigilancia, Continua tratamiento, Muerte, Continua Soporte óptimo/Paliativo

### Variable de agrupación

Para la evaluación de los resultados, se estratificó a los pacientes de la siguiente forma:

Variable	Agrupación
Género	Mujer Hombre
Edad	<65 años >65 años
Estado funcional ECOG	≤ 2 ≥ 2
Tratamiento de primera línea	Inmunoterapia Terapia Dirigida Quimioterapia

### 9.6. Descripción de procedimientos.

Se realizó una búsqueda de pacientes con diagnóstico de Melanoma Maligno dentro del archivo clínico del Centro Oncológico "Diana Laura Riojas de Colosio" registrados en el periodo de tiempo que abarca del 2016 hasta el momento. Se realizó una revisión de todos los expedientes, seleccionando aquellos que cumplieren con el diagnóstico mencionado y que cubrieran todos los criterios de inclusión. La búsqueda estuvo a cargo del investigador principal, siendo asesorado por el investigador responsable. Con la información obtenida, se integró una base de datos en el programa Microsoft Excel. En ningún momento se intentó contactar al paciente, puesto que toda la información fue obtenida del expediente previamente realizado. Para fines de la base de datos se identificó cada caso con el número de expediente, el cual tampoco será publicado en el trabajo final.

El análisis estadístico se realizó utilizando SPSS versión 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY.) Dividido en 3 etapas:

I. I.I Descripción de variables: aquellas categóricas expresadas como frecuencias y proporciones, mientras que las variables continuas se describieron como la media con desviación estándar (DE) o la mediana con rango intercuartílico (IQR).

I.II Análisis de variables: se utilizaron las pruebas t de Student y U de Mann-Whitney para identificar diferencias en la edad, ECOG y primera línea de tratamiento entre los sobrevivientes y los fallecidos.

II. Se realizó una estimación de supervivencia por el método de Kaplan-Meier, con la construcción de curvas que ilustran la supervivencia a través del tiempo, dependiendo del tipo de tratamiento de primera línea que haya recibido cada paciente, probando su significancia estadística y diferencia a través de la prueba de Logrank.

III. Se construyeron modelos multivariados a través de análisis de regresión de Cox, controlando variables confusoras, tales como edad, género y estadio clínico al diagnóstico. Los resultados de la regresión se informaron como razones de posibilidades con intervalos de confianza del 95%.

#### 9.10. Recursos.

##### 9.10. 1. Recursos Humanos.

Investigador principal: María Fernanda Martínez Hernández

Actividad: Búsqueda de información, recolección de datos y redacción del protocolo.

Número de horas asignadas por semana: 15 horas

Investigador responsable: Dr. José Manuel Ruiz Morales

Actividad: Supervisión, revisión bibliográfica, diseño de base de datos, revisión y análisis de datos.

Número de horas asignadas por semana: 3

##### 9.10.2. Recursos materiales.

Expediente electrónico y físico

##### 9.10.3. Recursos financieros.

No aplica

## 10. VALIDACIÓN DE DATOS.

Se llevó a cabo el cálculo de promedios, desviaciones estándar y varianzas para las variables cualitativas y cuantitativas como edad, duración de la respuesta, supervivencia global y libre de progresión. La asociación de datos entre las características clínico-patológicas y el estado de mutaciones se analizó mediante la prueba de chi cuadrada, la prueba t de Student y la prueba de Mann-Whitney. La supervivencia libre de enfermedad, progresión y global se evaluó mediante la prueba de Kaplan Meier y log

rank. Se aplicó un estudio multivariado de regresión logística para respuesta y de regresión de Cox para sobrevida con un nivel de significancia  $p = <0.05$

## 11. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y PROTECCIÓN DE DATOS

Todos los procedimientos estuvieron de acuerdo con lo establecido en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Todo individuo que ingresa como paciente a Médica Sur, firma un aviso de privacidad por el cual el paciente autoriza el uso de sus datos personales para investigación, en términos de la propia autorización.

Este proyecto, antes de ser realizado, fue sometido y aprobado por un Comité de Ética en Investigación.

## 12. RESULTADOS

### 12.1 Población General

En el período comprendido desde el 2016 hasta el 2024, se encontraron 46 pacientes con diagnóstico de Melanoma Maligno que fueron abordados y tratados en el Centro Oncológico "Diana Laura Riojas de Colosio". 20 pacientes (43.47%) fueron mujeres y 26 hombres (56.53%). La edad media al diagnóstico fue de 55.3 años, encontrando al paciente más joven con 21 años y al mayor con 83 años de edad. Respecto al estado funcional de los pacientes al momento del diagnóstico o inicio de tratamiento, el 89.1% presentó un ECOG de 0, 6.5% de 1 y solo 4.3% de 2, sin encontrar pacientes con ECOG de 3 o mayor [Tabla 3].

Tabla 3. Características Población General	
Característica	Total n= 46
<b>Sexo n. (%)</b>	
Mujer	20 (43.47%)
Hombre	26 (56.53%)
<b>Edad n. (%)</b>	
Mediana (rango)	53.3 años (21-83 años)
≤ 65 años	12 (26.08%)
> 65 años	24 (73.91%)
<b>ECOG n. (%)</b>	
0	41 (89.1%)
1	3 (6.52%)

2	2 (4.35%)
≥3	0
<b>Diagnóstico Histopatológico n.(%)</b>	
Melanoma nodular	21 (45.65%)
Melanoma maligno no especificado	14 (30.43%)
Melanoma acral lentiginoso	5 (10.87%)
Melanoma vulvar,	2 (4.35%)
Melanoma fusocelular	2 (4.35%)
Melanoma subungueal invasor	1 (2.17%)
Melanoma epitelioides	1 (2.17%)
Melanoma spitzoides	1 (2.17%)
<b>Localización</b>	
Tronco	17 (36.96%)
Cabeza y cuello	11 (23.91%)
Extremidades inferiores	11 (23.91%)
Extremidades superiores	5 (10.87%)
Región genital	2 (4.35%)
<b>Estadio Clínico al Diagnóstico (AJCC 8va Ed.)</b>	
I	
IA	1 (2.17%)
II	
IIA	9 (19.57%)
IIB	9 (19.57%)
IIC	4 (8.70%)
III	
IIIA	3 (6.52%)
IIIB	4 (8.70%)

IIC	16 (34.78%)
<b>Mutación <i>BRAF</i> n. (%)</b>	32 (69.56%)
<i>Wild type</i>	14 (43.75%)
<i>V600E</i>	17 (53.12%)
<i>V600K</i>	1 (3.12%)
<b>Tratamiento Adyuvante n. (%)</b>	
Inmunoterapia	16 (34.78%)
Terapia Dirigida	3 (6.52%)
Quimioterapia	0
No recibió	27 (58.69%)
<b>Tratamiento 1ª Línea n. (%)</b>	35 (76.08%)
Inmunoterapia	24 (68.57%)
Terapia Dirigida	5 (14.28%)
Quimioterapia	2 (5.71%)
No recibió	4 (11.42%)

Las características histopatológicas de los tumores se describieron como sigue: 21 casos (45.65%) con melanoma nodular, 14 (30.43%) con melanoma maligno no especificado, 5 (10.87%) con melanoma acral lentiginoso, 2 (4.35%) con melanoma vulvar, 2 (4.35%) con melanoma fusocelular, 1 (2.17%) con melanoma subungueal invasor, 1 (2.17%) con melanoma epitelioides y 1 (2.17%) con melanoma spitzoide [Tabla 3]. La localización más frecuente de cada tumor primario fue el tronco en 17 casos (36.96%), seguido por 11 casos (23.91%) ubicados en cabeza y cuello y 11 casos (23.91%) en extremidades inferiores, así como 5 casos (10.87%) en extremidades superiores y únicamente 2 casos (4.35%) localizados en la región genital [Tabla 3]. El estadio clínico (EC) al diagnóstico, de acuerdo a la Octava edición del Cancer Staging Manual, publicada en el 2017 por el American Joint Committee on Cancer (AJCC), fue IIC en 16 casos (34.78%), EC IIA en 9 casos (19.57%), EC IIB en 9 casos (19.57%), EC IIC en 4 casos (8.70%), EC IIIB en 4 casos (8.70%), EC IIIA en 3 casos (6.52%) y EC IA en solo 1 caso (2.17%).

El material de patología correspondiente a 32 tumores fue sometido a secuenciación genética, a fin de identificar mutaciones del gen *BRAF*, identificándose ausencia de la misma en 14 casos (43.75%), mutación *BRAF V600E* en 17 casos (53.12%) y mutación *BRAF V600K* en 1 caso (3.12%) [Figura 2].

### Estadio Clínico al Diagnóstico

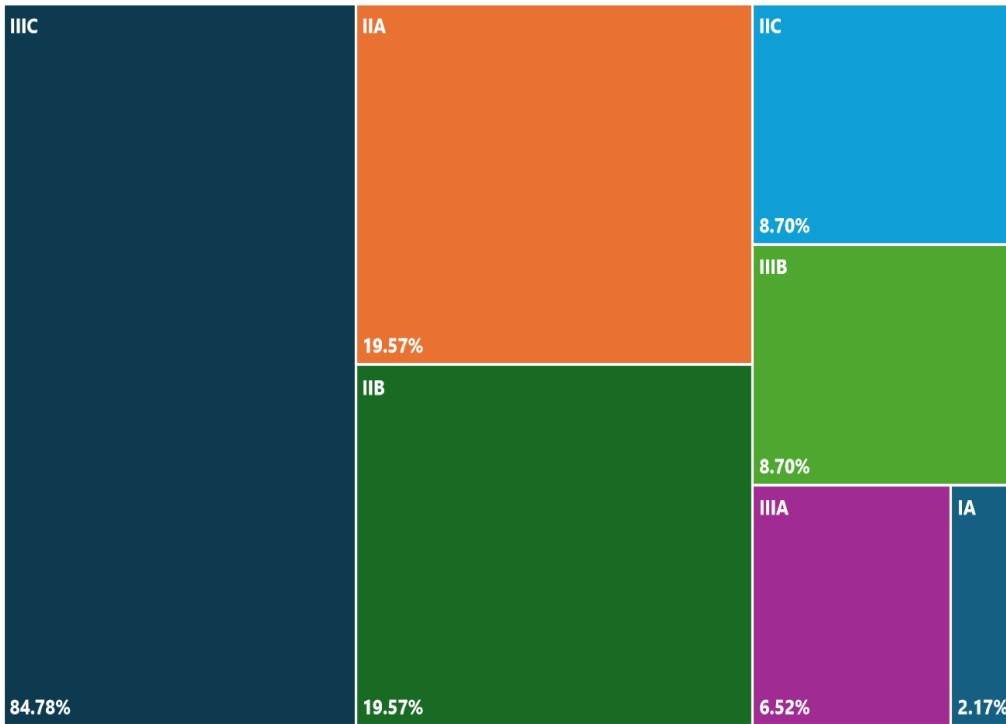


Figura 1. Distribución por Estadio Clínico al Diagnóstico

### Estado de BRAF

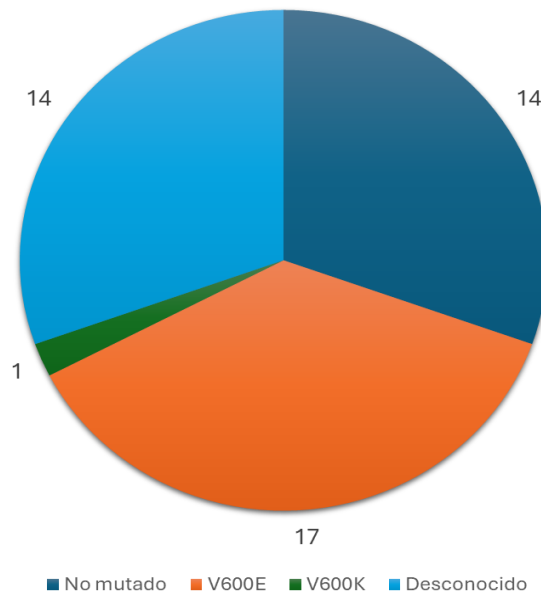


Figura 2. Estado mutacional de BRAF

## 12.2 Tratamiento

Respecto al tratamiento recibido de manera inicial, observamos que el 100% de los pacientes fueron sometidos a abordaje quirúrgico. Posteriormente, 19 pacientes (41.30%) recibieron adyuvancia con terapia sistémica y 1 paciente (2.17%) recibió adicionalmente radioterapia. De aquellos pacientes sometidos a adyuvancia, 9 casos (47.36%) correspondieron a un EC IIIC, 4 casos (21.05%) EC IIIB, 3 casos (15.78%) EC IIIA y 1 caso (5.26%) a estadios clínicos IIA, IIB, y IIC respectivamente [Figura 3].

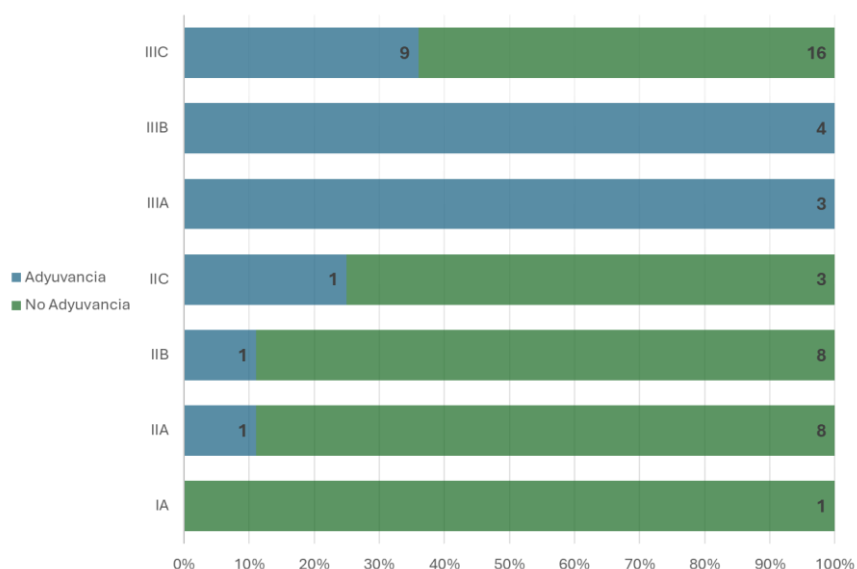


Figura 3. Adyuvancia recibida por Estadio Clínico

Los esquemas de adyuvancia recibidos fueron: Pembrolizumab monodroga en 9 casos (19.57%), Nivolumab monodroga en 4 (8.70%), Dabrafenib en combinación con Trametinib en 3 (6.52%), Interferón Alfa monodroga en 2 (4.35%) e Ipilimumab monodroga en 1 caso (2.17%) [Figura 1].

35 pacientes (76.08%) presentaron progresión de la enfermedad, siendo los sitios más frecuentes de recurrencia inicial ganglios regionales o no regionales en 8 pacientes (22.86%), piel en 4 pacientes (11.43%), sitio de la lesión inicial, pulmón o combinación de ganglios y pulmón en 3 pacientes (8.57%) cada uno; sitio de la lesión inicial en combinación con invasión ganglionar en 2 casos (5.71%) y otros menos frecuentes fueron sistema nervioso central, hígado, hueso, suprarrenal y/o combinaciones de éstos. Tras documentarse una primera progresión, 3 pacientes (8.57%) optaron por no recibir tratamiento adicional y uno de ellos (2.85%) falleció. Los 31 pacientes restantes, recibieron tratamiento sistémico con los siguientes esquemas: Nivolumab en combinación con Ipilimumab en 11 casos (35.48%), Nivolumab monodroga en 6 casos (19.35%), Dabrafenib en combinación con Trametinib en 5 casos (16.12%), Pembrolizumab monodroga en 4 casos (12.90%), Interferón alfa monodroga en 2 casos (6.45%) y Temozolomide monodroga, Ipilimumab monodroga o Dacarbazina monodroga en 1 caso (3.22%) cada uno [Figura 1].

22 pacientes (47.82%) recibieron una segunda línea de tratamiento tras documentarse nueva progresión de la enfermedad, recibiendo los siguientes esquemas de tratamiento:

Dabrafenib en combinación con Trametinib en 5 casos (22.72%), Nivolumab monodroga en 4 casos (18.18%), Nivolumab en combinación con Ipilimumab en 4 casos (18.18%), Pembrolizumab monodroga en 3 casos (13.63%), Dacarbazina monodroga en 2 casos (9.09%), Interferón alfa monodroga, Ipilimumab monodroga, Nivolumab en combinación con Ipilimumab y Pembrolizumab o Pembrolizumab en combinación con Ipilimumab en 1 caso (4.54%) cada uno [Figura 1].

10 pacientes mostraron una nueva progresión de la enfermedad, recibiendo una tercera línea de tratamiento sistémico a base de Nivolumab monodroga en 2 casos (20%), Pembrolizumab monodroga en 1 caso (10%), Dabrafenib en combinación con Trametinib en 4 casos (40%), Pembrolizumab en combinación con Ipilimumab en 1 caso (10%), Carboplatino en combinación con Paclitaxel Pembrolizumab en 1 caso (10%), Carboplatino en combinación con Dacarbazina en 1 caso (10%) [Figura 1].

Finalmente, 3 pacientes mostraron nuevamente progresión de la enfermedad y recibieron una cuarta línea de tratamiento a base de Nivolumab en combinación con Ipilimumab, Pembrolizumab monodroga o Pembrolizumab en combinación con Temozolomide, respectivamente.

### Esquemas de Tratamiento en Adyuvancia y Líneas a la Progresión

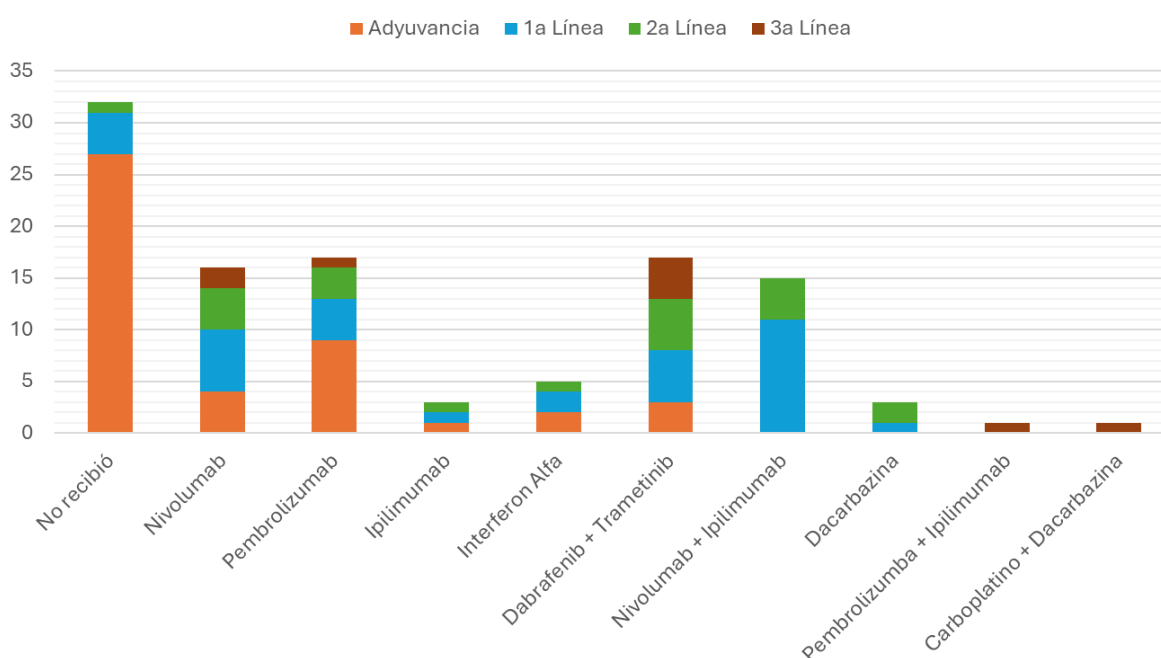


Figura 4 Esquemas de Tratamiento en Adyuvancia y Líneas a la Progresión

#### 12.3 Desenlaces

Tras someterse a un primer tratamiento definitivo, la mediana de supervivencia libre de enfermedad fue de 17 meses (0-141 meses) [Figura 5]. De acuerdo al abordaje elegido

posterior al tratamiento quirúrgico, la mediana de supervivencia libre de enfermedad de los pacientes que no recibieron adyuvancia fue de 20 meses (2 – 1466 meses) De quienes sí la recibieron, de acuerdo al esquema elegido, la supervivencia libre de enfermedad fue: 11 meses (1-48 meses) para Pembrolizumab monodroga, 32 meses (11 – 59 meses) para Nivolumab monodrogra, 58 meses (10- 141 meses) para Dabrafenib en combinación con Trametinib y 20 meses (0-14 meses) para Interferón Alfa monodroga, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa en estos grupos ( $p=0.533$ , IC 95% 0.786 – 1.132) [Figura 6].

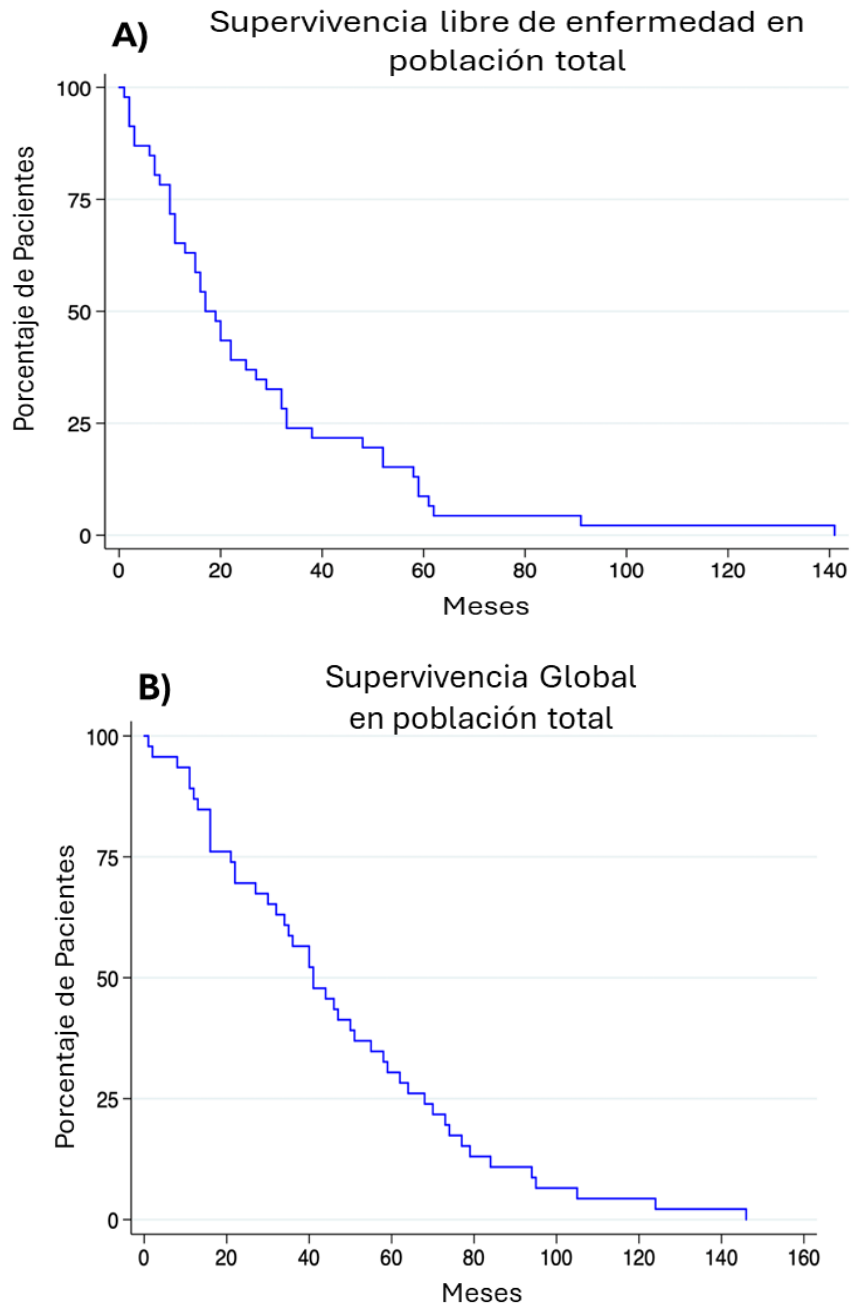


Figura 5. Curvas de Kaplan-Meier A) Supervivencia Libre de Enfermedad posterior a tratamiento definitivo en población total. B) Supervivencia Global en población total

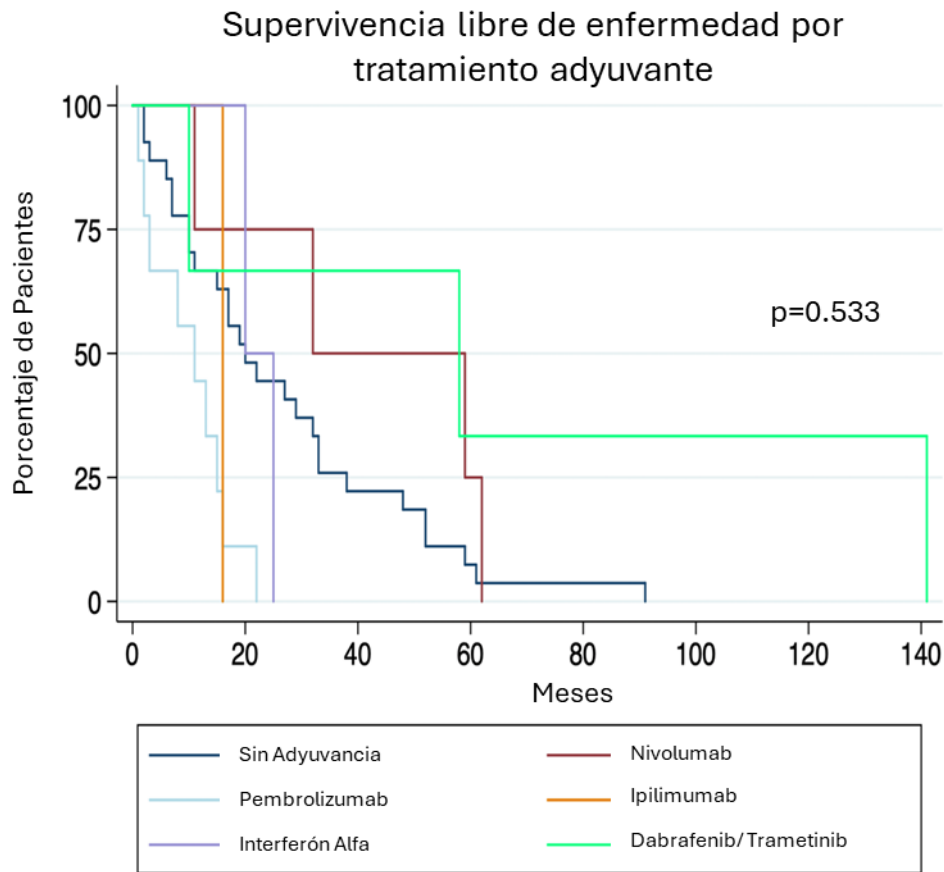


Figura 6. Curvas de Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Enfermedad por adyuvancia recibida

En relación a la presencia de mutación de *BRAF*, aquellos pacientes que presentaron tumores no mutados o *wild type*, mostraron incremento en la supervivencia libre de enfermedad con una mediana de 22 meses vs. 17 meses aquellos con mutación V600E o V600K, sin demostrarse diferencia estadísticamente significativa ( $p= 0.476$ , IC 95% 0.632-2.66) [Figura 7].

Una vez identificado y tratado un primer evento de recurrencia (31 pacientes), la mediana Supervivencia Libre de Progresión fue de 12 meses (1-36 meses). Sin encontrar diferencia estadísticamente significativa en la Supervivencia libre de Progresión en pacientes con *BRAF* wild type vs mutado, 3 meses vs 6 meses, respectivamente ( $p=0.291$ , IC 95% 0.193-1.636).

Respecto a la mediana de Supervivencia Global en la población total fue de 41 meses (1-146 meses) [Figura 5]. De acuerdo con el tratamiento adyuvante recibido, la mediana de Supervivencia Global por esquema fue: 11 meses (1-48 meses) para Pembrolizumab monodroga, 32 meses (11 – 59 meses) para Nivolumab monodroga, 58 meses (10- 141 meses) para Dabrafenib en combinación con Trametinib y 20 meses (0-14 meses) para Interferón Alfa monodroga, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa entre estos grupos ( $p=0.523$ , IC 95% 0.786 – 1.132) [Figura 7]. El estado mutacional de *BRAF* tampoco demostró diferencias estadísticamente significativas en las medianas de

supervivencia global alcanzando 44 meses en BRAF *wild type* y 40 meses en mutación V600E o V600K, ( $p= 0.425$ , IC 95% 0.651-2.72) [Figura 9]

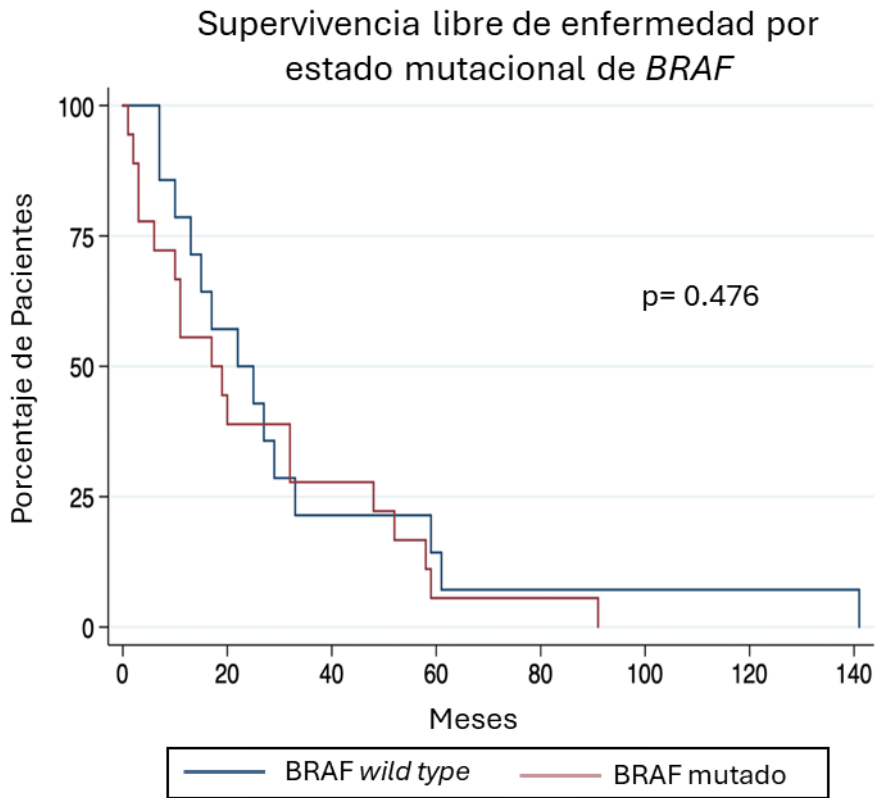


Figura 7. Curvas de Kaplan-Meier para Supervivencia libre de Enfermedad de acuerdo a estado de BRAF

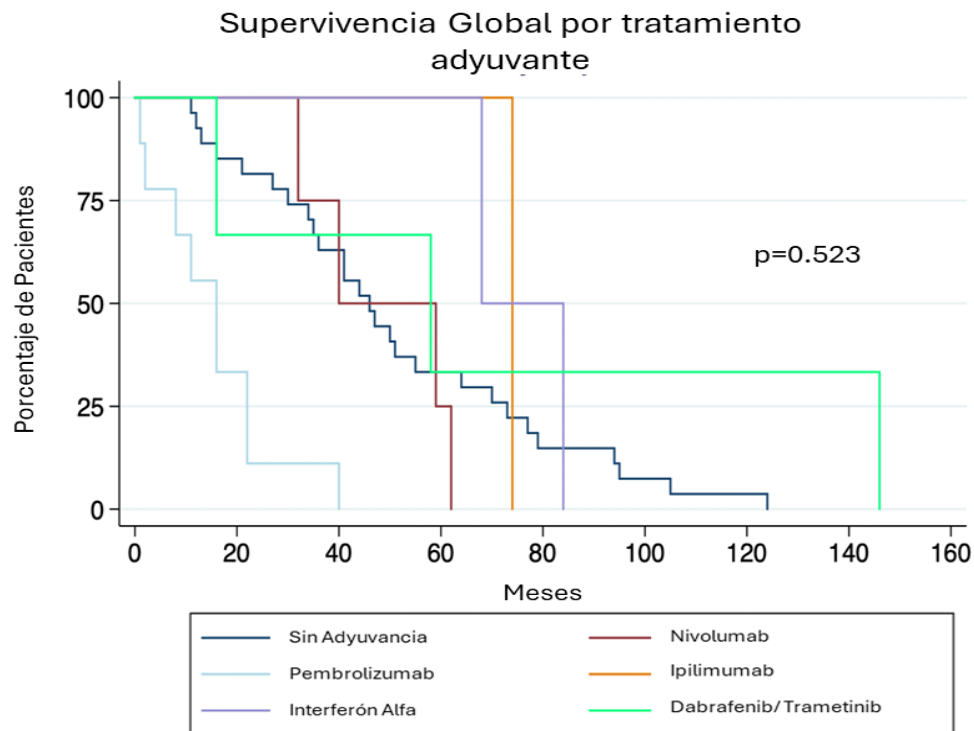


Figura 8. Curvas de Kaplan-Meier para Supervivencia Global por tratamiento adyuvante

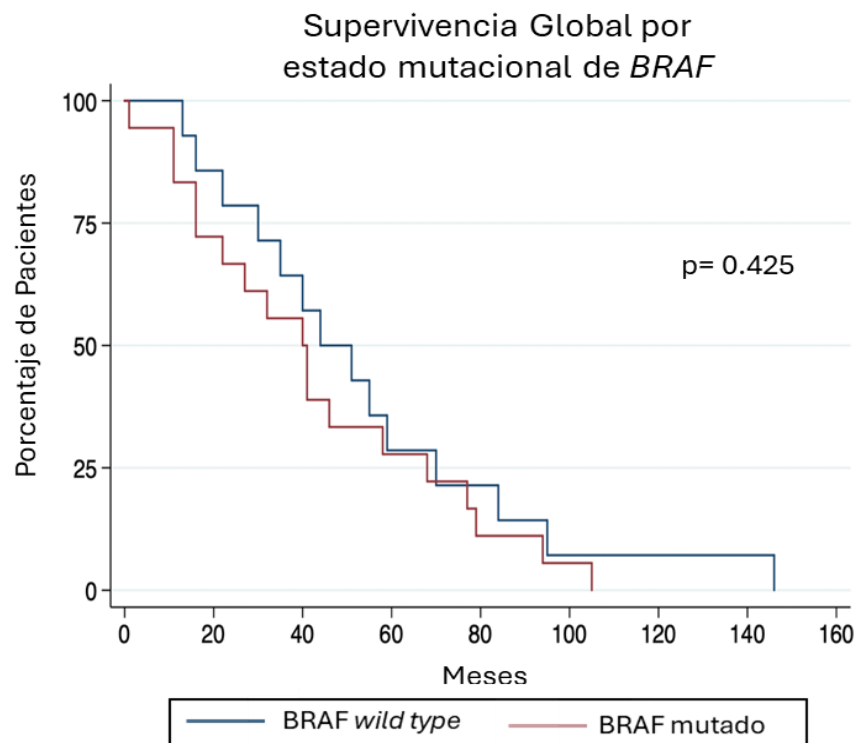


Figura 9. Curvas de Kaplan-Meier para Supervivencia Global por estado mutacional de BRAF

### 13. DISCUSIÓN

El presente estudio observó una mayor prevalencia de melanoma maligno en hombres, con una tendencia al diagnóstico en edades más tempranas (mediana menor a los 55 años de edad), contrastando con lo reportado por Káram- Orantes et, al. [24], quienes ofrecen información sobre melanoma maligno en un centro de tercer nivel, que comparte características incluso geográficas con nuestra sede, reportando un 67.8% de mujeres con melanoma y un promedio de edad al diagnóstico de 59 años. De igual manera, llama la atención la diferencia en diagnóstico histopatológico, en el que nosotros encontramos únicamente un 10% de pacientes con melanoma acral, a diferencia de la serie mencionada anteriormente, en la que se describen más del 40% de diagnósticos con estas características celulares y que tiende a ser la más frecuente en población hispana de acuerdo a la literatura.

Por otro lado, en relación a la mutación *BRAF*, particularmente V600E, encontramos resultados muy similares a lo reportado por Ruiz- García y colaboradores [25], quienes desarrollaron una serie mexicana, multicéntrica, de pacientes con melanoma maligno metastásico o recurrente, encontrando 43 de 127 casos (54.6%) con esta alteración genética. Asimismo, nuestro estudio apoya los hallazgos de Fajardo-Ramírez y colaboradores [26] quienes describieron la prevalencia de mutación *BRAF* en 33 casos de melanoma en un estado del Noreste de México, asociando su mayor presencia a una histología nodular, tal como ocurrió en nuestra serie.

Hablando de las estrategias de tratamiento, observamos conductas apegadas a las guías publicadas por la National Comprehensive Cancer Network [6] y ESMO [16], en las que se sugiere iniciar con un abordaje quirúrgico, seguido por adyuvancia con terapia sistémica o radioterapia, en aquellos casos donde exista un elevado riesgo de recurrencia, otorgado por el involucro ganglionar y la extensión local del tumor primario. Esto explica el tratamiento quirúrgico inicial que se ofreció al 100% de nuestros pacientes, seguido de terapia sistémica adyuvante para 16 de los 23 casos en estadios clínicos III, contra 3 de los 23 pacientes en estadios clínicos más tempranos. Al respecto del esquema de terapia sistémica ofrecido en el escenario de adyuvancia, destaca la tendencia a preferir el uso de drogas anti PD1 / PDL-1 o anti CTLA4, Pembrolizumab, Nivolumab o Ipilimumab usados en el 30.44% de los pacientes, contra el uso de la combinación de inhibidores de *BRAF* y *MEK* en 6.52% o Interferón Alfa en 4.35%, observando la nula utilización de quimioterapia en esta etapa de tratamiento. Lo anterior, consideramos que no solo guarda relación directa con lo estipulado por las guías internacionales, sino que fue regido por la temporalidad del diagnóstico y abordaje iniciales y que marcaría la disponibilidad de cada fármaco; así como del momento en el que se buscó e identificó la mutación de *BRAF*. que podría no haber ocurrido hasta la progresión de la enfermedad, impidiendo el uso de agentes dirigidos antes.

Los pacientes que se mantuvieron en vigilancia tras la resección del tumor primario en esta corte, independientemente del estadio clínico al diagnóstico, mostraron una mediana de supervivencia libre de enfermedad (20 meses) muy similar a la del grupo que recibió placebo en el estudio que exploró el uso adyuvante de Dabrafenib y Trametinib (mediana de 16.6 meses) [27] en pacientes con melanoma en EC III.

Explorando desenlaces de supervivencia libre de enfermedad, observamos diferencias numéricas importantes, respecto de los estudios que llevaron a la aprobación de los distintos esquemas de tratamiento, tal y como lo demuestra la siguiente tabla: [Tabla 4.]

**Tabla 4. Comparación de Supervivencia Libre de Enfermedad y Supervivencia Global por esquema de Adyuvancia utilizado**

	Estudio Guía	Estudio actual
Pembrolizumab [28]	74.5% a 1 año	53% a 1 año
Nivolumab [29] [30]	89% a 1 año (EC IIB/C)	75% a 1 año
	70.5% a 1 año (EC III/IV resecao)	
Dabrafenib / Trametinib [27]	58% a 3 años	63% a 3 años
Ipilimumab [30]	60.8% a 1 año	100% a 1 año

Llama la atención la tendencia a una menor SLE a 1 año con Pembrolizumab en los pacientes de nuestra cohorte, siendo éste el fármaco más utilizado en adyuvancia. Por otro lado, en el resto de los medicamentos, vemos desenlaces similares con ligera propensión a un incremento del porcentaje de pacientes libres de enfermedad a diferentes plazos. Sin embargo, sabemos que no es posible hacer comparaciones directas entre estudios, en atención a las diferencias numéricas, clínicas y poblacionales de cada uno de ellos.

Otro desenlace oncológico notable es la Supervivencia Global en la que el estado mutacional de *BRAF* mostró una diferencia numérica importante en contraste con lo encontrado en otra serie mexicana [25] donde la mediana fue de 6.5 meses para los casos mutados y 13.1 meses para aquellos sin mutación (44 meses y 40 meses, respectivamente, en nuestra serie). Siguiendo la línea de un mejor pronóstico para los casos que no muestran la mutación.

#### 14. CONCLUSIONES

Este estudio realizado en un centro hospitalario de tercer nivel de atención en México mostró diferencias relevantes, en cuanto a las características de la población que es abordada y tratada por Melanoma Maligno, encontrando un mayor porcentaje de hombres con el diagnóstico, una edad media menor a 55 años al momento de iniciar el abordaje, histología predominantemente nodular y hasta un 55% de prevalencia de mutación *BRAF* en los tumores, en contraste con lo reportado previamente en literatura mexicana. Si bien únicamente refleja el punto de vista de un hospital privado, este estudio se desarrolló con un número similar de pacientes a otras series que surgen en sistemas institucionalizados, incluyendo exclusivamente habitantes de nuestro país.

Encontramos que los médicos que tratan pacientes con diagnóstico de Melanoma Maligno en esta sede lo hacen en absoluta sintonía con lo recomendado principalmente

por la National Comprehensive Cancer Network y esto se traduce en buenos resultados para sus pacientes. Llama particularmente la atención la tendencia a peores desenlaces tras el tratamiento adyuvante con Pembrolizumab y que puede constituir una nueva línea de investigación en población mexicana.

Finalmente, este estudio demuestra, que si bien el tratamiento del Melanoma Maligno constituye un reto para el médico, basarse en los lineamientos propuestos por organismos internacionales, permite hacer una buena selección de los pacientes que deben o no recibir adyuvancia de acuerdo a características de riesgo, definir las líneas y secuencias de tratamiento que deben ofrecerse y esto traducirse en desenlaces tan favorables como describimos.

## 15. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- [1] D. Schadendorf, «Melanoma,» *Nature Reviews Disease Primers*, p. 15003, 2015.
- [2] N. C. Institute, «Melanoma of the Skin-Cancer Stat Facts.,» 20 12 2022. [En línea]. Available: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/>.
- [3] J. Read, «Melanoma genetics,» *Journal of Medical Genetics*, vol. 53, nº 1, pp. 1-14, 2015.
- [4] W. H. O. International Agency for the Research on Cancer, «The Global Cancer Observatory,» D 2021. [En línea]. Available: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-fact-sheets.pdf>. [Último acceso: 12 Diciembre 2022].
- [5] K. Saginala, «Epidemiology of Melanoma,» *Medical Sciences*, vol. 9, nº 63, pp. 1-9, 2021.
- [6] N. C. C. Network, «NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology,» 2022. [En línea]. [Último acceso: 13 Nov 2022].
- [7] B. Switzer, «Managing Metastatic Melanoma in 2022: A Clinical Review,» *Journal of Clinical Oncology*, vol. 18, nº 5, pp. 335-352, 2022.
- [8] W. DC, «The growing burden of invasive melanoma: projections of incidence rates and numbers of new cases in six susceptible populations through 2031.,» *J Invest Dermatol*, vol. 136, pp. 1161-71, 2016.
- [9] S. AH, «The genetic evolution of melanoma from precursor lesions,» *New England Journal of Medicine*, vol. 373, pp. 1926-1936, 2015.
- [10] B. BC, «The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia.,» *Annu Rev Pathol*, vol. 9, p. 239–71, 2014.
- [11] M. B. G. F. L. E. S. B. C. C. C. G. J. E. B. R. K. M. L. G. D. M. B. D. R. & W. D. P. Amin, «The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a

bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging.,» *CA: a cancer journal for clinicians*, vol. 67, n° 2, p. 93–99, 2017.

- [12] C. J. C. L. e. a. de Vries E BF, «Malignant melanoma: introduction.,» *Lyon: IARC Press*, pp. 1-7, 2006.
- [13] M. P. H. P. M. S. Vestergaard ME, « Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting.,» *Br J Dermatol* , vol. 159, p. 669–76, 2008.
- [14] v. A. A. R. t. W. e. a. Madu M, « "Surgical excision margins in primary cutaneous melanoma: a meta-analysis and Bayesian probability evaluation",» *Cancer Treatment Reviews*, vol. 16, pp. 76-85, 2016.
- [15] G. C. F. L. S. R. Z. A. S. D. A. M. J. A. C. S. & L. M. Leonardi, «Cutaneous melanoma: From pathogenesis to therapy (Review).,» *International journal of oncology*, vol. 52, n° 4, p. 1071–1080, 2018.
- [16] O. v. A. A. A. P. A. D. R. K. U. & E. G. C. Michielin, «ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up,» *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, vol. 30, n° 12, p. 1884–1901, 2019.
- [17] C.-S. V. G. R. e. a. Larkin J, «Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma,» *N Engl J Med*, vol. 381, n° 15, pp. 1535-1546, 2019.
- [18] S. D. L. E. e. a. Tawbi HA, «Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma.,» *N Engl J Med.*, vol. 386, n° 1, pp. 24-34, 2022.
- [19] H. R. B. J. e. a. Strohbehn GW, «Adoption of Extended-Interval Dosing of Single-Agent Pembrolizumab and Comparative Effectiveness vs Standard Dosing in Time-to-Treatment Discontinuation.,» *JAMA Oncol*, vol. 8, n° 11, 2022.
- [20] S. M. P. A. e. a. Rubinstein JC, « Incidence of the V600K mutation among melanoma patients with BRAF mutations, and potential therapeutic response to the specific BRAF inhibitor PLX4032.,» *J Transl Med.*, vol. 8, 2010.
- [21] L. S. C. B. e. a. Atkins MB, «Combination Dabrafenib and Trametinib Versus Combination Nivolumab and Ipilimumab for Patients With Advanced BRAF-Mutant Melanoma: The DREAMseq Trial-ECOG-ACRIN EA6134,» *J Clin Oncol*, published online, 2022.
- [22] F. K. S. D. e. a. Long G V., «Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study.,» *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Onco*, vol. 28, n° 7, pp. 1631-1639., 2017.

- [23] K. B. S. J. e. a. Robert C, « Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib.,» *N Engl J Med*, vol. 372, nº 1, pp. 30-39, 2015.
- [24] M. T.-C. S. D.-C. J. & V.-M. E. Káram-Orantes, «Características clínicas e histopatológicas del melanoma maligno en el Hospital General "Dr. Manuel Gea González",» *Gaceta medica de Mexico*, vol. 144, nº 3, pp. 219-223, 2008.
- [25] E. M.-S. J. A. G.-O. J. A. A.-A. M. A. A.-P. J. L. F.-F. H. M.-S. Ruiz-Garcia, «Frequency of BRAF V600E Mutation in the Mexican Population of Patients With Metastatic Melanoma,» *Journal of Global Oncology*, vol. 4, pp. 1-5, 2018.
- [26] J. C. S.-A. G.-H. U. M. Á. B. S.-P. S. J. A. H.-H. L. M. V. Óscar R. Fajardo-Ramírez, «BRAF mutations among patients from the Northeast of México with malignant melanoma,» *Revista de Investigación Clínica*, vol. 66, nº 3, pp. 288-290, 2014.
- [27] A. H. M. S. V. A. M. M. V. C. J. L. M. N. C. D. A. H. C. R. L. M. J. S. D. S. T. L. R. P. R. J. P. Z. J. K. G.V. Long, «Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF- Mutated Melanoma,» *The New England Journal of Medicina*, vol. 377, nº 19, pp. 1813- 1823, 2017.
- [28] A. M. B. C. U. M. M. L. G. V. A. V. D. S. .. & R. C. Eggermont, «Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma.,» *New England Journal of Medicine*, vol. 378, nº 19, pp. 1789-1801, 2018.
- [29] J. M. D. V. M. W. J. H. C. G. J. J. M. P. .. & L. G. V. Kirkwood, «Adjuvant nivolumab in resected stage IIB/C melanoma: primary results from the randomized, phase 3 CheckMate 76K trial.,» *Nature Medicine*, vol. 29, nº 11, pp. 2835-2843, 2023.
- [30] J. M. M. D. V. M. G. H. J. A. A. M. C. C. L. .. & A. P. A. Weber, «Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma,» *New England Journal of Medicine*, vol. 377, nº 19, pp. 1824-1835, 2017.
- [31] W. H. O. International Agency for Research on Cancer, «CI5: cancer incidence in five continents. 2014.,» 2014. [En línea]. Available: <http://ci5.iarc.fr> .
- [32] B. C, «Genetic Counseling in melanoma,» *Dermatol Ther*, vol. 25, pp. 397-402, 2012.
- [33] U. P. S. T. Force, «Screening for skin cancer. US Preventive Services Task Force recommendation statement.,» *Ann Intern Med* , vol. 150, p. 188–93, 2009.
- [34] H. R. B. J. e. a. Strohbehn GW, «Adoption of Extended-Interval Dosing of Single-Agent Pembrolizumab and Comparative Effectiveness vs Standard Dosing in Time-to-Treatment Discontinuation.,» *JAMA Oncol*, vol. 8, nº 11, 2022.

