



BUAP

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
Vicerrectoría De Investigación y Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina

Instituto Mexicano del Seguro Social
Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Especialidades Puebla
Centro Médico Nacional, General de División
“Manuel Ávila Camacho”

**“RESPUESTA A TEMOZOLOMIDA EN PACIENTES CON MELANOMA METASTÁSICO
EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL “MANUEL
ÁVILA CAMACHO”**

Tesis para obtener el Grado de
Especialidad en Medicina Interna



Presenta:

Mejía Cabrera Selene Carolina

Directores

Dr. Herrera Bonilla José Juan

Dr. Fernando Silva Bravo

H. Puebla de Z. Noviembre 2021

DICTAMEN DE COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 2101.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL AVILA CAMACHO

Registro COFEPRIS 17 CI 21 114 068
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 21 CEI 001 2018672

FECHA Lunes, 30 de agosto de 2021

M.C. Jose Juan Herrera Bonilla

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de Investigación con título **RESPUESTA A TEMOZOLOMIDA EN PACIENTES CON MELANOMA METASTÁSICO EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL "MANUEL ÁVILA CAMACHO"** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2021-2101-090

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un Informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. JOSE ALVARO PARRA SALAZAR
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2101

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

HOJA DE AUTORIZACIÓN IMPRESIÓN DE TESIS



GOBIERNO DE
MÉXICO

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE
ALTA ESPECIALIDAD



CENTRO MÉDICO NACIONAL
"GRAL. DE DIV. MANUEL ÁVILA CAMACHO"
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

PUEBLA, PUE., A 04 de Febrero 2022

AUTORIZACION DE IMPRESIÓN DE TESIS DE ESPECIALIDAD

LOS ASESORES: Dr. Fernando Silva Bravo, Dr. José Juan Herrera Bonilla.

DE LA TESIS TITULADA:

Respuesta a Temozolomida en Pacientes con Melanoma Metastásico
en el Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional "Manuel
Ávila Camacho"


REALIZADA POR EL MÉDICO RESIDENTE: Selene Carolina Mejía Cabrera.

DE LA ESPECIALIDAD: Medicina Interna.

HACEMOS CONSTAR QUE ESTE TRABAJO CIENTIFICO HA SIDO REVISADO Y AUTORIZADO EN EL SIRELCIS
CON **NÚMERO DE REGISTRO NACIONAL:**

AUTORIZAMOS SU IMPRESIÓN

Dr. Fernando Silva Bravo

 ONCÓLOGO MÉDICO
MAT. 99380963
CED. PROF. 3240453

Dr. Fernando Silva Bravo

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

04-02-22

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

Dr. José Juan Herrera Bonilla
ALERGOLOGO
Ced. Prof. 1469280
Ced. Esp. AECEM-29611
Mat. 10732381

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

08/02/2022.

CARTA COMPROMISO RESIDENTES



GOBIERNO DE
MÉXICO

CARTA COMPROMISO

Puebla, Puebla, a 04 de Febrero de 2022.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
PRESENTE

El (la) suscrito (a) Selene Carolina Mejía Cabrera, en mi calidad de estudiante y habiendo sido beneficiario de la especialización médica/maestría/doctorado en Medicina Interna de fecha 2018-2022 manifiesto bajo protesta de decir verdad que soy autor del trabajo de Tesis titulado Respuesta a Temozolomida en pacientes con Melanoma Metastásico en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "Manuel Ávila Camacho"

el cual ha sido asesorado por el (los) doctor (es) Fernando Silva Bravo y José Juan Herrera Bonilla en las instalaciones del Instituto Mexicano del Seguro Social. Por tanto, para fines de divulgación y publicación sobre la metodología, resultados y/o otra información desarrollada durante el proyecto, reconozco que deberé contar con la autorización escrita de todos los autores.

Asimismo, manifiesto que en caso de que el presente trabajo implique derechos de propiedad industrial e intelectual como resultado de su desarrollo, tomando en consideración que será producto de una investigación practicada en las instalaciones del Instituto y con pacientes, equipos, materiales y diversos instrumentos de su propiedad, se reconoce como legítimo propietario de dicha novedad al Instituto Mexicano del Seguro Social; en donde el suscrito participa en colaboración con mi (los) asesor (es), por lo que mi colaboración y derechos estará sujeta al porcentaje de autoría que corresponda a mi participación en relación con los demás autores en colaboración.

Atentamente

Selene Carolina Mejía Cabrera

Nombre y firma

RESUMEN

Respuesta a temozolomida en pacientes con melanoma metastásico el Centro médico de especialidades “Manuel Ávila Camacho”, del Instituto Mexicano del Seguro Social Puebla.

Mejía Cabrera Selene Carolina¹, Silva Bravo Fernando¹, Herrera Bonilla José Juan¹

¹Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Gral. De Div. Manuel Ávila Camacho, Instituto Mexicano del Seguro Social, Puebla

Introducción: El melanoma continúa siendo un problema de salud pública, ya que representa 4% de todos los tumores malignos de la piel, siendo el responsable de 80% de las muertes por este tipo de neoplasias. En los Estados Unidos, es el quinto cáncer más común entre hombres y mujeres. A nivel mundial, como consecuencia de dicha neoplasia se producen 50 mil fallecimientos al año. Aunque la mayoría de los pacientes sufren enfermedad localizada en el momento del diagnóstico y pueden presentar curación de la enfermedad con la extirpación quirúrgica del tumor primario in situ, en nuestro medio y por las características fenotípicas de la población mexicana, gran parte son diagnosticados cuando presentan metástasis, etapa en la cual el tratamiento se encuentra limitado, y se reporta una mortalidad elevada. En el transcurso de 10 años se han desarrollado múltiples tratamientos para estadios avanzados de esta enfermedad, sin embargo en nuestro medio se continúa utilizando principalmente la quimioterapia citotóxica a base de Dacarbazina y Temozolomida, existiendo pocos estudios enfocados a la respuesta a este tratamiento.

Objetivo: Evaluar la respuesta a Temozolomida en pacientes con melanoma Metastásico, tratados en el Centro médico de especialidades “Manuel Ávila Camacho”, del Instituto Mexicano del Seguro Social Puebla.

Métodos: Estudio descriptivo, transversal. Se analizó la respuesta clínica de pacientes con melanoma metastásico, manejados con Temozolomida 200

mg/m² una vez al día, durante 5 días cada 28 días. Los factores de riesgo analizados fueron relacionados con las características histológicas y topográficas de lesiones primarias y metastásicas, región topográfica así como Breslow.

Resultados: Se recabaron 51 expedientes de pacientes, se incluyeron en el estudio 47, de los cuales 25 fueron hombres y 22 mujeres, la edad media fue de 58.89, mínima de 22 y máxima de 85 años. Se obtuvo una respuesta completa en 3(6.3%), respuesta parcial 7(14.8%), enfermedad estable en 10 (21%) y progresión de la enfermedad en 27 (57.44%) pacientes. La presencia de ulceración se asocia a mayor índice de Breslow, y como resultado, mayor riesgo de progresión de la enfermedad.

Conclusiones: Temozolomida como monoterapia es un tratamiento que presenta bajas tasas de respuesta completa y respuesta parcial, mostrando mejores resultados en pacientes con metastasis ganglionares.

INDICE

HOJA DE AUTORIZACIÓN IMPRESIÓN DE TESIS.....	2
CARTA COMPROMISO RESIDENTES.....	3
RESUMEN.....	4
1. INTRODUCCIÓN.....	7
1.1 ANTECEDENTES GENERALES.....	7
1.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS.....	17
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	27
3. JUSTIFICACIÓN.....	28
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	29
4.1 TIPO DE ESTUDIO.....	29
4.2 PACIENTES.....	29
4.3 INSTRUMENTOS.....	30
4.4 PROCEDIMIENTOS.....	33
4.5 ANÁLISIS DE DATOS.....	34
4.6 ASPECTOS ÉTICOS.....	34
5. RESULTADOS.....	36
6. DISCUSIÓN.....	41
7. CONCLUSIONES.....	44
8. BIBLIOGRAFÍA.....	45
9. ANEXOS.....	49

1. INTRODUCCIÓN

1.1 ANTECEDENTES GENERALES

El melanoma es una neoplasia maligna de melanocitos, células que producen pigmento originadas de la cresta neural y que migran a la piel, las meninges, las membranas mucosas, la zona superior del esófago y los ojos, donde produce una neoformación pigmentada, plana o exofítica que es curable durante la etapa inicial, pero que sin tratamiento adecuado es de rápido avance y establece metástasis linfáticas y hematógenas que suscitan mortalidad alta.¹⁰

El melanoma representa 4% de todos los tumores malignos de la piel, siendo el responsable de 80% de las muertes por este tipo de neoplasias. En los Estados Unidos, es el quinto cáncer más común entre hombres y mujeres. A nivel mundial, como consecuencia de dicha neoplasia se producen 50 mil fallecimientos al año.¹

El melanoma se localiza en la piel en el 95% de los casos, y con menos frecuencia (5%) en mucosas (oral, tubo digestivo, genital), retina o meninges.⁹

Aproximadamente el 3% de pacientes desarrollan enfermedad metastásica de melanoma sin evidencia de tumor primario.¹⁰

Este tipo de neoplasia puede aparecer a cualquier edad, aunque cada vez se diagnostican en gente más joven, el 41% de los melanomas se diagnostican antes de los 55 años, presentándose principalmente en la edad media de la vida. A partir de los 70 años son más comunes las variantes histológicas de tipo nodular y lentiginoso acral (58%), mientras que en jóvenes, predominan los de extensión superficial (74%).¹⁰

La Clínica de Melanoma del Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) reporta que en nuestro país es evidente el aumento de esta neoplasia, con una evolución de casi 500% en los últimos años. Es de esperarse que estas tendencias continúen en aumento, lo que ocasionará que este tipo de cáncer sea cada vez más frecuente.¹⁰

Dado que la tasa de supervivencia de los pacientes con melanoma depende del estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico, el diagnóstico precoz es fundamental para mejorar el pronóstico de los pacientes. A pesar de que las

lesiones por melanoma pueden ser detectadas inicialmente por los pacientes,²
³ la atención médica oportuna se asocia con detección de tumores con menor profundidad de invasión y curables con tratamiento quirúrgico.^{4,7} La mayor parte de los pacientes con melanoma que presentan una profundidad de invasión mínima (grosor de Breslow ≤ 1 mm), pueden presentar una supervivencia prolongada sin recidivas de la enfermedad y una alta probabilidad de curación después del tratamiento.⁸

Gran parte de los casos de melanoma maligno se diagnostican en una etapa temprana cuando se puede curar mediante la resección quirúrgica, sin embargo, en México es muy común que los pacientes con tumores de la piel, especialmente aquéllos que padecen melanoma, busquen atención médica en etapas avanzadas, lo que provoca que en la mayoría de los casos ya no sean candidatos a tratamiento, o presenten enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico y después del tratamiento inicial.¹⁰

Subtipos de melanoma y características asociadas

El melanoma es una entidad oncológica heterogénea y se distingue por cuatro tipos histopatológicos: acral lentiginoso, nodular, extensión superficial y lentigo maligno.

El tipo más frecuente en México es el melanoma acral lentiginoso, su manifestación clínica y su distribución étnica lo diferencian comúnmente del melanoma de extensión superficial, que representa el tipo de melanoma más común en países caucásicos.¹⁰

Melanoma de extensión superficial

Es el subtipo histológico más común a nivel mundial y representa aproximadamente el 70% de todos los melanomas.^{9,11} Más del 60% de los melanomas superficiales se diagnostican como tumores delgados, de menos de 1 mm de espesor, que presenta mayor tasa de curación.¹² Aproximadamente dos tercios de los melanomas son nuevos, sin lunares asociados,¹³ aunque el melanoma superficial es el subtipo más probable de estar relacionado con

lunares anteriores. El melanoma superficial puede ocurrir en cualquier ubicación anatómica, pero es más común en la espalda en hombres y en las extremidades inferiores en caso de las mujeres.

El melanoma superficial suele presentarse como una mácula pigmentada o una placa delgada con bordes irregulares, que varían en diámetro desde unos pocos milímetros hasta unos pocos centímetros. Las lesiones pueden tener varios tonos de rojo, azul, negro, gris y blanco.¹³

Melanoma nodular

Es el segundo tipo más común y representa del 15 al 30% de todos los melanomas.¹¹ Pueden aparecer como pigmentos oscuros, con pedículo o pápulas o nódulos polipoides, pero suelen mostrar un color uniforme o tono esmalte / rosado, bordes simétricos y diámetros relativamente pequeños, lo que dificulta la detección precoz.^{14,17}

Aunque la mayoría de los melanomas superficiales y los melanomas lentigo malignos tienen un grosor diagnóstico de menos de 1 mm, la mayoría de los melanomas nodulares tienen más de 2 mm de grosor en el momento del diagnóstico, reportándose en la literatura que hasta un 50% de los melanomas de más de 2 mm de espesor son subtipos nodulares.¹⁷

Lentigo maligno

Se encuentra con mayor frecuencia en áreas donde la piel de los ancianos ha sufrido daño solar a largo plazo, comenzando como una mácula marrón.¹⁸ A lo largo de los años, las lesiones se han expandido gradualmente y pueden desarrollar lesiones de pigmentación asimétrica más oscura, colores abigarrados y áreas elevadas, lo que indica que el melanoma precursor crece verticalmente in situ. Aunque su incidencia en los Estados Unidos está aumentando especialmente entre los ancianos, corresponde del 10 al 15% de todos los melanomas.^{11,19}

Acral lentiginoso

Representa menos del 5% de todos los melanomas.¹¹ El melanoma acral lentiginoso es el melanoma que más a menudo afecta a la población de piel oscura, corresponde a los fenotipos de piel III y IV, los cuales son los más

prevalentes en la población mexicana (60-72% entre afroamericanos y 29-46% entre asiáticos). Puede manifestarse en la piel subungueal, plantar y palmar, zonas poco expuestas a la luz solar y que están protegidas de la radiación ultravioleta por una capa gruesa de estrato córneo.¹²

El melanoma acral se manifiesta inicialmente como placas maculares de color marrón oscuro a negro o con pigmentación irregular, con áreas elevadas, úlceras, sangrado y / o diámetros más grandes, lo que generalmente indica una infiltración más profunda de la dermis.

Variantes poco comunes

Melanoma de mucosas

Constituye 3 a 7 % de los melanomas en la mujer y menos de 4 % de todos los melanomas. Predomina en paladar, mucosa gingival y nasal (43 %), así como en vagina y vulva (45 %), en esta región, la localización más frecuente es en labios menores (80 %).¹⁵ Es de comportamiento agresivo, ya que más de 85 % es invasivo al momento del diagnóstico.¹⁶

Melanoma desmoplásico

Es un tumor raro que aparece en mayores de 55 años y que afecta con mayor frecuencia a mujeres. También se pueden encontrar melanomas con neurotropismo sin desmoplasia importante, siendo esta variante poco común. Se presenta como una placa de bordes mal definidos o como un nódulo sin pigmento, principalmente en cabeza y cuello. Característicamente surge en el contexto de un léntigo maligno. Está compuesto por melanocitos malignos fusiformes que semejan fibroblastos asociados con reacción fibrosa. Con frecuencia se observa neurotropismo, infiltrado linfocitario y depósitos de mucina en la dermis.¹⁶

Melanoma amelánico

El diagnóstico es más difícil por la ausencia de pigmento. Ocurre con mayor frecuencia en extremidades. En nuestro medio representa 4 % de los casos. Casi siempre es un tumor de color rosado y de mal pronóstico. En 1 a 15 %, el melanoma primario está oculto y solamente se observan las metástasis.¹⁶

Fisiopatología del melanoma

La transformación maligna de los melanocitos en melanoma metastásico es el resultado de un proceso que requiere una interacción entre factores desencadenantes exógenos y endógenos, así como factores intrínsecos del tumor y relacionados con la inmunidad. A pesar de que los melanocitos rara vez se dividen en un promedio de 2 veces por año, el índice de proliferación aumenta constantemente a medida que evolucionan secuencialmente las neoplasias melanocíticas, un proceso acompañado de un aumento constante de mutaciones puntuales y alteraciones en el número de copias.⁴⁰

Los análisis del paisaje genético de cáncer cruzado revelaron que los melanomas cutáneos tienen una carga mutacional particularmente alta y albergan un alto número de mutaciones de forma ultravioleta.⁴¹

Aunque muchas mutaciones patogénicamente relevantes en el melanoma se originan de un efecto mutagénico directo de los rayos ultravioleta B y ultravioleta A, efectos indirectos como la producción de radicales libres resultante de la interacción bioquímica del ultravioleta A con la melanina también provocan mutaciones y aberraciones genéticas.⁴⁰

De manera similar a otros cánceres, la transformación maligna en melanoma sigue un modelo genético secuencial que da como resultado la activación constitutiva de la transducción de señales oncogénicas. La mutación activante de *BRAF*^{v600} (Val600) que se encuentra con frecuencia ya es una característica típica de la formación de nevus benignos. La progresión adicional a lesiones intermedias y melanomas in situ requiere mutaciones adicionales, por ejemplo, mutaciones en el promotor de la transcriptasa inversa de la telomerasa (TERT). Para ganar potencial invasivo, mutaciones terciarias en genes que controlan el ciclo celular (inhibidor de quinasa dependiente de ciclina 2A [CDKN2A]) o remodelación de cromatina (dominio de interacción rico en AT [ARID] 1A, *ARID1B*, *ARID2*) son requeridos. Finalmente, la progresión del melanoma metastásico se asocia con mutaciones en el homólogo de fosfatasa y tensina (PTEN) o en la proteína tumoral p53 (TP53).^{41, 42}

A nivel de proteínas, estas alteraciones genéticas producen una sobreestimulación recíproca de las vías celulares afectadas, principalmente la

vía proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) y la fosfoinositido-3-quinasa (PI3K), proteína quinasa B (AKT), PTEN y la vía de la diana de rapamicina en mamíferos (mTOR). Las células de melanoma también evaden el sistema inmunológico, por ejemplo, reforzando los puntos de control inmunitarios que evitan fisiológicamente que el organismo aumente las respuestas inmunitarias (por ejemplo, durante infecciones virales).⁴¹ La vía del interferón, la Janus-quinasa (JAK) y el transductor de señal y el activador de la transcripción (STAT) es un regulador importante del punto de control inmune de la proteína 1 de Apoptosis (PD-1). Tras el reconocimiento del antígeno tumoral por las células T, los interferones liberados desencadenan la expresión mediada por JAK-STAT de los ligandos PD-1 PD-L1 y PD-L2 en la superficie de las células de melanoma. La unión de PD-L1 y PD-L2 a PD-1 conduce a la supresión de la actividad efectora de las células T e inhibe la respuesta inmunitaria antitumoral (resistencia inmunitaria adaptativa).^{41,42}

Otros mecanismos inmunosupresores incluyen la regulación a la baja de los antígenos asociados a tumores y el complejo principal de histocompatibilidad de clase 1, y la secreción de factores inhibidores como el factor de crecimiento tumoral β .⁴² En la figura 1 se presenta un modelo celular y molecular de las alteraciones que sufre la célula.

melanoma. Entre ellos, la dermatoscopia es la herramienta diagnóstica más utilizada y estudiada.²¹

Dermatoscopia

Se debe realizar un examen dermatoscópico en todas las lesiones pigmentadas sospechosas como una modalidad de apoyo diagnóstico de primera línea. Esta técnica se usa ampliamente en entornos dermatológicos (pero generalmente no en entornos de atención primaria) para el diagnóstico clínico de lesiones cutáneas pigmentadas y no pigmentadas y requiere entrenamiento para proporcionar una ventaja sobre el examen clínico a simple vista.²²

Los rasgos dermatoscópicos característicos del melanoma, también llamados criterios específicos del melanoma, incluyen una red de pigmentos atípicos; puntos/glóbulos irregulares de color marrón-negro; rayas múltiples colores distribuidos asimétricamente; velo azul blanquecino; y patrón vascular atípico (polimórfico).^{22, 23}

Un metaanálisis de nueve estudios de dermatoscopia en comparación con el examen a simple vista en el diagnóstico de melanoma concluyó que para los médicos con al menos algún entrenamiento en dermatoscopia, la adición de dermatoscopia al examen clínico sin ayuda aumenta la sensibilidad en la detección del melanoma (90% versus 71%) pero tiene una especificidad similar (80 a 90%).²⁷ Se encontraron hallazgos similares en un metaanálisis posterior de 26 estudios. Con una especificidad fija del 80 por ciento, la sensibilidad para la dermatoscopia más inspección visual fue del 92 frente al 76 por ciento para la inspección visual sola.²⁸

Confirmación del diagnóstico

El diagnóstico definitivo de melanoma es histopatológico. Una biopsia de piel es el primer paso para establecer el diagnóstico de melanoma. Las fotografías previas a la biopsia son útiles para la correlación clínico-patológica y para prevenir la cirugía en un lugar incorrecto. Se realizan biopsias para extirpar toda la lesión siempre que sea posible o, en situaciones específicas, parte de la lesión.

²⁹

Biopsia por escisión

Una biopsia por escisión completa de las lesiones sospechosas con un margen de piel normal de 1 a 3 mm y que se extienda hasta una profundidad que abarque la parte más gruesa de la lesión es la técnica preferida y debe realizarse siempre que sea posible. La escisión del margen estrecho permite la evaluación de la lesión completa sin comprometer la cirugía posterior más amplia o la estadificación potencial con la técnica de biopsia del ganglio linfático centinela.²⁹ Las técnicas de biopsia por escisión pueden incluir una escisión de espesor total, elíptica o con sacabocados y una remoción de afeitado profundo, también conocida como biopsia en "primicia". A diferencia del platillo, que se realiza con una cuchilla de biopsia rasurada y se extiende hasta la dermis reticular profunda, una "escisión de disco" es una incisión circular de espesor total realizada con un bisturí y que se extiende verticalmente hacia la grasa subcutánea.³⁰

Biopsia por incisión

La biopsia por incisión parcial puede ser aceptable si la escisión de toda la lesión no es factible. Para lesiones grandes, es posible que se necesiten múltiples biopsias para minimizar los errores de muestreo. No hay pruebas de que las biopsias incisionales parciales afecten negativamente al resultado del paciente.

30

Inmuno histoquímica

Puede ser útil para confirmar el origen melanocítico de lesiones difíciles, como lesiones amelanóticas. Los marcadores más utilizados son S-100, Sox10, MART-1, HMB-45 y tirosinasa.^{29, 30}

Estadificación

Una vez confirmado el diagnóstico de melanoma, es necesaria su estadificación para calcular el pronóstico y facilitar la selección del tratamiento. El estadio clínico del paciente se determina después de la valoración patológica de la lesión melanomatosa de la piel y la valoración clínica/radiológica de enfermedad metastásica.⁴³ En el cuadro 1 se muestran los criterios actuales para la estadificación.

Cuadro 1: Criterios de estadificación del Melanoma.

Estadio de TNM y patológico	Espesor en mm	Úlceras	Número de ganglios linfáticos afectados	Ataque ganglionar
0				
Tis	<i>In situ</i>	No	0	Ninguno
IA				
T1a	<1	No, mitosis <1/mm	0	Ninguno
IB				
T1b	<1	Sí, o mitosis >1 mm	0	Ninguno
T2a	1.01-2	No	0	Ninguno
IIA				
T2b	1.01-2	Sí	0	Ninguno
T3a	2.01-4	No	0	Ninguno
IIB				
T3b	2.01-4	Sí	0	Ninguno
T4a	>4	No	0	Ninguno
IIC				
T4b	>4	Sí	0	Ninguno
IIIA				
N1a	T1-4a	No	1	Microscópico
N2a	T1-4a	No	2 o 3	Microscópico
IIIB				
N1a	Cualquiera	Sí	1	Microscópico
N2a	Cualquiera	Sí	2 o 3	Microscópico
N1b	Cualquiera	Sí o no	1	Microscópico
N2b	Cualquiera	Sí o no	2 o 3	Microscópico
N2c	Cualquiera	Sí o no	Metástasis en tránsito/satélites sin ataque ganglionar	
IIIC				
N1b	Cualquiera	Sí o no	1	Macroscópico
N2b	Cualquiera	Sí o no	2 o 3	Macroscópico
N2c	Cualquiera	Sí o no	Metástasis en tránsito/satélites sin ataque ganglionar	
N3	Cualquiera	Sí o no	4+ ganglios con metástasis; nódulos confluyentes o metástasis en tránsito/satélites con metástasis en ganglios	
IV		Metástasis a distancia		
M1a		Piel, plano subcutáneo		
M1b		Pulmones		
M1c		Otras vísceras		
		Aumento del nivel de lactato deshidrogenasa		

Tomado de Longo D, Fauci A, Kasper, et al. Harrison Principios de Medicina Interna. 19 edición. McGraw Hill, 2019: 496-500.

1.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

Tratamiento del melanoma

Los enfoques que pueden proporcionar beneficios clínicamente importantes para subconjuntos seleccionados de pacientes con melanoma metastásico incluyen la metastasectomía quirúrgica, la inmunoterapia, la inhibición dirigida de la vía de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) y la radioterapia en los sitios sintomáticos de metástasis. Aunque la quimioterapia citotóxica se usaba ampliamente antes del desarrollo de la inmunoterapia de inhibición de puntos de control y las terapias dirigidas, no tiene un papel establecido para los pacientes con melanoma metastásico. ¹⁰

Metastasectomía quirúrgica

En pacientes con una o un número muy limitado de metástasis, la escisión quirúrgica de todas las enfermedades metastásicas ocasionalmente puede producir un beneficio duradero. La resección quirúrgica puede ser particularmente importante para pacientes con metástasis cerebrales, en pacientes seleccionados adecuadamente. ^{34,35}

Se puede ofrecer terapia sistémica adyuvante a pacientes que se hayan sometido a una resección definitiva de toda la enfermedad metastásica. Para los pacientes que han tenido una buena respuesta a la terapia sistémica, la metastasectomía también puede tener un papel importante en la erradicación de la enfermedad residual. ^{34,35}

Radioterapia

La radioterapia puede tener un papel paliativo para las áreas sintomáticas localizadas de la enfermedad. En una población seleccionada de pacientes con afectación limitada del SNC, se ha demostrado que la resección quirúrgica sola o en combinación con radioterapia total del cerebro prolonga la mediana de supervivencia. Cuando la enfermedad se limita a aproximadamente una a tres lesiones, la radiocirugía estereotáxica es la alternativa terapéutica a la neurocirugía. En pacientes con metástasis cerebrales múltiples, la única opción radioterapéutica es la irradiación cerebral total. ³⁶

Quimioterapia citotóxica

La quimioterapia citotóxica ha demostrado que mejora la supervivencia global en pacientes con melanoma avanzado. Las tasas de respuesta suelen ser inferiores al 20% y la duración media de las respuestas es de cuatro a seis meses. En consecuencia, el papel de la quimioterapia (Dacarbazina, temozolomida, carboplatino / paclitaxel , fotemustina) se limita a los pacientes que han progresado después de un tratamiento óptimo con otras opciones de terapia sistémica.³³

Temozolomida

La temozolomida es un agente citostático alquilante oral derivado de la Dacarbazina, que se degrada espontáneamente a pH fisiológico a metil triazemoimidazol carboximida, la activación de estos productos implica un proceso oxidativo con formación de una molécula metildiazonio muy inestable, que rápidamente se divide en nitrógeno molecular y un ión carbónico que actúa como elemento alquilante. Este ión carbónico provoca la metilación de algunas bases del ADN, principalmente la guanina. Además, en el proceso oxidativo que conduce a la activación del fármaco pueden formarse otros radicales libres capaces de provocar degradación del ADN e incluso roturas cromosómicas.³⁵

La vida media en el plasma es aproximadamente de 1,8 horas. La ruta principal de eliminación de este fármaco es vía renal. Tras la administración oral, aproximadamente el 5 % al 10 % de la dosis se recupera sin cambios en la orina durante 24 horas, y el resto se excreta como temozolomida ácida, 5-aminoimidazol-4-carboxamida o metabolitos polares sin identificar.³⁴

La temozolomida tiene las ventajas de ser rápidamente absorbido por vía oral y puede cruzar la barrera hematoencefálica debido a su pequeño tamaño molecular. La concentración de temozolomida medida en el líquido cefalorraquídeo es aproximadamente el 30-40% de lo medido en plasma.³⁶

Este medicamento fue aprobado originalmente por la FDA para el tratamiento del glioblastoma, sin embargo desde hace una década ha sido aprobado para el tratamiento del melanoma metastásico. En melanoma metastásico, la temozolomida se administra diariamente a una dosis de 200 mg/m², durante 5 días, cada 28 días.³⁴

Por su facilidad al atravesar la barrera hematoencefálica de manera más eficiente, se considera una base para la prevención o el tratamiento de metástasis del sistema nervioso central, incluso en pacientes con metástasis cerebrales recurrentes la temozolomida logró el control de la enfermedad.³⁶

Se reporta que los principales sitios de metastasis se encuentran principalmente en cerebro, nodulos linfaticos, piel y pulmones.³⁶ En pacientes con melanoma avanzado, es necesaria una alta penetración en el sistema nervioso central, ya que la mayoría de los casos de metástasis cerebrales conducen a una alta mortalidad. Estudios clínicos han demostrado que la incidencia de metástasis cerebrales en pacientes con melanoma oscila entre el 10 y el 40%, y los estudios de autopsia identifican la afectación del sistema nervioso central en aproximadamente dos tercios de los pacientes con melanoma.^{33,34}

En una revisión retrospectiva de 702 pacientes con melanoma con metástasis cerebrales informó una mediana de tiempo de supervivencia global de 3,8 meses. Debido a que rara vez se han logrado respuestas en los tumores cerebrales con otros agentes de quimioterapia, los resultados de la temozolomida ofrecen posibilidades prometedoras para los pacientes con melanoma.³³

En múltiples estudios, se comparó la temozolomida con Dacarbazina en melanoma en estadio IV, se mostró que la temozolomida mejoró calidad de vida relacionada con la salud, tuvo una mayor exposición tanto al fármaco original como al metabolito activo, y se asoció con una supervivencia libre de progresión más prolongada.³⁷

Se han realizado múltiples ensayos clínicos en los que se evalúa la eficacia de Temozolomida como agente único, en donde las tasas de respuesta observadas variaron de 1% a 29%, con respuestas completas observadas en 1%-17% de los pacientes. La mediana del tiempo de supervivencia general varió de 3.2 a 13.1 meses.³⁹

También se han valorado terapias combinadas con temozolomida, sin embargo a pesar de documentarse una mejoría discreta en la respuesta a tratamiento, se ha asociado a mayor toxicidad; en la siguiente tabla se resumen las

combinaciones farmacológicas, dosis y resultados reportados en diversos estudios.³⁹

Tabla 1: Temozolamida en el melanoma metastasico: resultados de ensayos aleatorizados con terapia combinada.

ESTUDIO	N PACIENTES INCLUIDOS	TERAPIA COMBINADA Y DOSIS	RESPUESTA PARCIAL	RESPUESTA COMPLETA	MEDIANA DE SUPERVIVENCIA GENERAL
Dereurere et al. (2004)	31	Temozolomida 150-200 mg/m ² por día durante 5 días cada 28 días+ Interferon peg 0.5-1 mcg/kg	17	7	8.5 y 12 Meses
Okeke et al. (2005)	40	Temozolomida 75 mg/m ² , por día, durante 6 semanas+ Talidomida 200 mg/día por 6 semanas	22	11	4 – 12.3 meses
Bafaloukos et al (2005)	66	Temozolomida 200 mg/m ² por día durante 5 días + Cisplatino 75 mg/m ² un día ambos cada 28 días	26	8	11.5- 12 meses

La resección quirúrgica y la radioterapia aplicada a toda la superficie cerebral, han sido los pilares del tratamiento de las metástasis cerebrales. La media de supervivencia en pacientes con metástasis cerebrales de melanoma, tratadas con radioterapia cerebral, se ha reportado entre 12 y 20 semanas.³⁶

A pesar de que el melanoma generalmente se considera como tumor radio resistente, se ha asociado el uso de Temozolamida a radioterapia como tratamiento concomitante, en donde los resultados demuestran que los pacientes con melanoma que presentaban metástasis cerebrales irresecables, pueden beneficiarse de la temozolomida con radioterapia con una mediana de supervivencia de 8 meses. La combinación de temozolomida a una dosis de 75 mg/m²/día durante 6 semanas mas radioterapia de toda la superficie cerebral a 30 Gy en 10 sesiones, ha presentado una mediana de supervivencia de 7 meses, especialmente asociado a la radiocirugía estereotáctica, en la cual se ha utilizando de 6 a 9 haces estáticos o de 3 a 5 arcos colimados dinámicos, asociado a radiación de 20 Gy, se ha observado un beneficio significativo con una supervivencia media de 9 meses.³⁶

Inhibidores de la transduccion de señales

Inhibidores de BRAF/MEK

Entre 40 y 50% aproximadamente de los melanomas cutáneos presentan activación de mutaciones en BRAF, lo que permite el tratamiento con inhibidores específicos de tirosina cinasa como vemurafenib o dabrafenib, ambos fármacos son superiores a la quimioterapia clásica en tasa de respuestas, tiempo hasta la progresión y supervivencia global, se administran de forma oral todos los días: vemurafenib 960 mg cada 12 horas y dabrafenib 150 mg cada 12 horas. En la mayoría de los pacientes con melanoma positivo para la mutación BRAF V600, la inhibición de BRAF produce una rápida regresión tumoral.³²

Los inhibidores de MEK (como trametinib o cobimetinib) también son útiles para tratar el melanoma BRAF mutado, y su asociacion reduce la resistencia y la toxicidad cutánea observada con la inhibición de BRAF como agente único. En un estudio reciente se ha demostrado que la combinación de un inhibidor de BRAF y uno de MEK es superior a cualquiera de ellos por separado, mejorando la supervivencia, por tal motivo la combinación se ha convertido en el tratamiento habitual del melanoma BRAF mutado.³³

En los estudios hasta la fecha se indica que tanto los inhibidores de BRAF como MEK pueden tener un efecto considerable en la evolución natural del melanoma, aunque no parezcan ser curativos como fármacos únicos. ^{32,33}

Mutaciones de KIT

Aproximadamente el 10% de los melanomas acrales y hasta el 5% de los melanomas de las mucosas albergan mutaciones activadoras en BRAF, y otro 15 por ciento tiene mutaciones somáticas o amplificación de KIT. Solo aproximadamente un tercio de los melanomas con mutaciones KIT responden a la terapia dirigida, y los pacientes con mutaciones activadoras en KIT han tenido respuestas clínicamente significativas en ensayos pequeños con agentes como imatinib. ³³

Inmunoterapia

La inmunoterapia es una modalidad de tratamiento sistémico importante para el melanoma metastásico. Se han descrito diferentes blancos: ¹⁰

- a) Inmunoterapia no personalizada, por ejemplo los anticuerpos monoclonales contra antígenos tumorales (anti-CD19, CD20).
- b) Citoquinas potenciadoras de respuestas antitumorales (IL-2, IFN α).
- c) Anticuerpos bloqueantes de receptores inhibitorios (PD-1, PD-L1, CTLA-4).

Dentro de este grupo destaca la respuesta de ipilimumab, un anticuerpo monoclonal IgG1 que se une al receptor de CTLA-4 expresado en células T activadas, en donde múltiples estudios reportan una respuesta objetiva baja, sin embargo a diferencia de la quimioterapia citotóxica, la regresión del melanoma se observa en semanas o meses después de haber finalizado el tratamiento, con una discreta mejoría en la supervivencia de los pacientes. ⁴⁴

Posteriormente se aprobó el nivolumab, el primer anti PD1, un anticuerpo humano IgG4, el cual bloquea la interacción entre PD-L1 y PD-1 así como la interacción entre PD-1 y CD80 observada en células B y macrófagos, cuya función normal es proporcionar una señal coestimuladora cuando se involucra CD28 en células T activadas. ^{44,10}

Múltiples estudios han realizado una comparación con la dacarbazina, en donde se observó una respuesta objetiva significativamente superior (40% vs 13.9%), así como mejoría en supervivencia a un año y supervivencia libre de progresión, en comparación con quimioterapia citotóxica.⁴⁴

Se ha comprobado que terapia combinada aumentó el grado de respuesta tumoral, posteriormente se realizaron dos estudios aleatorios (Checkmate-069 y Checkmate-067) para comparar la inmunoterapia combinada con nivolumab más ipilimumab versus monoterapia. En la siguiente tabla se resumen los resultados de dichos estudios.^{44,10}

Tabla 2: Respuesta en pacientes con terapia combinada con ipilimumab y nivolumab.

Nivolumab + ipilimumab	1 año de supervivencia global (%)	Supervivencia global a dos años (%)	Mediana de supervivencia libre de progresión (semanas)
Total (n=53)	85	79	27
14	57	50	13
17	94	0	58
16	94	0	34
6	100	0	34

Vigilancia de Melanoma

El riesgo de recurrencia local es del 4% y es más alto dentro de los primeros 2 a 5 años después del diagnóstico. El riesgo de desarrollar un melanoma primario secundario es del 2% al 10%; El 30% de los melanomas primarios secundarios se diagnostican dentro de los primeros 3 meses después del diagnóstico inicial y aproximadamente el 50% dentro del primer año. Es más probable que el segundo melanoma primario ocurra dentro de la misma región del cuerpo que el

primer melanoma primario. Si un paciente tiene 2 melanomas primarios, tiene un riesgo del 16% de desarrollar un tercer melanoma primario al año y del 31% a los 5 años. ⁴⁰

Valoración de respuesta a tratamiento en tumores sólidos

La respuesta se define como un efecto que se pretende conseguir con una acción, dentro del ámbito de la oncología está establecido que se puede medir de manera objetiva la respuesta a tratamiento mediante la valoración funcional reflejada en los cambios metabólicos o bioquímicos que inducen los tratamientos sobre los tumores, así como por métodos de imagen, por medio de tomografía axial computada, resonancia magnética nuclear (el cual puede presentar diversas modalidades mediante la difusión, perfusión o espectroscopia) y tomografía por emisión de positrones. ⁴⁵

La respuesta al tratamiento de los tumores sólidos clásicamente se basa en los cambios de tamaño, elemento base de los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors). ⁴⁵

A finales de la década de los 90, la Organización Mundial de la Salud unificó la evaluación de la respuesta, la recidiva y el intervalo libre de enfermedad. En el 2000 aparecieron los criterios RECIST como modificación de dichos criterios y se actualizaron en el 2009, en donde se incluyó a la resonancia magnética y a la tomografía por emisión de positrones con 18F-FDG como modalidades de imagen aceptadas para evaluar la respuesta. ⁴⁶

Los criterios RECIST se emplean para la evaluación de la respuesta al tratamiento en tumores sólidos. Son criterios internacionalmente aceptados, usados para evaluar la respuesta al tratamiento, para comprobar si una terapia funciona y definir si el paciente con cáncer está respondiendo adecuadamente al tratamiento, especialmente en ensayos clínicos donde los criterios primarios son la respuesta objetiva o el tiempo de progresión. ^{45,46}

Los criterios RECIST son una serie de reglas que nos ayuda a definir la evolución de los pacientes con cáncer, estadificándose de manera objetiva en respuesta completa, respuesta parcial, si se mantienen estables o presentan progresión de la enfermedad durante los tratamientos. ⁴⁶

Para aplicar los criterios RECIST se deben definir en el estudio inicial, las lesiones diana mas representativas y que puedan ser reproducibles durante el seguimiento. La valoración de la respuesta se realizará con la misma técnica empleada en el estudio inicial, constatando la duración de la respuesta. La suma de las lesiones diana del estudio basal se usará para seguir y valorar objetivamente la respuesta.^{45,46}

En el cuadro 2 se mencionan las definiciones para clasificación de respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable y progresión de la enfermedad, mediante criterios de RECIST 1.1.

Cuadro 2: Criterios de respuesta establecidos por RECIST 1.1

Clasificación	Definición
Respuesta completa	Desaparición de todas las lesiones y ganglios patológicos
Respuesta parcial	> 30% de los diámetros máximos
Enfermedad estable	No respuesta parcial ni progresión
Progresión de la enfermedad	>20% incrementode la suma de los diámetros y >5 mm de incremento absoluto en la suma de sus diámetros

Tomado y adaptado de Cervera Deval J. RECIST y el radiólogo. Radiología 2014;59(3):193:205.

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar la respuesta a Temozolomida mediante los criterios de RECIST, en pacientes con Melanoma Metastásico (MM), tratados en el Hospital de Especialidades “Manuel Ávila Camacho” del Instituto Mexicano del Seguro Social, Puebla.

Objetivos específicos

1. Determinar la respuesta completa a Temozolamida mediante los criterios de RECIST en pacientes con MM en estadio III y IV de la neoplasia.
2. Determinar la respuesta parcial a Temozolamida mediante los criterios de RECIST en pacientes con MM en estadios III y IV de la neoplasia.
3. Determinar enfermedad estable a Temozolamida mediante los criterios de RECIST en pacientes con MM en estadios III y IV de la neoplasia.
4. Determinar la progresión de la enfermedad a Temozolamida mediante los criterios de RECIST en pacientes con MM estadios III y IV de la neoplasia.
5. Determinar la relación entre presencia de ulceración e índice de Breslow, en pacientes con diagnóstico de MM estadio III y IV que recibieron tratamiento con Temozolomida.
6. Identificar las principales regiones metastásicas de MM estadio III y IV en pacientes que ingresaron para tratamiento con Temozolomida.
7. Identificar la topografía del melanoma como lesión primaria en pacientes que ingresaron para tratamiento con Temozolomida de MM, estadio III y VI.
8. Identificar el tipo de variedad histológica en pacientes con diagnóstico de MM estadio III y IV y su asociación con respuesta a Temozolomida.
9. Determinar el número de pacientes por edad y sexo que ingresó con diagnóstico de MM estadio III y IV para tratamiento con Temozolomida.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), es una de las instituciones públicas más importantes a nivel nacional, encargado de atender aproximadamente el 60% de la población nacional. Solo en el 2018 se contabilizaron 3,079 casos de melanoma en la población mexicana, constituyendo Constituye 3% de las neoplasias malignas cutáneas y causa 65% de las muertes por cáncer.

El Centro Médico Nacional de especialidades “Manuel Ávila Camacho” del IMSS en Puebla, es un hospital de tercer nivel que funge como centro de referencia para el tratamiento de pacientes con enfermedades neoplásicas de la región suroeste del país.

Actualmente la prevalencia del melanoma ha ido en aumento, sin embargo una gran cantidad de pacientes son diagnosticados cuando presentan lesiones metastásicas.

A pesar de los tratamientos que se han desarrollado para pacientes con melanoma metastásico, por falta de recursos y disponibilidad, en nuestro medio se continúa utilizando principalmente la quimioterapia citotóxica a base de Dacarbazina y Temozolomida, por lo que resulta importante conocer y evaluar en retrospectiva la respuesta terapéutica, debido a la alta mortalidad asociada a esta patología.

Por ello la realización de este estudio de investigación es importante, ya que se enfoca en evaluar la respuesta a tratamiento, para conocer la eficacia del tratamiento a base de temozolomida como monoterapia, así como para proponer el uso en nuestro hospital otro tipo de terapias con la finalidad de ofrecer mejor supervivencia y calidad de vida a los pacientes con esta patología.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la respuesta a Temozolomida en pacientes con Melanoma Metastásico en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “Manuel Ávila Camacho”?

3. JUSTIFICACIÓN

El melanoma maligno es un tumor que tiene un efecto significativo en la sociedad; afecta a personas de todas las edades, observándose un aumento en personas en edad productiva.

Aunque la mayoría de los pacientes sufren enfermedad localizada en el momento del diagnóstico y pueden presentar curación de la enfermedad con la extirpación quirúrgica del tumor primario in situ, en nuestro medio y por las características fenotípicas de la población mexicana, gran parte son diagnosticados cuando presentan metástasis, etapa en la cual el tratamiento se encuentra limitado, y se reporta una mortalidad elevada.

A pesar de que se han hecho estudios enfocados en ver la respuesta al tratamiento con Temozolomida en lesiones neoplásicas, principalmente tumores de sistema nervioso central, existe poca bibliografía que se enfoque en valorar la respuesta a Temozolomida como parte del tratamiento del melanoma en estadio III o IV.

Este trabajo se justifica por la necesidad de valorar la respuesta con el principal tratamiento con quimioterapia citotóxica que se encuentran disponible en nuestro medio.

Este estudio mostrará la respuesta a tratamiento a base de temozolomida, mediante seguimiento radiológico de las lesiones metastásicas, utilizando los criterios de RECIST, que se presenta en la población derechohabiente del Hospital de Especialidades “Manuel Ávila Camacho” del Instituto Mexicano del Seguro Social de la ciudad de Puebla.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio de tipo transversal, descriptivo, homodémico y retrolectivo, para determinar la respuesta a temozolomida en pacientes con melanoma metastásico. Se analizaron expedientes de pacientes con diagnóstico de Melanoma en estadio III o IV, en quienes se haya iniciado tratamiento con Temozolomida, calculado a 200 mg/m² una vez al día, durante 5 días cada 28 días (hasta 12 ciclos en ausencia de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable), atendidos en el servicio de Oncología Médica del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "Manuel Ávila Camacho" IMSS de Puebla, en un periodo de 5 años, a partir del 1° de enero del 2015 al 31 de Diciembre 2020. Se realizó un diseño no probabilístico. El tamaño de la muestra fue por conveniencia, captando la totalidad de expedientes de pacientes con diagnóstico de melanoma estadio III o IV, quienes hayan recibido quimioterapia citotóxica a base de Temozolomida.

4.2 PACIENTES

Se incluyó a pacientes que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión: femeninos y masculinos, mayores de 18 años de edad, diagnóstico histológico de melanoma, melanoma medible irsecable en estadio III o IV, contar con Tomografía Computada o Resonancia Magnética Nuclear contrastados, de cráneo, tórax, abdomen y pelvis, inicial y de control, en donde se identifican lesiones diana, con estadificación acorde a criterios RECIST. Se excluyó a pacientes que contaran con diagnóstico de segundo tumor primario, diagnóstico de Enfermedad autoinmune (inflamación intestinal, incluida la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn), pacientes con artritis reumatoide, esclerosis sistémica, lupus eritematoso sistémico, vasculitis autoinmune o que hayan tenido tratamientos previos con corticosteroides o anticuerpos monoclonales.

Se eliminarán los expedientes de pacientes que no hayan finalizado tratamiento establecido con Temozolomida y expedientes de pacientes que no presenten estudios paraclínicos solicitados de control.

4.3 INSTRUMENTOS

Se utilizó una hoja de recolección de datos clínicos, de acuerdo a la información obtenida de los expedientes clínicos y electrónicos del censo de medicamentos de alto costo (Temozolomida), del servicio de oncología médica del Centro Médico Nacional “Manuel Ávila Camacho” IMSS Puebla. (ver anexos)

VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN

Las variables o características que se investigaron en los pacientes de la población de estudio se presentan en la siguiente tabla:

Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala	Valores
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo, hasta el momento en que se hace el cálculo	Edad reportada en el expediente clínico	Cuantitativa continua	Años	18-85
Sexo	Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres	Sexo reportado en el expediente clínico	Cualitativa nominal		Hombre Mujer
Criterios RECIST	Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos. Es un conjunto de reglas publicadas que definen cuándo los pacientes con cáncer mejoran, permanecen igual o empeoran durante los tratamientos.	Tamaño de lesión diana inicial y al finalizar tratamiento, reportado en el expediente clínico	Cualitativa ordinal		-Respuesta completa -Respuesta parcial -Enfermedad estable -Progresión de la enfermedad
Diagnóstico histopatológico	Reporte final del análisis celular o del tejido biopsiado	Resultado de biopsia reportado en el expediente	Cualitativa ordinal		-Extensión superficial -Acral lentiginoso -Nodular -Lentigo Maligno
Índice de Breslow	Marca la profundidad de invasión del tumor desde el estrato granuloso de la epidermis	Grosor o profundidad de lesión tumoral reportada en el estudio histopatológico	Cuantitativa discreta	mm	<1 mm 1-2 mm 2-4 mm >4 mm
Ulceración	Perdida de las capas superficiales de la piel y o mucosas; de tamaño variable y puede abarcar únicamente el epitelio o bien alcanzar las	Característica macroscópica de lesión primaria, reportada en el expediente clínico.	Cualitativa ordinal		Si No

	estructuras más profundas. En melanoma asociado a peor pronóstico.				
Topografía	Disciplina de la anatomía que divide el cuerpo humano en zonas o regiones anatómicas para facilitar su estudio	Sitio de lesión inicial o de toma de biopsia con resultado de melanoma, reportado en expediente	Cualitativa nominal		-Cara -Tórax -Miembros superiores -Miembros inferiores -Otros
Metástasis	Reproducción o extensión de una enfermedad o de un tumor a otra parte del cuerpo	Lesiones a distancia de primario metastásico reportado en el expediente	Cualitativa nominal		-Pulmones -Hígado -Cerebro -Ganglios -Hueso -Otros

Definición de las variables

Edad: Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo, hasta el momento en que se hace el cálculo.

Sexo: Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres.

Criterios de RECIST: Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos. Es un conjunto de reglas publicadas que definen cuándo los pacientes con cáncer mejoran, permanecen igual o empeoran durante los tratamientos.

Diagnostico histopatológico: Reporte final del análisis celular o del tejido biopsiado.

Índice de Breslow: Marca la profundidad de invasión del tumor desde el estrato granuloso de la epidermis.

Ulceración: Pérdida de las capas superficiales de la piel y o mucosas; de tamaño variable y puede abarcar únicamente el epitelio o bien alcanzar las estructuras más profundas. En melanoma asociado a peor pronóstico.

Topografía: Disciplina de la anatomía que divide el cuerpo humano en zonas o regiones anatómicas para facilitar su estudio.

Metástasis: Reproducción o extensión de una enfermedad o de un tumor a otra parte del cuerpo.

4.4 PROCEDIMIENTOS

La recolección de datos se llevó a cabo en el servicio de Oncología Médica, perteneciente al Hospital de especialidades “Manuel Ávila Camacho” IMSS, Puebla.

Se identificarán los registros de pacientes con diagnóstico de melanoma estadio III o IV que fueron atendidos en la unidad, y se les inicio tratamiento con Temozolomida mediante el registro de medicamentos de alto costo, durante el periodo comprendido del 1° de enero del 2015 al 31 de diciembre 2020.

Posteriormente se acudió al expediente clínico o expediente electrónico, de donde se recabaron los siguientes datos: edad, sexo, diagnostico histológico, topografía de lesión primaria, clasificación de Breslow, presentación de ulceración, sitios de metástasis, reporte de estudio de imagen contrastado, en donde se tomaran mediciones iniciales y a final de tratamiento de lesiones diana.

Se identificarán las lesiones metastásicas diana en el estudio de imagen contrastado, seleccionando aquellas que estén mejor definidos y puedan medirse de forma reproducible, midiendo el diámetro del plano más largo, previo al inicio de Temozolomida, así como al termino del tratamiento. Al contar con estos parámetros, se clasificó como respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable o progresión de la enfermedad.

Con la información obtenida, se realizó una base de datos en el programa de Excel para su posterior procesamiento.

4.5 ANÁLISIS DE DATOS

Se realizó una regresión logística binaria donde la variable dependiente fue el grado de RECIST Progresiva siendo 1 respuesta a tratamiento progresiva y 0 cualquiera de las otras respuestas al tratamiento, las variables independientes se dividieron en tipo de melanoma, región topográfica, metástasis y Breslow (tabla 1B). Las variables que resultaron con $p < 0.05$ se agregaron en una tabla separada (tabla 1A) y se obtuvieron sus Odds Ratio, intervalos de confianza, Beta y χ^2 wald. Posteriormente para cumplir los objetivos planteados se realizó una t de student para medir la relación entre ulceración y la escala de breslow; las distribuciones resultaron ser paramétricas por las pruebas de hipótesis de Levene y Kolmogorov-Smirnov reforzado con Lilliefors, la prueba t student arrojó los siguientes valores: $t = 3.6282$, $p\text{-value} = 0.0009054$. Dicho análisis estadístico se llevó a cabo mediante el paquete estadístico R con su IDE R studio versión 4.2.

4.6 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio se ajusta a las normas éticas institucionales y a la Ley General de Salud en materia de experimentación en seres humanos, así como a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre los “Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos”, con modificación en el congreso de Tokio, Japón en 1983. Se ajusta a las normas e instructivos institucionales en materia de investigación científica, por lo tanto, se realizará hasta que sea aprobado por el Comité local de Investigación del Hospital de Especialidades “Manuel Ávila Camacho” de Puebla IMSS.

También la investigación está de acuerdo con los lineamientos y principios generales que la Ley General de Salud en Materia de Investigación en salud de México, al artículo No. 17 título segundo, capítulo I que la clasifica como investigación sin riesgo (investigación tipo I), ya que se utilizan métodos de investigación documental, no interfiriendo en las constantes vitales de los individuos de estudio por lo que no requiere de consentimiento informado. La información documental es propiedad de la Institución. Además, se encuentra de acuerdo con los principios adoptados por la 18ª Asamblea Médica Mundial de

Helsinki, Finlandia en junio de 1964, y enmendadas por la 29ª Asamblea Médica Mundial en Venecia, Italia, en octubre de 1983, por la 41ª Asamblea Mundial Hong Kong, en septiembre de 1989, en la 48ª Asamblea en Sudáfrica en 1996; y en la última 59ª Asamblea general de la Asociación Médica Mundial en Seúl, en octubre de 2008.

Tanto los expedientes clínicos como los registros de recolección de datos serán tratados con la máxima confidencialidad, de acuerdo con lo establecido por la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de datos de carácter personal. El desarrollo del presente trabajo de investigación atiende a los aspectos éticos que garantizan la privacidad, dignidad y bienestar del sujeto a investigación. Conforme a los lineamientos de las buenas prácticas clínicas todos los datos de las participantes en el estudio serán identificados únicamente mediante iniciales y número en la base de datos. Los expedientes estarán disponibles sólo para los investigadores principales y con las restricciones de ley para el participante.

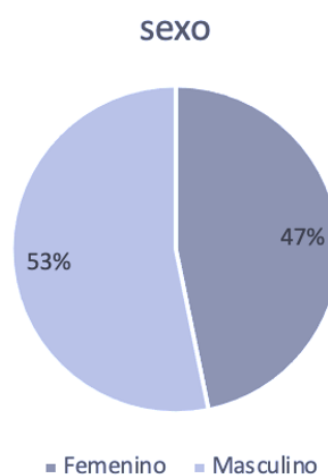
5. RESULTADOS

Se recabaron expedientes de 51 pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico en tratamiento con Temozolomida, en el periodo del 1 de enero de 2016 al 31 de diciembre de 2020. De la población total se excluyó el expediente de un paciente que estaba en tratamiento con anticuerpos monoclonales, se eliminaron 3 expedientes con reporte histopatológico incompleto.

Se incluyeron en el estudio expedientes de 47 pacientes, de los cuales 25 fueron hombres (53.19%) y 22 mujeres (46.8%).

Tabla 1. Sexo de pacientes tratados con Temozolomida		
Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Mujer	22	46.80
Hombre	25	53.19
Total	47	100

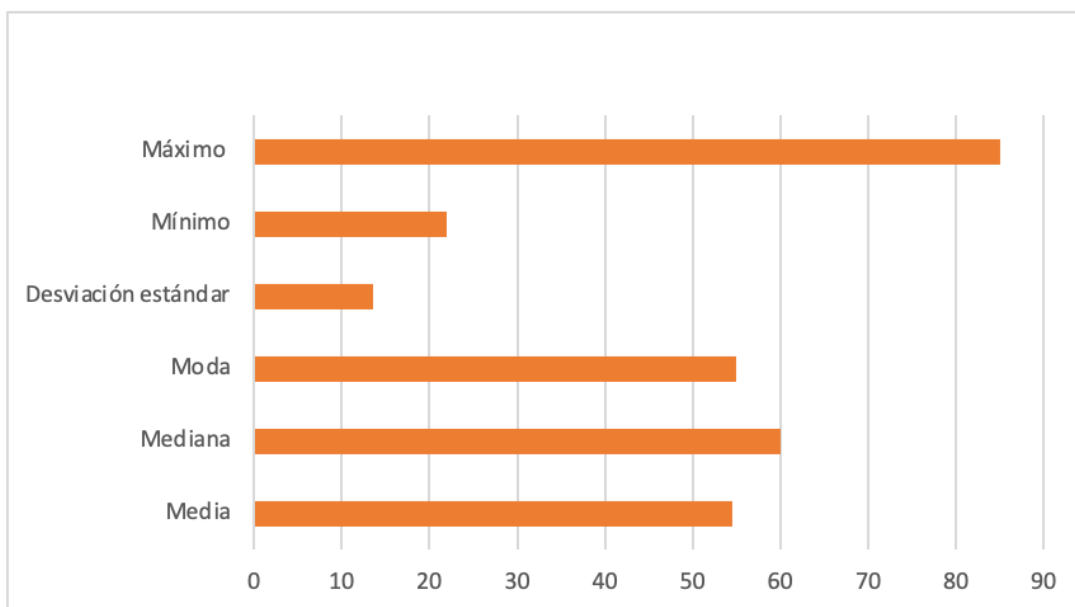
Fuente: hoja de recolección de datos



Gráfica 1. Sexo de pacientes tratados con Temozolomida

El promedio de edad de la población estudiada fue de 54.4 años, con una mínima de 22 y máxima de 85 años. Se obtuvo una mediana de 60, moda de 55 años, con desviación estándar de 13.62.

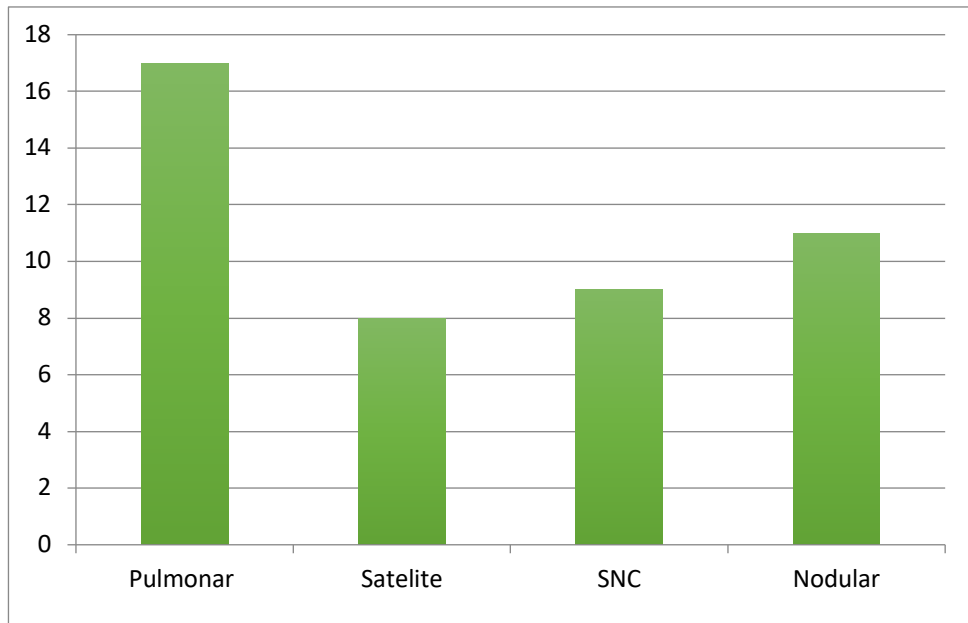
Tabla 2. Edad de pacientes tratados con Temozolomida	
Media	54.45
Mediana	60
Moda	55
Desviación estándar	13.62
Mínimo	22
Máximo	85
Fuente: hoja de recolección de datos	



Gráfica 2. Edad de pacientes tratados con Temozolomida

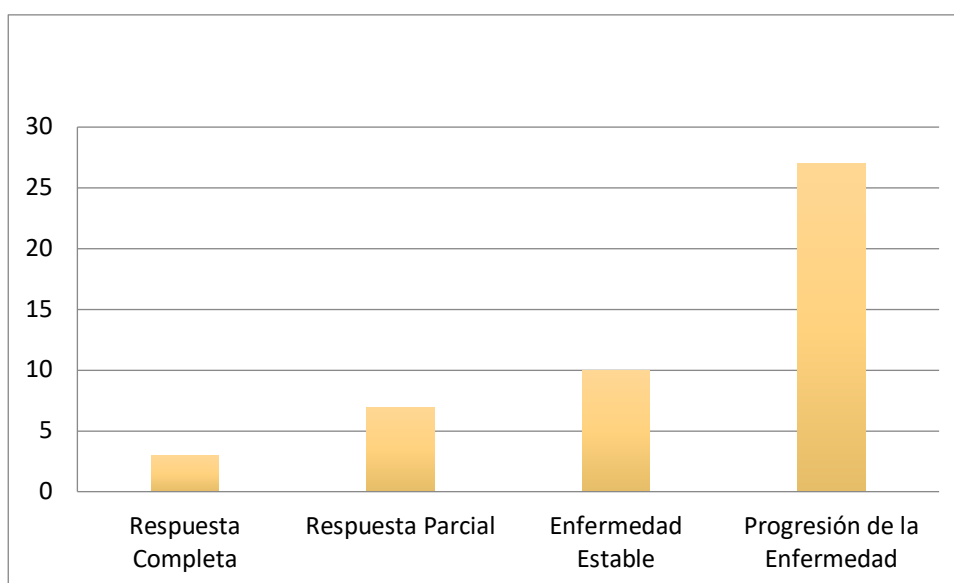
La variedad histológica más frecuente en nuestra población fue en primer lugar el melanoma nodular 11 (23%), seguido del acral lentiginoso 10 (21%) y melanoma epiteloide 10 (21%) respectivamente, encontrando 30 (66%) de las lesiones primarias en miembros pélvicos (Tabla 3).

En cuanto a las lesiones metastásicas se observó que se presentó en mayor frecuencia metástasis pulmonares, en 17 pacientes (36%). (Gráfica 3)



Gráfica 3. Topografía de lesiones metastásicas.

Dentro del objetivo primario, en la tasa de respuesta al tratamiento con Temozolomida, este estudio demostró que de acuerdo con los criterios de RECIST se obtuvo una respuesta completa en 3 pacientes (6.3%), respuesta parcial en 7 (14.8%), enfermedad estable en 10 (21%) y progresión de la enfermedad en 27 pacientes (57.44%). (Gráfica 4)



Gráfica 4. Criterios de RECIST para respuesta a tratamiento con Temozolomida en melanoma metastásico.

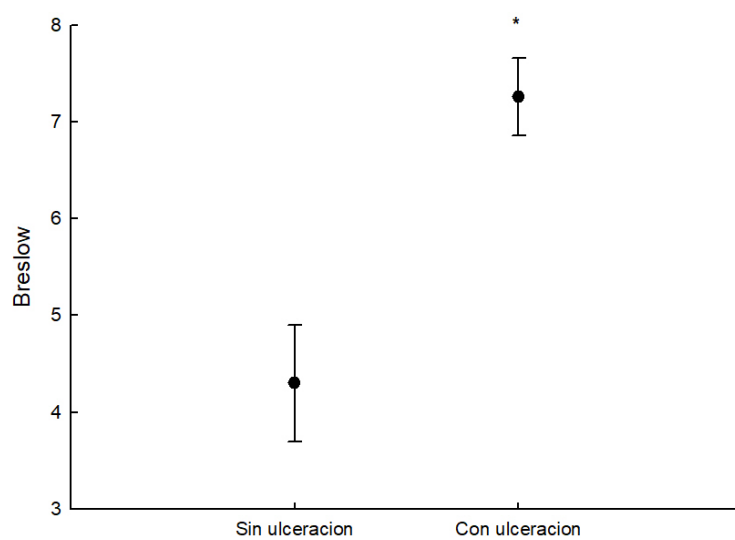
No se observaron diferencias significativas entre la variedad histológica y la región topográfica de la lesión primaria para presentar progresión de la enfermedad, sin embargo, se identificó que el sitio de lesión metastásico y el grosor de Breslow, son un factor significativo para la evolución y la respuesta al tratamiento, encontrando que las metástasis ganglionares son un factor de mejor pronóstico o factor protector (Odds ratio=0.123), y la presencia de Breslow >4 mm se asoció a un factor de riesgo para presentar progresión de la enfermedad.(Odds ratio=0.059). (Tabla 3)

Tabla 3. Relación de Factor de riesgo/protector para RECIST Progresiva, características histológicas y topográficas de lesiones primarias y metástasis.

Factor	Frecuencia	B (χ^2)	p-value	Odds Ratio	IC 95%	
MET Ganglionar	13	-2.09 (4.57)	0.03	0.123	0.018	0.84
Breslow >4 mm	32	-	0.01	0.059	0.01	0.5
Variedad histológica						
Melanoma Epitelioide	10	-	0.10	-	-	-
Melanoma Nodular	11	-	0.06	-	-	-
Léntigo Maligno	8	-	0.27	-	-	-
Acral Lentiginoso	10	-	0.59	-	-	-
Amelánico	2	-	0.83	-	-	-
Fusiforme	3	-	0.74	-	-	-
Desmoplásico	1	-	0.24	-	-	-
Coroideo	1	-	0.38	-	-	-
Extensión Superficial	1	-	0.38	-	-	-
Región topográfica						
Cabeza	10	-	0.59	-	-	-
Tórax	5	-	0.28	-	-	-
Abdomen	2	-	0.83	-	-	-
Miembro Pélvico	30	-	0.89	-	-	-
Metástasis						
Pulmonar	17	-	0.33	-	-	-
Satélite	8	-	0.89	-	-	-
SNC	9	-	0.75	-	-	-
Nodular	11	-	0.90	-	-	-
Úlcera	27	-	0.23	-	-	-

B = Beta, χ^2 = Chi cuadrada, **IC** = Intervalos de Confianza, **MET** = Metástasis.

Por último, se estableció que la presencia de ulceración se asocia a mayor índice de Breslow, y como resultado, mayor riesgo de progresión de la enfermedad ($p=0.00009$). (Gráfica 5)



Gráfica 5: Relación entre índice de Breslow y ulceración.

6. DISCUSIÓN

El melanoma maligno es un tumor que tiene un efecto significativo en la sociedad; afecta a personas de todas las edades, observándose un aumento en personas en edad productiva.

Aunque la mayoría de los pacientes sufren enfermedad localizada en el momento del diagnóstico y pueden presentar curación de la enfermedad con la extirpación quirúrgica del tumor primario in situ, en nuestro medio y por las características fenotípicas de la población mexicana, gran parte son diagnosticados cuando presentan metástasis, etapa en la cual el tratamiento se encuentra limitado, y se reporta una mortalidad elevada.⁴

El Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), es una de las instituciones públicas más importantes a nivel nacional, encargado de atender aproximadamente el 60% de la población nacional. Solo en el 2018 se contabilizaron 3,079 casos de melanoma en la población mexicana, constituyendo 3% de las neoplasias malignas cutáneas y causante del 65% de las muertes por cáncer.^{4,5}

A diferencia de que en el artículo de revisión de la Fuente-García se reporta que la variedad histológica más frecuente en México es el tipo acral lentiginoso (23-31%) , en nuestra población de estudio se encontró con discreta mayoría el melanoma nodular (23 vs 22%), el cual se caracteriza por ser la forma histológica más agresiva, ya que presenta crecimiento vertical desde un inicio.

A pesar de los tratamientos que se han desarrollado en la última década para pacientes con melanoma metastásico, por múltiples limitaciones en nuestro medio se continúa utilizando principalmente la quimioterapia citotóxica a base de Dacarbazina y Temozolomida.

La Temozolomida es un agente citostático alquilante oral derivado de la Dacarbazina, el cual se caracteriza por las ventajas de ser rápidamente absorbido por vía oral, cruzar la barrera hematoencefálica debido a su pequeño tamaño molecular, así como una toxicidad relativamente baja.

En pacientes con melanoma avanzado, es imperativa una alta penetración en el SNC porque la mayoría de los casos de metástasis cerebrales son una causa importante de incapacidad, y en muchos casos conducen directamente a la

muerte. En un estudio clínico realizado por Hoffman et al, han reportado que la incidencia de metástasis cerebrales se encuentra entre el 10-40%, lo cual se puede equiparar en nuestra población, ya que las metástasis en SNC se reportaron en un 19.14%,¹³ sin embargo observamos tendencia a la progresión de la enfermedad en pacientes con este tipo de lesión metastásica.

Se han descrito múltiples ensayos clínicos en los que se evalúa la eficacia de Temozolomida como agente único, en donde destaca el reporte de Quirt et al, en donde realiza la revisión de nueve ensayos de fase I o II, donde las tasas de respuesta observadas variaron de 1% a 29%, con respuestas completas observadas en 1%-17% de los pacientes;³⁹ en este estudio realizado en la población mexicana, demostró que de acuerdo a los criterios de RECIST, se obtuvo una respuesta completa en el 6.3% de los pacientes y respuesta parcial de 14.8%. A pesar de que la variedad histológica y la región topográfica de la lesión primaria no tuvieron relevancia significativa para la respuesta al tratamiento, se observó que las metástasis en región ganglionar, represento la mayor parte de la población que tuvo respuesta completa al tratamiento con Temozolomida, así mismo asociamos la presencia de Breslow >4 mm como principal factor de mal pronóstico para progresión de la enfermedad.

Dentro de las limitaciones de este estudio se encuentra el sesgo de selección y el tamaño de la muestra, así como la limitación en el periodo de estudio para determinar la sobrevida de los pacientes en tratamiento con Temozolomida; a pesar de que se han realizado revisiones sistemáticas de respuesta a tratamiento con Temozolomida como monoterapia, las diferencias en el número de población, las características de la misma, y las dosis establecidas del fármaco, no es completamente equiparable a nuestro estudio.

En México no se han realizado estudios de respuesta a tratamiento a base de este citotóxico, por ello los resultados de este estudio de investigación son relevantes, ya que se enfoca en evaluar la respuesta a tratamiento, para proponer el mejor uso de la Temozolomida en melanoma metastásico, el cual presentó respuesta completa en pacientes con metástasis ganglionares y satelitales, abriendo la discusión al costo/beneficio de terapias como inmunoterapia las cuales han demostrado aumento en vida libre de enfermedad,

principalmente en el sector de salud público, para ofrecer mejor supervivencia y calidad de vida en esta oncopatogenia.

7. CONCLUSIONES

Las opciones de tratamiento para pacientes con melanoma metastásico han tenido un gran avance en la última década, sin embargo, en la institución pública más grande de nuestro país, aún se continúa utilizando tratamiento citotóxico a base de Temozolomida.

Los resultados de este estudio demuestran que Temozolomida como monoterapia es un tratamiento que presenta bajas tasas de respuesta parcial y completa, mostrando mejores resultados en metástasis ganglionares, pudiendo ser una opción razonable si la cirugía no es apropiada, así como comprobar que la presencia de úlcera en la lesión primaria al momento del diagnóstico, representa un factor de riesgo o mal pronóstico para respuesta a tratamiento.

Perspectivas de estudio

Se espera que este estudio contribuya de manera local para desarrollar estrategias para la mejora de los procesos diagnósticos y terapéuticos en pacientes con melanoma, para así evitar progresión de la enfermedad en nuestra unidad médica, y de esta forma mejorar la calidad de atención de la población derechohabiente. Además de dar información epidemiológica de los pacientes que presentan esta patología. En el ámbito nacional, generar un referente para dar información de nuestro país acerca de los casos de melanoma metastásico, debido que actualmente los estudios epidemiológicos y terapéuticos a base de quimioterapia citotóxica del país son escasos. Por último se pretende contribuir a la literatura internacional, para poder homologar y comparar los datos del melanoma metastásico en países latinoamericanos.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Swetter SM, Johnson, Miller DR, et al. Melanoma in middle-aged and elderly men: a multi-institutional survey study of factors related to tumor thickness. *Arch Dermatol* 2009; 145: 397
2. Green AC, Baade P, Coory M, et al. Supervivencia de 20 años basada en la población entre personas diagnosticadas con melanomas delgados en Queensland, Australia. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1462.
3. Anciano DE, Bastian BC, Cree IA, et al. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud de 2018 de melanoma cutáneo, mucoso y uveal: análisis detallado de 9 subtipos distintos definidos por su vía evolutiva. *Arch Pathol Lab Med* 2020; 144: 500.
4. Hassel JC, Enk AH. Melanoma. En: *Dermatología de Fitzpatrick*, 9a edición, Kang S, Amagai M, Bruckner AL, et al (Eds), McGraw-Hill Education, 2019. Vol 1, p.1982.
5. Pampena R, Kyrgidis A, Lallas A, et al. Un metaanálisis del melanoma asociado a nevo: prevalencia e implicaciones prácticas. *J Am Acad Dermatol* 2017; 77: 938.
6. Grupo de trabajo ad hoc de la Academia Estadounidense de Dermatología para los ABCDE del melanoma, Tsao H, Olazagasti JM, et al. Detección precoz del melanoma: revisión de las ABCDEs. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72: 717.
7. Geller AC, Elwood M, Swetter SM y col. Factores relacionados con la presentación de melanoma nodular delgado y grueso de un registro de cáncer de base poblacional en Queensland Australia. *Cancer* 2009; 115: 1318.
8. Warycha MA, Christos PJ, Mazumdar M, et al. Cambios en la presentación de melanomas nodulares y de extensión superficial a lo largo de 35 años. *Cancer* 2008; 113: 3341.
9. Demierre MF, Chung C, Miller DR, Geller AC, et al. Early detection of thick melanomas in the United States: beware of the nodular subtype. *Arch Dermatol* 2005; 141: 745-50.
10. Patricio C, Limas C, Cwilich RG, Del Ángel M, Jurado G, Villalobos Prieto A, et al. Actualidades para el tratamiento del melanoma metastásico, estado del arte. *An Med (Mex)* 2017; 62 (3): 196-207
11. Swetter SM, Boldrick JC, Jung SY, et al. Incidencia creciente de subtipos de melanoma lentigo maligno: norte de California y tendencias nacionales 1990-2000. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 685.
12. Bartlett EK, Karakousis GC. Current staging and prognostic factors in melanoma. *Surg Oncol Clin N Am.* 2015; 24 (2): 215-227
13. Scarfi F, Galeone M, Bassi A, et al. Melanoma que se manifiesta como una lesión verrugosa en el espacio interdigital del dedo. *Int J Dermatol* 2014; 53: 1125.

14. Gencoglan G, Inanir I, Miskioglu M, Temiz P. Melanoma verrugoso amelanótico acral: hallazgos dermatoscópicos. *Dermatol Surg* 2011; 37: 107.
15. Choi YD, Chun SM, Jin SA, et al. Melanomas acrales amelanóticos: análisis clínico-patológico, mutación BRAF y aberración KIT. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: 700.
16. Martínez-Said H, Cuéllar-Hubbe M, Barrón-Velásquez E, Padilla RA, Herrera-Gómez A, López-Graniel CM. Epidemiology of cutaneous melanoma in Mexico (1982-2002). *Eur J Surg Oncol*. 2004; 30: 163.
17. Ruben BS. Lesiones pigmentadas de la unidad ungueal: características clínicas e histopatológicas. *Semin Cutan Med Surg* 2010; 29: 148.
18. Strazzulla LC, Li X, Zhu K y col. Diferencias clínico-patológicas, de diagnóstico erróneo y de supervivencia entre melanomas clínicamente amelanóticos y melanomas pigmentados. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80: 1292.
19. Jaimes N, Braun RP, Thomas L, Marghoob AA. Características clínicas y dermatoscópicas de los melanomas amelanóticos que no son del subtipo nodular. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 591.
20. Pizzichetta MA, Talamini R, Stanganelli I y col. Melanoma amelanótico / hipomelanótico: características clínicas y dermatoscópicas. *Br J Dermatol* 2004; 150: 1117.
21. Gualandri L, Betti R, Crosti C. Características clínicas de 36 casos de melanomas amelanóticos y consideraciones sobre la relación entre los subtipos histológicos y el retraso en el diagnóstico. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 283.
22. Wee E, Wolfe R, Mclean C, et al. Melanoma clínicamente amelanótico o hipomelanótico: distribución anatómica, factores de riesgo y supervivencia. *J Am Acad Dermatol* 2018; 79: 645.
23. Raghavan SS, Peternel S, Mully TW, et al. El melanoma de Spitz es un subconjunto distinto del melanoma spitzoide. *Mod Pathol* 2020; 33: 1122.
24. Chen LL, Jaimes N, Barker CA, et al. Melanoma desmoplásico: una revisión. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 825.
25. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Nivolumab e ipilimumab combinados o monoterapia en el melanoma no tratado. *N Engl J Med* 2015; 373: 23.
26. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Supervivencia a cinco años con nivolumab e ipilimumab combinados en el melanoma avanzado. *N Engl J Med* 2019; 381: 1535.
27. Betof Warner A, Palmer JS, Shoushtari AN, et al. Resultados y respuestas a largo plazo al retratamiento en pacientes con melanoma tratados con bloqueo de PD-1. *J Clin Oncol* 2020; 38: 1655.
28. Eroglu Z, Ribas A. Terapia combinada con inhibidores de BRAF y MEK para el melanoma: evidencia más reciente y lugar en la terapia. *Ther Adv Med Oncol* 2016; 8:48.

29. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et al. Resultados a cinco años con dabrafenib más trametinib en el melanoma metastásico. *N Engl J Med* 2019; 381: 626.
30. Chapman PB, Hauschild A, Robert C y col. Mejor supervivencia con vemurafenib en melanoma con mutación BRAF V600E. *N Engl J Med* 2011; 364: 2507.
31. Ackerman A, Klein O, McDermott DF y col. Resultados de los pacientes con melanoma metastásico tratados con inmunoterapia antes o después de los inhibidores de BRAF. *Cancer* 2014; 120: 1695.
32. Eroglu Z, Zaretsky JM, Hu-Lieskovan S, et al. Alta tasa de respuesta al bloqueo de PD-1 en melanomas desmoplásicos. *Nature* 2018; 553: 347.
33. Merchant MS, Wright M, Baird K, et al. Ensayo clínico de fase I de ipilimumab en pacientes pediátricos con tumores sólidos avanzados. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 1364.
34. Li RH, Hou XY, Yang CS, Liu WL, Tang JQ, Liu YQ, Jiang G. Temozolomide for Treating Malignant Melanoma. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2015 Sep;25(9):680-8
35. Dvorak J, Melichar B, Zizka J, Hadzi-Nikolov D, Petera J. Complete response of multiple melanoma brain metastases after treatment with temozolomide. *Onkologie*. 2004 Apr;27(2):171-4
36. Hofmann M, Kiecker F, Wurm R, Schlenger L, Budach V, Sterry W, Trefzer U. Temozolomide with or without radiotherapy in melanoma with unresectable brain metastases. *J Neurooncol*. 2006 Jan;76(1):59-64.
37. Augustine CK, Yoo JS, Potti A, Yoshimoto Y, Zipfel PA, Friedman HS, Nevins JR, Ali-Osman F, Tyler DS. Genomic and molecular profiling predicts response to temozolomide in melanoma. *Clin Cancer Res*. 2009 Jan 15;15(2):502-10
38. Ren B, Li Q, Zhao J, et al. Vemurafenib Sensitizes Melanoma Cells to Temozolomide by Downregulating MGMT Expression. *Research Square*; 2020 Oct: 1-23
39. Quirt I, Verma S, Petrella T, Bak K, Charette M. Temozolomide for the treatment of metastatic melanoma: a systematic review. *Oncologist*. 2007 Sep;12(9):1114-23.
40. Garbe C, Bauer J. Melanoma. In: Bologna JL, et al (eds). *Dermatology*, 4th ed. Elsevier, 2018: 1989–2019.
41. Schadendorf D, van Akkooi ACJ, Berking C, Griewank KG, Gutzmer R, Hauschild A, et al. Melanoma. *Lancet*. 2018;392(10151):971–84.
42. Shain AH, Yeh I, Kovalyshyn I, Sriharan A, Talevich E, Gagnon A, et al. The Genetic Evolution of Melanoma from Precursor Lesions. *N Engl J Med*. 2015;373(20):1926–36.

43. Longo D, Fauci A, Kasper, Hauser S, Jameson L, Loscalzo J. Harrison Principios de Medicina Interna. 19 edición. Editorial McGraw Hill. Volumen 2. 496-500.
44. Taube JM, Klein A, Brahmer JR, Xu H, Pan X, Kim JH et al. Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy. Clin Cancer Res. 2014; 20: 5064-5074.
45. Nishino M et al. Revised RECIST guideline version 1.1: What oncologists want to know and what radiologist need to know. Am J Roentgenolgy 2010; 195: 281-9.
46. Cervera Deval J. RECIST y el radiólogo. Radiología 2014;59(3):193:205.

9. ANEXOS

ANEXO 1

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

RESPUESTA A TEMOZOLOMIDA EN PACIENTES CON MELANOMA METASTÁSICO EN LA UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD, HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL "MANUEL ÁVILA CAMACHO"

Folio _____

Edad _____

Sexo:

Masculino () Femenino ()

Diagnostico Histopatológico:

Lentigo maligno ()
Extensión superficial ()
Nodular ()
Acral lentiginoso ()

Otro: _____

Topografía:

Cara ()
Tórax ()
Miembros superiores ()
Miembros inferiores ()
Otro ()

Clasificación de Breslow:

Lesión Ulcerada: Si () No ()

Metástasis:

Pulmones ()
Hígado ()
Cerebro ()
Ganglios ()
Hueso ()
Otros ()

Criterios RECIST:

Respuesta completa ()
Respuesta parcial ()
Enfermedad estable ()
Progresión de la
Enfermedad ()

ANEXO 2

CONSENTIMIENTO INFORMADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio: RESPUESTA A TEMOZOLOMIDA EN PACIENTES CON MELANOMA METASTÁSICO EN LA
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD, HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO
NACIONAL "MANUEL ÁVILA CAMACHO"

Patrocinador externo (si aplica): Ninguno
Lugar y fecha: Puebla, Puebla a

Número de registro:

Justificación y objetivo del estudio:

Procedimientos:

Posibles riesgos y molestias:

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:

Participación o retiro:

Privacidad y confidencialidad: Toda la información obtenida será guardada en el expediente clínico.

En caso de colección de material biológico (si aplica):
No autoriza que se tome la muestra
Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.
Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):

Beneficios al término del estudio:

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador responsable: Herrera Bonilla Juan José
Colaboradores: Silva Bravo Fernando
Mejía Cabrera Selene Carolina

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del
IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27
69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Se me ha explicado con claridad en que consiste este estudio, además he leído o alguien me
ha leído el contenido de este formato de consentimiento. Se me ha dado la oportunidad de
hacer preguntas y todas han sido contestadas a mi satisfacción. Al firmar este formato estoy
de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir
información relevante del estudio

Clave: 2810-009-013