

Universidad Católica de Santa María
Facultad de Medicina Humana
Escuela Profesional de Medicina Humana



**Factores asociados a la sobrevida en pacientes con melanoma metastásico
tratados con Nivolumab en el periodo 2019 - 2024 en un Hospital
Nacional de Essalud, Arequipa 2024**

Tesis presentada por los Bachilleres:

Alvarez Muñoz, Renzo Alberto
ORCID: 0009-0003-0824-9345

Zuñiga Muñoz, Katherine Camila
ORCID: 0009-0007-2554-5102

para optar el Título Profesional de Médico Cirujano

Asesor:

Dr. Tapia Pérez, Rafael Fredy
ORCID: 0000-0001-6120-1760

Arequipa - Perú

2025

UCSM-ERP

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

MEDICINA HUMANA

TITULACIÓN CON TESIS

DICTAMEN APROBACIÓN DE BORRADOR

Arequipa, 30 de Diciembre del 2024

Dictamen: 013023-C-EPMH-2024

Visto el borrador del expediente 013023, presentado por:

2018101302 - ZUÑIGA MUÑOZ KATHERINE CAMILA

2018220151 - ALVAREZ MUÑOZ RENZO ALBERTO

Titulado:

**FACTORES ASOCIADOS A LA SOBREVIDA EN PACIENTES CON MELANOMA METASTÁSICO
TRATADOS CON NIVOLUMAB EN EL PERIODO 2019 - 2024 EN UN HOSPITAL NACIONAL DE
ESSALUD, AREQUIPA 2024**

Nuestro dictamen es:

APROBADO

Título Profesional/Título de Segunda Especialidad/Grado Académico a optar:

MEDICO CIRUJANO

**29220477 - LINARES MORANTE LUIS FERNANDO
DICTAMINADOR**



**10628021 - MOSTAJO QUIROZ FREDY ALDO
DICTAMINADOR**



**43937071 - MALLMA VILCA RALPH AHIRTON
DICTAMINADOR**



Factores asociados a la sobrevida en pacientes con melanoma metastásico tratados con Nivolumab en el periodo 2019 - 2024 en un Hospital Nacional de Essalud, Arequipa 2024

INFORME DE ORIGINALIDAD

23%

INDICE DE SIMILITUD

22%

FUENTES DE INTERNET

8%

PUBLICACIONES

5%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1 [1library.co](https://www.1library.co) Fuente de Internet 2%

2 hdl.handle.net Fuente de Internet 2%

3 repositorio.upsjb.edu.pe Fuente de Internet 2%

4 core.ac.uk Fuente de Internet 1%

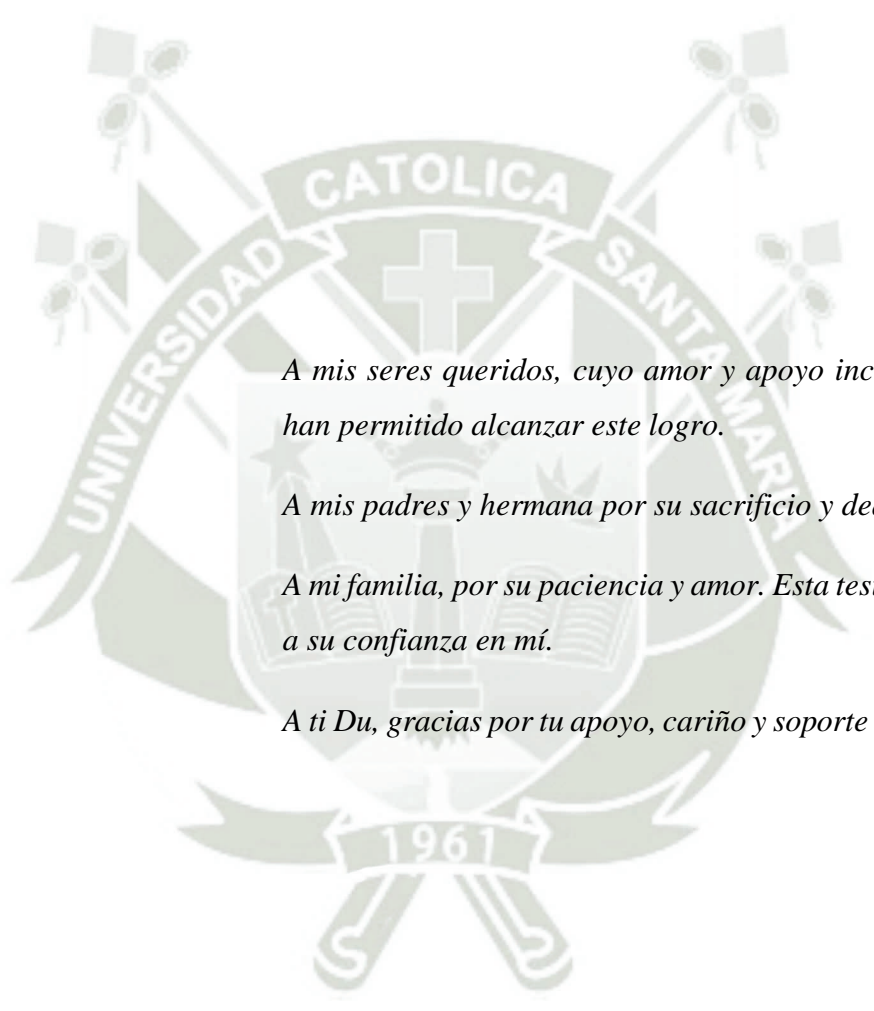
5 repositorio.unbosque.edu.co Fuente de Internet 1%

6 repositorio.ins.gob.pe Fuente de Internet 1%

7 idoc.pub Fuente de Internet 1%

8 seom.org Fuente de Internet <1%

DEDICATORIA



A mis seres queridos, cuyo amor y apoyo incondicional me han permitido alcanzar este logro.

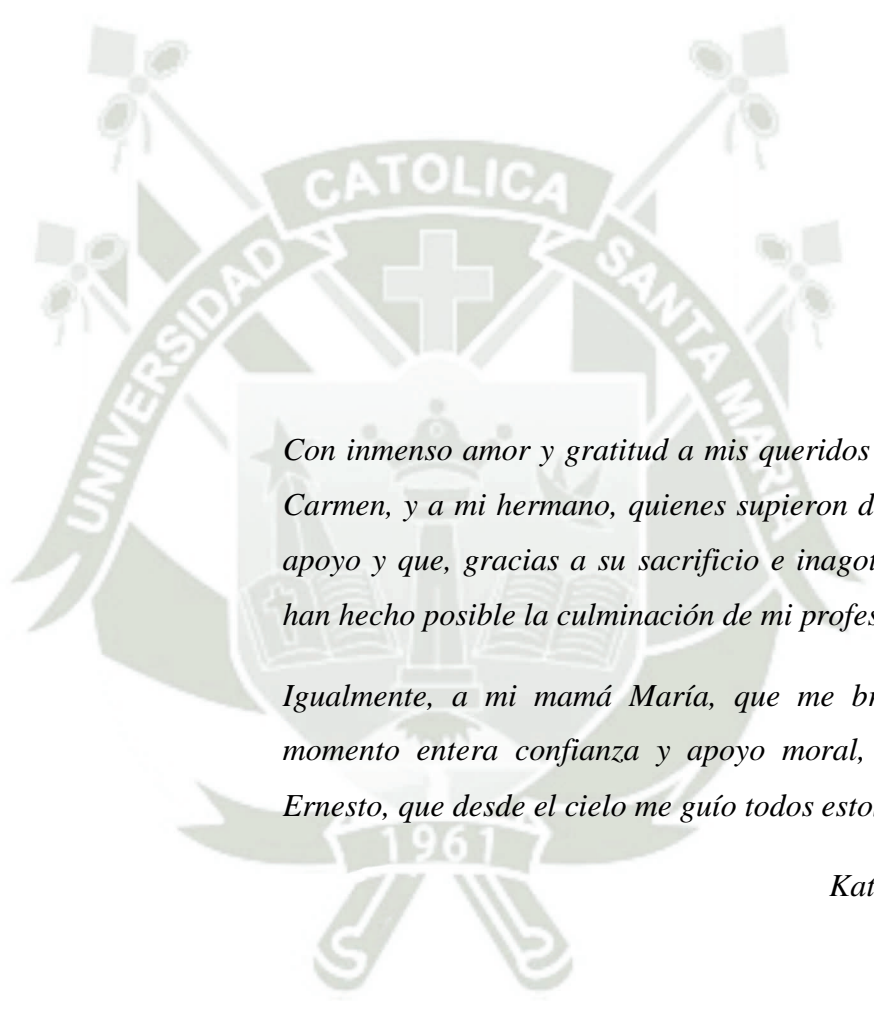
A mis padres y hermana por su sacrificio y dedicación.

A mi familia, por su paciencia y amor. Esta tesis es un tributo a su confianza en mí.

A ti Du, gracias por tu apoyo, cariño y soporte incondicional.

Renzo Alberto

DEDICATORIA

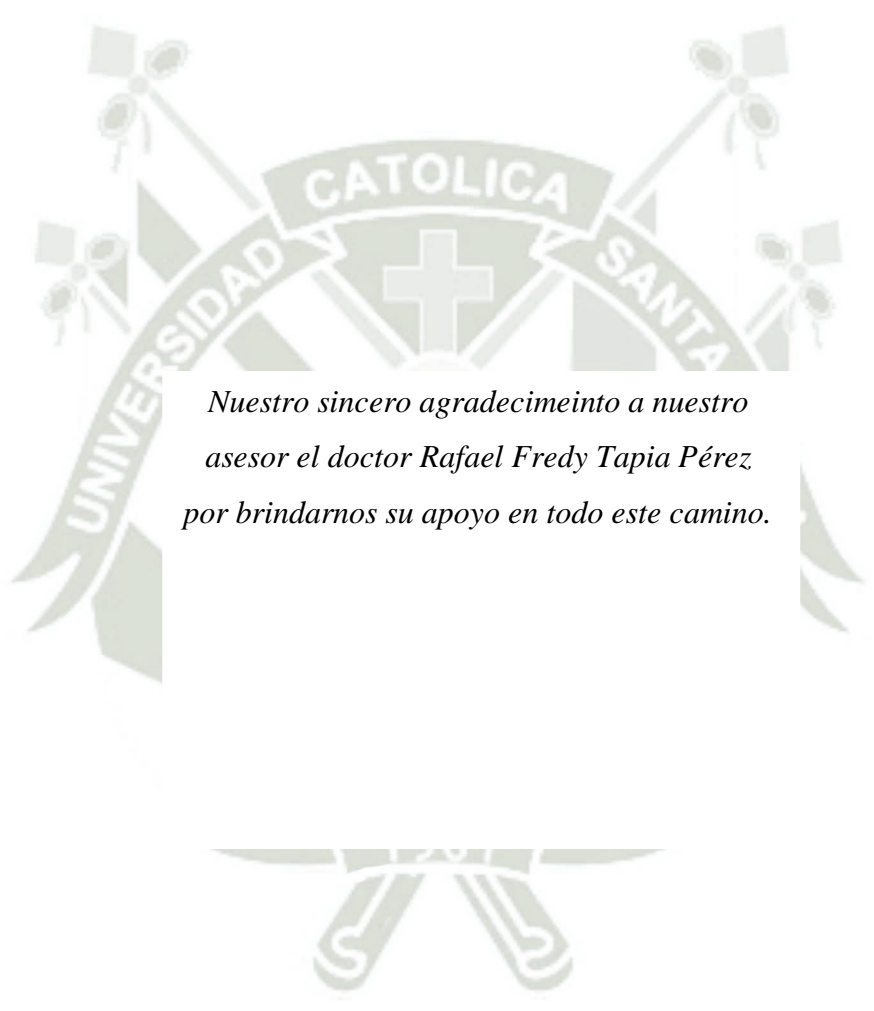


Con inmenso amor y gratitud a mis queridos padres Alex y Carmen, y a mi hermano, quienes supieron darme el amor, apoyo y que, gracias a su sacrificio e inagotable esfuerzo, han hecho posible la culminación de mi profesión.

Igualmente, a mi mamá María, que me brindó en todo momento entera confianza y apoyo moral, y a mi papá Ernesto, que desde el cielo me guió todos estos años.

Katherine Camila

AGRADECIMIENTO



*Nuestro sincero agradecimiento a nuestro
asesor el doctor Rafael Fredy Tapia Pérez
por brindarnos su apoyo en todo este camino.*

RESUMEN

El objetivo general del estudio fue determinar los factores asociados a la sobrevida en pacientes con melanoma metastásico tratados con nivolumab en el período 2019 – 2024 en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo, EsSalud, Arequipa; el diseño del estudio fue descriptivo de corte retrospectivo y de asociación simple. La población estuvo conformada por 76 pacientes con melanoma metastásico que reciben tratamiento con nivolumab, los que fueron incluidos según el cumplimiento de los criterios de inclusión. La técnica empleada fue la observación documental y la entrevista; el instrumento fue la Ficha de recolección de datos que fue realizada por los investigadores. Resultados: Los factores epidemiológicos, clínicos e histológicos que caracterizan a los pacientes con melanoma metastásico tratados con nivolumab fueron: el 69,74% de pacientes tenían edades comprendidas entre los 60 a 79 años; 52,63% fueron de sexo femenino; el 42,11% de pacientes procedían de las provincias de Arequipa, destacando Camaná e Islay; ningún paciente presentó antecedente familiar de cáncer de piel; el 86,84% tenían piel no blanca. El tiempo de enfermedad previo al diagnóstico fue de 13 a 24 meses en 40,79%; la localización topografía más frecuente fue en miembro inferior y/o cadera en el 61,84%; el nivel de lactato deshidrogenasa fue de <333 UI/l en el 73,68%; el Índice de Breslow fue de 2,01 a 4 mm² en 55,26%; el Índice mitótico fue de 2 – 5 mm² en 68,42%; el 61,84% de pacientes presentaban melanomas ulcerados; el subtipo histológico fue léntigo acral en el 47,37%. Los sitios más frecuentes de metástasis fueron ganglionar en 86,84%, pulmonar y ósea en 19,74% cada una. La mediana de sobrevida global en los pacientes con melanoma metastásico tratados con nivolumab fue de 12 meses, con una sobrevida libre de progresión de 5 meses. Los eventos adversos que presentan los pacientes con melanoma metastásico tratados con nivolumab fueron fatiga en 61,76%, diarrea en 52,94%, náuseas, vómitos en 38,23% y rash cutáneo en 11,76%; el 55,26% de pacientes no presentaron eventos adversos. En cuanto a los factores clínicos e histológicos, según el análisis bivariado se encontró que el Índice mitótico y el subtipo histológico se asocian de forma altamente significativa a una menor sobrevida anual de los pacientes con melanoma; a su vez en el análisis multivariado se encontró que la edad menor de 60 años y el índice mitótico de 2 – 5 mm² son factores que predicen menor sobrevida en los pacientes.

Palabras clave: Melanoma, Metastásico, Nivolumab, Sobrevida.

ABSTRACT

The general objective of the study was to determine the factors associated with survival in patients with metastatic melanoma treated with nivolumab in the period 2019-2024 at the Carlos Alberto Seguí Escobedo National Hospital, EsSalud, Arequipa 2024; the study design was descriptive, retrospective and simple association. The population consisted of 76 patients with metastatic melanoma receiving treatment with nivolumab, who were included based on compliance with the inclusion criteria. The technique used was documentary observation and interview; the instrument was the Data Collection Form that was completed by the researchers. Results: The epidemiological, clinical and histological factors that characterize patients with metastatic melanoma treated with nivolumab were: 69.74% of patients were between 60 and 79 years old; 52.63% were female; 42.11% of patients came from the provinces of Arequipa, especially Camaná and Islay; no patient had a family history of skin cancer; 86.84% had non-white skin. The time of disease prior to diagnosis was 13 to 24 months in 40.79%; the most frequent topographic location was the lower limb and/or hip in 61.84%; the lactate dehydrogenase level was <333 IU/l in 73.68%; the Breslow index was 2.01 to 4 mm² in 55.26%; the mitotic index was 2 - 5 mm² in 68.42%; 61.84% of patients had ulcerated melanomas; the histological subtype was acral lentigo in 47.37%. The most frequent sites of metastasis were lymph node metastasis (86.84%), lung metastasis (19.74%) and bone metastasis (19.74%). The median overall survival in patients with metastatic melanoma treated with nivolumab was 12 months; with progression-free survival of 5 months. Adverse events in patients with metastatic melanoma treated with nivolumab were fatigue (61.76%), diarrhea (52.94%), nausea and vomiting (38.23%) and skin rash (11.76%). 55.26% of patients had no adverse events. Regarding clinical and histological factors, according to bivariate analysis, it was found that the mitotic index and histological subtype were highly significantly associated with less annual survival in patients with melanoma. While in the multivariate analysis it was found that age under 60 years and mitotic index of 2-5 mm² are factors that predict lower survival in patients.

Keywords: Melanoma, Metastatic, Nivolumab, Survival.

ÍNDICE

DEDICATORIA

AGRADECIMIENTO

RESUMEN

ABSTRACT

INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO I. PLANTEAMIENTO TEÓRICO.....	2
1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	3
1.1. Enunciado del problema.....	3
1.2. Descripción del problema.....	3
1.3. Justificación.....	4
2. OBJETIVOS.....	5
2.1. Objetivo general.....	5
2.2. Objetivos específicos.....	5
3. MARCO TEÓRICO.....	6
3.1. Factores asociados.....	6
3.1.1. Concepto.....	6
3.1.2. Estudios de sobrevida en Oncología.....	6
3.2. Melanoma Maligno.....	7
3.2.1. Concepto.....	7
3.2.2. Epidemiología.....	8
3.2.3. Factores de riesgo.....	9
3.2.4. Fisiopatología del melanoma metastásico.....	12
3.2.5. Diagnóstico y examen histopatológico del melanoma.....	19
3.2.6. Fases de crecimiento del melanoma.....	25
3.2.7. Clasificación de la vía evolutiva del melanoma de 2018.....	27
3.2.8. Clasificación morfológica del melanoma.....	28

3.2.9. Estadiaje TNM Melanoma	29
3.2.10 Tratamiento del melanoma metastásico	30
4. ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS.....	36
4.1. Internacionales.....	36
4.2. Nacionales.....	38
4.3. Locales.....	38
5. HIPÓTESIS.....	39
CAPÍTULO II. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL.....	40
1. MATERIAL Y MÉTODOS.....	41
1.1.Diseño del estudio.....	41
1.2.Técnicas e instrumentos.....	41
1.3.Operacionalización de variables.....	41
2. POBLACIÓN.....	44
3. PROCEDIMIENTOS.....	44
3.1. Organización.....	44
3.2.Recursos.....	45
3.3.Aspectos éticos del estudio.....	46
3.4.Plan de análisis de resultados.....	46
CAPÍTULO III. RESULTADOS.....	47
DISCUSIÓN.....	77
CONCLUSIONES.....	84
RECOMENDACIONES.....	86
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	87
ANEXOS.....	99
ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	100

ANEXO 2. FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	102
ANEXO 3. APROBACIÓN COMITÉ ÉTICA ESSALUD.....	104
ANEXO 4. APROBACIÓN COMITÉ ÉTICA UCSM	105



INTRODUCCIÓN

El cáncer es un importante problema social, de salud pública y económico en el siglo XXI, responsable de casi una de cada seis muertes (16,8%) y una de cada cuatro muertes (22,8%) por enfermedades no transmisibles (ENT) en todo el mundo. La enfermedad causa tres de cada diez muertes prematuras a nivel mundial por ENT (30,3% en personas de 30 a 69 años), y se encuentra entre las tres principales causas de muerte en este grupo de edad en 177 de 183 países (1). Además, constituye una importante barrera para aumentar la esperanza de vida, el cáncer está asociado con cuantiosos costos sociales y macroeconómicos sustanciales que varían en grado según los tipos de cáncer, la geografía, el género y los determinantes sociales (2).

Desde una perspectiva global, el riesgo de desarrollar cáncer tiende a aumentar con el aumento del nivel del Índice de Desarrollo Humano (IDH), por ejemplo, el riesgo acumulado de que los hombres desarrollen cáncer antes de los 75 años en 2022 osciló entre aproximadamente el 10% en entornos de IDH bajo y más del 30% en entornos de IDH muy alto. El riesgo de muerte por cáncer varía menos según el nivel de IDH, aunque el riesgo acumulado en los hombres en entornos de IDH alto y muy alto sigue siendo aproximadamente un 60% más alto que el de los entornos de IDH bajo y medio (alrededor del 12,5% frente al 8%, respectivamente). Por el contrario, hay poca variación entre los niveles de IDH en el riesgo acumulado de muerte por cáncer en las mujeres, siendo el riesgo mayor en entornos de IDH bajo en comparación con los entornos de IDH muy alto (8,8% frente al 8,2 %, respectivamente) (3). Para el 2040, se prevé que habrá más de 30 millones de nuevos casos de cáncer, y la mayor carga de cáncer se registrará en los países de bajos ingresos (4).

Los cánceres de piel incluyen los cánceres de piel no melanoma (carcinomas cutáneos de células basales y carcinomas cutáneos de células escamosas) y los cánceres de piel melanoma. Los cánceres de piel no melanoma tienen un buen pronóstico y se tratan mediante escisión quirúrgica. A pesar de la baja prevalencia del melanoma entre los cánceres de piel, sigue siendo la principal causa de muerte por cáncer de piel. Según la OMS, en 2020, los cánceres no melanoma a nivel mundial tuvieron una incidencia de 1.198.073, con una mortalidad de 63.731, mientras que la incidencia del melanoma fue menor, 324.635, con una mortalidad casi equivalente al cáncer no melanoma con 57.043 defunciones (5).

Debido a lo anterior es que surgió el interés personal para el desarrollo del presente trabajo, el mismo que está orientado a determinar si los pacientes que son tratados con nivolumab para el melanoma metastásico obtienen beneficios en términos de mayor sobrevida.



CAPÍTULO I
PLANTEAMIENTO TEÓRICO

1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. Enunciado del problema

El melanoma maligno es un cáncer de piel potencialmente mortal con un pronóstico muy variable. Sin embargo, con el desarrollo de nuevos tratamientos, incluidas las terapias dirigidas y las inmunoterapias, la supervivencia de los pacientes ha mejorado significativamente (6). Aunque estas terapias ya han mejorado los resultados de los pacientes, no todos los pacientes con melanoma metastásico responden a la terapia. Una razón para las diferentes respuestas a las terapias puede ser una expresión variable de las vías de resistencia durante las diferentes etapas de la cascada metastásica (7). Con base a lo anterior, el estudio está orientado a resolver la siguiente interrogante:

¿Cuáles son los factores asociados a la supervivencia en pacientes con melanoma metastásico tratados con nivolumab en el período 2019 – 2024 en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguín Escobedo, EsSalud, Arequipa 2024?

1.2. Descripción del problema

1.2.1. Área de Intervención de Conocimiento

Área general: Ciencias de la salud.

Área específica: Medicina humana.

Especialidad: Oncología.

Línea: Cáncer de piel tipo Melanoma.

1.2.2. Interrogantes Básicas

1. ¿Cuáles son los factores epidemiológicos, clínicos e histológicos que caracterizan a los pacientes con melanoma metastásico tratados con nivolumab en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguín Escobedo?
2. ¿Cuál es la mediana de supervivencia libre de progresión anual y la mediana de supervivencia global en los pacientes con melanoma metastásico tratados con nivolumab en el

Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo?

3. ¿Cuáles son los eventos adversos que presentan los pacientes con melanoma metastásico tratados con nivolumab en el Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo?
4. ¿Cuáles son los factores epidemiológicos, clínicos e histológicos asociados a la sobrevida anual y a los cinco años en los pacientes con melanoma metastásico tratados con nivolumab en el Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo?

1.3. Justificación

La relevancia científica del estudio se basa en que el melanoma metastásico es una enfermedad compleja y mortal, es precisamente por su complejidad que se requiere del desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para inhibir el melanoma metastásico, sin embargo, esto continúa siendo un desafío pendiente, debido a que la literatura internacional ofrece resultados contradictorios en relación a la eficacia y seguridad del nivolumab en el tratamiento del melanoma metastásico y a nivel nacional los estudios son muy escasos e inexistentes a nivel local. Por ello, el presente estudio aporta valiosa información que contribuya a aclarar si el uso de inmunoterapia en el melanoma metastásico mejora significativamente su sobrevida.

La relevancia social del estudio es de igual forma muy importante, porque el melanoma es potencialmente mortal con un pronóstico muy variable, además, este como la mayoría de cánceres afectan profundamente la salud general, el bienestar y calidad de vida de los pacientes y sus familiares, es por ello, que se requieren estudios médicos que permitan valorar el impacto que las nuevas opciones de tratamiento ofrecen a los pacientes a efectos de lograr la curación o mejorar la sobrevida de los pacientes disminuyendo también los años de vida saludable perdidos.

La relevancia práctica del estudio se basa en que, para la institución la adquisición de la inmunoterapia para el tratamiento del melanoma metastásico supone una significativa inversión por cada paciente y a pesar de que la evidencia clínica internacional ha mostrado resultados alentadores en términos de sobrevida general en pacientes tratados con inmunoterapia, también se ha encontrado que el desarrollo de la resistencia sigue siendo un

obstáculo significativo para la curabilidad del melanoma y que esto puede estar asociado a varios factores intrínsecos como extrínsecos, es por ello, que en el Servicio de Oncología se necesitan estudios locales que permitan demostrar si el uso de este tratamiento es eficaz en términos de sobrevida y seguridad, con lo cual, los médicos podrán tener evidencias para mejorar el tratamiento, teniendo información si el medicamento supone un beneficio real para los pacientes y en caso contrario, buscar otras opciones terapéuticas.

El estudio fue factible porque se contó con los recursos necesarios para su ejecución en el ámbito clínico.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo General

Determinar los factores asociados a la sobrevida en pacientes con melanoma metastásico tratados con nivolumab en el período 2019 – 2024 en el Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo, EsSalud, Arequipa 2024.

2.2. Objetivos Específicos

- 2.2.1. Precisar los factores epidemiológicos, clínicos e histológicos que caracterizan a los pacientes con melanoma metastásico tratados con nivolumab en el Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo.
- 2.2.2. Establecer la mediana de sobrevida libre de progresión anual y la mediana de sobrevida global en los pacientes con melanoma metastásico tratados con nivolumab en el Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo.
- 2.2.3. Describir los eventos adversos que presentan los pacientes con melanoma metastásico tratados con nivolumab en el Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo.
- 2.2.4. Establecer los factores epidemiológicos, clínicos e histológicos asociados a la sobrevida anual y a los cinco años en los pacientes con melanoma metastásico

tratados con nivolumab en el Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo.

3. MARCO TEÓRICO

3.1. Factores asociados

3.1.1. Concepto

Los factores asociados, también llamados factores de riesgo, son características que van acompañadas de un aumento en la probabilidad de que ocurra un proceso patológico, es decir, que se encuentran asociado estadísticamente con la ocurrencia de un daño, aunque dicha asociación pueda ser o no de tipo causal. La combinación de varios de estos factores aumenta aún más la probabilidad de que se produzca un daño a la salud (8).

3.1.2. Estudios de Sobrevida en Oncología

El análisis de supervivencia o análisis del tiempo hasta el evento, ha ganado interés en la investigación de servicios de salud, porque predecir el tiempo hasta un resultado de interés es de vital importancia en la investigación clínica. El análisis de supervivencia o los estudios de sobrevida, se refieren a un grupo de métodos estadísticos diseñados para manejar la predicción de resultados del tiempo hasta el evento (TTE). Un desafío en el contexto de los datos del tiempo hasta el evento es que, si bien los tiempos de supervivencia de algunos sujetos se conocerán porque han experimentado el evento durante el período de estudio, pero para un subconjunto del grupo, es posible que aún no hayan experimentado el evento durante el período de estudio; por lo tanto, su tiempo de supervivencia aún será desconocido. Este fenómeno, a menudo conocido como censura, puede suceder debido a una variedad de razones, como que los pacientes aún no hayan desarrollado el resultado relevante, como la progresión de la enfermedad o la muerte al final del período de estudio; los sujetos del estudio también pueden perderse durante el seguimiento del estudio, o los pacientes experimentan otro evento que prohíbe el seguimiento adicional. El análisis de supervivencia debe tener en cuenta la censura para obtener estimaciones válidas para las inferencias (9).

Los estudios de análisis de supervivencia son particularmente importantes en la investigación oncológica clínica, porque la mayoría de los estudios oncológicos implican la evaluación de los resultados del tiempo hasta el evento, incluida la evaluación de la supervivencia general (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) de un paciente

después de un diagnóstico de cáncer o recurrencia de la enfermedad (10). Tradicionalmente, el modelo de riesgos proporcionales de Cox (CPH), como modelo semiparamétrico, es el enfoque más ampliamente aplicado para superar el problema de la censura para el análisis de datos de tiempo hasta el evento (11).

En los estudios de sobrevida se consideran conceptos importantes como:

Sobrevida anual: Es el porcentaje de pacientes que permanece vivo al término de cada año transcurrido desde el inicio del tratamiento.

Sobrevida libre de progresión: Es el periodo de tiempo durante el tratamiento y después del mismo en que el paciente con cáncer permanece vivo y la enfermedad no empeora o avanza.

Sobrevida global: Es el periodo de tiempo que transcurre desde la administración del tratamiento en estudio hasta el último control realizado o el fallecimiento del paciente.

Tasa de respuesta global: Es el porcentaje de pacientes cuyo cáncer disminuye de tamaño o desaparece después del tratamiento.

Oligoprogresión: Desarrollo de progresión de enfermedad en uno o un limitado número de sitios luego de un tratamiento target que ha resultado previamente en una respuesta (enfermedad estable, respuesta parcial, respuesta completa).

Oligometástasis: Metastasis del tumor original (primario), hacia una o mas partes del cuerpo (12).

3.2. Melanoma Maligno

3.2.1. Concepto

El melanoma maligno es un tipo de cáncer que se inicia en los melanocitos (células que produce el pigmento melanina), el mismo que puede iniciarse como un lunar (melanoma cutáneo), pero también podría iniciar en otros tejidos que tienen pigmentación como son los ojos (melanoma uveal) o los intestinos (melanoma de mucosas). El melanoma metastásico es aquel que presenta metástasis a distancia, las mismas que pueden localizarse en los ganglios linfáticos regionales u otros órganos, lo que supone un estadio avanzado de la enfermedad (13).

3.2.2. Epidemiología

Considerado como la forma más mortal de cáncer de piel, la comunidad científica de investigadores y médicos ha hecho esfuerzos concertados para lograr cambios significativos en la morbilidad y mortalidad asociadas con el cáncer. Los melanomas invasivos representan alrededor del 1% de todos los casos de cáncer de piel, pero representan más del 75% de las muertes por cáncer de piel. Aunque el melanoma se percibe como un cáncer mortal, la tasa general de supervivencia a 5 años es del 93,5%. La tasa de supervivencia relativamente alta del melanoma refleja la alta proporción de enfermedad localizada (78%) que comprende los melanomas invasivos recién diagnosticados, que tiene una tasa de supervivencia a 5 años del 99,6% (14). A pesar de la alta tasa de supervivencia, la pequeña fracción de progresión de la enfermedad en estadio I representa la mayoría de las muertes por melanoma. La enfermedad en estadio III y IV tiene una tasa de supervivencia del 73,9% y el 35,1% respectivamente, una mejora significativa desde la introducción de terapias dirigidas e inmunoterapias. En 2015, la tasa de supervivencia a 5 años de la enfermedad en estadio IV fue solo del 15% (15).

En Perú ocupa el lugar trece de frecuencia, con 1282 casos nuevos por año, de acuerdo al reporte GLOBOCAN 2020.

Según el Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER), la edad media de diagnóstico de melanoma en los EE. UU. es de 66 años. El riesgo de por vida de desarrollar melanoma en personas blancas es del 2,6% (1 de cada 38), del 0,6% (1 de cada 167) en personas hispanas y del 0,1% (1 de cada 1000) en personas negras. La tasa de incidencia es mayor en los hombres, una tasa que es 1,6 veces mayor que en las mujeres. Si bien el melanoma puede desarrollarse en cualquier sitio de la piel; los brazos y las piernas son el sitio de afectación más común en las mujeres; y la cabeza, el cuello, la espalda y el tronco son los más comúnmente afectados en los hombres. Los pacientes afroamericanos tienen más probabilidades de desarrollar melanoma en las plantas de los pies y otras áreas protegidas del sol. Además, es probable que los pacientes afroamericanos tengan un melanoma más avanzado en el momento del diagnóstico y, en general, tengan un peor pronóstico que sus contrapartes blancas (14).

Aunque el melanoma metastásico representa solo el 10% del total, el melanoma representa la forma más mortal de cáncer de piel. El desarrollo del melanoma surge de

melanocitos transformados atípicamente, comúnmente en la piel, en el contexto de una lesión por radiación ultravioleta (UVR), y con mayor frecuencia es causado por la exposición al sol y las camas solares. La exposición al sol es la causa ambiental más importante de cáncer de piel y la exposición continua a la UVR se correlaciona con la aparición de esta enfermedad. Otros factores de riesgo epidemiológicos como las características de pigmentación, la alta densidad de pecas y un alto número de nevus afectan la susceptibilidad al melanoma (16). Cuando no se diagnostica temprano, la supervivencia de los pacientes con melanoma se reduce drásticamente, y solo el 15% del total sobrevive 3 años después del diagnóstico (17, 18).

3.2.3. Factores de riesgo

a. Ambientales

La radiación ultravioleta (RUV) de la exposición al sol se ha establecido firmemente como el factor ambiental dominante que aumenta el riesgo de desarrollar melanoma. Se ha planteado la hipótesis de que la exposición intermitente al sol, en particular la que resulta en quemaduras solares con ampollas, aumenta el riesgo de desarrollo de melanoma (19). Los metaanálisis han concluido que el riesgo relativo es de aproximadamente 2 para el historial de quemaduras solares y 1,3 para el historial de camas solares. En comparación, el tabaquismo y el cáncer de pulmón tienen un riesgo relativo de 10 a 20. Asimismo es importante recalcar que el riesgo relativo de la exposición al sol intermitente es de 2,35; exposición al sol de manera crónica 0,98 y antecedente de quemadura solar 2,02. La relación entre la RUV y el riesgo de melanoma es compleja, una relación que aún necesita ser más esclarecida (20).

b. Factores de riesgo del fenotipo – genotipo

Los factores de riesgo fenotípicos para desarrollar melanoma incluyen raza caucásica con piel clara, alto recuento de nevus, nevo congénito gigante, en particular nevo de la ropa o del bañador, y nevo de Clark/diplásico. Los caucásicos tienen 20 veces más riesgo de desarrollar melanoma en comparación con las personas de raza negra.

En factores riesgo genotípicos, incluye personas con xeroderma pigmentoso, donde tienen el riesgo de 1 en 5 de desarrollar melanoma, asimismo, personas con historias familiares múltiples de melanomas o cáncer de páncreas tiene 67% de probabilidad de desarrollar la enfermedad a lo largo de su vida. Las personas con mutación del gen

BRCA2 – Historia familiar de cancer de mama, ovario; tiene un riesgo relativo de 2.58 de desarrollar melanoma.

Personas con cabello rojo, tiene un riesgo relativo de 6.64. Personas con alta densidad de pecas tiene un riesgo relativo de 2.1 y personas con color de ojos verdes , azules de 2.5.

c. Lesión precursora: el nevo displásico

En el paradigma de la progresión en múltiples etapas del cáncer, la identificación de una lesión precursora confiable es crucial para la detección temprana y la reducción de la morbilidad y la mortalidad asociadas con el cáncer. En un intento de seguir el exitoso modelo de cáncer cervical y de colon y asumiendo el paradigma de progresión lineal de múltiples pasos, los médicos e investigadores que luchaban contra el melanoma buscaron la identificación de una lesión precursora del melanoma. En 1978, Clark y cols., describieron seis familias propensas al melanoma donde observaron nevos melanocíticos planos con borde irregular y abigarramiento de color en la mayoría de los miembros de la familia que desarrollaron melanoma. Los autores propusieron que estos nevos, conocidos como lunares BK en ese momento, tienen un mayor riesgo de transformarse en melanoma (21). Poco después, sin ninguna evidencia formal, estos nevos, rebautizados como nevos displásicos, recibieron un sello de aprobación en una conferencia de consenso del NIH por ser un marcador y precursor del melanoma (22).

A mayor cantidad de nevos atípicos, hay un mayor riesgo de desarrollar melanoma. Existe un riesgo relativo de 1.45 con la presencia de 1 nevo atípico, con 2 nevos atípicos incrementa a 2.1, con 5 nevos atípicos es mucho mayor e incrementa a 6.36.

d. Factores de riesgo genéticos

Se han logrado avances importantes en los descubrimientos de las bases genéticas de las neoplasias melanocíticas cutáneas, benignas y malignas. Las mutaciones de la línea germinal que aumentan significativamente el riesgo de por vida de desarrollar melanoma incluyen CDKN2A, CDK4, BAP1, TERT, MITF, MC1R y POT1. Estas mutaciones de la línea germinal subyacen a los síndromes dominantes de melanoma familiar o hereditario, en los que el melanoma es el cáncer predominante del síndrome. Las mutaciones de la línea germinal que subyacen a los síndromes de cáncer

subordinado o mixto de melanoma incluyen PTEN, TP53, BRCA1, BRCA2 y XP AG. En estos síndromes, otros cánceres tienen una tasa de penetrancia más alta que el melanoma (24).

Aunque se cree que solo entre el 5 y el 12% de los melanomas son hereditarios, alrededor del 40% de los melanomas hereditarios parecen deberse a mutaciones del CDKN2A, lo que convierte al CDKN2A en el gen mutado más frecuentemente responsable de un patrón autosómico dominante de melanoma hereditario. Los pacientes con mutación de la línea germinal en el gen CDKN2A, que codifica los supresores tumorales p16 y p14 (ARF), que regulan el ciclo celular, tienen un alto riesgo de desarrollar melanoma, glioblastoma y carcinoma pancreático. En comparación con el riesgo de por vida del 2,6% de desarrollar melanoma en la población blanca de EE. UU., los pacientes con mutación de la línea germinal CDKN2A aumentan ese riesgo al 28 a 76%, dependiendo de la presencia de otros factores (25). En un estudio, el riesgo de melanoma en portadores de la mutación CDKN2A fue de aproximadamente 14% a los 50 años, 24% a los 70 años y 28% a los 80 años. En comparación, como una de las mutaciones para los síndromes pancreáticos hereditarios, los portadores de CDKN2A confieren un riesgo de por vida del 17% de desarrollar cáncer de páncreas. Además, mientras que CDKN2A es común somáticamente mutado en el melanoma esporádico, la inactivación bialélica somática de CDKN2A ocurre exclusivamente dentro del melanoma invasivo. Por lo tanto, el gen continúa representando un importante contribuyente mutacional al desarrollo del melanoma tanto familiar como esporádico (24).

Descubiertas por primera vez en el melanoma uveal, las mutaciones en el gen BAP1 interfieren con su función como enzima desubiquitinante y supresor tumoral. Las neoplasias malignas asociadas con mutaciones de la línea germinal en BAP1 incluyen melanoma cutáneo, melanoma ocular, mesotelioma, carcinoma de células renales y carcinoma de células basales. También pueden desarrollar pequeños nevos en forma de cúpula con melanocitos spitzoides que muestran pérdida de BAP1, conocidos como nevo deficiente en BAP1 o nevo de Wiesner. La gran mayoría de los nevos de Wiesner ocurren esporádicamente y, por lo tanto, las pruebas genéticas deben basarse en la historia detallada del paciente (26). TERT, que codifica la subunidad de la transcriptasa inversa de la telomerasa de la enzima telomerasa, es otra mutación predisponente importante para el desarrollo del melanoma. Las mutaciones en el gen

TERT permiten que las células premalignas escapen de la senescencia y la apoptosis, lo que contribuye al desarrollo de la malignidad. Identificadas por primera vez en el melanoma, las mutaciones de TERT se han identificado cada vez más como una de las mutaciones no codificantes más comunes en todos los cánceres. Es importante destacar que las mutaciones somáticas del promotor de TERT presagian factores de mal pronóstico, incluida una mayor probabilidad de aumento del grosor del tumor y la presencia de ulceración, alta tasa mitótica y metástasis en los ganglios linfáticos (26).

Prueba genética para el melanoma: A excepción del gen CDKN2A, no existen directrices formales para las pruebas genéticas de mutaciones responsables de los melanomas hereditarios. Las "reglas de dos o tres" se aplican a las pruebas de mutación CDKN2A y no a otras. Se debe considerar la prueba genética para antecedentes de tres o más melanomas primarios y/o cáncer de páncreas en áreas geográficas de alta prevalencia de melanoma y dos o más melanomas primarios o melanomas in situ en áreas de baja prevalencia. Los antecedentes de melanomas invasivos en múltiples miembros de la familia a edades anteriores a los 40 años deben aumentar la sospecha de síndrome de melanoma hereditario. Uno de los genes que se analizan con más frecuencia son las mutaciones BRCA1 y BRCA2 para evaluar la base genética de los cánceres de mama. Ambos desempeñan un papel en la reparación del ADN dañado y la destrucción de células con daño irreparable del ADN. Aunque las mutaciones BRCA1 no han demostrado un mayor riesgo de melanoma, las mutaciones BRCA2 se han relacionado con un aumento de la incidencia de melanoma en familias numerosas con cáncer de mama y de ovario. Sin embargo, un análisis en profundidad de los datos publicados no mostró pruebas suficientes para justificar una mayor vigilancia del cáncer de piel en estos pacientes sin otros factores de riesgo (27).

3.2.4. Fisiopatología del melanoma metastásico

PD1, PD-L1, CTLA-4 y LAG-3 son proteínas de punto de control inmunitario expresadas fisiológicamente por células inmunocompetentes para mantener la homeostasis inmunológica y prevenir la autoinmunidad. Sin embargo, pueden ser utilizadas por las células cancerosas para reducir las respuestas antitumorales y evadir la respuesta inmunitaria. El melanoma fue la primera neoplasia maligna que se trató con inhibidores de puntos de control inmunológico (ICI) (28). Los ICI son anticuerpos monoclonales que

se unen selectivamente a estas proteínas y restablecen las respuestas inmunitarias antitumorales. La FDA ha aprobado cuatro clases de ICI para el tratamiento del melanoma: ipilimumab (un antagonista del antígeno 4 de los linfocitos T citotóxicos, CTLA-4); nivolumab y pembrolizumab, antagonistas de la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1); atezolizumab, un antagonista del ligando 1 de muerte celular programada (PD-L1); y relatlimab-rmbw, (una combinación del anticuerpo bloqueador de LAG-3 relatlimab y el anticuerpo bloqueador del receptor 1 de muerte programada nivolumab). A pesar del aumento en la supervivencia asociado con la introducción de terapias con ICI, aproximadamente la mitad de los pacientes con melanoma no obtienen un beneficio duradero (29, 30).

a. Estado redox intracelular y estrés oxidativo en la iniciación y progresión del melanoma

El estrés oxidativo se asocia a una producción excesiva de ROS, subproductos del metabolismo del O^2 que también tienen papeles clave en la señalización celular. Los daños moleculares inducidos por ROS y la activación de la señalización de vías específicas pueden afectar la carcinogénesis y la progresión tumoral. El estrés oxidativo y/o las alteraciones del estado redox pueden conducir a transiciones celulares del estado inactivo al proliferativo, detención del crecimiento y/o muerte celular dependiendo de la importancia del desequilibrio redox. Por lo tanto, aunque el estrés oxidativo y los cambios en el estado redox pueden causar la muerte de células cancerosas, también es posible que ayuden a generar subconjuntos de células capaces de adaptarse y sobrevivir. Además de las ROS, otras especies reactivas pueden tener un impacto significativo en el estado redox intracelular, es decir, especies reactivas de nitrógeno (RNS), especies reactivas de azufre, especies reactivas de carbonilo, especies reactivas de selenio, especies de cloro y bromo, también prooxidantes como metales de transición (por ejemplo, Mg^{2+} , Cu^{2+} o Fe^{2+}) o vitaminas (por ejemplo, vitamina C), y algunos fármacos quimioterapéuticos (por ejemplo, adriamicina y otras antraciclinas, bleomicina y cisplatino que se unen al ADN y generan ROS, o quinonas, moléculas altamente activas redox que pueden ciclar con sus radicales semiquinona, lo que lleva a la formación de ROS) (31).

Las células cancerosas, incluidas las células de melanoma, producen en exceso ROS en comparación con sus contrapartes celulares normales. Las ROS pueden ser

generadas por las mitocondrias, los melanosomas, las enzimas de la familia NADPH oxidasa, diferentes actividades de la oxigenasa del ácido araquidónico y las actividades de la óxido nítrico sintetasa. Además, un aumento del metabolismo, en comparación con los melanocitos normales, la interacción con las células inmunes y endoteliales, la radiación UV y los cambios en el sistema antioxidante son factores que también deben tenerse en cuenta para evaluar los niveles de ROS y sus efectos en el melanoma en crecimiento. Por ejemplo, la producción de H_2O_2 es mayor en las células de melanoma que en los melanocitos, y el H_2O_2 induce una mayor actividad de la tirosinasa (la enzima limitante de la velocidad en la síntesis de melanina). Además, la síntesis de melanina se asocia con niveles más altos de ROS, lo que convierte la relación melanina/ROS en un círculo vicioso que favorece la progresión del melanoma. La melanina, que normalmente se encuentra en un estado antioxidante reducido dentro del melanosoma, evoluciona durante la patogénesis del melanoma en una sustancia prooxidante que genera anión superóxido. El importante papel de la respuesta antioxidante durante la melanomagénesis es sugerido por la sobreexpresión de la hemo-oxigenasa-1 (HO-1), un objetivo de Nrf2. HO-1 está sobreexpresada en células de melanoma murino B16-F10 y en diferentes modelos de tumores de melanoma que crecen in vivo. Las células que sobreexpresan HO-1, en comparación con los controles, tuvieron una mayor tasa de proliferación, una resistencia mejorada al estrés oxidativo inducido por H_2O_2 , una mayor actividad angiogénica, una actividad metastásica aumentada y una menor supervivencia (32).

Carpenter y cols, refieren que los melanomas surgen de la transformación maligna de los melanocitos, que son células dendríticas productoras de pigmento ubicadas en la capa basal de la epidermis, los folículos pilosos, el oído interno y la úvea del ojo. Normalmente, los melanocitos se encargan de la protección de las células cutáneas adyacentes de la radiación ultravioleta solar (UVR) sintetizando y distribuyendo el pigmento fotoprotector melanina. Sin embargo, los melanocitos siguen siendo susceptibles al daño del ADN inducido por los rayos UV, lo que puede conducir a la formación de mutaciones impulsoras clave en los oncogenes, incluidos los reguladores de proliferación/supervivencia como BRAF y NRAS y los reguladores del ciclo celular como CDK4. Además, la RUV también conduce a la rápida acumulación de mutaciones pasajeras, que podrían no ser impulsoras de la melanomagénesis en sí mismas, pero que en conjunto sirven para causar una mayor

heterogeneidad tumoral que complica el tratamiento. Tras la metástasis, los melanomas son muy agresivos y a menudo migran al cerebro y los pulmones, y las tasas de supervivencia a cinco años son del 19% para los pacientes diagnosticados con enfermedad en estadio IV (32).

Las células cancerosas se enfrentan al estrés de replicación causado por el daño del ADN inducido por ROS, por el estrés oncogénico asociado a la desregulación de la progresión de la horquilla o por la quimioterapia y la radioterapia. Las células NOK-SI (queratinocitos orales humanos) estimuladas con norepinefrina o cortisol mostraron un mayor daño del ADN en comparación con las células no tratadas, mientras que el daño del ADN inducido por hormonas se revirtió con el tratamiento previo con el bloqueador β -adrenérgico propranolol. Por lo tanto, hay mucha evidencia acumulada de estrés oxidativo en células de melanoma que crecen in vitro y en modelos murinos que crecen in vivo. En consecuencia, la regulación positiva de sus defensas antioxidantes parece necesaria para garantizar su supervivencia, o al menos la de los clones más resistentes (33).

b. Hormonas del estrés y crecimiento del melanoma

Como lo sugieren diferentes estudios, el estrés crónico, que involucra factores ambientales y psicológicos, podría ser un cofactor relevante en la progresión y propagación del melanoma. En esto, se han sugerido diferentes factores de riesgo, es decir, índice de masa corporal excesivo, actividades altas relacionadas con el estrés o inmunosupresión. Además, las hormonas del estrés pueden causar una regulación positiva de las citocinas, es decir, VEGF, TGF, IL6 o IL8, que son proangiogénicas y/o favorecen la progresión tumoral. Por lo tanto, parece plausible inferir que la progresión del melanoma puede inhibirse bloqueando las cascadas de señalización molecular que involucran citocinas específicas. La IL-6 está desregulada en muchos tipos de cánceres, y los niveles séricos elevados de IL-6 se han correlacionado con un peor pronóstico en pacientes con diferentes cánceres, incluido el melanoma. A este respecto, se ha demostrado que las células tumorales sólidas pueden secretar altos niveles de IL-6, que está implicada en procesos fundamentales en la metástasis del cáncer, es decir, angiogénesis, proliferación, adhesión e invasión. En el modelo clásico de melanoma B16-F10, conocido por su alto potencial metastásico, observamos que la IL-6 (derivada principalmente de las células del melanoma)

promueve la liberación de glutatión (GSH) de los hepatocitos a la sangre circulante. Esto facilita que el GSH alcance metástasis distantes en crecimiento. La enzima γ -glutamyl transpeptidasa (GGT) unida a la membrana plasmática degrada el GSH extracelular, liberando así cisteinil-glicina (metaboliza aún más por dipeptidasas) y γ -glutamyl aminoácidos. La cisteína, la glicina y los γ -glutamyl-aminoácidos libres son absorbidos por las células de melanoma y pueden usarse como precursores de GSH. De hecho, en el modelo B16-F10, la actividad de GGT y el transporte interorgánico de GSH promueven la síntesis de GSH en las células de melanoma y su crecimiento metastásico. En este mecanismo, el hígado desempeña un papel esencial porque es el principal reservorio fisiológico de GSH (33).

Los sistemas neuroendocrino e inmunológico trabajan para mantener la homeostasis en condiciones que favorecen la sobreproducción de citocinas. El eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA) puede ser estimulado por citocinas (p. ej., IL-1, IL-6 o α TNF), que se producen en exceso en muchos procesos inmunes, inflamatorios o neoplásicos diferentes. En consecuencia, el eje HPA aumenta la secreción de ACTH, activando así la síntesis y liberación de glucocorticoides de las glándulas suprarrenales. Curiosamente, se ha demostrado que las concentraciones fisiopatológicas de cortisol aumentan la producción de IL-6, por ejemplo, en células de carcinoma de células escamosas humanas. Además, en pacientes con cáncer de ovario avanzado, el aumento de los niveles de IL-6 en el líquido ascítico se correlacionó con un aumento del cortisol salival. Más importante aún, la IL-6 derivada del tumor altera la respuesta cetogénica a la ingesta calórica reducida, promoviendo así una respuesta de estrés metabólico sistémico que bloquea la inmunoterapia contra el cáncer. Por lo tanto, se sugiere un papel de la IL-6 para aumentar la secreción de glucocorticoides y la consiguiente supresión inmunitaria. Hechos que plantean la cuestión de si los glucocorticoides deberían ser el objetivo junto con las intervenciones de inmunoterapia. Los glucocorticoides son útiles en la quimioterapia de combinación primaria de leucemias linfocíticas agudas y crónicas, linfomas de Hodgkin y no Hodgkin, mieloma múltiple y cáncer de mama. Los glucocorticoides funcionan a través de sus receptores para realizar una variedad de funciones, incluyendo detener el crecimiento o inducir la apoptosis en linfocitos. La apoptosis inducida por glucocorticoides parece involucrar múltiples vías de señalización, es decir, la transactivación de genes inductores de apoptosis, como Bim, y la modulación negativa

de citocinas de supervivencia a través de la inhibición de las transcripciones mediadas por AP-1 y NF- κ B. Sin embargo, parecen embotar diferentes quimioterapéuticos, como ocurre, por ejemplo, en cánceres de ovario o en muchos otros tumores. Además, es probable que los glucocorticoides también mitiguen las inmunoterapias al interferir con las respuestas inmunes. Por lo tanto, parece razonable pensar que la inhibición de los glucocorticoides puede ayudar a prevenir estos problemas (33).

Además, los niveles fisiopatológicos de noradrenalina favorecen la sobreexpresión de VEGF, IL-8 e IL-6 en diferentes líneas celulares de melanoma humano, y la producción de citocinas aumenta progresivamente en los fenotipos metastásicos. Los β -adrenoceptores se regulan positivamente en el melanoma humano y su activación libera citocinas pro-tumorigénicas, mientras que la estimulación de los α -adrenoceptores parece atenuar el crecimiento del melanoma en ratones. Además, se ha descubierto que las catecolaminas aumentan la proliferación de células B16-F10 de melanoma murino. Basándose en los resultados de estudios observacionales retrospectivos y prospectivos, Giorgi et al. sugirieron recientemente que los tratamientos con β -bloqueantes deberían considerarse como un tratamiento en el melanoma, aunque obviamente se necesitarían ensayos clínicos para probar su eficacia (34).

Por lo tanto, en base a estos antecedentes, es plausible que los glucocorticoides y las catecolaminas puedan influir en el crecimiento del melanoma y la producción de IL-6 en sus células metastásicas. Trabajos posteriores en el modelo de melanoma B16-F10 mostraron que los niveles plasmáticos de ACTH, corticosterona y noradrenalina aumentan en ratones con metástasis pulmonares o hepáticas B16-F10, en comparación con controles sin tumores. La corticosterona y la noradrenalina, a niveles fisiopatológicos, aumentaron la expresión y secreción de IL-6 en las células B16-F10, lo que implica cambios en la actividad de unión al ADN de NF- κ B, proteína de unión al elemento de respuesta a AMPc, AP-1 y factor nuclear para IL-6. Además, la inoculación in vivo de células B16-F10 transfectadas con anti-IL-6-siRNA, el tratamiento con el bloqueador de GR RU-486 o con propranolol (un bloqueador de los β -adrenoceptores), aumentó el GSH hepático mientras que disminuyó los niveles plasmáticos de IL-6 y el crecimiento metastásico. Además, IL-6 también puede promover mecanismos para evitar la muerte celular metastásica inducida por estrés

y/o fármacos citotóxicos (p. ej., mayor expresión de varias proteínas de supervivencia, como Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1, survivina y XIAP) (31).

c. Cambios en los lípidos de las células tumorales durante la progresión metastásica del melanoma

Los melanomas casi siempre se caracterizan primero por una fase de crecimiento radial donde las células malignas se limitan a la epidermis y se clasifican como melanomas in situ (MIS). En la fase de crecimiento vertical, los melanomas invaden la dermis y el tejido subcutáneo subyacentes y adquieren el potencial de hacer metástasis. El melanoma hace metástasis de forma linfática (a los ganglios linfáticos regionales o como metástasis en tránsito), pero también de forma hematogena con metástasis a distancia. Algunos melanomas hacen metástasis de forma temprana, mientras que otros permanecen en una etapa "latente" durante años (35). Los melanomas se caracterizan por una carga de mutación extremadamente alta. En los últimos años, el aumento del conocimiento sobre la genómica ha llevado al desarrollo de tratamientos específicos para el melanoma. Además, los inhibidores de puntos de control inmunitarios han revolucionado el tratamiento de tumores metastásicos con alta carga de mutación (36). El número de alteraciones genéticas aumenta durante la progresión metastásica. Por lo tanto, los tumores metastásicos albergan significativamente más alteraciones genómicas que los melanomas primarios. Ciertas mutaciones se encuentran más comúnmente en melanomas metastásicos en comparación con melanomas primarios. Sin embargo, aún falta información concluyente sobre los impulsores genéticos de la metástasis. Los cambios epigenéticos que causan expresión genética alterada y cambios en el microambiente tumoral, incluidos los cambios metabólicos, juegan un papel importante en la progresión metastásica. Es de gran importancia lograr una comprensión bioquímica y molecular más profunda del melanoma para mejorar el diagnóstico, los tratamientos y los resultados de los pacientes (35).

En los últimos años, los cambios en el metabolismo lipídico de las células neoplásicas han recibido una mayor atención. Los cambios en la composición lipídica pueden ocurrir mucho más rápido que los cambios en las proteínas y pueden ser el primer indicador de alteraciones fenotípicas en las células. Esto puede proporcionar indicaciones importantes del estado metabólico intracelular en estas células. La

espectrometría de masas de iones secundarios de tiempo de vuelo (ToF-SIMS) combina la sensibilidad y especificidad de la espectrometría de masas con un registro espacial de alta resolución, proporcionando una ruta para la lipidómica espacial detallada que puede correlacionarse directamente con el análisis histopatológico convencional. La técnica utiliza un haz enfocado de iones que se disparan a una muestra un punto a la vez produciendo iones secundarios de la muestra que se envían al espectrómetro de masas y ofrece oportunidades únicas para el perfil lipídico localizado (37). Este proceso se repite punto por punto hasta que se ha analizado toda la superficie de la muestra de tejido. Finalmente, se genera un mapa químico de la muestra. Esto permite la comparación lado a lado con portaobjetos histopatológicos teñidos de forma rutinaria y, por lo tanto, la detección de alteraciones a nivel celular. De esta manera, se pueden estudiar los cambios químicos en el tejido sano frente al canceroso, así como las diferencias entre diferentes tejidos cancerosos. Estudios demostraron la viabilidad de ToF-SIMS para detectar diferentes lípidos en piel sana y carcinoma de células basales. Curiosamente, se detectaron diferencias en los perfiles lipídicos de diferentes subtipos de carcinoma de células basales (38, 39). Más allá de la piel, ToF-SIMS se ha estudiado previamente para el cáncer de mama, la progresión de la enfermedad inflamatoria intestinal a cáncer de colon y los tumores cerebrales (glioblastoma) (40). Además de la aplicación en tejido extirpado quirúrgicamente, ToF-SIMS se ha aplicado a diferentes análisis de líneas celulares cultivadas, incluidas las células de melanoma. Encontraron diferencias significativas en los perfiles lipídicos de los melanomas primarios en comparación con los metastásicos, entre los cuales las metástasis en tránsito también diferían en comparación con las metástasis a distancia (35).

3.2.5. Diagnóstico y examen histopatológico del melanoma

El examen de la piel debe ser conducido ante una iluminación óptima y debe incluir la superficie total del cuerpo. Probabilidad de que una lesión pigmentada sea un melanoma es un proceso que incluye la combinación de 3 pasos:

Análisis visual y reconocimiento de patrones: Proceso en el cual se reconoce uno más hallazgos que sugieren melanoma, los cuales son; asimetría, bordes irregulares, variedades de color, diámetro mayor de 6 mm, evolución (lesión que cambia en forma, tamaño, color o forma) - Regla ABCDE

Análisis comparativo de patrones de nevus en un paciente individual: Esto se lleva a cabo usando el signo de "patito feo", el mismo que se refiere a una lesión única que no guarda relación con el fenotipo de los otros nevus del paciente

Análisis dinámico: Historia del cambio de tamaño, color, forma de una lesión melanocítica preexistente; es el criterio clínico más importante para el diagnóstico de melanoma. El cambio puede ser notado por el mismo paciente o haber sido documentado por fotos seriadas clínicas o fotos de dermatoscopias previas.

Asimismo se debe considerar los 7 puntos de los criterios de Glasgow desarrollados en el Reino Unido para definir que pacientes con nevus deben ser referidos al especialista

Criterios Mayores (2 puntos)

- a. Cambio en el tamaño/aparición de una nueva lesión
- b. Cambio en la forma /bordes irregulares
- c. Cambio en el color/pigmentación irregular

Criterios Menores (1 punto)

- a. Diámetro mayor o igual 7 mm
- b. Inflamación
- c. Formación de costras/Sangrado
- d. Cambios sensoriales/prurito

La presencia de cualquier criterio mayor asociado a 1 criterio menor o al menos 3 criterios menores es indicación para referir al paciente con nevus al especialista.

Dermatoscopia

El examen dermatoscópico debe ser realizado en todas las lesiones pigmentadas sospechosas, esta técnica es ampliamente usada en lesiones pigmentadas y no pigmentadas y requiere entrenamiento especializado.

Las características dermatoscópicas de un melanoma incluyen, red de pigmentos atípicos (bordes irregulares, puntos negros – marrones, globulosos, manchas de múltiples colores distribuidas asimétricamente, velo azul blanquecino y patrones vasculares atípicos, mancha descentrada)

Para el diagnóstico confirmatorio del melanoma, se utilizan diversas técnicas de biopsia para establecer un diagnóstico patológico, cada una de ellas es adaptada a escenarios clínicos específicos y requisitos de diagnóstico. De acuerdo con las Pautas de la Red Nacional Integral del Cáncer de 2024 para el melanoma cutáneo (NCCN Cutaneous Melanoma), se recomiendan las siguientes consideraciones y técnicas para un diagnóstico óptimo y un tratamiento posterior:

- a. Biopsia escisional o completa:** Se prefiere la biopsia escisional con márgenes de 1 a 3 mm, utilizando técnicas como la saucerización o la extracción por raspado profundo, la biopsia en sacabocados para lesiones de diámetro pequeño o la escisión elíptica. Se deben evitar los márgenes más amplios para un mapeo linfático posterior preciso.
- b. Orientación de la biopsia:** La orientación debe planificarse teniendo en mente la escisión local amplia definitiva para biopsias escisionales elípticas o fusiformes. La incisión puede orientarse longitudinalmente (axialmente) y paralela a los vasos linfáticos subyacentes en las extremidades.
- c. Biopsia por incisión o por punción:** la biopsia por incisión o por punción de espesor total de la porción clínicamente más gruesa o más atípica de la lesión es aceptable, especialmente en ciertas áreas anatómicas, como la palma, la planta del pie, los dedos, la cara y la oreja, o en el caso de lesiones extensas. Las biopsias de exploración múltiples pueden ayudar a tratar las lesiones extensas.
- d. Biopsia por raspado:** una biopsia por raspado superficial o tangencial puede comprometer el diagnóstico patológico y la evaluación completa del espesor de Breslow, pero es aceptable cuando el índice de sospecha es bajo. Sin embargo, una biopsia por raspado amplia puede ser óptima para la evaluación histológica del melanoma in situ, en particular para el melanoma de tipo lentigo maligno.

Consideraciones adicionales sobre la biopsia: si una biopsia por raspado o una biopsia por raspado tangencial muestra un tumor o pigmento residual en la base, se debe realizar inmediatamente una biopsia más profunda, como una biopsia por punción o elíptica, y enviarla por separado al patólogo. Se debe realizar una biopsia de la matriz ungueal si se sospecha un melanoma subungueal, lo que requiere experiencia en la biopsia del aparato ungueal.

e. Biopsia repetida: la biopsia escisional repetida de margen estrecho generalmente no está indicada si la muestra inicial cumple con los criterios de biopsia del ganglio linfático centinela, a menos que la biopsia inicial sea inadecuada para el diagnóstico o la microestadificación (41).

El examen histopatológico de las muestras de biopsia es fundamental para confirmar el diagnóstico de melanoma y brindar información crucial para el tratamiento posterior. Los patólogos con experiencia en neoplasias melanocíticas deben informar la biopsia, utilizando tinciones inmunohistoquímicas apropiadas y pruebas moleculares para lesiones histológicamente equívocas. Los elementos esenciales que se deben informar incluyen el espesor de Breslow, la ulceración, los microsátelites, el estado de los márgenes, la tasa mitótica dérmica, la invasión linfovascular o angiolinfática, el subtipo histológico, la regresión y el neurotropismo. Se recomienda encarecidamente que los informes sinópticos que contengan esta información sean adecuados para una atención óptima del paciente (41).

El examen histopatológico de las muestras de biopsia desempeña un papel crucial en la confirmación del diagnóstico de melanoma y proporciona información esencial para la planificación del tratamiento y el pronóstico. La biopsia debe ser informada por un patólogo o un dermatopatólogo con experiencia en neoplasias melanocíticas. Las tinciones inmunohistoquímicas apropiadas pueden ayudar en el diagnóstico histopatológico. Se debe considerar la realización de pruebas moleculares para evaluar lesiones histológicamente dudosas y realizar una revisión dermatopatológica experta. Los elementos mínimos que se deben informar deben incluir factores que informen sobre el estadio T patológico: el espesor de Breslow (redondeado al 0,1 mm más cercano) y la ulceración (ya sea presente o ausente), número de mitosis por campos, márgenes quirúrgicos, lesiones microscópicas satelites, invasión vascular (presente o ausente).

Subtipo histológico: el melanoma tiene varios subtipos histológicos, cada uno con características y comportamientos distintos. El examen histopatológico permite a los patólogos especificar el subtipo de melanoma en la muestra de biopsia. Los subtipos comunes incluyen el melanoma de extensión superficial, el melanoma nodular, el melanoma lentigo maligno, el melanoma lentiginoso acral y como variantes raras esta el melanoma desmoplásico, melanoma nevoide y el melanoma dermal primario. Reconocer

el subtipo es esencial ya que puede influir en las decisiones de tratamiento y el pronóstico (42).

Índice de Breslow: el Índice de Breslow, llamado así por Alexander Breslow, es una medida que determina la profundidad de la invasión del melanoma en la piel. Introducido en 1970, el grosor de Breslow revolucionó el pronóstico del melanoma al proporcionar una medida cuantitativa del grosor del tumor (registrado con una precisión de 0,1 mm), que se correlaciona con el riesgo de metástasis y el pronóstico general. Los tumores más gruesos se asocian con peores resultados, mientras que los tumores más delgados generalmente tienen un mejor pronóstico. El examen histopatológico permite una medición precisa del Índice de Breslow, lo que orienta las decisiones de estadificación y tratamiento. Se consideran las categorías de $\leq 1 \text{ mm}^2$, $1,01 - 2,00 \text{ mm}^2$, $2,01 - 4,00 \text{ mm}^2$ y $>4,00 \text{ mm}^2$ (42).

Nivel de invasión de Clark: el nivel de invasión de Clark, desarrollado por Wallace H. Clark Jr. en 1969, clasifica las lesiones de melanoma en función de su profundidad de penetración en las capas de la piel. Clark propuso cinco niveles de invasión, que van desde el nivel I, confinado a la epidermis, hasta el nivel V, invasión del tejido subcutáneo. Cada nivel representa una invasión más profunda en las capas de la piel, y los niveles más altos se asocian con un mayor riesgo de metástasis y peores resultados. El examen histopatológico permite a los patólogos determinar el nivel de Clark con precisión, lo que ayuda en la estadificación y la planificación del tratamiento (42).

Tinción inmunohistoquímica: la tinción inmunohistoquímica es una herramienta valiosa que se utiliza junto con el examen histopatológico para diagnosticar el melanoma. Estas tinciones especializadas se dirigen a proteínas específicas expresadas por los melanocitos, lo que ayuda a distinguir las células del melanoma de los nevos benignos y otras neoplasias cutáneas malignas. Los marcadores melanocíticos comunes incluyen la proteína S-100, HMB-45 y Melan-A, también conocida como MART-1. La tinción positiva para estos marcadores respalda el diagnóstico del melanoma y ayuda a diferenciarlo de otras lesiones cutáneas (42). La detección de la mutación BRAF V600E debe identificarse por análisis de inmunohistoquímica ya que ello implica un target terapéutico molecular.

Invasión linfovascular o perineural: La presencia de invasión linfovascular o perineural debe anotarse en los informes patológicos, ya que tiene importancia pronóstica y puede influir en las decisiones de tratamiento. Por lo general, la presencia de cualquiera de las dos sugiere un pronóstico peor, ya que la invasión se extiende a los nervios o los vasos linfáticos (42).

Neurotropismo: El informe patológico del neurotropismo (ya sea presente, ausente o indeterminado) puede ayudar a orientar la toma de decisiones clínicas, como realizar una escisión adicional o radioterapia adyuvante (42).

Microsatélites: Si se observan microsatélites en la biopsia inicial o en una escisión amplia posterior, se deben informar. La presencia de microsatélites en la muestra hace que el paciente pase a la etapa III del melanoma (42).

Estado del margen: El estado del margen, que indica la afectación de los márgenes profundos y periféricos, debe informarse en todas las biopsias y escisiones (42).

Informes sinópticos: Se recomienda encarecidamente que los informes sinópticos que contengan la siguiente información sean incluidos para una atención óptima del paciente:

Presencia de lesiones satélites macroscópicas en la muestra macroscópica del tumor, si son clínicamente evidentes.

Tasa mitótica dérmica por mm².

Invasión linfovascular o angiolinfática.

Subtipo histológico (si es desmoplásico, especificar si es puro o mixto).

Anotación del subtipo de lentigo maligno o daño solar acumulado elevado: la anotación del subtipo de lentigo maligno o daño solar acumulado elevado puede afectar los abordajes quirúrgicos u otros tratamientos, la regresión (si es >75 % o se extiende por debajo del espesor de Breslow medido) y el neurotropismo (incluido el peritumoral o intratumoral) o la invasión perineural. Si se evidencia un melanoma invasivo residual en la muestra de escisión amplia, el patólogo debe incorporar elementos de la biopsia inicial y la escisión amplia, como la profundidad del tumor más grueso y la ulceración, para llegar a un estadio T patológico final (41).

3.2.6. Fases de crecimiento del melanoma

El melanoma progresa a través de cuatro fases principales de crecimiento, como se detalla a continuación:

Fase de crecimiento radial: en esta fase, las células del melanoma se limitan a la epidermis y se extienden en un patrón radial. Según la agresividad del tumor, esta fase puede durar meses o varios años.

Fase de crecimiento vertical: El tumor comienza a penetrar por debajo de la epidermis y a crecer más profundamente, marcando el punto en el que el melanoma se vuelve invasivo.

Grosor del tumor: durante esta etapa, el melanoma se vuelve más profundo y más grueso. El grosor es un indicador pronóstico importante y se mide generalmente en milímetros. En el estudio de De Giorgi et al., informaron que los melanomas delgados fueron las lesiones más comúnmente diagnosticadas (75%), y el 1,1% de los casos desarrollaron metástasis regionales o a distancia, lo que representa el 15,4% del total de melanomas metastásicos, independientemente del grosor. La dermatoscopia sigue siendo la técnica de diagnóstico preoperatorio preferida para lesiones cutáneas sospechosas. En las últimas décadas, numerosos estudios han intentado identificar una posible correlación entre las características dermatoscópicas e histopatológicas de los melanomas delgados (43, 44). Clínicamente, el sitio de tumor primario más común fue el torso (43.7%), como se describió previamente. Curiosamente, la mayoría de las lesiones (73.3%, $p = 0.002$) mostraron un diámetro relativamente grande (>10 mm), lo que representa una característica clínica inusual para los melanomas en etapa temprana. Cabe destacar que todas las lesiones estaban pigmentadas, mostraban un grado variable de discromía y presentaban al menos tres colores en la misma lesión (negro, marrón, gris, azul, rojo o blanco) en el 80% ($p \leq 0.001$) de los casos. Por el contrario, no hubo lesiones verdaderamente acrómicas. En el grupo control, solo el 29% y el 3% de los casos tenían un tamaño mayor a 10 mm y la presencia de al menos tres colores, respectivamente (43). Algunos autores, citados por De Giorgi et al., han analizado las características dermatoscópicas más comunes relacionadas con el espesor y han reportado la presencia de una red pigmentaria atípica y glóbulos irregulares como características comunes de lesiones más delgadas (≤ 1 mm). La presencia de un patrón vascular atípico y estructuras de regresión y la ausencia de una red pigmentaria podrían ser sugestivas de lesiones más

gruesas (>1 mm). La red pigmentaria estuvo ausente en el 60% ($p = 0,001$) de las lesiones (frente al 15% del grupo control), mientras que las estructuras de regresión dermatoscópica (manchas blancas y/o áreas azul-grisáceas) y un patrón vascular atípico estuvieron presentes en el 100% ($p \leq 0,001$) y el 66,6% ($p \leq 0,001$) de los casos, respectivamente, lo que representa indicadores que deberían hacer sospechar este raro subgrupo de melanomas. Estos datos estadísticamente significativos son verdaderamente relevantes debido a que demuestran que todos los melanomas delgados que progresaron mostraron parámetros dermatoscópicos de regresión y más de la mitad mostraron un patrón vascular atípico y una ausencia de la red pigmentaria (parámetros dermatoscópicos normalmente presentes en lesiones con un espesor > 1 mm). Las características dermatoscópicas analizadas en el estudio de De Giorgi et al, se distribuyeron de forma homogénea en todas las lesiones, independientemente del grosor. Se ha informado diferentes puntos de corte de Breslow por los cuales los melanomas delgados presentaron un mayor potencial metastásico (43). Algunos autores informaron una asociación entre un grosor $>0,75$ mm y la positividad del ganglio linfático centinela (44), mientras que otros consideraron 0,6 mm, 0,76 mm y $\geq 0,8$ mm como puntos de corte de Breslow de alto riesgo (43).

Metastásico: el melanoma invade los vasos linfáticos y sanguíneos subdérmicos, como los capilares, y se disemina sistémicamente en la circulación. Las metástasis pueden localizarse en los ganglios linfáticos regionales o propagarse a distancia a otros órganos (43).

El estadio clínico del melanoma depende de la afectación del sistema ganglionar y de la capacidad infiltrante de la enfermedad; de hecho, los melanomas en estadio I-II-III incluyen pacientes caracterizados por la ausencia o presencia microscópica de ganglios linfáticos y/o metástasis distales, mientras que el estadio IV prevé la presencia masiva de metástasis distales. Los pronósticos menos favorables están obviamente vinculados a los estadios más avanzados de la enfermedad. En los últimos años, muchos estudios han arrojado luz sobre los mecanismos subyacentes al desarrollo del melanoma y han demostrado que el proceso de transformación tumoral de los melanocitos es complejo y multietápico. Está claro que las lesiones más benignas presentan la alteración del homólogo B del oncogén viral del sarcoma murino v-Raf (BRAF) en el codón V600E (que es suficiente para la formación del nevo), pero para el desarrollo del melanoma, la mutación de BRAF no es suficiente porque la progresión de la enfermedad está ligada a

la alteración concomitante en otros genes implicados en los procesos celulares más importantes. De hecho, los nevos benignos permanecen inactivos incluso durante varios años y, solo después de posibles mutaciones genéticas contra genes diana como la transcriptasa inversa de la telomerasa (TERT), el inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina 2A (CDKN2A), la fosfatasa y el homólogo de tensina eliminado en el cromosoma 10 (PTEN), la neurofibromina 1 (NF1) y la tirosina quinasa del receptor (KIT), comienza la transformación neoplásica. Estas alteraciones genéticas son responsables de la activación descontrolada de las vías de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK) y la fosfatidilinositol3-quinasa (PI3K) que están fisiológicamente involucradas en la proliferación y supervivencia celular. Es cierto que la vía MAPK es la más desregulada en el melanoma e incluye tres familias principales de quinasas, es decir, MAPK quinasa quinasa, MAPK quinasa y MAPK, que activan y fosforilan proteínas. Esta vía presenta anomalías en muchos contextos tumorales, ya que promueve la proliferación y está involucrada en numerosos procesos de resistencia al tratamiento. Aunque con menor frecuencia, la vía PI3K también está mutada en el melanoma. Por ejemplo, PTEN (un importante regulador negativo de la vía PI3K) en el melanoma está frecuentemente mutado/eliminado y su pérdida de función está presente y es concomitante con mutaciones BRAF en aproximadamente el 44% de los melanomas (14).

3.2.7. Clasificación de la vía evolutiva del melanoma de 2018

La clasificación de vías evolutivas del melanoma de 2018, presentada por Long et al., proporciona un marco para comprender la heterogeneidad molecular y genética de los tumores de melanoma y su progresión. Este sistema de clasificación categoriza los tumores de melanoma en cuatro vías evolutivas distintas según las siguientes alteraciones genéticas y trayectorias evolutivas:

Vía de mutación de BRAF: esta vía se caracteriza por mutaciones en el gen BRAF, en particular la mutación V600E, que conduce a la activación constitutiva de la vía de señalización MAPK. Los tumores de melanoma con mutación de BRAF suelen presentar altos niveles de inestabilidad genómica y están asociados con la exposición crónica al sol. Los tumores tienden a tener una alta carga de mutaciones, pero responden a los inhibidores de BRAF y MEK.

Vía mutante de NRAS: los tumores de melanoma en esta vía albergan mutaciones en el gen NRAS, lo que da como resultado una activación constitutiva de la vía MAPK similar a los tumores de melanoma con mutación de BRAF. Las lesiones de melanoma con mutación de NRAS suelen estar asociadas con piel crónicamente dañada por el sol y tienen una carga de mutación moderada. Los tumores responden menos a los inhibidores de BRAF, pero pueden mejorar con inhibidores de MEK e inmunoterapia.

Vía de mutación de NF1: esta vía implica mutaciones en el gen NF1, que regulan negativamente la vía de señalización RAS. Las lesiones de melanoma con mutación de NF1 suelen presentar estabilidad genómica y una carga de mutación baja. Los tumores están asociados con piel dañada crónicamente por el sol y tienen un perfil de expresión genética distintivo. Los tumores de melanoma con mutación de NF1 responden menos a las terapias dirigidas, pero pueden responder a la inmunoterapia.

Vía triple de tipo salvaje: las lesiones de melanoma en esta vía carecen de mutaciones en los genes BRAF, NRAS y NF1 y se caracterizan por diversas alteraciones genéticas. Los tumores de melanoma de vía triple tipo salvaje a menudo surgen en piel no expuesta crónicamente al sol y presentan altos niveles de mutagénesis inducida por rayos UV. Las lesiones tienen una alta carga de mutaciones y pueden responder a la inmunoterapia, aunque las terapias dirigidas generalmente son ineficaces.

La clasificación de la vía evolutiva del melanoma proporciona información sobre los mecanismos moleculares que impulsan el desarrollo y la progresión del melanoma y guía estrategias de tratamiento adaptadas a las alteraciones genéticas específicas presentes en tumores individuales (45).

3.2.8. Clasificación morfológica del melanoma

Melanoma de propagación superficial: el melanoma de propagación superficial se caracteriza por su fase de crecimiento radial, que se extiende horizontalmente por la superficie de la piel antes de pasar a una fase de crecimiento vertical. Este subtipo se presenta típicamente como máculas o parches pigmentados de manera irregular con bordes asimétricos.

Melanoma nodular: El melanoma nodular se caracteriza por su rápida fase de crecimiento vertical, que a menudo carece de una fase de crecimiento radial extensa. Este

tumor se presenta típicamente como un nódulo elevado con coloración uniforme, aunque también puede manifestarse como una lesión polipoide o en forma de cúpula.

Melanoma lentigo maligno: este subtipo surge del lentigo maligno, una lesión precursora que se desarrolla a lo largo de años o décadas en la piel expuesta al sol. Las lesiones del melanoma lentigo maligno son manchas amplias, planas, de color marrón tostado con bordes irregulares, que a menudo muestran áreas de variación de color y pigmentación asimétrica.

Melanoma lentiginoso acral: el melanoma lentiginoso acral afecta principalmente las superficies acrales, como las palmas de las manos, las plantas de los pies y los lechos ungueales. Este subtipo se presenta típicamente como máculas o parches de pigmentación irregular, que a veces se parecen al lentigo maligno, pero que aparecen en piel sin pelo.

Melanoma desmoplásico: este subtipo poco frecuente se caracteriza por una reacción estromal fibrosa que a menudo se asemeja a un tejido cicatricial. El melanoma desmoplásico tiende a aparecer en personas mayores y se presenta como nódulos firmes, de color carne o rosados, con bordes poco definidos.

Melanoma amelanótico: este subtipo carece de la pigmentación típica de melanina, lo que dificulta su diagnóstico clínico. Las lesiones del melanoma amelanótico pueden aparecer como nódulos o placas de color rosa, rojo o color carne, lo que suele retrasar el diagnóstico y el tratamiento debido a que se parecen a otras lesiones cutáneas.

Melanoma de las mucosas: estos tumores surgen de los melanocitos en las superficies mucosas, como la cavidad oral, la cavidad nasal, los genitales y la región anorrectal. Las lesiones pueden ser pigmentadas o no pigmentadas y, a menudo, se diagnostican en una etapa más avanzada debido a su ubicación oculta (41).

3.2.9. Estadaje TNM Melanoma

Categoría	
T (Tumor)	Dimensiones y particularidades del tumor primario
Tis	Melanoma confinado a la capa epidérmica, sin afectación dérmica.
T1	Lesión tumoral de hasta 1 mm de espesor.
T1a	Ausencia de ulceración y una tasa mitótica inferior a 1 por mm ² .
T1b	Presencia de ulceración o mitosis igual o mayor a 1 por mm ² .
T2	Tumor entre 1,01 mm y 2 mm de espesor.
T2a	No presenta ulceración visible.

T2b	Se observa ulceración en la lesión.
T3	Grosor del tumor entre 2,01 mm y 4 mm.
T3a	Tumor sin signos de ulceración superficial.
T3b	Tumor que presenta ulceración.
T4	Tumor con un espesor superior a 4 mm.
T4a	No presenta ulceración detectable.
T4b	Con evidencia de ulceración superficial.
N (Nódulos)	Afectación de los ganglios linfáticos cercanos
N0	No se identifican ganglios linfáticos comprometidos.
N1	Afectación de un único ganglio linfático o presencia de micrometástasis.
N2	Compromiso de 2 a 3 ganglios linfáticos o metástasis locales sin afectación nodal.
N3	Afectación de 4 o más ganglios, fusión ganglionar o metástasis locales con ganglios.
M (Metástasis)	Metástasis diseminadas en sitios distantes del tumor primario
M0	No se identifican metástasis en otras áreas del cuerpo.
M1a	Metástasis en la piel, tejido subcutáneo o ganglios fuera de la región afectada.
M1b	Compromiso metastásico localizado en los pulmones.
M1c	Afectación metastásica en órganos internos (excepto cerebro) o LDH elevada.
M1d	Diseminación metastásica al cerebro o sistema nervioso central.

Fuente: Adaptada de Journal 8ª edición del AJCC Melanoma 2017

3.2.10 Tratamiento del melanoma metastásico

El melanoma es el tipo de cáncer de piel más agresivo y mortal. Aunque se considera que el melanoma en etapa temprana es curable con una escisión local amplia, debido a su potencial para invadir la dermis en solo unos pocos meses, el melanoma es mortal cuando se producen metástasis. Es alarmante que aproximadamente un tercio de los pacientes con melanoma avanzado ya han desarrollado metástasis en pulmón, hígado o cerebro cuando reciben un diagnóstico. En general, la tasa de supervivencia a 5 años alcanza el 99% para los pacientes con melanoma localizado, pero disminuye al 27,3% para aquellos con metástasis a distancia. Por lo tanto, el melanoma metastásico generalmente se asocia con un mal pronóstico. Recientemente, a pesar de un aumento constante en la incidencia mundial del melanoma, las intervenciones terapéuticas novedosas, como la terapia dirigida y la inmunoterapia, han dado lugar a cambios rápidos y extensos en las tasas de mortalidad. Los agentes dirigidos incluyen principalmente inhibidores de la vía de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) (46, 47). La inmunoterapia incluye inhibidores de puntos de control inmunitario, vacunas tumorales y terapias celulares adoptivas (48). Para la terapia dirigida, los inhibidores clásicos del homólogo del

oncogén viral del sarcoma murino v-Raf B1 (BRAF) y de la MAPK quinasa (MEK) se aplican específicamente para el melanoma con mutación BRAF V600E/K positiva. Los fármacos dirigidos muestran una alta eficacia y aumentan la supervivencia general (SG) y la tasa de respuesta objetiva (ORR) de la mayoría de los pacientes con melanoma metastásico, aunque estos pacientes pueden adquirir fácilmente resistencia a los fármacos (49).

La inmunoterapia, en particular los inhibidores de puntos de control inmunitario, puede mejorar la duración de la respuesta (DOR) de un paciente, a pesar de un inicio de acción más lento (50).

a. Terapia dirigida

Inhibidores de BRAF y MEK

Las cascadas de Proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK) involucran a las quinasas RAF, MEK y ERK. Aproximadamente el 50% de los pacientes con melanoma metastásico presentan una mutación BRAF (con >90% siendo la mutación BRAF V600E), que media la sobreactivación de la vía de señalización de MAPK y la supervivencia, diferenciación y proliferación de los melanocitos. Esta señalización oncogénica puede ser bloqueada por los inhibidores de BRAF (vemurafenib, dabrafenib y encorafenib) o MEK (cobimetinib, trametinib y binimetinib) (51).

Vemurafenib y cobimetinib, en 2011, vemurafenib se convirtió en el primer inhibidor oral para el melanoma con mutación BRAF V600E. Cobimetinib, un potente inhibidor de MEK, se evaluó en combinación con vemurafenib en el estudio de fase Ib BRIM en pacientes con melanoma avanzado con mutación BRAF V600E que nunca habían recibido un inhibidor de BRAF. Se informó una ORR confirmada del 87%, incluido un 10% que tuvo una respuesta completa (RC), con una mediana de SSP de 13,7 meses. Se informó más evidencia de la eficacia de la combinación de vemurafenib y cobimetinib en el estudio de fase III aleatorizado, multicéntrico e internacional CoBRIM. En este ensayo, se inscribieron 495 participantes elegibles y se aleatorizaron 1:1 para recibir terapia dual con cobimetinib más vemurafenib o vemurafenib solo. Con al menos 5 años de seguimiento, la mediana de supervivencia global aumentó significativamente, con 22,5 meses en pacientes en tratamiento con cobimetinib más vemurafenib en comparación con 17,4 meses en aquellos que recibieron vemurafenib solo; las tasas de supervivencia global mejoraron continuamente con esta terapia dual en comparación con

vemurafenib solo, con 38 vs. 31% a los 3 años, 34 vs. 29% a los 4 años y 31 vs. 26% a los 5 años. De manera similar a los resultados de la supervivencia global, la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 12,6 vs. 7,2 meses, y las tasas de SLP fueron de 14 vs. 10% a los 5 años (52).

Dabrafenib y trametinib: Dabrafenib es otro inhibidor oral de BRAF que fue aprobado para su uso en 2013. Al año siguiente, fue aprobado en combinación con trametinib, un inhibidor oral de MEK, para el tratamiento del melanoma metastásico irresecable con mutación BRAF V600E/V600K. En el estudio de fase 3 aleatorizado y doble ciego (COMBI d) con una mediana de seguimiento de 20 meses para el grupo de terapia combinada y 16 meses para el grupo de monoterapia con dabrafenib, la combinación de dabrafenib y trametinib condujo a una mejora de la mediana de SSP (11 frente a 8,8 meses) y de la mediana de SG (25,1 frente a 18,7 meses), con una SG a 2 años del 51 frente al 42% para el grupo de monoterapia con dabrafenib (53).

Encorafenib y binimetinib: En 2018, el encorafenib surgió como un inhibidor de BRAF de segunda generación y fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) en combinación con otro inhibidor de MEK, binimetinib. En el ensayo COLUMBUS de fase III, aleatorizado y abierto, la comparación de la SSP por una revisión central independiente ciega reveló una SSP media de 14,9 meses en el grupo de encorafenib más binimetinib y de 9,6 meses en el grupo de encorafenib en monoterapia; además, la ORR fue del 63% para los pacientes que recibieron la terapia combinada, mientras que fue del 51% para los que recibieron la monoterapia con encorafenib. En general, las propiedades farmacológicas modificadas del encorafenib se consideran cruciales para su eficacia favorable y su perfil de tolerabilidad aumentado para los pacientes con melanoma portadores de la mutación BRAF V600E, como resultado de sus efectos mejorados sobre el objetivo y una activación menos paradójica de la vía MAPK. Esta puede ser la razón por la cual la tasa de EA de grado 3 o 4 se redujo ligeramente con la terapia combinada en comparación con los inhibidores de BRAF solos (47 frente a 63%) (54).

b. Inmunoterapia

La inmunoterapia tiene la capacidad de prevenir el crecimiento y la recurrencia de tumores a largo plazo sensibilizando el sistema inmunológico del huésped o fortaleciendo la respuesta antitumoral. Basándose en décadas de investigación sobre

inmunología de tumores sólidos, la inmunoterapia se considera una nueva modalidad prometedora no solo para el melanoma metastásico sino también para otros cánceres sólidos, incluidos el cáncer de riñón, el cáncer de pulmón de células no pequeñas y el cáncer de cabeza y cuello. Este enfoque definitivamente ha llevado a mejoras notables en la supervivencia de estos pacientes. Hasta la fecha, la FDA ha aprobado varios medicamentos de inmunoterapia, en particular el bloqueo de los puntos de control de regulación inmunitaria negativos, para el melanoma metastásico.

Inhibidores de punto de control

Las células tumorales pueden evadir el sistema inmune mediante la expresión de receptores como PD-1 o la activación de moléculas como CTLA-4 en los linfocitos T, lo que permite inhibir su función y reducir la respuesta inmune. Este mecanismo sirvió como base para desarrollar el primer inhibidor de puntos de control inmunológico (ICI), ipilimumab, un bloqueador de CTLA-4. En la segunda mitad de 2010, se publicó el primer estudio fase 3 que evaluó ipilimumab frente a una vacuna de péptido gp100 en un ensayo de tres brazos. Los resultados mostraron una supervivencia global media (mOS) de 10 meses y revelaron que alrededor del 20% de los pacientes presentaron una supervivencia prolongada. Este hallazgo llevó a la aprobación de ipilimumab como tratamiento de primera línea para melanoma metastásico.

Por otro lado, los inhibidores de PD-1, como nivolumab y pembrolizumab, se evaluaron en los ensayos CheckMate 066 y KEYNOTE-006, respectivamente. El estudio CheckMate 066 comparó nivolumab con DTIC, mostrando a los cinco años una supervivencia libre de progresión (mPFS) de 5.1 meses y una mOS de 37.7 meses. En el KEYNOTE-006, que evaluó pembrolizumab en dos regímenes diferentes (cada dos y cada tres semanas) frente a ipilimumab, los resultados indicaron una mPFS de 5.6 meses y una mOS de 36.7 meses en pacientes sin terapias previas. Aunque estos tratamientos en monoterapia lograron mejoras significativas en la supervivencia, aún existía un grupo de pacientes que no respondía a estas opciones.

En respuesta a esta limitación, se diseñó el estudio fase 3 CheckMate 067, que evaluó la combinación de ipilimumab (anti-CTLA-4) y nivolumab (anti-PD-1) frente a cada uno por separado en un ensayo de tres brazos. Los resultados mostraron una tasa de respuesta objetiva (ORR) del 58% para la combinación, en comparación con el 46%

de nivolumab y el 10% de ipilimumab. Además, la combinación alcanzó una mPFS de 11.5 meses, mientras que la mOS no se había alcanzado en ese momento. A los cinco años de seguimiento, más del 50% de los pacientes tratados con la combinación seguían vivos. Aunque las diferencias entre subgrupos no fueron estadísticamente significativas, los datos sugieren que la combinación podría ser más eficaz en pacientes con PD-L1 < 1%, mutaciones en BRAF o niveles normales de deshidrogenasa láctica (DHL). (63)

Nuevos bloqueos de puntos de control inmunitario

El gen 3 de activación de linfocitos (LAG-3) se expresa en las células T y es el tercer receptor coinhibidor de puntos de control inmunitario que se explota en la inmunoterapia contra el cáncer. Con su mayor afinidad por el complejo mayor de histocompatibilidad de clase II que el CD4, media la regulación negativa de la activación y proliferación de células T. Los estudios preclínicos han demostrado una inmunidad específica para tumores mejorada y la interrupción del crecimiento del tumor de melanoma no solo en ratones tratados con anticuerpos duales anti-LAG-3 y anti-PD-1 sino también en ratones Lag3-/-Pcd1-/- (Pcd1 codifica PD-1), lo que sugiere una estrategia combinatoria potencialmente beneficiosa de bloqueo dual LAG-3/PD-1 para el melanoma. En un estudio de expansión de cohorte de fase I/IIa del anticuerpo específico para LAG-3 totalmente humano relatlimab administrado solo y en combinación con nivolumab en participantes con melanoma que progresó durante una terapia previa anti-PD-1/PD-L1, la escalada a nivolumab más relatlimab resultó en una ORR del 11,5% en todos los pacientes y del 18% en pacientes con expresión de LAG-3 $\geq 1\%$ (64). El estudio RELATIVITY-047 de fase II/III aleatorizado y doble ciego de nivolumab con o sin relatlimab para el tratamiento del melanoma irsecable o melanoma que se ha diseminado ha estado en marcha. Los resultados hasta el momento informaron una tasa de SSP a los 12 meses del 47,7% con una combinación de dosis fija de relatlimab y nivolumab en comparación con el 36,0% con nivolumab como agente único. En términos de seguridad del fármaco, la combinación fue bien tolerada y el 21,1% de los pacientes experimentaron eventos adversos graves de grado 3 o 4. Dada su eficacia y su perfil de toxicidad favorable en el ensayo RELATIVITY-047, en marzo de 2022 la FDA aprobó el uso de la

combinación de dosis fija de relatlimab/nivolumab en pacientes con melanoma irresecable o metastásico. Cabe destacar que el ensayo de fase III RELATIVITY-098 (NCT05002569) actualmente en proceso de reclutamiento tenía como objetivo probar esta combinación frente a nivolumab solo después de la resección completa del melanoma en estadio III-IV en el contexto adyuvante (65).

c. Nuevas directrices para superar la resistencia primaria o adquirida a la terapia dirigida y la inmunoterapia.

A pesar de los numerosos tratamientos basados en la terapia dirigida y la inmunoterapia que ahora están disponibles para uso clínico en el melanoma, una gran proporción de pacientes con melanoma no muestran ningún beneficio duradero, ya sea sin respuesta clínica o progresión de la enfermedad. Queda la pregunta de cómo identificar mejores estrategias de tratamiento para superar la resistencia con el fin de otorgar beneficios clínicos para estos pacientes. Con la terapia dirigida y/o inmunoterapia, ciertas células tumorales aún son duraderas al mostrar resistencia a la muerte celular y escapar de la vigilancia inmunológica en pacientes con cáncer (incluido el melanoma y otras células cancerosas), lo que daña el sistema inmunológico y permite la recurrencia del cáncer. Por lo tanto, las células inmunes vitales y las redes de señalización reguladoras involucradas en la interacción entre las células tumorales y el sistema inmunológico son factores principales para modular la susceptibilidad de las células cancerosas a la muerte. La muerte celular inmunogénica (MCI) es un nuevo factor clave en el tratamiento del melanoma metastásico, que se caracteriza por la liberación o expresión de moléculas con patrones moleculares asociados a peligrosidad, como la calreticulina, el ATP, el grupo de alta movilidad 1, las proteínas de choque térmico, la anexina A1 y el IFN tipo 1. Estas moléculas, al unirse a sus receptores, dan lugar al reclutamiento y estimulación de células inmunes y finalmente provocan daño a las células tumorales a través de la maduración de células dendríticas, la activación de los CTL, la potenciación de la actividad citotóxica de las células asesinas naturales, así como la producción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias. El inductor de MCI SD-101 es un oligonucleótido CpG sintético que estimula el receptor tipo Toll 9 (TLR9). Entre los agentes intralesionales, también se anticipa que los virus oncolíticos actúen estimulando la inmunidad antitumoral del huésped a través de la replicación preferencial en las células tumorales y la producción de citocinas y otras moléculas inmunomoduladoras. Sin embargo, según los resultados

del estudio de fase III MASTERKEY-265 de T-VEC más pembrolizumab, no hubo una diferencia estadísticamente significativa en la mediana de PFS o OS entre los grupos de terapia combinada y monoterapia con pembrolizumab. Esta terapia combinada aún está bajo investigación activa (NCT04068181) en aquellos pacientes con melanoma avanzado que fueron refractarios a la terapia basada en anti-PD-1 (66).

Se ha demostrado que la microbiota y sus metabolitos tienen un impacto significativo en la potenciación de la terapia con inhibidores de puntos de control inmunitario. El trasplante de microbiota fecal (TMF), como estrategia eficaz para manipular la microbiota intestinal, puede transferir el material fecal aislado de un donante sano a un receptor mediante colonoscopia, sonda nasogástrica o cápsulas preparadas. Aún queda por evaluar si la reprogramación de la microbiota intestinal puede superar la resistencia a anti-PD-1 en pacientes con melanoma avanzado (67).

4. ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

4.1. Internacionales

El estudio de Boutros et al., (España, 2023), tuvo como objetivo comparar indirectamente las combinaciones de ipilimumab/nivolumab y relatlimab/nivolumab, y estas combinaciones con todas las demás opciones de tratamiento de primera línea para el melanoma avanzado (independientemente del estado de BRAF) en términos de actividad y seguridad. Los criterios de valoración primarios fueron la supervivencia libre de progresión (SLP), la tasa de respuesta global (TRO) y la tasa de eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado ≥ 3 (\geq G3 TRAE). Se incluyeron en el metaanálisis en red un total de 9070 pacientes con melanoma metastásico tratados en 18 ensayos clínicos aleatorizados. No se observaron diferencias en la SSP y la TRO entre ipilimumab/nivolumab y relatlimab/nivolumab (HR = 0,99 y RR = 0,99, respectivamente). Las combinaciones del triplete de inhibidores de PD-(L)1/BRAF/MEK fueron superiores a ipilimumab/nivolumab en términos de SSP (HR = 0,56 y TRO (RR = 3,07). Ipilimumab/nivolumab mostró el mayor riesgo de desarrollar eventos adversos de grado 3. El relatlimab/nivolumab mostró una tendencia a un menor riesgo de eventos adversos de grado 3 (RR = 0,71) frente a ipilimumab/nivolumab, llegando a la conclusión de que Relatlimab/nivolumab mostró supervivencia libre de progresión en comparación con ipilimumab/nivolumab, con una tendencia a un mejor perfil de seguridad (71).

El estudio de Kirkwood et al., (Inglaterra, 2023), tuvo como objetivo analizar la supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con melanoma en estadio IIB/C resecao. El ensayo CheckMate 76K, doble ciego, de fase 3, evaluó a 790 pacientes con melanoma en estadio IIB/C resecao, aleatorizados 2:1 (estratificados por categoría de tumor) a nivolumab 480 mg o placebo cada 4 semanas durante 12 meses. El criterio de valoración principal fue la supervivencia libre de recurrencia (SLR) evaluada por el investigador. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la supervivencia libre de metástasis a distancia (SLE) y la seguridad. A los 7,8 meses de seguimiento mínimo, nivolumab mejoró significativamente la SLR frente al placebo (cociente de riesgos [CR] = 0,42; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,30–0,59; $P < 0,0001$), con una SLR a los 12 meses del 89,0% frente al 79,4% y un beneficio observado en todos los subgrupos; también mejoró la supervivencia libre de metástasis a distancia (DMFS) (HR = 0,47; IC del 95%: 0,30–0,72). Se produjeron eventos adversos de grado 3/4 relacionados con el tratamiento en el 10,3% (nivolumab) y el 2,3% (placebo) de los pacientes. Se produjo una muerte relacionada con el tratamiento (0,2%) con nivolumab. Concluyeron que el nivolumab es un tratamiento adyuvante eficaz y generalmente bien tolerado en pacientes con melanoma en estadio IIB/C resecao (72).

El estudio de Zuluaga, Bonilla, Contreras y Carreño (Colombia, 2022), tuvo como objetivo determinar factores pronósticos asociados con supervivencia de pacientes con melanoma metastásico que inician primera línea con inmunoterapia anti PD-1 o anti PD-1 y anti CTLA-4 en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia. Se revisaron 63 historias clínicas de enero de 2016 a abril de 2020, se realizó un análisis de supervivencia con método de Kaplan Meier, prueba Log-rank y Regresión de COX. Resultados: La mayoría de pacientes fueron mujeres 58.7%, 47.6% tenían subtipo lentiginoso acral, 17.4% BRAF mutado, 20.6% compromiso en SNC, 50.8% recibieron Nivolumab, 41.3% Pembrolizumab y 7.9% Nivolumab + ipilimumab. La mediana de supervivencia libre de progresión fue 7.3 meses con una tasa a 1, 2 y 3 años de 38%, 22% y 12% respectivamente; y la mediana de supervivencia global fue 12.2 meses con una tasa a 1, 2 y 3 años de 50%, 25% y 19%. Como factor pronóstico protector para SLP se encontró el recibir Nivolumab en comparación con Pembrolizumab (HR 0.427 IC95%0.21-0.86) y para SG el estado funcional al diagnóstico (ECOG 2 HR 12.38 IC95% 2.20-69.45). Concluyen que la SLP y SG fueron menores a la de ensayos clínicos aleatorizados en población caucásica, pero similar a la encontrada en estudios que incluyen mayor proporción de subtipo histológico

lentiginoso acral, como la nuestra. Se encontraron como factores pronósticos el tipo de inmunoterapia utilizada y el estado funcional al diagnóstico (73).

4.2. Nacionales

Un estudio realizado por Mariñas, (Lima, 2021), cuyo objetivo fue determinar la tasa de toxicidad de la inmunoterapia en pacientes oncológicos atendidos en Oncosalud en el año 2016 – 2018, incluyo a 37 pacientes, encontrando como resultados que se evidenció una tasa de toxicidad alta (94,6%) y la mayoría de pacientes presentó efectos relacionados a la misma. De acuerdo al tipo de inmunoterapia la toxicidad más frecuente se observó en los pacientes que recibieron inmunoterapia con Pembrolizumab. El tipo de toxicidad más frecuente encontrado fue fatiga/astenia (48.6%). No se encontró asociación entre la seguridad de la inmunoterapia con el sexo ni la edad ($p>0.05$) (74).

El Instituto Nacional de Salud, (Lima, 2020), realizó una revisión para describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de Nivolumab para el tratamiento de pacientes con melanoma irreseccable o metastásico. Entre sus resultados destaca que comparado con quimioterapia o dacarbazina, nivolumab mejoró la supervivencia global ([HR]: 0,46), supervivencia libre de progresión (HR: 0,42), tasa de respuesta parcial (odds ratio [OR]: 3,5), además encontraron que la tasa de respuesta completa tuvo un OR: 7,7. No se observaron diferencias en el riesgo global de eventos adversos de grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento (riesgo relativo [RR]: 0,86), pero si se encontró un aumento del riesgo de prurito (OR: 4,6) y rash cutáneo (OR: 3,5. Comparado con nivolumab + ipilimumab, no se observaron diferencias significativas en la supervivencia libre de progresión (HR 1,94) o en la probabilidad de alcanzar una respuesta completa (OR 0,75), nivolumab redujo la probabilidad de alcanzar una respuesta parcial (OR 0,58). No se observaron diferencias en el riesgo de eventos adversos, aunque nivolumab redujo el riesgo de diarrea (OR: 0,29) (75).

4.3. Locales

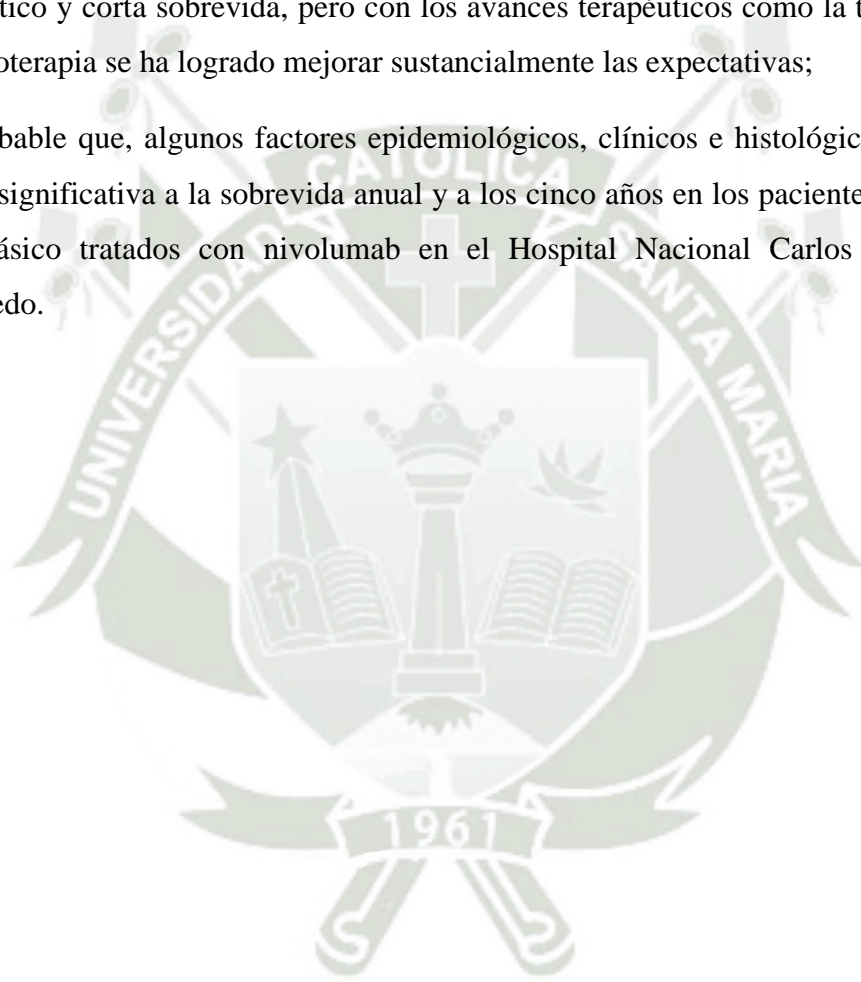
A nivel local no se han encontrado estudios similares, sin embargo, en el Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo, de la Red Asistencial EsSalud Arequipa, actualmente se tiene un grupo de pacientes con melanoma metastásico que vienen recibiendo tratamiento con nivolumab basados en evidencias internacionales así como en las recomendaciones del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria No 039 de EsSalud (76), donde se concluye que en comparación con la quimioterapia nivolumab ofrece beneficios

adicionales en cuanto a la sobrevida global y una menor tasa de eventos adversos, relacionados con el tratamiento, sin embargo, en los pacientes se observan resultados contradictorios en algunos casos, por lo que se consideró oportuno y de utilidad realizar el presente estudio.

5. HIPÓTESIS

Dado que el melanoma metastásico es una enfermedad oncológica que presenta mal pronóstico y corta sobrevida, pero con los avances terapéuticos como la terapia dirigida e inmunoterapia se ha logrado mejorar sustancialmente las expectativas;

Es probable que, algunos factores epidemiológicos, clínicos e histológicos se asocien de forma significativa a la sobrevida anual y a los cinco años en los pacientes con melanoma metastásico tratados con nivolumab en el Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo.





CAPÍTULO II
PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

1. MATERIAL Y MÉTODOS

1.1. Diseño del estudio

Es un estudio de campo, descriptivo, de corte retrospectivo longitudinal y de asociación.

1.2. Técnicas e instrumentos

1.2.1. Técnicas

Para el desarrollo de la presente investigación se utilizó como técnica la observación documental y la entrevista, esta última con el propósito de realizar el seguimiento de los pacientes para comprobar la sobrevida de los mismos.

1.2.2. Instrumentos

Se utilizó como instrumento la Ficha de recolección de datos, la misma que fue realizada por los investigadores en base a las variables de estudio, esta ficha no requirió validación porque fue sólo para recojo de información.

1.3. Operacionalización de variables

VARIABLES	INDICADORES	SUBINDICADORES	ESCALA
Variable independiente: Factores asociados	Epidemiológicos:		
	Edad (años)	< 20 años 20 – 59 60 a más	Razón
	Sexo	Masculino Femenino	Nominal
	Procedencia	Arequipa (ciudad) Arequipa (provincias) Puno Cusco Tacna Moquegua Otras	Nominal
	Antecedente familiar	Si	Nominal

	de cáncer de piel	No	
	Color de la piel	Blanca No blanca	Nominal
	Cumplimiento del tratamiento	Si No	Nominal
	Clínicos e histológicos		
	Tiempo de enfermedad desde el diagnóstico	Meses	Ordinal
	Localización topográfica	Cara Cuero cabelludo y/o cuello Tronco Miembro superior y/o hombros Miembro inferior y/o cadera Extra cutáneo (mucosa y conjuntiva)	Nominal
	Nivel de Lactato deshidrogenasa sanguínea (LDH) al diagnóstico (93)	< 333 UI/l >333UI/l	Nominal
	Índice de Breslow	$\leq 1 \text{ mm}^2$ 1,01 – 2,00 mm^2 2,01 – 4,00 mm^2 >4,00 mm^2	Ordinal
	Índice mitótico	0 – 5 mm^2 $\geq 6 \text{ mm}^2$	Nominal
	Ulceración	Ulcerado No ulcerado	Nominal

	Subtipo histológico	Nodular Extensión superficial Léntigo acral Lentigo maligno	Nominal
Variable dependiente: Sobrevida de pacientes con melanoma metastásico tratados con nivolumab	Sobrevida anual	Porcentaje de pacientes con sobrevida anual sin progresión de la enfermedad (al año, tres años) Porcentaje de pacientes con sobrevida a los cinco años	Razón Razón
	Eventos adversos durante el tratamiento	Fatiga Prurito Diarrea Náuseas Rash cutáneo Otros	Nominal
	Abandono del tratamiento o paciente es perdido en el seguimiento	Si No	Nominal
	Mortalidad	Si No Muerte por causa distinta	Nominal

2. POBLACIÓN

La población estuvo constituida por los pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico que son atendidos en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo de EsSalud durante el periodo 2019 – 2024, los que sumaron 76 pacientes. Se trabajó con el total de pacientes que cumplieron los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos con diagnóstico histológico de melanoma metastásico que fueron atendidos en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo en el periodo 2019 – 2024.
- Pacientes que recibían tratamiento del melanoma metastásico con nivolumab.
- Pacientes cuyas historias clínicas contenían todos los datos necesarios para la medición de las variables.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con melanoma no metastásico.
- Pacientes que no concluyeron el tratamiento por abandono o suspensión del mismo.
- Pacientes con historias clínicas incompletas o en custodia.

Las unidades de estudio estuvieron conformadas por las historias clínicas. Además, se realizó el seguimiento telefónico o a través de visita domiciliaria (a personas residentes en la ciudad de Arequipa) para poder comprobar su sobrevida.

3. PROCEDIMIENTOS

3.1. Organización

- Una vez que el Proyecto de Tesis fue aprobado por los jurados dictaminadores, se realizó el trámite correspondiente para solicitar la autorización de ejecución de la investigación

ante el Comité de Investigación del hospital.

- Obtenida la autorización, los investigadores solicitaron al archivo de historias clínicas el acceso a las historias electrónicas de los pacientes que conformaban la población de estudio y en función al cumplimiento de los criterios de inclusión, se procedió a registrar los datos necesarios en la Ficha de recolección de datos.
- A efectos de poder establecer la sobrevida de los pacientes, se realizó el seguimiento telefónico o mediante visita domiciliaria a cada paciente de manera que se pudo establecer si se encontraba vivo o no.
- Los investigadores realizaron la recolección de datos, diariamente hasta concluir con el estudio de todos los casos.
- Concluida la etapa de recolección de datos, se realizó el análisis estadístico y el informe final de la investigación.

3.2. Recursos

Humanos:

Los investigadores: Sr. Álvarez Muñoz Renzo Alberto

Srta. Zúñiga Muñoz Katherine Camila

Alumnos de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Católica de Santa María.

Asesor: Dr. Tapia Pérez Rafael Fredy.

Institucionales:

Facultad de Medicina Humana de la Universidad Católica de Santa María.

Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo EsSalud.

Materiales:

Instrumentos de recolección de datos, material de escritorio, computadora, impresora, software estadístico.

Financieros:

Recursos propios.

3.3. Aspectos éticos del estudio

Debido a que se trata de un estudio documental, los criterios éticos que se debieron tener en cuenta para el desarrollo de la investigación son, la veracidad, aportando sólo datos reales al estudio y la confidencialidad porque los investigadores garantizaron que los datos de los pacientes fueron manejados exclusivamente para los fines de la investigación.

3.4. Plan de análisis de resultados

Para el análisis estadístico de las variables ordinales, se aplicó estadística descriptiva, las variables categóricas se expresaron en número y porcentaje. Como pruebas de significación estadísticas, se aplicó la Prueba t, la Prueba de Chi cuadrado y para estimar la sobrevida, o en términos estadísticos la función de supervivencia se aplicó el Método de Kaplan Meier (método no paramétrico), el método se representa mediante las curvas de Kaplan-Meier las cuales grafican la proporción de pacientes que han sobrevivido en el tiempo. Para estimar el efecto de los factores que se asocian a la sobrevida se aplicó la regresión de Cox, en la cual una hazard ratio (HR) > 1 significa que la exposición al factor aumenta la velocidad de producirse el evento, y $HR < 1$ disminuye la velocidad. Si la $HR = 1$ se afirma que el factor no influye en la supervivencia. Para la sistematización de los datos, se empleó la hoja de cálculo Excel v. 26.0 y el paquete estadístico SPSS. Los resultados son presentados en tablas, gráficos y en las curvas de Kaplan Meier.



Factores asociados a la sobrevida en pacientes con melanoma metastásico tratados con nivolumab en el periodo 2019 – 2024 en un Hospital Nacional de EsSalud, Arequipa 2024.

TABLA 1

PACIENTES CON MELANOMA METASTÁSICO SEGÚN EDAD. 2019 – 2024

EDAD (años)	Nº	%
30 – 39	2	2,63
40 – 49	1	1,32
50 – 59	14	18,42
60 – 69	31	40,79
70 – 79	22	28,95
80 – 89	6	7,89
TOTAL	76	100

Se observa que, las edades de los pacientes estuvieron comprendidas entre los 30 a 39 años en el 2,63%, de 40 a 49 años en 1,32%, de 50 a 59 años en 18,42%; el 40,79% tenía edades entre 60 a 69 años, el 28,95% entre 70 a 79 años y el 7,89% entre 80 a 89 años. La edad mínima fue de 38 años, la máxima de 84, mientras que la media de la edad fue 66 años.

Factores asociados a la sobrevida en pacientes con melanoma metastásico tratados con nivolumab en el periodo 2019 – 2024 en un Hospital Nacional de EsSalud, Arequipa 2024.

TABLA 2

PACIENTES CON MELANOMA METASTÁSICO SEGÚN SEXO. 2019 – 2024

SEXO	Nº	%
Femenino	40	52,63
Masculino	36	47,37
TOTAL	76	100

Se observa en la tabla que, el 52,63% de pacientes fueron de sexo femenino y el 47,37% de sexo masculino.

Factores asociados a la sobrevida en pacientes con melanoma metastásico tratados con nivolumab en el periodo 2019 – 2024 en un Hospital Nacional de EsSalud, Arequipa 2024.

TABLA 3

PACIENTES CON MELANOMA METASTÁSICO SEGÚN PROCEDENCIA. 2019 – 2024

PROCEDENCIA	Nº	%
Provincias de Arequipa	32	42,11
Arequipa	21	27,63
Puno	11	14,47
Moquegua	8	10,53
Tacna	3	3,95
Cusco	1	1,31
TOTAL	76	100

Se observa en la tabla que, la procedencia del 42,11% de pacientes fueron las provincias de Arequipa, donde se debe destacar a Camaná, Islay y Caravelí, el 27,63% de pacientes procedían de la provincia de Arequipa, el 14,47% de Puno, el 10,53% de Moquegua, el 3,95% de Tacna y el 1,31% del Cusco.

Estos resultados se deben a que el Hospital Nacional de EsSalud es un centro de referencia que brinda atención a los pacientes de la macrorregión sur del país.

Factores asociados a la sobrevida en pacientes con melanoma metastásico tratados con nivolumab en el periodo 2019 – 2024 en un Hospital Nacional de EsSalud, Arequipa 2024.

TABLA 4

**PACIENTES CON MELANOMA METASTÁSICO SEGÚN ANTECEDENTE
FAMILIAR DE CÁNCER DE PIEL. 2019 – 2024**

ANTECEDENTE FAMILIAR DE CÁNCER DE PIEL	Nº	%
No	76	100,00
Si	0	0,00
TOTAL	76	100

Se observa en la tabla que, ninguno de los pacientes refirió tener antecedente familiar de cáncer de piel.

Factores asociados a la sobrevida en pacientes con melanoma metastásico tratados con nivolumab en el periodo 2019 – 2024 en un Hospital Nacional de EsSalud, Arequipa 2024.

TABLA 5

**PACIENTES CON MELANOMA METASTÁSICO SEGÚN COLOR DE LA PIEL.
2019 – 2024**

COLOR DE LA PIEL	Nº	%
No blanca	66	86,84
Blanca	10	13,16
TOTAL	76	100

Se observa en la tabla que, el 86,84% de pacientes no tenían la piel blanca mientras que el 13,16% si era de piel blanca.

Factores asociados a la sobrevida en pacientes con melanoma metastásico tratados con nivolumab en el periodo 2019 – 2024 en un Hospital Nacional de EsSalud, Arequipa 2024.

TABLA 6

PACIENTES CON MELANOMA METASTÁSICO SEGÚN CUMPLIMIENTO DE TRATAMIENTO. 2019 – 2024

CUMPLIMIENTO TRATAMIENTO	Nº	%
SI	76	100
NO	0	0
TOTAL	76	100

Se observa en la tabla que el cumplimiento del tratamiento se dio en su totalidad.

Factores asociados a la sobrevida en pacientes con melanoma metastásico tratados con nivolumab en el periodo 2019 – 2024 en un Hospital Nacional de EsSalud, Arequipa 2024.

TABLA 7

PACIENTES CON MELANOMA METASTÁSICO SEGÚN TIEMPO DE ENFERMEDAD. 2019 – 2024

TIEMPO DE ENFERMEDAD (meses)	Nº	%
1 – 12	29	38,16
13 – 24	31	40,79
25 – 36	11	14,47
37 a más	5	6,58
TOTAL	76	100

Se observa en la tabla que, el tiempo de enfermedad previo al diagnóstico es de 1 a 12 meses en el 38,16%, de 13 a 24 meses en 40,79%, de 25 a 36 meses en 14,47% y de 37 meses a más en 6,58%. Cabe precisar que el tiempo de enfermedad mínimo fue de dos meses, el tiempo máximo 90 meses y la media fue de 21 meses.

Factores asociados a la sobrevida en pacientes con melanoma metastásico tratados con nivolumab en el periodo 2019 – 2024 en un Hospital Nacional de EsSalud, Arequipa 2024.

TABLA 8

PACIENTES CON MELANOMA METASTÁSICO SEGÚN LOCALIZACIÓN TOPOGRÁFICA. 2019 – 2024

LOCALIZACIÓN TOPOGRÁFICA	Nº	%
Miembro inferior y/o cadera	47	61,84
Miembro superior y/o hombros	9	11,84
Extra cutáneo	9	11,84
Cara	4	5,26
Tronco	3	3,95
Cuero cabelludo y/o cuello	2	2,63
Cara y extra cutáneo	1	1,32
Cuero cabelludo y/o cuello y tronco	1	1,32
TOTAL	76	100

Se observa en la tabla que, las localizaciones de los melanomas son variadas, sin embargo destaca el miembro inferior y/o cadera, en especial la planta del pie y los dedos en el 61,84%, el miembro superior y/o hombros en 11,84%, los melanomas extra cutáneos, sobre todo localizados en la mucosa nasal, mucosa oral, conjuntiva, mucosa rectal y vaginal en 11,84%; el 5,26% de casos se localizaron en la cara, el 3,95% en el tronco, el 2,63% en el cuero cabelludo y/o cuello, el 1,32% en cara y extra cutáneo y el 1,32% en el cuero cabelludo y/o cuello y tronco.

Factores asociados a la sobrevida en pacientes con melanoma metastásico tratados con nivolumab en el periodo 2019 – 2024 en un Hospital Nacional de EsSalud, Arequipa 2024.

TABLA 9

**PACIENTES CON MELANOMA METASTÁSICO SEGÚN NIVEL DE LACTATO
DESHIDROGENASA. 2019 – 2024**

NIVEL DE LACTATO DESHIDROGENASA (LDH)	Nº	%
<333 UI/l	56	73,68
>333 UI/l	20	26,32
TOTAL	76	100

Se observa en la tabla que, el 73,68% de pacientes tenían niveles de lactato deshidrogenasa menor de 333 UI/l y el 26,32% tenía nivel mayor a 333 UI/l.

Factores asociados a la sobrevida en pacientes con melanoma metastásico tratados con nivolumab en el periodo 2019 – 2024 en un Hospital Nacional de EsSalud, Arequipa 2024.

TABLA 10

**PACIENTES CON MELANOMA METASTÁSICO SEGÚN ÍNDICE DE BRESLOW.
2019 – 2024**

ÍNDICE DE BRESLOW	Nº	%
$\leq 1 \text{ mm}^2$	0	0,00
1,01 – 2,00 mm^2	3	3,95
2,01 – 4,00 mm^2	42	55,26
$>4,00 \text{ mm}^2$	22	28,95
No precisa	9	11,84
TOTAL	76	100

Se observa en la tabla que, el 3,95% de pacientes presentaban el Índice de Breslow entre 1,01 – 2,00 mm^2 , el 55,26% entre 2,01 – 4,00 mm^2 , el 28,95% $>4,00 \text{ mm}^2$ y en 11,84% de casos no se precisó la medida del Índice de Breslow.

Factores asociados a la sobrevida en pacientes con melanoma metastásico tratados con nivolumab en el periodo 2019 – 2024 en un Hospital Nacional de EsSalud, Arequipa 2024.

TABLA 11

**PACIENTES CON MELANOMA METASTÁSICO SEGÚN ÍNDICE MITÓTICO.
2019 – 2024**

ÍNDICE MITÓTICO	Nº	%
0 – 2 mm ²	12	15,79
2 – 5 mm ²	52	68,42
≥ 6 mm ²	0	0,00
No precisa	12	15,79
TOTAL	76	100

Se observa en la tabla que, el 15,79% de pacientes presentaban el Índice mitótico de 0 – 2 mm², el 68,42% de 2 – 5 mm² y en 15,79% de pacientes no se precisó la medida de este índice.

Factores asociados a la sobrevida en pacientes con melanoma metastásico tratados con nivolumab en el periodo 2019 – 2024 en un Hospital Nacional de EsSalud, Arequipa 2024.

TABLA 12

**PACIENTES CON MELANOMA METASTÁSICO SEGÚN ULCERACIÓN. 2019 –
2024**

ULCERACIÓN	Nº	%
Ulcerado	47	61,84
No ulcerado	22	28,95
No precisa	7	9,21
TOTAL	76	100

Se observa en la tabla que, el 61,84% de pacientes presentaba melanoma ulcerado, el 28,95% no ulcerado y en el 9,21% de casos no precisa.

Factores asociados a la sobrevida en pacientes con melanoma metastásico tratados con nivolumab en el periodo 2019 – 2024 en un Hospital Nacional de EsSalud, Arequipa 2024.

TABLA 13

**PACIENTES CON MELANOMA METASTÁSICO SEGÚN SUBTIPO
HISTOLÓGICO. 2019 – 2024**

SUBTIPO HISTOLÓGICO	Nº	%
Nodular	7	9,21
Extensión superficial	13	17,10
Léntigo acral	36	47,37
Léntigo maligno	19	25,00
No precisa	1	1,32
TOTAL	76	100

Se observa en la tabla que, los subtipos histológicos fueron nodular en 9,21%, extensión superficial en 17,10%, léntigo acral en 47,37%, léntigo maligno en 25% y no precisa en 1,32%.

Factores asociados a la sobrevida en pacientes con melanoma metastásico tratados con nivolumab en el periodo 2019 – 2024 en un Hospital Nacional de EsSalud, Arequipa 2024.

TABLA 14

**PACIENTES CON MELANOMA METASTÁSICO SEGÚN SITIO DE METÁSTASIS.
2019 – 2024**

SITIO DE METÁSTASIS	Nº	%
Ganglionar	66	86,84
Pulmonar	15	19,74
Ósea	15	19,74
Hepática	7	9,21
Senos paranasales y piso de la órbita	2	2,70
Subcutánea dorsal	1	1,32
Retroperitoneal	1	1,32
Esplénica	1	1,32
Pericardio	1	1,32
Páncreas	1	1,32
TOTAL	76 *	100

*Varios pacientes presentaron más de una metástasis.

Se observa en la tabla que, el 86,84% de pacientes presentaban metástasis ganglionares, el 19,74% metástasis pulmonar, el 19,74% metástasis ósea, el 9,21% hepática, entre otros, pero cabe precisar que varios pacientes presentaron más de una metástasis, siendo las más frecuentemente asociadas, la pulmonar, hepática y ósea.

Factores asociados a la sobrevida en pacientes con melanoma metastásico tratados con nivolumab en el periodo 2019 – 2024 en un Hospital Nacional de EsSalud, Arequipa 2024.

TABLA 15

PACIENTES CON MELANOMA METASTÁSICO SEGÚN MEDIANA DE SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN Y LA MEDIANA DE SOBREVIDA GLOBAL. 2019 – 2024

VARIABLE	TIEMPO (meses)
Mediana de sobrevida global	12.0
Valor mínimo de sobrevida global	3
Valor máximo de sobrevida global	43
Mediana del tiempo de sobrevida libre de progresión	5
Mediana de sobrevida global en mujeres	11.0
Mediana de sobrevida global en varones	13.0
Mediana de sobrevida global en pacientes menores de 60 años	11,00
Mediana de sobrevida global en pacientes mayores de 60 años	12,5

Se observa en la tabla que, la mediana de sobrevida global es de 12 meses, el valor mínimo de sobrevida global de los pacientes tratados con nivolumab es de 3 meses, el valor máximo de sobrevida es de 43 meses. La mediana del tiempo de sobrevida libre de progresión fue 5 meses. Por otro lado, la mediana de sobrevida fue menor en las mujeres con 11 meses en comparación a la de los varones que es de 13 meses. Asimismo, la mediana de sobrevida global en los pacientes menores de 60 años fue 11 meses, siendo ligeramente menor que en los mayores de 60 años que fue de 12,5 meses. Lo que permite decir que los varones sobreviven más tiempo que las mujeres y que los adultos mayores viven en promedio un mes y medio más que los menores de 60 años.

Factores asociados a la sobrevida en pacientes con melanoma metastásico tratados con nivolumab en el periodo 2019 – 2024 en un Hospital Nacional de EsSalud, Arequipa 2024.

TABLA 16

PACIENTES CON MELANOMA METASTÁSICO SEGÚN EVENTOS ADVERSOS.

2019 – 2024

EVENTOS ADVERSOS	Nº	%
No presenta	42	55,26
Si presenta	34	44,73
TOTAL	76	100
Tipo de eventos adversos		
Fatiga	21	61,76
Diarrea	18	52,94
Náuseas, vómitos	13	38,23
Rash cutáneo	4	11,76
Neumonitis por inmunoterapia	1	2,94
TOTAL	34 *	100

*Varios pacientes presentaron más de un evento adverso.

Se observa en la tabla que, el 55,26% de pacientes no presento ningún evento adverso con el nivolumab y 34 pacientes que representan al 44,73% si presentaron eventos adversos destacando entre ellos, la fatiga en 61,76%, diarrea en 52,94%, náuseas y/o vómitos en 38,23%, rash cutáneo en 11,76% y neumonitis por inmunoterapia en 2,94%.

Factores asociados a la sobrevida en pacientes con melanoma metastásico tratados con nivolumab en el periodo 2019 – 2024 en un Hospital Nacional de EsSalud, Arequipa 2024.

TABLA 17

**PACIENTES CON MELANOMA METASTÁSICO SEGÚN MORTALIDAD. 2019 –
2024**

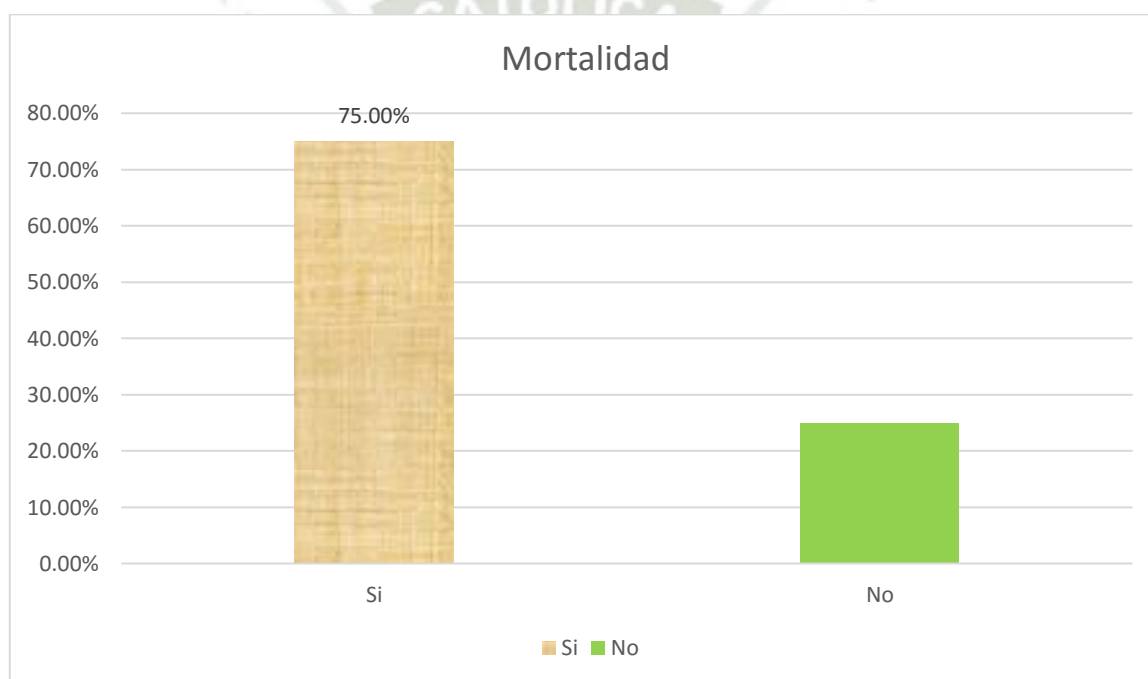
MORTALIDAD	Nº	%
Si	57	75,00
No	19	25,00
TOTAL	76	100

Se observa en la tabla que, la mortalidad de los pacientes con melanoma metastásico es de 75%, mientras que 25% de pacientes permanecen vivos al cierre del estudio.

Factores asociados a la sobrevida en pacientes con melanoma metastásico tratados con nivolumab en el periodo 2019 – 2024 en un Hospital Nacional de EsSalud, Arequipa 2024.

GRÁFICO 1

PACIENTES CON MELANOMA METASTÁSICO SEGÚN MORTALIDAD. 2019 – 2024



Se aprecia en el gráfico que las tres cuartas partes de pacientes fallecieron debido al melanoma metastásico.

Factores asociados a la sobrevida en pacientes con melanoma metastásico tratados con nivolumab en el periodo 2019 – 2024 en un Hospital Nacional de EsSalud, Arequipa 2024.

TABLA 18

**PACIENTES CON MELANOMA METASTÁSICO SEGÚN MUERTE POR CAUSA
DISTINTA AL MELANOMA METASTÁSICO. 2019 – 2024**

MUERTE POR CAUSA DISTINTA AL MELANOMA METASTÁSICO	Nº	%
No	54	94,74
Si	3	5,26
TOTAL	57	100

Se observa en la tabla que, de los 57 pacientes fallecidos, el 94,74% no falleció por causa distinta al melanoma, debiendo destacar que la causa de la muerte fue la progresión sobre todo debido a metástasis pulmonares, hepáticas, cerebrales y carcinomatosis. El 5,26% sí fallecieron por otras causas, siendo dos casos debidos a la COVID – 19 y un caso de muerte por causa desconocida.

Factores asociados a la sobrevida en pacientes con melanoma metastásico tratados con nivolumab en el periodo 2019 – 2024 en un Hospital Nacional de EsSalud, Arequipa 2024.

TABLA 19

PACIENTES CON MELANOMA METASTÁSICO SEGÚN TIEMPO DE SOBREVIDA. 2019 – 2024

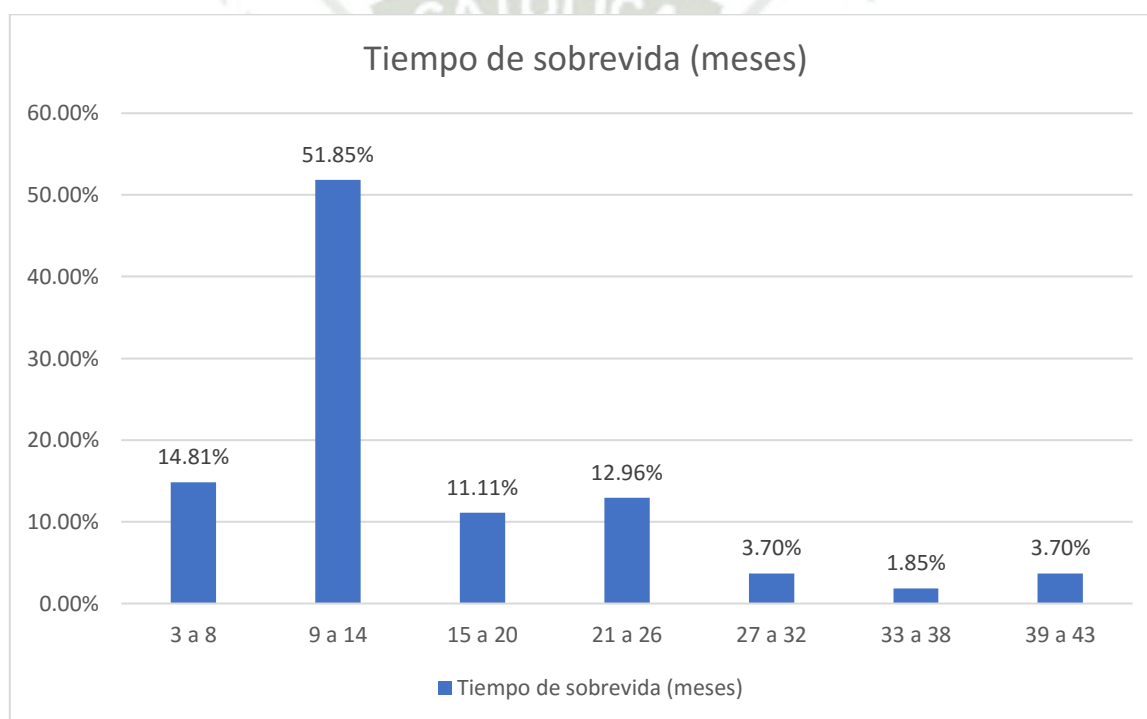
TIEMPO DE SOBREVIDA (meses)	Nº	%
3 – 8	8	14,81
9 – 14	28	51,85
15 – 20	6	11,11
21 – 26	7	12,96
27 – 32	2	3,70
33 – 38	1	1,85
39 – 43	2	3,70
TOTAL	54*	100

Se observa en la tabla que, de los 54 pacientes fallecidos por el melanoma metastásico, el 51,85% tuvo un tiempo de sobrevida de 9 a 14 meses, el 14,81% sobrevivió de 3 a 8 meses, el 11,11% de 15 a 20 meses, el 12,96% tuvo tiempo de sobrevida de 21 a 26 meses, el 3,70% e 27 a 32 meses, el 1,85% de 33 a 38 meses y el 3,70% de 39 a 43 meses. El tiempo mínimo de sobrevida de los pacientes con melanoma metastásico tratados con nivolumab fue de tres meses, el tiempo máximo de 43 meses; la media del tiempo de sobrevida fue 12,70 meses y la mediana de 12 meses.

Factores asociados a la sobrevida en pacientes con melanoma metastásico tratados con nivolumab en el periodo 2019 – 2024 en un Hospital Nacional de EsSalud, Arequipa 2024.

GRÁFICO 2

PACIENTES CON MELANOMA METASTÁSICO SEGÚN TIEMPO DE SOBREVIDA. 2019 – 2024



Se aprecia en el gráfico que más de la mitad de los pacientes tienen tiempo de sobrevida de 9 a 14 meses.

Factores asociados a la sobrevida en pacientes con melanoma metastásico tratados con nivolumab en el periodo 2019 – 2024 en un Hospital Nacional de EsSalud, Arequipa 2024.

TABLA 20

**PACIENTES CON MELANOMA METASTÁSICO SEGÚN TIEMPO DE
SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN. 2019 – 2024**

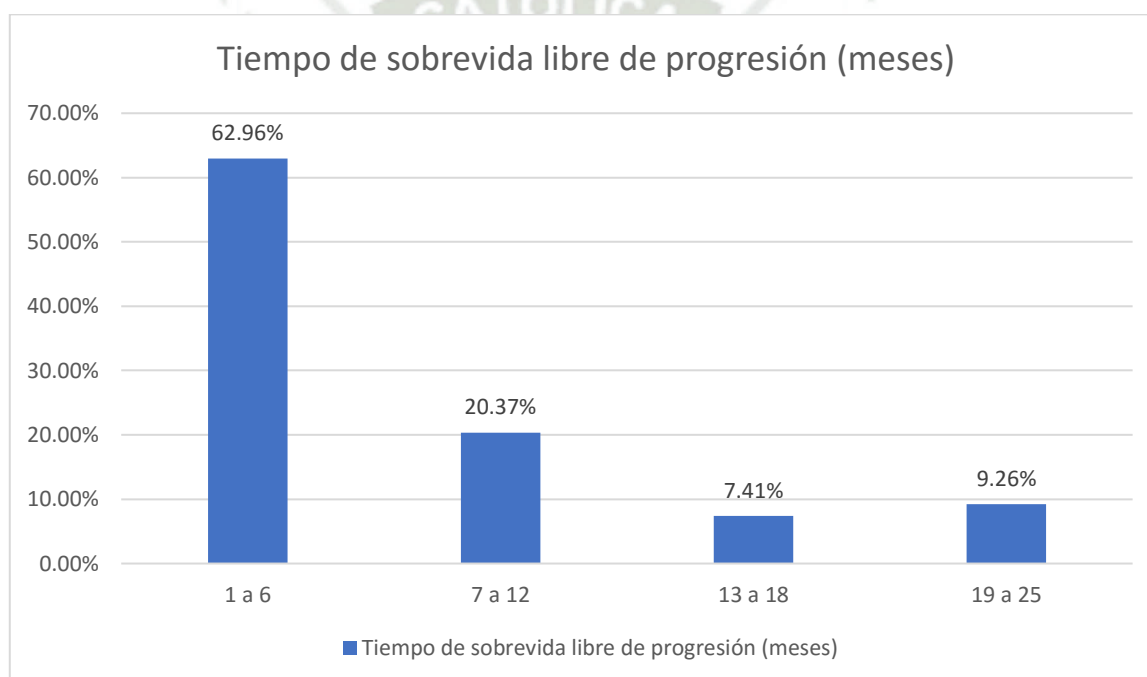
TIEMPO DE SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN (meses)	Nº	%
1 – 6	34	62,96
7 – 12	11	20,37
13 – 18	4	7,41
19 – 25	5	9,26
TOTAL	54*	100

Se observa en la tabla que, de los 54 pacientes fallecidos por el melanoma metastásico, el tiempo de sobrevida libre de progresión fue de 1 a 6 meses en 62,96%, de 7 a 12 meses en 20,37%, de 13 a 18 meses en 7,41% y de 19 a 25 meses en 9,26%. El tiempo mínimo de sobrevida libre de progresión de los pacientes con melanoma metastásico tratados con nivolumab fue de un mes, el tiempo máximo de 25 meses; la media del tiempo de sobrevida libre de progresión fue 7,68 meses y la mediana de 5 meses.

Factores asociados a la sobrevida en pacientes con melanoma metastásico tratados con nivolumab en el periodo 2019 – 2024 en un Hospital Nacional de EsSalud, Arequipa 2024.

GRÁFICO 3

PACIENTES CON MELANOMA METASTÁSICO SEGÚN TIEMPO DE SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN. 2019 – 2024



Se aprecia en el gráfico que el mayor porcentaje de pacientes tienen un tiempo de sobrevida libre de progresión de 1 a 6 meses.

Factores asociados a la sobrevida en pacientes con melanoma metastásico tratados con nivolumab en el periodo 2019 – 2024 en un Hospital Nacional de EsSalud, Arequipa 2024.

TABLA 21

**FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS ASOCIADOS A LA SOBREVIDA ANUAL DE
PACIENTES CON MELANOMA METASTÁSICO. 2019 – 2024**

FACTOR EPIDEMIOLÓGICO	SOBREVIDA				Valor de Chi ²	Valor de p
	No (N = 57)		Si (N=19)			
	Nº	%	Nº	%		
Edad:						
30 – 39	2	100,00	0	0,00	34,967	0,329
40 – 49	1	100,00	0	0,00		
50 – 59	11	78,57	3	21,43		
60 – 69	20	64,52	11	35,48		
70 – 79	18	81,82	4	18,18		
80 – 89	5	83,33	1	16,67		
Sexo:						
Femenino	29	72,50	11	27,50		
Masculino	28	77,78	8	22,22		
Procedencia:					7,328	0,396
Provincias de Arequipa	21	65,63	11	34,37		
Arequipa	18	85,71	3	14,29		
Puno	10	90,91	1	9,09		
Moquegua	6	75,00	2	25,00		
Tacna	1	33,33	2	66,67		
Cusco	1	100,00	0	0,00		
Color de la piel:					0,086	0,769
No blanca	49	74,24	17	25,76		
Blanca	8	80,00	2	20,00		

Se observa en la tabla que, según resultados de la Prueba de Chi cuadrado, ninguno de los factores epidemiológicos está asociado a la sobrevida de los pacientes con melanoma metastásico ($p > 0,05$).

Factores asociados a la sobrevida en pacientes con melanoma metastásico tratados con nivolumab en el periodo 2019 – 2024 en un Hospital Nacional de EsSalud, Arequipa 2024.

TABLA 22

FACTORES CLÍNICOS E HISTÓLOGICOS ASOCIADOS A LA SOBREVIDA ANUAL DE PACIENTES CON MELANOMA METASTÁSICO. 2019 – 2024

FACTORES CLÍNICOS E HISTÓLOGICOS	SOBREVIDA				Valor de Chi ²	Valor de p
	No (N = 57)		Si (N=19)			
	Nº	%	Nº	%		
Tiempo de enfermedad (meses):						
1 – 12	25	86,21	4	13,79	17,789	0,336
13 – 24	23	74,19	8	25,81		
25 – 36	8	72,73	3	27,27		
37 a más	1	25,00	4	80,00		
Localización topográfica:						
Miembro inferior y/o cadera	33	70,91	14	29,79	5,633	0,583
Miembro superior y/o hombros	6	66,67	3	33,33		
Extra cutáneo	8	88,89	1	11,11		
Cara	4	100,00	0	0,00		
Tronco	3	100,00	0	0,00		
Cuero cabelludo y/o cuello	2	100,00	0	0,00		
Cara y extra cutáneo	1	100,00	0	0,00		
Cuero cabelludo y/o cuello y tronco	0	0,00	1	100,00		
Nivel de Lactato deshidrogenasa:						
< 333UI/l	41	73,21	15	26,79	1,133	0,287
>333UI/l	16	80,00	4	20,00		
Índice de Breslow:						
≤ 1 mm ²	0	0,00	0	0,00	5,637	0,131
1,01 – 2,00 mm ²	1	33,33	2	66,67		
2,01 – 4,00 mm ²	30	71,43	12	28,57		
>4,00 mm ²	18	81,82	4	18,18		
No precisa	8	88,89	1	11,11		

Índice mitótico:						
0 – 2 mm ²	5	41,67	7	58,33	10,106	0,006
2 – 5 mm ²	42	80,77	10	19,23		
No precisa	10	83,33	2	16,67		
Ulceración:						
Ulcerado	38	80,85	9	19,15	2,834	0,242
No ulcerado	14	63,64	8	36,36		
No precisa	5	71,43	2	28,57		
Subtipo histológico:						
Nodular	7	100,00	0	0,00	11,962	0,018
Extensión superficial	9	69,23	4	30,77		
Léntigo acral	31	86,11	5	13,89		
Léntigo maligno	10	52,63	9	47,37		
No precisa	0	0,00	1	100,00		

Se observa en la tabla que, según resultados de la Prueba de Chi cuadrado, los factores clínicos e histológicos que están asociado a la sobrevida de los pacientes con melanoma metastásico son el índice mitótico ($p = 0,006$) y el subtipo histológico ($p = 0,018$).

Factores asociados a la sobrevida en pacientes con melanoma metastásico tratados con nivolumab en el periodo 2019 – 2024 en un Hospital Nacional de EsSalud, Arequipa 2024.

TABLA 23

ANÁLISIS MULTIVARIADO DE REGRESIÓN DE COX DE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA SOBREVIDA ANUAL DE PACIENTES CON MELANOMA METASTÁSICO. 2019 – 2024

Cambio respecto a bloque anterior		
Chi-cuadrado	gl	Sig.
34,188	11	,008

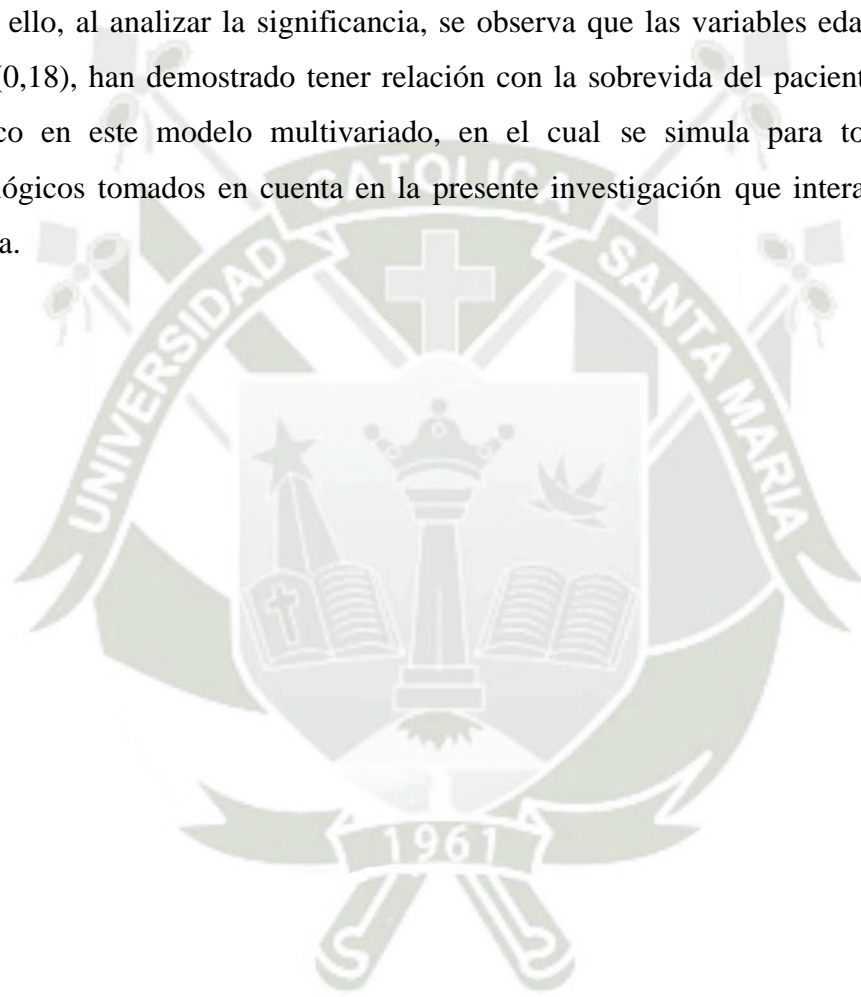
Variables en la ecuación

	B	Wald	Sig.	Exp(B)
Edad	-,090	6,232	,013	,914
Sexo	,180	,212	,645	1,197
Procedencia	-2,236	1,614	,204	,107
Antecedente familiar	-,224	,107	,744	,799
Color de la Piel	-,123	,031	,860	,885
Índice Mitotico	-,129	,130	,018	,879
Ulceración	-,348	,763	,382	,706
Tiempo de enfermedad	-,052	3,113	,078	,949
Localización topográfica	-,100	,438	,508	,905
Nivel de LDH	,388	,603	,437	1,473
Índice de Breslow	,038	,021	,884	1,039
Subtipo histológico	,518	3,160	,075	1,678

Se observa en la tabla, que según resultados de la regresión logística aplicando el modelo de riesgos proporcionales de Cox, se observa que del total de 76 pacientes hubo 57 (75%) de eventos, es decir, pacientes fallecidos y sobrevivieron 19 (25%). Además, se aprecia que según resultados de la Prueba Wald que nos dice que la hipótesis nula afirma que las covariables en

este caso, los factores epidemiológicos, clínicos e histológicos que son estudiados no están asociados a la sobrevida de los pacientes, vemos entonces que el valor de Chi cuadrado es de 34,188 y que la significancia es de ,008, lo que significa que se debe rechazar la hipótesis nula, por lo que se concluye que algunos o al menos alguno de los factores estudiados permiten explicar la sobrevida de los pacientes.

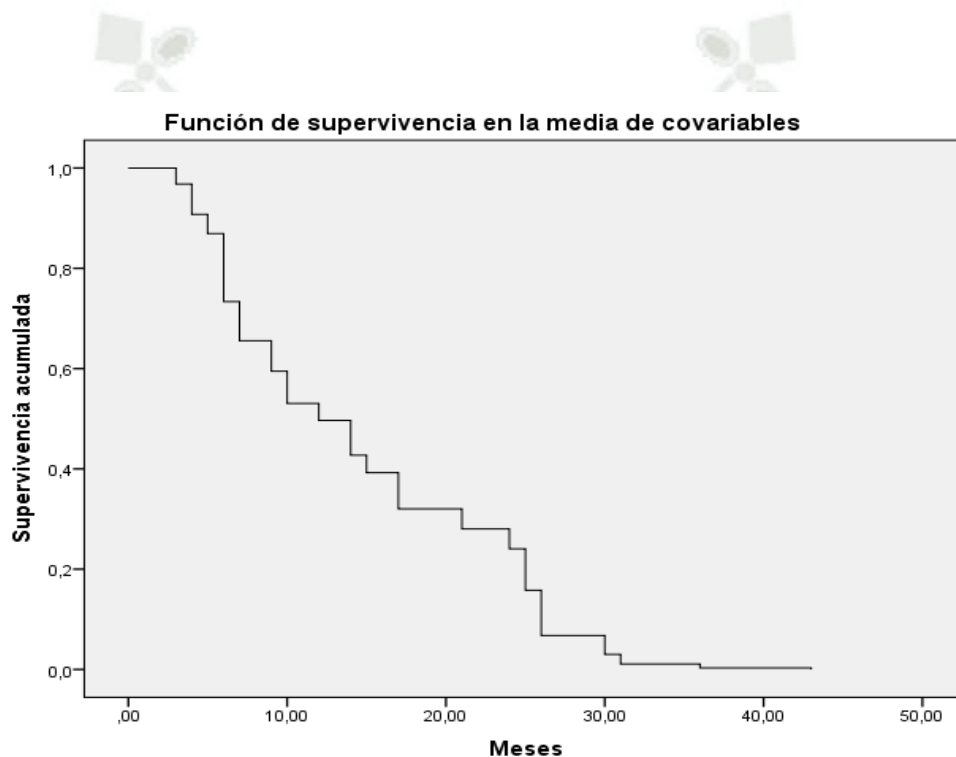
Luego de ello, al analizar la significancia, se observa que las variables edad (0,13) e índice mitótico (0,18), han demostrado tener relación con la sobrevida del paciente con melanoma metastásico en este modelo multivariado, en el cual se simula para todos los factores epidemiológicos tomados en cuenta en la presente investigación que interactúan de manera simultánea.



Factores asociados a la sobrevida en pacientes con melanoma metastásico tratados con nivolumab en el periodo 2019 – 2024 en un Hospital Nacional de EsSalud, Arequipa 2024.

GRÁFICO 4

CURVAS DE KAPLAN MEIER DE LOS PACIENTES CON MELANOMA METASTÁSICO TRATADOS CON NIVOLUMAB. 2019 - 2024



En la curva se aprecia que, la pendiente de los datos es pronunciada lo que significa una mayor tasa de eventos, es decir, de muertes en un periodo breve, que se sitúan entre los 9 a 14 meses aproximadamente; también se aprecia una meseta entre los 25 a 43 meses que indicarían periodos de supervivencia relativamente estables, aunque son muy pocos los pacientes que llegan a dicha meseta.

DISCUSIÓN

El presente estudio constituye un interesante aporte a los estudios que a nivel internacional se han orientado a determinar los factores que se asocian a la evolución y sobre todo a la mortalidad por melanoma maligno y el melanoma metastásico. Nuestros resultados mostraron en la tabla 1 que las edades de los pacientes se distribuyeron desde los 38 años hasta los 84, siendo la media de la edad los 66 años. La tabla 2 muestra que el 52,63% de pacientes fueron mujeres; en cuanto a la procedencia se encontró en la tabla 3 que, la mayoría de pacientes procedían de las provincias de Arequipa en 42,11%, destacando las ciudades de Camaná, Mollendo, La Joya y en segundo lugar de la ciudad de Arequipa en 27,63%. La tabla 4 mostró que ninguno de los pacientes tenía antecedente familiar de cáncer de piel; la tabla 5 mostró que el 86,84% de pacientes presentaba piel no blanca.

En cuanto a la caracterización clínica e histopatológica de los pacientes, la tabla 6 mostró que el tiempo de enfermedad mínimo fue de dos meses, el tiempo máximo de 90 meses y la media fue de 21 meses, al respecto se puede comentar que estos resultados indican que la mayoría de pacientes parece desconocer los signos de las lesiones dermatológicas que podrían indicar la presencia de melanoma maligno y por lo tanto, no buscan atención médica temprana, siendo este el motivo, por el cual, los pacientes cuando son diagnosticados, en muchos casos ya presentan melanoma metastásico. La tabla 7 mostró que las localizaciones topográficas más frecuentes fueron el miembro inferior y/o cadera (61%), donde podemos comentar que fue más frecuente la localización en la planta y dedos del pie, el segundo lugar de frecuencia fue compartido por la localización en el miembro superior y/o hombros y el extra cutáneo, siendo más frecuente en la mucosa nasal y oral, menos frecuentes fueron las localizaciones en la cara, tronco, entre otros. Estos hallazgos difieren marcadamente de la literatura mundial en la cual se describe que los pacientes con melanoma de miembro inferior y pie constituyen el 24% de los casos. (94)

En la tabla 8, se observó que el nivel de lactato deshidrogenasa fue $<333\text{UI/l}$ en el 73,68%. La tabla 9 mostró que el Índice de Breslow fue de 2,01 a 4,00 mm^2 en el 55,26%, seguido de $>4\text{mm}^2$ en el 28,95%. En cuanto al Índice mitótico, la tabla 10 mostró que el 68,42% de pacientes presentaban índice de 2 – 5 mm^2 . En la tabla 11 se observó que el 61,84% de pacientes presentaban melanoma metastásico ulcerado. La tabla 12 mostró que los subtipos histológicos más frecuentes fueron el lentiginoso acral en 47,37%, el lentiginoso maligno en 25% y la

extensión superficial en 17,10%. El sitio de metástasis se observó en la tabla 13, donde destaca que el 86,84% presentaba metástasis ganglionar, el 19,74% pulmonar, el 19,74% ósea, hepática en 9,21%, entre otras.

En el estudio de Avani M y col encontraron que los pacientes con melanoma lentigo acral solo constiuyen el 3% de los casos, lo cual difiere con nuestra poblacion, ya que en los resultados encontrados el lentigo acral representa el 47% de los casos (91)

Respondiendo al segundo objetivo específico de nuestro estudio, la tabla 14 mostró que la mediana de sobrevida global de los pacientes fue de 12 meses, siendo el valor mínimo de 3 meses, el valor máximo de 43 meses; la mediana del tiempo de sobrevida libre de progresión fue de 5 meses; además se encontró que, la mediana de sobrevida global en mujeres fue de 11 meses y en varones de 13 meses, lo que demuestra que las mujeres fallecen más rápidamente que los varones con melanoma metastásico tratados con nivolumab; la mediana de sobrevida global en los pacientes menores de 60 años fue de 11 meses y en los pacientes adultos mayores fue de 12.5 meses, lo que demuestra una ligera diferencia de mayor tiempo de sobrevida en las personas mayores de 60 años, mientras que los adultos fallecen más rápido.

Robert C y col en el estudio Checkmate 066 reportaron una sobrevida media a 5 años de 37 meses con el uso de nivolumab, lo cual difiere largamente de la sobrevida encontrada en nuestra población que fue de 12 meses. Esta diferencia podría deberse a que en el estudio internacional solo se incluyo al tratamiento a pacientes con melanoma maligno metastasico BRAF (Wild-Type) (población de mejor pronostico), mientras que en el HNCASE se ha utilizado el tratamiento sin determinar si los pacientes tiene o no la mutacion del BRAF, adicionalmente la diferencia en sobrevida podría deberse a que el 47.37% de los pacientes del Hospital Nacionales del tipo lentigo acral, mientras que en el estudio pivotal esta población no paso del 10%. (92)

Las diferencias sexuales bien reconocidas en la respuesta inmune, enfermedades autoinmunes, incidencia de tumores y resultados han llevado al análisis del impacto del sexo en la eficacia de los inhibidores de puntos de control, con respecto a las terapias estándar, revelando una eficacia significativamente mayor en hombres con melanoma y en el cáncer de pulmón de células no pequeñas, aunque surgió evidencia controvertida de metaanálisis recientes (80, 81). Los datos de la literatura disponible sobre la eficacia diferencial y la actividad de los inhibidores de puntos de control en pacientes femeninos en comparación con los masculinos son heterogéneos, aunque se ha informado de un mayor beneficio en los varones, especialmente en el contexto clínico del melanoma maligno. En el estudio de Pasello et al., observaron que la tasa de

respuesta objetiva (TRO) fue mayor en los varones que en las mujeres para ambos tipos de tumores, mientras que la tasa de control de la enfermedad (DCR, por sus siglas en inglés), la supervivencia libre de progresión (PFS) fueron bastante similares, y la sobrevida global fue peor en las mujeres. Aunque no son estadísticamente significativas, las diferencias observadas en la TRO y la SG podrían considerarse clínicamente relevantes y dignas de mayor investigación. Estos resultados al parecer se explican en los niveles de interleucina 4 (IL-4) según hallazgos de un estudio en el que encontraron diferencias en ratones hembras que lograron una respuesta objetiva y control de la enfermedad y de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en comparación de los machos que lograron el control de la enfermedad. En general, los niveles más elevados de citocinas específicas fueron indicativos de una peor inmunidad antitumoral de forma diferencial entre los dos sexos. En seres humanos encontraron que más allá de la diferente distribución de IL-4 en pacientes femeninas, donde se encontró que los inhibidores de puntos de control estaban activos, los niveles basales más altos también se correlacionaron con una supervivencia libre de progresión más corta en las mujeres, lo que confirma una interacción relacionada con el sexo para este biomarcador (82). La IL-4 está implicada en múltiples funciones inmunológicas, tanto protumorales como antitumorales según el contexto. En el melanoma, induce un curso clínico más desfavorable y la inducción de escape inmunológico. (83)

En la tabla 15 se observó que el 55,26% de pacientes no presentaron efectos adversos con el uso del nivolumab y el 44,73% si los presentó, entre los efectos más frecuentes destacaron la fatiga en 61,76%, diarrea en 52,94%, náuseas, vómitos en 38,23%, rash cutáneo en 11,76%, además un paciente requirió la suspensión temporal del fármaco debido a que desarrolló neumonitis por inmunoterapia (2,94%).

En el estudio de Mariñas reportaron que la tasa de toxicidad de la inmunoterapia fue alta, dado que afectó al 94,6% de pacientes donde el efecto adverso más frecuente fue la fatiga/astenia en 48,6%, dicho resultado coincide con lo encontrado en nuestra población donde la fatiga representó el 61% (74).

La tabla 16 muestra que el 75% de pacientes fallecieron y el 25% permanecían vivos al cierre del estudio; es decir, que la sobrevida de los pacientes es del 25%. En la tabla 17 se observó que el 94,74% de pacientes no fallecieron por causa distinta al melanoma metastásico y el 5,26% si falleció por otras causas, siendo la más frecuente la COVID – 19.

En la tabla 18 se observó el tiempo de sobrevida en meses de los pacientes que fallecieron a causa del melanoma metastásico encontrando que, el 51,85% tuvieron un tiempo de sobrevida de 9 a 14 meses; el 14,81% de 3 a 8 meses, el 11,11% de 15 a 20 meses, el 12,96% de 21 a 26 meses, entre otros, el tiempo de sobrevida mínimo fue de tres meses, el tiempo máximo de 43 meses y la mediana de 11 meses.

En la tabla 19 se observó el tiempo de sobrevida libre de progresión, encontrando que es de 1 a 6 meses en el 62,96%, de 7 a 12 meses en 20,37%, de 13 a 18 meses en 7,41% y de 19 a 25 meses en 9,26%, el tiempo mínimo de sobrevida libre de progresión fue de un mes, el tiempo máximo de 25 meses y la mediana de 5 meses.

En la tabla 20 se observó que los factores epidemiológicos no están asociados a la sobrevida anual de los pacientes con melanoma metastásico tratados con nivolumab, este resultado se puede explicar porque ninguna de estas variables implica otros factores biológicos que puedan contribuir a una mayor agresividad del melanoma maligno.

En la tabla 21 se observó que de los factores clínicos e histológicos que se asociaron de forma significativa a la sobrevida anual de los pacientes con melanoma metastásico fueron el Índice mitótico ($p = 0,006$) y el subtipo histológico ($p = 0,018$).

En el estudio de Gonzáles y cols encontraron que el índice Breslow es uno de los factores pronósticos de mayor importancia identificados para el melanoma maligno cutáneo, este índice es definido como una medida cuantitativa que indica la profundidad que alcanza el tumor en la piel y los tejidos subyacentes, este es aceptado actualmente como factor pronóstico independiente y algunos autores le atribuyen mayor importancia que la ulceración como factor pronóstico. Por su parte Marchese y cols., citado por Gonzáles plantean que la sobrevida a los ocho años de los pacientes con melanoma con más de 6 mitosis/mm² es de solo el 38,2% frente al 95% de los que no presentan mitosis. Esto es a causa de que el índice mitótico es directamente proporcional al índice de Breslow. A su vez existen otros factores pronosticos de mortalidad como son el nivel de Clark, afectacion ganglionar, presencia de ulceracion y valores de LDH elevados en sangre (79).

En la tabla 22, se presentaron los resultados de la regresión de Cox que permitió establecer los factores asociados a la sobrevida anual de pacientes con melanoma, aplicando para ello una Prueba estadística de regresión logística que posee mayor potencia que la Prueba de Chi cuadrado, en tal sentido, se encontró que según la regresión de Cox, los factores que presentaron

significancia menor del 0,05% fueron la edad, siendo más corta la sobrevida de los pacientes menores de 60 años y el índice mitótico de 2 – 5 mm².

El sistema de estadificación del melanoma del American Joint Committee on Cancer (AJCC) se actualizó en 2017 cuando se publicó la octava edición, y uno de los principales cambios con respecto a la edición anterior consistió en la eliminación del índice mitótico o también denominado la tasa mitótica tumoral (TMR) como criterio de estadificación para los melanomas delgados (T1). En la séptima edición, la TMR, definida como el número de mitosis dérmicas por milímetro cuadrado en la porción invasiva del tumor, se incluyó como una variable dicotómica (<1 mitosis por mm² frente a ≥ 1 mitosis por mm²). Un valor ≥ 1 mitosis por mm² se utilizó como criterio primario para definir el melanoma T1b junto con la ulceración histológica. En la versión actualizada, un análisis multivariado de los factores que predicen la supervivencia específica del melanoma (MSS) mostró que la TMR no fue estadísticamente significativa y que la ulceración y el grosor del tumor fueron predictores más fuertes de la MSS para el melanoma T1 que la TMR, y por lo tanto se eliminó de los criterios de estadificación T1, pero se señaló como un factor pronóstico importante en todas las categorías de grosor del tumor (84).

Por su parte en el estudio de Patuzzo et al., mostraron claramente una relación significativa entre valores crecientes del Índice mitótico y peores resultados clínicos para los pacientes, en dicho estudio categorizaron el TMR en 0, 1, 2-3, 4-10 y >10 mitosis/mm² porque estos subgrupos fueron los mismos seleccionados para los análisis en la octava edición de la Base de Datos Internacional de Melanoma, que algunas de las instituciones contribuyeron a construir con un esfuerzo relevante de casos. Además, el análisis estadístico realizado en estratos de estadio mostró un aumento más evidente en el riesgo de mortalidad y la positividad del SLN en el estrato T1/T2 que en el T3/T4 (85).

Patuzzo et al., encontraron que los pacientes con 4-10 mitosis/mm² y >10 mitosis/mm² tuvieron, respectivamente, un riesgo de mortalidad significativamente mayor de 2 veces y 2,4 veces en comparación con aquellos sin mitosis, después de tener en cuenta factores pronósticos relevantes, incluido el grosor de Breslow. Además, también se observó un aumento significativo del riesgo en pacientes con 1 (en un 35%) o 2-3 mitosis/mm² (en un 70%). También se observó un patrón similar de aumento del riesgo en la mortalidad y la recurrencia específicas del melanoma (85). Estudios previos investigaron el papel de la TMR como factor pronóstico en el melanoma, así como la relación entre la TMR con la supervivencia y la afectación de los ganglios linfáticos, por ejemplo, Speijers et al. también informaron una

asociación entre la TMR y la supervivencia en el análisis univariado, pero esta asociación no se confirmó en el análisis multivariado cuando se incluyeron el espesor de Breslow y la ulceración. Sus resultados probablemente estuvieron influenciados por la pequeña muestra de la cohorte de los autores ($n = 453$), mientras que en nuestra cohorte más grande ($n = 13.016$) encontraron que la TMR era un factor independiente de supervivencia tanto en el análisis univariado como en el multivariado (86). Un estudio retrospectivo reciente de Pinero-Madrona et al. que incluyó a 141 pacientes tratados por MC, investigó el valor pronóstico y la importancia de la presencia de mitosis en el melanoma cutáneo primario. Demostraron que la DFS y la SG fueron progresivamente menores cuando había ≥ 1 mitosis/mm² ($p = .018$ y $p = .042$, respectivamente) y cuando había ≥ 2 mitosis/mm² ($p < .0005$ en ambos casos). Estos resultados, aunque obtenidos en un pequeño número de casos, confirmaron el papel de la TMR como determinante del pronóstico en melanomas primarios localizados (87).

El gráfico 4 que presenta la curva de Kaplan Meier muestra que la mayor parte de casos de fallecimiento ocurren prontamente, lo que se explica en la caída más pronunciada de la curva, este tiempo se sitúa entre los 9 a 14 meses, hallazgo que coincide con la mediana del tiempo de supervivencia que fue de 11 meses, mientras que en la meseta que en la curva representa el tiempo de supervivencia más largo, se representan pocos pacientes. El gráfico 5 muestra la curva de supervivencia que diferencia a varones y mujeres encontrando que las mujeres fallecen más rápido que los varones, siendo el tiempo de supervivencia de las mujeres de 11 meses y de los varones de 13 meses. Dicho resultado difiere con estudios internacionales donde se evidencia que los hombres tienen mayor mortalidad, aunque no se encuentra un factor pronóstico establecido. (93)

Los avances notables en biología molecular, genómica del cáncer, inmunología y descubrimiento de fármacos han dominado la primera parte del siglo XXI, y en ningún otro ámbito se han visto mejor los beneficios que en la transformación de los resultados para los pacientes con melanoma metastásico: desde 2011, se han aprobado 14 nuevos agentes que aumentan significativamente la supervivencia, con remisiones a largo plazo y, posiblemente ahora, potencial de curación (88).

Finalmente podemos comentar que todavía queda mucho trabajo por hacer, dado que la mayoría de los pacientes tratados aún mueren de su enfermedad. Aunque hasta ahora la mayoría de los avances en materia de supervivencia se han logrado en el caso del melanoma cutáneo, mejorar las opciones de tratamiento para los pacientes con melanomas no cutáneos, menos frecuentes,

es una prioridad alta. En cuanto al manejo del melanoma metastásico, este se ha visto revolucionado por la introducción de inhibidores de puntos de control inmunitario y terapias dirigidas. Además, la asociación de terapias dirigidas e inmunoterapias o su uso secuencial ha demostrado ser un arma válida en el manejo del melanoma. Finalmente, otras opciones terapéuticas (p. ej., agonistas de células T, virus oncolíticos intravenosos, vacunas, citocinas, etc.) están actualmente en investigación para ofrecer una oportunidad terapéutica en pacientes que no responden a inhibidores de puntos de control inmunitario o terapias dirigidas.

En nuestra opinión, el futuro del manejo del melanoma se caracterizará por la asociación de intervenciones quirúrgicas y médicas, así como varios biomarcadores que permitirán identificar a los pacientes “en riesgo” y definir el tratamiento adecuado en el momento adecuado.

Asimismo, cabe recalcar que una limitación acerca de nuestro estudio fue la ausencia de diferenciación por mutación BRAF V600E en nuestra población de estudio. En donde no se ha realizado una distinción entre pacientes con y sin la mutación BRAF V600E. Esto es relevante, ya que la presencia de esta mutación puede influir en la respuesta al tratamiento con Nivolumab. Sin embargo, en la práctica clínica del hospital, todos los pacientes reciben el mismo esquema de tratamiento sin considerar esta variable genética, lo que afecta la interpretación de los resultados en términos de eficacia y sobrevida.

CONCLUSIONES

PRIMERA

Los factores epidemiológicos, clínicos e histológicos que caracterizan a los pacientes con melanoma metastásico tratados con Nivolumab en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguín Escobedo son 60 a 79 años de sexo femenino procedían de las provincias de Arequipa, destacando Camaná e Islay; ningún paciente presentó antecedente familiar de cáncer de piel. El tiempo de enfermedad previo al diagnóstico fue de 13 a 24 meses; la localización topografía más frecuente fue en miembro inferior y/o cadera; el Índice de Breslow fue de 2,01 a 4 mm²; el Índice mitótico fue de 2 – 5 mm², melanomas ulcerados; el subtipo histológico fue léntigo acral. Los sitios más frecuentes de metástasis fueron ganglionar en, pulmonar y ósea.

SEGUNDA

La mediana de sobrevida libre de progresión en los pacientes con melanoma metastásico tratados con nivolumab en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguín Escobedo fue 5 meses, mientras que la mediana sobrevida global fue de 12 meses.

TERCERA

Los eventos adversos que presentan los pacientes con melanoma metastásico tratados con nivolumab en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguín Escobedo, fueron fatiga, diarrea, náuseas, vómitos; más de la mitad de pacientes no presentaron eventos adversos.

CUARTA

En el análisis bivariado y multivariado no se encontró ningún factor epidemiológico asociado a la sobrevida de los pacientes con melanoma metastásico. En cuanto a los factores clínicos e histológicos, el análisis bivariado encontró que el Índice mitótico y el subtipo histológico se asocian de forma altamente significativa a la sobrevida anual de los pacientes con melanoma; mientras que en el análisis multivariado se encontró que la edad menor de 60 años y el índice mitótico de 2 – 5 mm² son factores que predicen menor sobrevida en los pacientes.



RECOMENDACIONES

PRIMERA

A la Dirección de la Red Asistencial Arequipa, se sugiere que se incrementen las actividades preventivas promocionales intra y extramurales que abarquen las provincias de Arequipa y otras ciudades acerca del melanoma maligno, a efectos de mejorar los conocimientos, actitudes y disposición de la población general para acudir a consulta médica cuando presentan lesiones dérmicas compatibles con melanoma maligno, así mismo capacitaciones a todos los médicos generales de la Red en los 7 puntos de los criterios de Glasgow para definir que nevos deben ser referidos oportunamente al especialista y así disminuir el tiempo de enfermedad previo al diagnóstico que es un factor importante en el pronóstico y las posibilidades de curación.

SEGUNDA

Al IETSI recomendamos que se realice la prueba de la mutación del gen BRAF V600E en todos los pacientes de melanoma maligno metastásico, ya que ello seleccionaría a los pacientes No Mutados que son los que más se benefician del tratamiento con nivolumab en monoterapia, y a su vez evitar efectos colaterales innecesarios en los pacientes BRAF mutados que tiene un beneficio limitado del tratamiento.

TERCERA

Debido a que nuestros resultados muestran una supervivencia global muy inferior a las cifras mundiales (37 meses vs 12 meses) de pacientes con melanoma metastásico tratados con Nivolumab, se recomienda investigar estos resultados con la población total a nivel nacional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bray F, Laversanne M, Weiderpass E, Soerjomataram I. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. *Cancer*. 2021; 127(16): 3029-3030. [Fecha de acceso: 22 junio 2024] doi:10.1002/cncr.33587
2. Chen S, Cao Z, Prettner K, et al. Estimates and projections of the global economic cost of 29 cancers in 204 countries and territories from 2020 to 2050. *JAMA Oncol*. 2023; 9(4): 465-472. [Fecha de acceso: 22 junio 2024] doi:10.1001/jamaoncol.2022.7826
3. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. eds, *Global Cancer Observatory: Cancer Today (Version 1.0)*. International Agency for Research on Cancer; 2024. Accessed February 1, 2024. [Fecha de acceso: 22 junio 2024] doi: <https://gco.iarc.who.int/today>
4. Shilpa M, Trapani D, Cao B, Bray F, Murthy S, Kingham T. et al. Premature mortality trends in 183 countries by cancer type, sex, WHO region, and World Bank income level in 2000–19: a retrospective, cross-sectional, population-based study. *The Lancet Oncology*. 2024. [Fecha de acceso: 22 Junio 2024]. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(24\)00274-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(24)00274-2)
5. Florent L, Charles S, Florian S, Hamid M. BRAF V600-Mutated Metastatic Melanoma and Targeted Therapy Resistance: An Update of the Current Knowledge. *Cancers* 2023; 15, 9: 2607. [Fecha de acceso: 22 junio 2024]. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers15092607>
6. Schadendorf D, van Akkooi J, Berking C, Griewank G, Gutzmer R, Hauschild A, Stang A, Roesch A, Ugurel S. Melanoma. *Lancet*, 2018; 392(10151): 971–984 [Fecha de acceso: 22 junio 2024]. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31559-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31559-9)
7. Arozarena I, Bueno C. Phenotype plasticity as enabler of melanoma progression and therapy resistance. *Nature Reviews. Cáncer*. 2019; 19 (7): 377–391. [Fecha de acceso: 22 junio 2024]. doi: <https://www.nature.com/articles/s41568-019-0154-4>
8. Ben-Shlomo Y, Mishra D, Kuh D. Life Course Epidemiology. In: Ahrens, W., Pigeot, I. (eds) *Handbook of Epidemiology*. Springer, New York, NY. 2023. [Fecha de acceso: 15 octubre 2024]. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6625-3_56-1
9. Huang Y, Li J, Li M. et al. Application of machine learning in predicting survival outcomes involving real-world data: a scoping review. *BMC Med Res Methodol*. 2023; 23, 268. [Fecha de acceso: 15 octubre 2024]. doi: <https://doi.org/10.1186/s12874-023-02078-1>
10. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, et al. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in

- Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med.* 2021;385(13):1196–206. [Fecha de acceso: 15 octubre 2024]. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2103485>.
11. Bradburn MJ, Clark TG, Love SB, Altman DG. Survival Analysis Part II: Multivariate data analysis- An introduction to concepts and methods. *Br J Cancer.* 2003;89(3):431–6. [Fecha de acceso: 15 octubre 2024]. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601119>.
 12. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). Documento técnico: Tratamiento oncológico médico del cáncer de pulmón de células no pequeñas. Lima, 2019. [Fecha de acceso: 15 octubre 2024]. doi: <https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2019/09/RJ-341-2019.pdf>
 13. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). Documento técnico: Tratamiento multidisciplinario del melanoma maligno. Lima, 2020. [Fecha de acceso: 15 octubre 2024]. doi: <https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2020/09/RJ-296-2020-J-INEN.pdf>
 14. Eckerling A, Ricon-Becker I, Sorski L, Sandbank E, Ben-Eliyahu S. Stress and Cancer: Mechanisms, Significance and Future Directions. *Nat. Rev. Cancer* 2021, 21, 767–785. [Fecha de acceso: 15 octubre 2024]. doi: [10.1038/s41568-021-00395-5](https://doi.org/10.1038/s41568-021-00395-5).
 15. Mohan A, Huybrechts I, Michels N. Psychosocial Stress and Cancer Risk: A Narrative Review. *Eur. J. Cancer Prev. Off. J. Eur. Cancer Prev. Organ. ECP.* 2022, 31, 585–599. [Fecha de acceso: 15 octubre 2024]. doi: [10.1097/CEJ.0000000000000752](https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000752)
 16. Raimondi S, Suppa M, Gandini S. Melanoma Epidemiology and Sun Exposure. *Acta Derm. Venereol.* 2020, 100, adv00136. [Fecha de acceso: 23 junio 2024] doi: [10.2340/00015555-3491](https://doi.org/10.2340/00015555-3491)
 17. Falcone I, Conciatori F, Bazzichetto C, Ferretti G, Cognetti F, Ciuffreda L, Milella M. Tumor Microenvironment: Implications in Melanoma Resistance to Targeted Therapy and Immunotherapy. *Cancers* 2020, 12, 2870. [Fecha de acceso: 23 junio, 2024] doi: [10.3390/cancers12102870](https://doi.org/10.3390/cancers12102870)
 18. Gurzu S, Beleaua A, Jung I. The role of tumor microenvironment in development and progression of malignant melanomas— A systematic review. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2018, 59, 23–28 [Fecha de acceso: 23 junio, 2024] doi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29940608/>
 19. Waseh S, Lee JB. Advances in melanoma: epidemiology, diagnosis, and prognosis. *Front. Med.* 2023; 10:1268479. [Fecha de acceso: 16 octubre, 2024] doi: [10.3389/fmed.2023.1268479](https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1268479)
 20. An S, Kim K, Moon S, Ko K-P, Kim I, Lee JE, et al. Indoor tanning and the risk of overall

- and early-onset melanoma and non-melanoma skin Cancer: systematic review and Meta-analysis. *Cancers (Basel)*. 2021; 13:5940. [Fecha de acceso: 16 octubre, 2024] doi: 10.3390/cancers13235940
21. Clark WH, Reimer RR, Greene M, Ainsworth AM, Mastrangelo MJ. Origin of familial malignant melanomas from heritable melanocytic lesions. 'The B-K mole syndrome'. *Arch Dermatol*. 1978; 114:732–8.
 22. NIH Consensus conference. Diagnosis and treatment of early melanoma. *JAMA*. 1992; 268:1314–9. [Fecha de acceso: 16 octubre, 2024] doi: 10.1001/jama.1992.03490100112037
 23. Spaccarelli N, Drozdowski R, Peters MS, Grant-Kels JM. Dysplastic nevus part II: dysplastic nevi: molecular/genetic profiles and management. *J Am Acad Dermatol*. 2023; 88:13–20. [Fecha de acceso: 16 octubre, 2024] doi: 10.1016/j.jaad.2022.05.071
 24. Toussi A, Mans N, Welborn J, Kiuru M. Germline mutations predisposing to melanoma. *J Cutan Pathol*. 2020; 47:606–16. [Fecha de acceso: 16 octubre, 2024] doi: 10.1111/cup.13689
 25. Leachman SA, Lucero OM, Sampson JE, Cassidy P, Bruno W, Queirolo P, et al. Identification, genetic testing, and management of hereditary melanoma. *Cancer Metastasis Rev*. 2017; 36:77–90. [Fecha de acceso: 16 octubre, 2024] doi: 10.1007/s10555-017-9661-5
 26. Motaparathi K, Kim J, Andea AA, Missall TA, Novoa RA, Vidal CI, et al. TERT and TERT promoter in melanocytic neoplasms: current concepts in pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *J Cutan Pathol*. 2020; 47:710–9. [Fecha de acceso: 16 octubre, 2024] doi: 10.1111/cup.13691
 27. Gumaste PV, Penn LA, Cymerman RM, Kirchhoff T, Polsky D, McLellan B. Skin cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers. *Br J Dermatol*. 2015; 172:1498–506. [Fecha de acceso: 16 octubre, 2024] doi: 10.1111/bjd.13626
 28. Queirolo P, Boutros A, Tanda E, Spagnolo F, Quaglino P. Immune-Checkpoint Inhibitors for the Treatment of Metastatic Melanoma: A Model of Cancer Immunotherapy. *Semin Cancer Biol*. 2019, 59, 290–297. [Fecha de acceso: 16 octubre, 2024] doi: 10.1016/j.semcancer.2019.08.001.
 29. Wolchok D, Chiarion V, Gonzalez R, Grob J, Rutkowski P, Lao D, Cowey L, Schadendorf D, Wagstaff J, Dummer R, et al. Long-Term Outcomes with Nivolumab Plus Ipilimumab

- or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients with Advanced Melanoma. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2022, 40, 127–137. [Fecha de acceso: 16 octubre, 2024] doi: 10.1200/JCO.21.02229.
30. Ziogas C, Theocharopoulos C, Koutouratsas T, Haanen J, Gogas H. Mechanisms of Resistance to Immune Checkpoint Inhibitors in Melanoma: What We Have to Overcome? *Cancer Treat. Rev.* 2022, 113, 102499. [Fecha de acceso: 16 octubre, 2024] doi: 10.1016/j.ctrv.2022.102499.
31. Obrador E, Salvador R, López R, Oriol M, Moreno P, Estrela M. Survival Mechanisms of Metastatic Melanoma Cells: The Link between Glucocorticoids and the Nrf2-Dependent Antioxidant Defense System. *Cells* 2023, 12, 418. [Fecha de acceso: 16 octubre, 2024] doi: <https://doi.org/10.3390/cells12030418>
32. Carpenter L, Becker L, Indra A.K. NRF2 and Key Transcriptional Targets in Melanoma Redox Manipulation. *Cancers.* 2022, 14, 1531 [Fecha de acceso: 16 octubre, 2024] doi: 10.3390/cancers14061531
33. Valente B, de Melo D, Kayahara M, Nunes B, Tjioe C, Biasoli R, Miyahara I, Oliveira P, Mingoti Z, Bernabé G. Stress Hormones Promote DNA Damage in Human Oral Keratinocytes. *Sci. Rep.* 2021, 11, 19701. [Fecha de acceso: 16 octubre, 2024] doi: 10.1038/s41598-021-99224-w
34. De Giorgi V, Geppetti P, Lupi C, Benemei S. The Role of β -Blockers in Melanoma. *J. Neuroimmune Pharmacol. Off. J. Soc. NeuroImmune Pharmacol.* 2020, 15, 17–26. [Fecha de acceso: 16 octubre, 2024] doi: 10.1007/s11481-019-09876-9
35. Neittaanmäki N, Zaar O, Cehajic S, Nilsson D, Katsarelias D, Bagge O, Paoli J, Fletcher S. ToF-SIMS imaging reveals changes intumor cell lipids during metastatic progression of melanoma. *Pigment Cell & Melanoma Research.* 2024; 37, 793–800. [Fecha de acceso: 17 octubre, 2024] doi: <https://doi.org/10.1111/pcmr.13182>
36. Ba H, Zhu Y, Zhang Z, Mei B, Zhu YD. Comparison of efficacy and tolerability of adjuvant therapy for resected high-risk stage III-IV cutaneous melanoma: A systemic review and Bayesian network meta-analysis. *Therapeutic Advances in Medical Oncology.* 2023; 15, 15. [Fecha de acceso: 17 octubre, 2024] doi: 10.1177/17588359221148918
37. Samfors S, Fletcher S. Lipid diversity in cells and tissue using imaging SIMS. *Annual Review of Analytical Chemistry.* 2020; 13(1), 249–271. [Fecha de acceso: 17 octubre, 2024] doi: 10.1146/annurev-anchem-091619-103512

38. Dimovska K, Neittaanmaki N, Zaar O, Angerer B, Paoli, Fletcher S. TOF-SIMS imaging reveals tumor heterogeneity and inflammatory response markers in the microenvironment of basal cell carcinoma. *Biointerphases*. 2020; 15(4), 041012. [Fecha de acceso: 17 octubre, 2024] doi: 10.1116/6.0000340.
39. Munem M, Zaar O, Dimovska K, Neittaanmaki N, Paoli J, Fletcher S. Chemical imaging of aggressive basal cell carcinoma using time-of-flight secondary ion mass spectrometry. *Biointerphases*. 2018; 13(3), 03B402. [Fecha de acceso: 17 octubre, 2024] doi: <http://www.addic.edu/pub>
40. Philipsen H, Hansson E, Manaprasertsak A, Lange S, Jennische E, Carén H, Gatzinsky K, Jakola A, Hammarlund U, Malmberg P. Distinct cholesterol localization in glioblastoma multiforme revealed by mass spectrometry imaging. *ACS Chemical Neuroscience*. 2023; 14(9), 1602–1609. [Fecha de acceso: 17 octubre, 2024] doi: 10.1021/acscchemneuro.2c00776
41. Puckett Y, Wilson AM, Farci F, et al. Melanoma Pathology. [Updated 2024 Jul 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. [Fecha de acceso: 29 octubre, 2024] doi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK459367/>
42. Strahan AG, Švagelj I, Jukic D. Relación entre los parámetros histopatológicos y el perfil de expresión génica en el melanoma maligno. *Am J Clin Dermatol*. 2024; 25 (1):119-126. [Fecha de acceso: 29 octubre, 2024] doi: 10.1007/s40257-023-00815-2.
43. De Giorgi V, Silvestri F, Cecchi G, Venturi F, Zuccaro B, Perillo G, Cosso F, Maio V, Simi S, Antonini P, Pillozzi S, Antonuzzo L, Massi D, Doni L. Dermoscopy as a Tool for Identifying Potentially Metastatic Thin Melanoma: A Clinical-Dermoscopic and Histopathological Case-Control Study. *Cancers (Basel)*. 2024 Apr 01;16(7). [Fecha de acceso: 29 octubre, 2024] doi: <https://doi.org/10.3390/cancers16071394>
44. Steding-Jessen M, Hölmich R, Chakera H, Klausen S, Hovaldt B, Møller H. Thin or early melanoma, risk factors and associated mortality. *Dan. Med. J*. 2022, 69, A01220020. Steding-Jessen, M.; Hölmich, L.R.; Chakera, A.H.; Klausen, S.; Hovaldt, H.B.; Møller, H. Thin or early melanoma, risk factors and associated mortality. *Dan. Med. J*. 2022, 69, A01220020. [Fecha de acceso: 29 octubre, 2024] doi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36065888/>
45. Richetta G, Valentini V, Marraffa F, Paolino G, Rizzolo P, Silvestri V, Zelli V, Carbone A, Di Mattia C, Calvieri S, et al. Metastases risk in thin cutaneous melanoma: Prognostic

- value of clinical-pathologic characteristics and mutation profile. *Oncotarget* 2018, 9, 32173–32181. [Fecha de acceso: 29 octubre, 2024] doi: 10.18632/oncotarget.25864
46. Luke JJ, Flaherty KT, Ribas A and Long GV: Targeted agents and immunotherapies: Optimizing outcomes in melanoma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017; 14:463–482. PubMed/NCBI. [Fecha de acceso: 29 octubre, 2024] doi: 10.1038/nrclinonc.2017.43
47. Steeb T, Wessely A, Petzold A, Kohl C, Erdmann M, Berking C and Heppt MV: c-Kit inhibitors for unresectable or metastatic mucosal, acral or chronically sun-damaged melanoma: A systematic review and one-arm meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2021; 157:348–357. [Fecha de acceso: 29 octubre, 2024] doi: 10.1016/j.ejca.2021.08.015.
48. Qin Z, Zheng M. Advances in targeted therapy and immunotherapy for melanoma (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2023; 26 (3): 416. [Fecha de acceso: 29 octubre, 2024] doi: <https://doi.org/10.3892/etm.2023.12115>
49. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, Lenz HJ, Gelsomino F, Aglietta M, Morse MA, Van Cutsem E, McDermott R, Hill A, et al: Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2018; 36:773–779. [Fecha de acceso: 29 octubre, 2024] doi: 10.1200/JCO.2017.76.9901.
50. Carvajal RD, Nathan P, Sacco JJ, Orloff M, Hernandez-Aya LF, Yang J, Luke JJ, Butler MO, Stanhope S, Collins L, et al: Phase I study of safety, tolerability, and efficacy of tebentafusp using a Step-up dosing regimen and expansion in patients with metastatic uveal melanoma. *J Clin Oncol.* 2022; 40:1939–1948. [Fecha de acceso: 29 octubre, 2024] doi: 10.1200/JCO.21.01805.
51. Gerosa L, Chidley C, Fröhlich F, Sanchez G, Lim SK, Muhlich J, Chen JY, Vallabhaneni S, Baker GJ, Schapiro D, et al: Receptor-Driven ERK pulses reconfigure MAPK signaling and enable persistence of Drug-Adapted BRAF-Mutant melanoma cells. *Cell Syst.* 2020; 11:478–494.e9: 24-25. [Fecha de acceso: 29 octubre, 2024] doi: 10.1016/j.cels.2020.10.002.
52. Ascierto PA, Dréno B, Larkin J, Ribas A, Liskay G, Maio M, Mandalà M, Demidov L, Stroyakovskiy D, Thomas L, et al: 5-Year outcomes with cobimetinib plus vemurafenib in BRAFV600 Mutation-positive advanced melanoma: Extended Follow-up of the coBRIM study. *Clin Cancer Res.* 2021; 27:5225–5235. [Fecha de acceso: 29 octubre, 2024] doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0809.

53. Callahan MK and Chapman PB: PD-1 or PD-L1 blockade adds little to combination of BRAF and MEK inhibition in the treatment of BRAF V600-mutated melanoma. *J Clin Oncol.* 2022; 40:1393–1395. [Fecha de acceso: 30 octubre, 2024] doi: 10.1200/JCO.21.02801.
54. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, Garbe C, Schadendorf D, Krajsova I, Gutzmer R, et al: Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): A multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19:603–615. [Fecha de acceso: 30 octubre, 2024] doi: 10.1016/S1470-2045(18)30142-6.
55. Khan AQ, Travers JB and Kemp MG: Roles of UVA radiation and DNA damage responses in melanoma pathogenesis. *Environ Mol Mutagen.* 2018; 59:438–460. [Fecha de acceso: 30 octubre, 2024] doi: 10.1002/em.22176
56. Lau B, Menzies AM and Joshua AM: Ongoing partial response at 6 months to olaparib for metastatic melanoma with somatic PALB2 mutation after failure of immunotherapy: A case report. *Ann Oncol.* 2021; 32:280–282. [Fecha de acceso: 30 octubre, 2024] doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.006.
57. Giunta EF, Belli V, Napolitano S, De Falco V, Vitiello PP, Terminiello M, Caputo V, Vitale P, Zanaletti N, Ciardiello D, et al: 13P Synergistic activity of PARP inhibitor and ATR inhibitor in melanoma cell lines may depend on BRAF-V600 mutation status. *Ann Oncol.* 2020; 31:S248–S259. [Fecha de acceso: 30 octubre, 2024] doi: 10.3892/etm.2023.12115
58. Fratangelo F, Camerlingo R, Carriero MV, Pirozzi G, Palmieri G, Gentilcore G, Ragone C, Minopoli M, Ascierto PA and Motti ML: Effect of ABT-888 on the apoptosis, motility and invasiveness of BRAFi-resistant melanoma cells. *Int J Oncol.* 2018; 53:1149–1159. [Fecha de acceso: 30 octubre, 2024] doi: 10.3892/ijo.2018.4457
59. Delyon J, Chevret S, Jouary T, Dalac S, Dalle S, Guillot B, Arnault JP, Avril MF, Bedane C, Bens G, et al: STAT3 mediates nilotinib response in KIT-altered melanoma: A phase II multicenter trial of the french skin cancer network. *J Invest Dermatol.* 2018; 138:58–67. [Fecha de acceso: 30 octubre, 2024] doi: 10.1016/j.jid.2017.07.839
60. Yan X, Sheng X, Chi Z, Si L, Cui C, Kong Y, Tang B, Mao L, Wang X, Lian B, et al: Randomized phase II study of bevacizumab in combination with carboplatin plus paclitaxel in patients with previously untreated advanced mucosal melanoma. *J Clin Oncol.* 2021; 39:881–889. [Fecha de acceso: 30 octubre, 2024] doi: 10.1200/JCO.20.00902

61. Sheng X, Cao D, Yuan J, Zhou F, Wei Q, Xie X, Cui C, Chi Z, Si L, Li S, et al: Sorafenib in combination with gemcitabine plus cisplatin chemotherapy in metastatic renal collecting duct carcinoma: A prospective, multicentre, single-arm, phase 2 study. *Eur J Cancer*. 2018; 100:1–7. [Fecha de acceso: 30 octubre, 2024] doi: 10.1016/j.ejca.2018.04.007.
62. Jung S, Armstrong E, Wei AZ, Ye F, Lee A, Carlino MS, Sullivan RJ, Carvajal RD, Shoushtari AN and Johnson DB: Clinical and genomic correlates of imatinib response in melanomas with KIT alterations. *Br J Cancer*. 2022;127:1726–1732. [Fecha de acceso: 30 octubre, 2024] doi: 10.1038/s41416-022-01942-z
63. Sociedad Peruana de Oncología Médica (SPO). Mejorando la sobrevida del melanoma metastásico: opciones de tratamiento sistémico [Internet]. SPO Médica. Disponible en: <https://www.spomedica.org/mejorando-la-sobrevida-del-melanoma-metastasisico-opciones-de-tratamiento-sistemico/>
64. Long GV, Menzies AM and Scolyer RA: Neoadjuvant checkpoint immunotherapy and melanoma: The time is now. *J Clin Oncol*. 2023; 41:3236–3248. [Fecha de acceso: 30 octubre, 2024] doi: 10.1200/JCO.22.02575.
65. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, Ascierto PA, Matamala L, Castillo Gutiérrez E, Rutkowski P, Gogas HJ, Lao CD, De Menezes JJ, et al: Relatlimab and nivolumab versus nivolumab in untreated advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2022;386:24–34. [Fecha de acceso: 30 octubre, 2024] doi: 10.1056/NEJMoa2109970.
66. Chesney JA, Ribas A, Long GV, Kirkwood JM, Dummer R, Puzanov I, Hoeller C, Gajewski TF, Gutzmer R, Rutkowski P, et al: Randomized, Double-blind, placebo-controlled, global phase III trial of talimogene laherparepvec combined with pembrolizumab for advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2022; 41:528–540. [Fecha de acceso: 30 octubre, 2024] doi: 10.1200/JCO.22.00343.
67. Matson V, Chervin CS and Gajewski TF: Cancer and the Microbiome-influence of the commensal microbiota on cancer, immune responses, and immunotherapy. *Gastroenterology*. 2021; 160:600–613. [Fecha de acceso: 30 octubre, 2024] doi: 10.1053/j.gastro.2020.11.041.
68. Steininger J, Gellrich F, Schulz A, Westphal D, Beisert S, Meier F. Systemic Therapy of Metastatic Melanoma: On the Road to Cure. *Cancers* 2021, 13, 1430. [Fecha de acceso: 23 junio, 2024] doi: 10.3390/cáncer13061430
69. Seth R, Messersmith H, Kaur V, Kirkwood M, Kudchadkar R, McQuade L, Provenzano

- A, Swami U, Weber J, Alluri C, et al. Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline. *J. Clin. Oncol.* 2020, 38, 3947–3970. [Fecha de acceso: 23 junio, 2024] doi: 10.1200/JCO.20.00198.
70. Keung Z, Gershenwald E. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: Implications for melanoma treatment and care. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2018, 18, 775–78415 [Fecha de acceso: 23 junio, 2024] doi: 10.1080/14737140.2018.1489246.
71. Boutros A, Tanda T, Croce E, Catalano F, Ceppi M, Bruzzone M, Cecchi F, Arecco L, Fraguglia M, Pronzato P, Genova C, Del Mastro L, Lambertini M, Spagnolo F. Activity and safety of first-line treatments for advanced melanoma: A network meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2023;188:64-79. [Fecha de acceso: 23 junio, 2024] doi: 10.1016/j.ejca.2023.04.010.
72. Kirkwood M, Del Vecchio M, Weber J. et al. Adjuvant nivolumab in resected stage IIB/C melanoma: primary results from the randomized, phase 3 CheckMate 76K trial. *Nat Med.* 2023; 29: 2835–2843. [Fecha de acceso: 23 junio, 2024] doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02583-2>
73. Zuluaga A, Bonilla C, Contreras F, Carreño J. Factores pronósticos de la supervivencia en pacientes con melanoma de piel metastásico que reciben primera línea de tratamiento con inmunoterapia anti PD-1 o régimen con anti PD-1 y anti CTLA-4 en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia. Universidad El Bosque. Colombia, 2022. [Fecha de acceso: 31 octubre, 2024] doi: <https://repositorio.unbosque.edu.co/items/fc8cf0ec-027d-4f09-bf91-11012935a9a5>
74. Mariñas M. Seguridad de la inmunoterapia en pacientes oncológicos atendidos en Oncosalud en el año 2016 – 2018. [Tesis para optar el título Profesional de Médico Cirujano] Universidad Privada San Juan Bautista. Lima, 2021. [Fecha de acceso: 24 junio, 2024] doi: <https://repositorio.upsjb.edu.pe/bitstream/handle/20.500.14308/3117/MARI%C3%91AS%20LUNA%20MICHELLE%20ALEXANDRA.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
75. Instituto Nacional de Salud (Perú). Nivolumab para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico. Elaborado por Adolfo Aramburu. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, junio de 2020. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 09-2020. [Fecha de acceso: 23 junio, 2024] doi: <https://repositorio.ins.gob.pe/bitstream/handle/20.500.14196/1373/ETS->

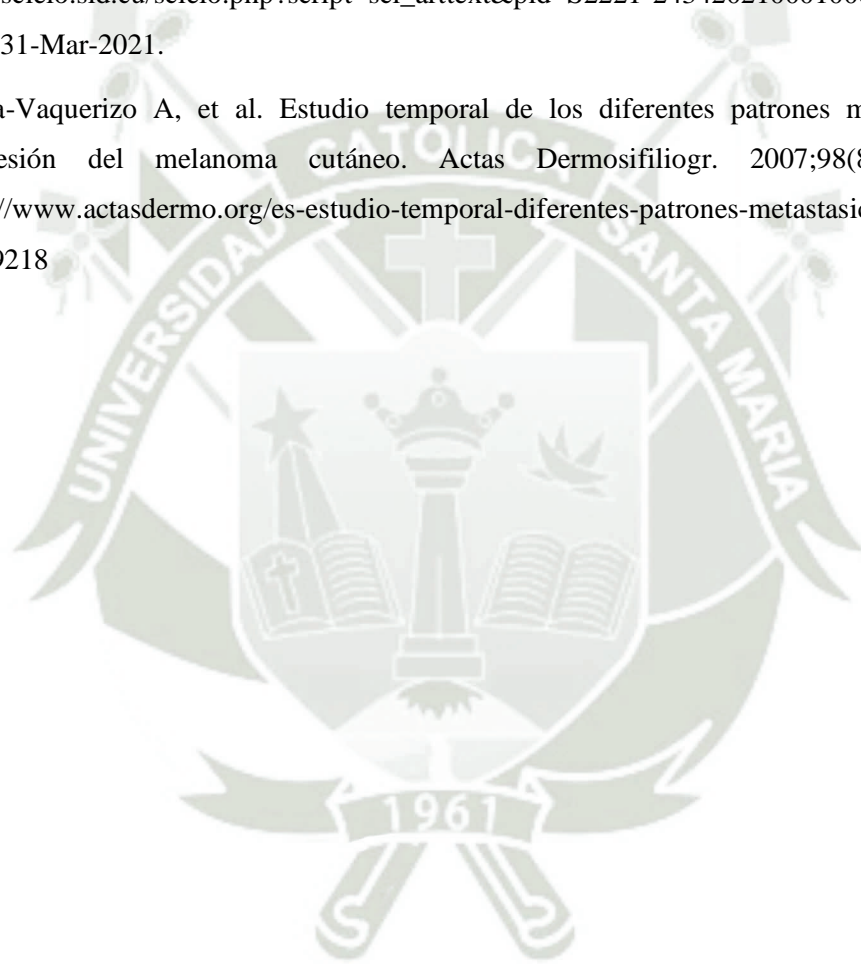
009-2020%20Nivolumab%20para%20%20melanoma.pdf?sequence=1&isAllowed =y

76. IETSI- EsSalud. Eficacia y seguridad de nivolumab en pacientes adultos con melanoma maligno metastásico o irrecusable que progresa a dos líneas de quimioterapia, con ECOG 0 – 1. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 039- DEST- IETSI- 2022. Lima, Perú. 2022. [Fecha de acceso: 24 junio, 2024] doi: <https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2022/11/DICT.-039-DETS-2022.pdf>
77. Ricciardi E, Giordani E, Ziccheddu G, Falcone I, Giacomini P, Fanciulli M, Russillo M, Cerro M, Ciliberto G, Morrone A, et al. Metastatic Melanoma: Liquid Biopsy as a New Precision Medicine Approach. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 4014. [Fecha de acceso: 23 junio, 2024] doi: <https://doi.org/10.3390/ijms2404401416>
78. Seth R, Agarwala S, Messersmith H, Alluri C, Ascierto A, et al. Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2023; 20 41(30):4794-4820. [Fecha de acceso: 23 junio, 2024] doi: 10.1200/JCO.23.01136.
79. González V, Roque L, Pedraza M, Rodríguez L, González M. Factores pronósticos de mortalidad en pacientes con melanoma maligno cutáneo. *Rev. Finlay* 2021; 11 (1): 10-22. [Fecha de acceso: 2 diciembre, 2024] doi: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342021000100010&lng=es
80. Suay G, Garcia JC, Aparisi F, Lahoz A, Vidal O. Sex differences in the efficacy of immune checkpoint inhibitors in Neoadjuvant therapy of non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Cancers (Basel).* 2023;15(18):4433. [Fecha de acceso: 7 diciembre, 2024] doi: <https://doi.org/10.3390/cancers15184433>.
81. Schneidewind L, Kiss B, Zengerling F, Borkowetz A, Graf S, Kranz J, Dräger DL, Graser A, Bellut L, Uhlig A. Gender-specific outcomes in immune checkpoint inhibitor therapy for advanced or metastatic urothelial cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2023;149(11):9399–408. [Fecha de acceso: 7 diciembre, 2024] doi: <https://doi.org/10.1007/s00432-023-04788-x>.
82. Pasello G., Fabricio, A.S.C., Del Bianco, P. et al. Sex-related differences in serum biomarker levels predict the activity and efficacy of immune checkpoint inhibitors in advanced melanoma and non-small cell lung cancer patients. *J Transl Med.* 2024; 22, 242. [Fecha de acceso: 7 diciembre, 2024] doi: <https://doi.org/10.1186/s12967-024-04920-6>
83. Ramspott JP, Bekkat F, Bod L, Favier M, Terris B, Salomon A, Djerroudi L, Zaenker KS, Richard Y, Molinier-Frenkel V, Castellano F, Avril MF, Prévost-Blondel A. Emerging role

- of IL-4-induced gene 1 as a prognostic biomarker affecting the local T-Cell response in human cutaneous melanoma. *J Invest Dermatol.* 2018;138(12):2625–34. [Fecha de acceso: 7 diciembre, 2024] doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.06.178>.
84. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma staging: evidence based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *Ca-Cancer J ClinJ Clin.*2017;67(6):472-492. [Fecha de acceso: 7 diciembre, 2024] doi: [doi:10.3322/caac.2140](https://doi.org/10.3322/caac.2140)
85. Patuzzo R, Mattavelli I, Gallino G, et al. The prognostic role of mitotic rate in cutaneous malignant melanoma: Evidence from a multicenter study on behalf of the Italian Melanoma Intergroup. *Cancer.*2023;129(15):2331-2340. [Fecha de acceso: 7 diciembre, 2024] doi:[10.1002/cncr.348242340](https://doi.org/10.1002/cncr.348242340)
86. Speijers MJ, Bastiaannet E, Sloot S, Suurmeijer AJ, Hoekstra HJ. Tumor mitotic rate added to the equation: melanoma prognostic factors changed? A single-institution database study on the prognostic value of tumor mitotic rate for sentinel lymph node status and survival of cutaneous melanoma patients. *Ann Surg Oncol.*2015;22(9):2978-2987. [Fecha de acceso: 7 diciembre, 2024] doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-014-4349-3>
87. Piñero A, Ruiz G, Cerezuela P, Martínez E, Rodríguez JN, Cabezas J. Mitotic rate as an important prognostic factor in cutaneous malignant melanoma. *J.ClinTransl Oncol.* 2019;21(10):1348-1356. [Fecha de acceso: 7 diciembre, 2024] doi: [10.1007/s12094-019-02064-4](https://doi.org/10.1007/s12094-019-02064-4)
88. Chan P, Corrie P. Curing Stage IV Melanoma: Where Have We Been and Where Are We? *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2024; 44:e438654. [Fecha de acceso: 7 diciembre, 2024] doi: https://doi.org/10.1200/EDBK_438654.
89. Nuñez J. Características clínicas y epidemiológicas de cáncer de piel no melanoma en IREN SUR AREQUIPA, 2018-2022 Tesis Arequipa: Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa; 2023. [Fecha de acceso: 15 diciembre, 2024] doi: <https://repositorio.unsa.edu.pe/server/api/core/bitstreams/8f16420a-30e3-43fe-b2b3-cd1143bae5f2/content>
90. American Joint Committee on Cancer (AJCC). *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th ed. New York: Springer; 2017.
91. Kolla AM, Vitiello GA, Friedman EB, Sun J, Potdar A, Daou H, et al. Acral Lentiginous Melanoma: A United States Multi-Center Substage Survival Analysis. *Cancer Control.*

2021;28:10732748211053836. doi:10.1177/10732748211053836. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34752172/>

92. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Di Giacomo AM, Mortier L, et al. Five-Year Outcomes With Nivolumab in Patients With Wild-Type BRAF Advanced Melanoma. *J Clin Oncol.* 2021;39(6):527-537. doi:10.1200/JCO.20.00995.
93. González E, Roque L, Pedraza M. Factores pronósticos de mortalidad en pacientes con melanoma maligno cutáneo. *Rev. Finlay* [Internet]. 2021 Mar [citado 2024 Dic 29]; 11(1): 10-22. Doi: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342021000100010&lng=es. Epub 31-Mar-2021.
94. Tejera-Vaquerizo A, et al. Estudio temporal de los diferentes patrones metastásicos en la progresión del melanoma cutáneo. *Actas Dermosifiliogr.* 2007;98(8):531-538. Doi: <https://www.actasdermo.org/es-estudio-temporal-diferentes-patrones-metastasicos-articulo-13109218>





ANEXO 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE
INVESTIGACIÓN

El presente documento contiene la información necesaria para que usted pueda entender lo que comprende su participación en esta investigación.

SECCIÓN I: Sobre la investigación

- **Título del proyecto:** Factores asociados a la sobrevida en pacientes con melanoma metastásico tratados con nivolumab en el periodo 2020 – 2024 en un Hospital Nacional de EsSalud, Arequipa 2024.

- **Nombre de los investigadores principales:**

Alvarez Muñoz, Renzo Alberto

Zuñiga Muñoz, Katherine Camila.

- **Objetivo del estudio:** Determinar los factores asociados a la sobrevida en pacientes con melanoma metastásico tratados con nivolumab en el período 2020 – 2024 en el Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo, EsSalud, Arequipa 2024.

SECCIÓN II: Sobre su participación

- **Beneficios por participar:** Luego de la obtención de los datos requeridos para el estudio, se podrán sugerir la realización de actividades dirigidas a la mejora de la atención integral de los pacientes con melanoma metastásico tratados con nivolumab.

- **Inconvenientes y riesgos:** Debido a la naturaleza del estudio, la participación de los pacientes, consiste en brindar la autorización respectiva a los investigadores para la obtención de la información necesaria para la investigación por medio del análisis de la Historia Clínica, no atañe ningún tipo de riesgo físico, mental o social para los pacientes.

- **Costo por participar:** La participación en el estudio no representa ningún tipo de costo para los participantes.

- **Confidencialidad:** La información que se obtenga a partir de la información proporcionada por la Historia Clínica será manejada de forma estrictamente confidencial, siendo obligación de los investigadores mantener en reserva la identidad de la persona, así como la información obtenida.

- **Renuncia:** Usted podrá revocar la autorización para utilizar la información con fines de investigación en cualquier momento si así lo considera necesario.

- **Participación voluntaria:** Todas las personas que acepten participar en la investigación, lo harán de forma totalmente voluntaria y luego de haber firmado el consentimiento informado.

SECCIÓN III: Información de contacto

Investigador-autor

- **Nombre:** Alvarez Muñoz Renzo Alberto
- **Teléfono:** 993496541
- **Nombre:** Zuñiga Muñoz Katherine Camila.
- **Teléfono:** 985050366

SECCIÓN IV: Consentimiento de participación

- He leído y entendido todo lo que comprende mi participación en esta investigación
- Estoy participando de forma voluntaria.
- Conozco mis deberes y derechos en esta investigación.

FIRMA

NOMBRE

DNI

He leído (o alguien me ha leído) la información provista arriba. He tenido la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas satisfactoriamente. He recibido una copia de este consentimiento, además de una copia de los Derechos de los Participantes en la Investigación.

AL FIRMAR ESTE FORMATO, AUTORIZO A LOS INVESTIGADORES AL USO DE LA
INFORMACION REGISTRADA EN MI HISTORIA CLÍNICA CONCERNIENTE A LA
INVESTIGACION QUE AQUÍ SE DESCRIBE

ANEXO 2

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS (Elaborada por los investigadores)

Número:..... Fecha de atención:.....

1. Factores epidemiológicos

1.1. Edad:.....

1.2. Sexo: Masculino Femenino

1.3. Procedencia: Arequipa (ciudad) Arequipa (provincias) Puno Cusco

Tacna Moquegua

Otras:.....

1.4. Antecedente familiar de cáncer de piel: Si No

1.5. Color de la piel: Blanca No blanca

2. Factores clínicos e histológicos

2.1. Tiempo de enfermedad desde el diagnóstico:.....meses

2.2. Localización topográfica: Cara Cuero cabelludo y/o cuello Tronco

Miembro superior y/o hombros Miembro inferior y/o cadera

Extra cutáneo (mucosa y conjuntiva)

2.3. Nivel de Lactato deshidrogenasa sanguínea (LDH) al diagnóstico:

< 333 UI/l >333UI/l

2.4. Índice de Breslow: $\leq 1 \text{ mm}^2$ 1,01 – 2,00 mm^2 2,01 – 4,00 mm^2 $>4,00 \text{ mm}^2$

2.5. Índice mitótico: 0 – 5 mm^2 $\geq 6 \text{ mm}^2$

2.6. Ulceración: Ulcerado No ulcerado

2.7. Subtipo histológico: Nodular Extensión superficial Léntigo acral

Lentigo maligno

3. Sobrevida

3.1. Fecha del diagnóstico:.....

3.2. Fecha de inicio del tratamiento con nivolumab:.....

3.2. Permanencia vivo:

Al año Si No

Dos años: Si No

Tres años: Si No

Cuatro años: Si No

Cinco años: Si No

3.3 Duracion del tratamiento

3.4. Eventos adversos durante el tratamiento: Fatiga Prurito Diarrea Nauseas

Rash cutáneo Otros:.....

3.5. Abandono del tratamiento: Si No

3.6. Paciente cuyo seguimiento es perdido: Si No

3.7. Mortalidad: Si No

3.8. Muerte por causa distinta al melanoma metastásico: Si No

Especificar causa de muerte:.....

Anexo 3

APROBACIÓN COMITÉ ÉTICA EN INVESTIGACIÓN RAAR-ESSALUD



"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres"
"Año del Bicentenario, de la consolidación de nuestra Independencia, y de la conmemoración
de las heroicas batallas de Junín y Ayacucho"

NOTA N° 066- CIEI-UCID-GRAAR-ESSALUD-2024

Arequipa, 11 diciembre 2024

NIT: 1161-2024-272

Lic.

JUAN ZUÑIGA RODRÍGUEZ

Jefe Oficina de Capacitación Investigación y Docencia
Red Asistencial Arequipa - EsSalud
Presente.-

ASUNTO: APROBACIÓN DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Es grato dirigirme a usted, con un saludo cordial y en atención al asunto comunicarle que el Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI) de la Red Asistencial Arequipa - EsSalud, ha evaluado y **APROBADO** el siguiente Proyecto de Investigación:

FACTORES ASOCIADOS A LA SOBREVIVENCIA EN PACIENTES CON MELANOMA METASTÁSICO TRATADOS CON NIVOLUMAB EN EL PERIODO 2020 – 2024 EN UN HOSPITAL NACIONAL DE ESSALUD, AREQUIPA 2024.

Presentado por **RENZO ALBERTO ALVAREZ MUÑOZ** y **KATHERINE CAMILA ZUÑIGA MUÑOZ**, estudiantes Escuela Profesional de Medicina, Facultad de Medicina Humana, Universidad Católica de Santa María, **como investigador principal**. Cualquier cambio en el proyecto, debe ser comunicado al CIEI antes de ser aplicado. El proyecto mencionado, califica para evaluación expedita, por cumplir los requisitos según el Manual de Procedimientos del CIEI.

Asimismo, el autor se compromete a respetar la **CONFIDENCIALIDAD** de la información.

Todo trabajo de investigación debe contar con la filiación de ESSALUD, para efectos de publicación.

Para la ejecución del proyecto, deberá contar con el documento de aprobación de la Unidad de Capacitación, Investigación y Docencia .

Por lo expuesto, se decide la aprobación, teniendo una validez de un año a partir de la fecha.

Sin otro particular, quedo de usted.

Atentamente,



Dr. Remmy Flores Velarde

Pdte. Comité Institucional de Ética en Investigación
Red Asistencial Arequipa - ESSALUD

RFV/mvm
c.c. archivo

Esquina Peral - Ayacucho s/n
Cercado - Arequipa - Perú
Tel.: (054) 370380 - anexo 80953
Correo: cieiraan@gmail.com

COMITÉ DE ÉTICA INSTITUCIONAL DE INVESTIGACIÓN UCSM



DICTAMEN COMITÉ DE ETICA DE INVESTIGACION UNIVERSIDAD CATOLICA DE SANTA MARIA

SUJETOS DE ESTUDIO:

Pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico que son atendidos en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo de EsSalud durante el periodo 2020 – 2024.

RIESGO DEL ESTUDIO:

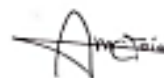
Mínimo.

OBSERVACIONES, SUGERENCIAS:

Debe proteger confidencialidad de la data sensible.

DICTAMEN:

DICTAMEN FAVORABLE
032 - 2025



Agueda Muñoz Del Carpio Toia
Comité Institucional de Ética de la Investigación UCSM

Cualquier duda comunicarse a: comiteticainvestigacionucsm@gmail.com