

**Experiencia clínica con Ipilimumab en el tratamiento de melanoma metastásico o irresecable en el Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia (serie de casos)**

Paola Andrea Pinilla Chaves

Especialista en formación Oncología Clínica

Asesor temático: Ricardo Elías Brugés

Oncologo Clínico

Asesor metodológico: Ricardo Sánchez Pedraza

Epidemiólogo Clínico

Universidad del Bosque

VICERRECTORÍA ACADÉMICA

División Posgrados y Formación Avanzada Facultad de Medicina

Oncología clínica

Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá D.C. Colombia

Bogotá, Julio 2016

**Universidad El Bosque**  
**Instituto Nacional de Cancerología**  
**Oncología Clínica**

Paola Andrea Pinilla Chaves  
Especialista en formación Oncología Clínica

Bogotá, Julio 2016

### *Responsabilidad institucional*

La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, UNIVERSIDAD EL BOSQUE solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

## *Agradecimientos*

A los pacientes quienes día a día ponen su confianza en la ciencia, y nos alimentan nuestro deseo de crecer profesionalmente, gracias por hacer de esta profesión el arte de la medicina, gracias por sus aportes a la ciencia y a la historia.

*Experiencia clínica con Ipilimumab en el tratamiento de melanoma metastásico o irresecable en el Instituto Nacional De Cancerología, Bogotá, Colombia (Serie de casos)*

**TABLA DE CONTENIDO**

|                                                                                                |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. Planteamiento del problema y justificación .....                                            | 12 |
| 2. Objetivos generales y específicos.....                                                      | 16 |
| <u>Objetivo general</u> .....                                                                  | 16 |
| <u>Objetivos específicos</u> .....                                                             | 16 |
| 3. Marco teórico .....                                                                         | 17 |
| 4. METODOLOGÍA .....                                                                           | 30 |
| 4.1 Diseño del estudio: .....                                                                  | 30 |
| 4.2. Definición de sujetos de estudio: .....                                                   | 30 |
| <u>Criterios de inclusión</u> .....                                                            | 30 |
| <u>Criterio de exclusión</u> .....                                                             | 30 |
| 4.4. Definición de las variables de estudio: .....                                             | 31 |
| 4.5. Procedimientos.....                                                                       | 71 |
| 4.6. Plan de análisis.....                                                                     | 72 |
| 5. Conducción del estudio .....                                                                | 73 |
| 5.1. Sitio de investigación.....                                                               | 73 |
| 5.2. Manejo de sustancias o especímenes biológicos .....                                       | 73 |
| 5.3. Archivo de datos y sistematización.....                                                   | 73 |
| 5.4. Consideraciones éticas .....                                                              | 74 |
| 5.5. Confidencialidad.....                                                                     | 75 |
| 5.8. Aseguramiento y control de la calidad .....                                               | 75 |
| 6. Resultados/productos esperados .....                                                        | 76 |
| 6.1. Relacionados con la generación de conocimiento y/o nuevos desarrollos tecnológicos: ..... | 76 |
| 6.2. Conducentes al fortalecimiento de la capacidad científica Nacional: .....                 | 76 |

|                                                                      |           |
|----------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>6. Impacto esperado a partir del uso de los resultados:</b> ..... | <b>77</b> |
| <b>8. Resultados obtenidos</b> .....                                 | <b>78</b> |
| <b>9. Discusión de los resultados</b> .....                          | <b>91</b> |
| <b>10. Conclusión</b> .....                                          | <b>96</b> |

*Experiencia clínica con Ipilimumab en el tratamiento de melanoma metastásico o irresecable en el Instituto Nacional De Cancerología, Bogotá, Colombia (Serie de casos)*

*LISTA DE TABLAS Y GRÁFICAS*

|                       |           |
|-----------------------|-----------|
| <b>TABLA 1 .....</b>  | <b>25</b> |
| <b>TABLA 2.....</b>   | <b>79</b> |
| <b>TABLA 3 .....</b>  | <b>80</b> |
| <b>TABLA 4.....</b>   | <b>81</b> |
| <b>TABLA 5 .....</b>  | <b>83</b> |
| <b>TABLA 6 .....</b>  | <b>84</b> |
| <b>TABLA 7 .....</b>  | <b>85</b> |
| <br>                  |           |
| <b>FIGURA 1 .....</b> | <b>87</b> |
| <b>FIGURA 2.....</b>  | <b>88</b> |
| <b>FIGURA 3 .....</b> | <b>89</b> |
| <b>FIGURA 4 .....</b> | <b>90</b> |

*Experiencia clínica con Ipilimumab en el tratamiento de melanoma metastásico o irresecable en el Instituto  
Nacional De Cancerología, Bogotá, Colombia (Serie de casos)*

El melanoma es un cáncer que en las últimas décadas ha incrementado su incidencia y mortalidad especialmente al hablar de melanoma localmente avanzado, y mucho más cuando se trata de melanoma metastásico, alcanzando supervivencias globales a 5 años no mayores al 2% de acuerdo a algunas series. (1)

En Colombia, el melanoma tiene una tasa de incidencia de 2.1%, con una tasa estimada de mortalidad de 0.9% según datos de GLOBOCAN en análisis de ambos sexos. A diferencia de otras poblaciones, en la nuestra tiene predominio el melanoma lentiginoso acral, lo cual marca un comportamiento diferencial de la enfermedad. (2)

Ipilimumab un anticuerpo monoclonal anti CTL-4 , aprobado por la FDA de los Estados Unidos en marzo de 2011 y por la agencia Europea de medicamentos en el 2012, ingresa al arsenal terapéutico bajo la expectativa de mejorar la supervivencia de los pacientes con melanoma localmente avanzado y metastásico. Su uso se encuentra soportado en 2 estudios fase III el CA 184-002 ( Ipilimumab Vs Ipilimumab + Gp100) y el CA 184 – 024 (Ipilimumab+ DTIC Vs Ipilimumab) demostrando tasas de supervivencia global de 10.1 y 11.2 meses respectivamente y tasas de respuesta global (ORR) de 11% y 15% en cada uno. (3) (4)



El presente es un estudio descriptivo, de tipo serie de casos que pretende describir las características clínicas, progresión y mortalidad de pacientes con melanoma metastásico o irresecable tratados con Ipilimumab, en el Instituto Nacional de Cancerología entre enero de 2013 y junio de 2015 .

**Palabras Clave:** Ipilimumab, melanoma metastásico

*Clinical experience with Ipilimumab in metastatic or irresectable melanoma in the Instituto Nacional de  
Cancerología, Bogotá, Colombia (Serie de casos)*

Melanoma is a cancer that in recent decades has increased its incidence, and especially its mortality rates increases dramatically when speaking of locally advanced melanoma, and much more when it comes to metastatic melanoma, reaching 5 year overall survivals not superior to 2% according to some series. (1)

In Colombia, melanoma has an incidence rate of 2.1%, with an estimated mortality 0.9% according to data from GLOBOCAN in analysis of both sexes rate. Unlike other populations, in ours acral lentiginous melanoma is predominant, which marks a differential behavior of the disease. (2)

Ipilimumab a monoclonal anti CTL-4, approved by the FDA of the United States in March 2011 and by the European Medicine Agency in 2012, admitted to the therapeutic arsenal under the expectation of improving survival of locally advanced and metastatic melanoma patients. Its use is supported in two phase III studies the CA 184-002 (ipilimumab + gp100 Vs Ipilimumab) and CA 184-024 (ipilimumab Vs ipilimumab + DTIC) demonstrating overall survival rates of 10.1 and 11.2 months, respectively, and overall response rates (ORR) of 11% and 15% in each. (3, 4)

This is a descriptive study, case series type that is intended to describe the clinical characteristics, progression and mortality of patients with metastatic or unresectable melanoma treated with ipilimumab in the Instituto Nacional de Cancerología.

**Keywords:** Ipilimumab, Metastatic melanoma

### *1. Planteamiento del problema y justificación*

El melanoma maligno es un tumor originado en células neuroectodérmicas, formado a partir de melanocitos. Es una neoplasia compleja, cuyas tasas de incidencia varían entre géneros, edad, grupos étnicos y regiones. Se encuentran diferentes patrones de presentación del melanoma que son específicos por edad, con vías etiológicas diferentes, manifestando la heterogeneidad en su presentación.

De acuerdo al último registro emitido por el Instituto Nacional de Cancerología, Colombia, se estima una incidencia anual de melanoma de la piel en hombres de 590 casos, con una tasa incidencia anual ajustada por edad de 3.0 por 100.000 habitantes. Correspondientes con 121 muertes a causa de melanoma, con una tasa anual ajustada por edad de 0.6 por 100.000 habitantes, con una prevalencia de 5 años de 1.704 casos (5) En mujeres, mientras tanto, se reporta una incidencia estimada anual de 613 casos, con una tasa de incidencia ajustada por edad de 2.7 por 100.000 habitantes, y 105 muertes, y una prevalencia de 1.805 casos en 5 años. (5)

El Registro Poblacional del Cáncer de Cali evidencia un leve incremento en la tasa cruda de incidencia del melanoma: de 1.6/100.000 en el período 1962-1966, se incrementó a 3.5/100.000 en 2003-2007 para hombres; en mujeres la incidencia aumentó de 1/100.000 entre los años 1962-1996 a 3.2/100.000 en 2003-2007. (2)

El registro por departamentos muestra la mayor incidencia en Bogotá con 120 hombres y 160 mujeres en el período de 2007 a 2011, seguidos por el Valle del Cauca con una incidencia de 70 hombres y 97 mujeres, y en tercer lugar Cundinamarca 40 hombres y 41 mujeres. (5) Esto es probablemente el reflejo de la atención en salud sectorizada que se presta en el país.

Datos de Estados Unidos y Australia, así como en otros países anglosajones confirman el subtipo más común es el de Extensión Superficial que corresponde aproximadamente al 70% de los casos con una edad media de presentación de 40 años. Por otra parte, la literatura reporta que el Melanoma Lentiginoso Acral tiene una mayor incidencia en japoneses, chinos, y en afroamericanos, a diferencia de la población caucásica; corresponde a menos de 10% en pacientes blancos, más de 50% en asiáticos y 60% a 70% en poblaciones de raza negra(6). Un estudio conducido en el Instituto Nacional de Cancerología en el 2012 encontró que el Melanoma Lentiginoso Acral es el subtipo más frecuente en nuestra población colombiana. (2)

En la actualidad, la inmunoterapia con diferentes agentes, como monoterapia o en combinaciones hace parte de las recomendaciones de las guías internacionales en primera línea de tratamiento de melanoma irresecable o metastásico. (7,8)

Ipilimumab un anticuerpo monoclonal que actúa sobre un antígeno de superficie del linfocito T citotóxico, el CTLA 4. Éste antígeno actúa en condiciones no patológicas como un regulador negativo de la activación del linfocito T citotóxico. Ipilimumab bloquea esa

señal inhibitoria de CTLA4 y estimula por tanto la proliferación y activación de linfocitos T los cuales facilitan la destrucción de células tumorales. (9) Desde su aprobación por las agencias internacionales, se ha documentado el beneficio de esta terapia en distintos estudios. (3,4, 10, 11)

Reconociendo que tenemos un comportamiento epidemiológico distinto, se requiere de estudios que nos permitan aproximarnos a nuestras experiencias locales. Sumado a que éste tipo de terapias ingresan al país con un costo considerable que supone una carga importante al sistema de salud. No conocemos estudios de costoefectividad en Colombia. Barzey en el 2013, realizó un análisis de costoefectividad en Estados Unidos con el uso de Ipilimumab en segunda línea de tratamiento a 3mg/kg frente a mejor cuidado de soporte, basado en los datos de supervivencia libre de progresión del MDX010-20. Aunque comentaron limitaciones en la estimación de calidad de vida dado el mecanismo de acción del medicamento, finalmente concluyen que el análisis estima una costoefectividad aceptable para los pagadores de productos oncológicos en Estados Unidos. (12)

Radford, hizo el análisis de costoefectividad en Portugal en pacientes con melanoma avanzado previamente tratados, comparado con mejor cuidado de soporte. Aunque reconoce que la terapia con Ipilimumab representa un costo mayor frente a los beneficios en supervivencia, concluye podría ser una estrategia costoefectiva dado que hay una baja cantidad de pacientes con melanoma avanzado. (13)

Desafortunadamente los datos de análisis de costoefectividad de otras naciones tienen como principal limitante que sus datos no pueden extrapolarse a nuestra población, ya que sus conclusiones se basan en datos de supervivencias globales y dependen de los costos que pueden variar de país a país y del impacto que dicho costo implique a la población en estudio. (14)

Con la presente descripción, compartimos nuestra experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia en pacientes con melanoma irresecable o metastásico manejados con Ipilimumab, en la búsqueda de construir conocimiento propio, derivado de nuestras propias diferencias étnicas, genéticas, constitucionales e idiosincráticas.

## *2. Objetivos generales y específicos*

### Objetivo general

Describir las características clínicas, progresión y mortalidad de pacientes con melanoma metastásico o irresecable tratados con Ipilimumab.

### Objetivos específicos

1. Describir las características sociodemográficas de los pacientes sometidos a tratamiento con Ipilimumab con melanoma metastásico.
2. Describir las características clínicas e histopatológicas de los pacientes en estudio.
3. Describir las características del tratamiento con Ipilimumab de este grupo de pacientes en cuanto a número de ciclos suministrados y ajustes de dosis realizadas.
4. Estimar el tiempo a la progresión y supervivencia global a partir del inicio de tratamiento con Ipilimumab.
5. Describir los efectos adversos presentados en los pacientes durante el tratamiento con Ipilimumab.



### *3. Marco teórico*

El melanoma maligno es la sexta causa más común de diagnóstico de cáncer en los Estados Unidos. Su incidencia viene en rápido aumento, donde al menos 1 de cada 49 personas se diagnosticarán con melanoma en algún momento de su vida.

Es una enfermedad que preferencialmente afecta personas de raza blanca, 98.2% en los Estados Unidos respecto a la base de datos nacional, afroamericanos 0.7% e Hispanos 1.1%.(6)

Latinoamérica por ser un lugar con alta tasa de población mestiza probablemente tenga un incremento en la presentación de melanoma. En ésta zona geográfica el lugar de compromiso primario del melanoma es en su mayoría el tronco y las extremidades.(2,6)

En Colombia, se estima una tasa de incidencia anual ajustada por edad para hombres de 3.0 por 100.000 habitantes y en mujeres una tasa de incidencia ajustada por edad de 2.7 por 100.000 habitantes. (2)

De acuerdo a la Base de Datos Nacional 91.2% son melanomas cutáneos, 5.3% oculares, 1.3% mucosas y 2.2% son de primario desconocido cuya biología es distinta. (15) Por tanto esta subdivisión busca separar de acuerdo al comportamiento biológico y mutacional del melanoma, y con ello permitir mejores estrategias de tratamiento dirigido a los puntos álgidos en el desarrollo de la enfermedad.

Se han propuesto distintos factores que pueden influenciar el pronóstico del melanoma metastásico. Dentro de ellos se ha determinado que el sitio inicial de metástasis tiene un impacto significativo en la evolución del melanoma (11, 16). En un análisis multivariado de 1521 pacientes con melanoma estadio IV se identificaron las Metástasis cutáneas, ganglionares o gastrointestinales con medianas de supervivencia de 12.5 meses, metástasis pulmonares aisladas con 8.3 meses, y las metástasis a hígado, cerebro o hueso con 4.4 meses. (17)

Otro factor pronóstico en melanoma metastásico es la deshidrogenasa láctica (LDH) cuya elevación se asocia con mal pronóstico y por esto fue incluido dentro de los factores de estadificación de la American Joint Committee on Cancer (AJCC 2010). Gao et.al publicó en junio 2016 un metaanálisis de 13 estudios con el objetivo de establecer la asociación entre los niveles de LDH y la supervivencia global en melanoma. Concluyen que los niveles altos de LDH pueden ser un predictor de mal pronóstico en melanoma con un (HR 1.97, 95% CI 1.59 – 2.40  $p < 0.00001$ ; I<sup>2</sup>79%) (18). Adicionalmente, Kelderman en 2014 condujo un estudio con pacientes de los Países bajos y del Reino Unido del valor de LDH como criterio de selección para la terapia con Ipilimumab a 3 mg/kg. En ambas cohortes los beneficios de Ipilimumab fueron improbables en pacientes que tuvieran LDH en valores mayores al doble del valor de referencia. Si bien los datos son de una cohorte retrospectiva, ante la ausencia de datos prospectivos, el dato de la LDH debe ser un factor a tener en cuenta a la hora de elegir el paciente apropiado para la terapia. (19, 20)

Se ha descrito como factores de mal pronóstico relacionados con menor sobrevida el estado funcional pobre, el sexo masculino, número de sitios metastásicos comprometidos, tiempos cortos libres de enfermedad, hipoalbuminemia, neutrofilia pretratamiento y leucocitosis. (21,22,23,24)

Zaragoza et.al este año publicó un estudio de cohorte retrospectiva de 58 pacientes con melanoma metastásico M1b y M1c que fueron sometidos a tratamiento con Ipilimumab 3 mg/kg ó 10mg/kg cada 3 semanas seguido de terapia de mantenimiento cada 3 meses, permitiendo uso de corticoesteroides.

En éste estudio la relación neutrófilo/Linfocitos antes de iniciar el tratamiento con Ipilimumab se asoció con la supervivencia global tanto en el análisis uni como en el multivariado con un valor de corte de 4. De igual forma los valores de LDH 2 veces el valor de referencia y ECOG igual o mayor a 2 se asoció con menor supervivencia global (HR 3.24; 95% CI 1.68 – 6.23 p <0.001 y HR 5.89; 95% CI 2.59 – 13.40, p < 0.0001) respectivamente. Llamativamente el uso de corticosteroides en el análisis multivariado no tuvo impacto en supervivencia global. (23)

Ante la evidencia de éstos factores de riesgo, se ha intentado desarrollar nomogramas o escalas pronósticas para determinar un riesgo y con ello seleccionar a los mejores candidatos para las terapias, un ejemplo de ello es la propuesta de Valpione en 2015, que asigna puntos según el conteo de neutrófilos y el valor de LDH para estimar una supervivencia a 6 , 12 y 24 meses, sin embargo aún se requiere de validaciones externas para generalizar su uso. (24)

En melanoma metastásico o irresecable el pilar del tratamiento es la terapia sistémica. Sin embargo la cirugía tiene algún papel en especial en los pacientes cuyas expectativas de vida así lo permitan. Estudios retrospectivos como el de Tafrá et.al que evaluó 2167 pacientes con melanoma metastásico de los cuales 984 tenían compromiso pulmonar. El 11% de esos pacientes fueron llevados a metastasectomía. La supervivencia global a 1 año, 3 años y 5 años para los pacientes que fueron llevados a cirugía fue 77%, 37% y 27% respectivamente comparado con 32%, 7% y 3% de los pacientes no sometidos a cirugía  $p = 0.0001$ . La mejor supervivencia global a 5 años fue de 39% que ocurrió en pacientes con lesión metastásica única. (25) Estos resultados con las lesiones pulmonares luego se han intentado reproducir con lesiones intraabdominales como es el caso del estudio prospectivo de Wood en 2001 que evaluó pacientes con melanoma metastásico a hígado, páncreas, bazo, glándula adrenal y combinaciones. En total se realizaron procedimientos quirúrgicos a 60 pacientes.

Las medianas de supervivencia fueron mejores en los pacientes que alcanzaron resecciones completas vs las resecciones parciales. Sin embargo no hubo diferencia estadísticamente significativa en quienes lograron resecciones completas de un solo sitio comprometido vs quienes lograron también resecciones completas pero en diversos sitios metastásicos. Con supervivencias globales a 5 años de 24% en los completamente resecados vs los que no lograron una resección completa que no tenían supervivientes a los 5 años. La media de supervivencia libre de progresión fue de 15 meses. La supervivencia libre de progresión a 2 años fue de 53% en los pacientes con múltiples metástasis resecadas

completamente. Permitiendo entender que el beneficio de la cirugía existe para pacientes bien seleccionados. (26)

La radioterapia tiene un espacio importante para el manejo de metástasis con intención de paliar síntomas específicos como dolor y sangrado. De igual forma se utiliza en el contexto de metástasis a sistema nervioso central con radioterapia holoencefálica o radiocirugía estereotáxica dado que la mayoría de las terapias sistémicas tienen dificultades en lograr adecuadas concentraciones en sistema nervioso central. Knisely en el 2012, con una cohorte de tipo prospectivo de 77 pacientes que fueron llevados a radiocirugía definitiva en cerebro, evaluó de manera retrospectiva el impacto que sobre ellos tuvo el uso de Ipilimumab en supervivencia, encontrando que hubo un aumento de la mediana de supervivencia de 4.9 a 21.3 meses, con una tasa de supervivencia a 2 años del 19.7% vs 4.2%. (27) Sin embargo éste no es el único estudio en ese sentido, también en 2015 Chandra reporta los beneficios de la radioterapia y evalúa de manera sistemática el efecto abscopal seguida de radioterapia en paciente con melanoma metastásico que reciben tratamiento con Ipilimumab. (28) El efecto abscopal hace referencia a los resultados de la radioterapia no sólo en el campo de irradiación donde se demuestra una disminución en el tamaño de las lesiones sino también un efecto de disminución de las lesiones fuera de dicho campo.

La terapia sistémica hasta el momento es la aproximación globalmente aceptada para el manejo de melanoma metastásico o irresecable, independientemente de si viene acompañado o no de terapias locales adicionales. (7,8)

La Dacarbazina (DTIC) es tal vez el agente más ampliamente utilizado por tratarse del único con aprobación FDA para el manejo de melanoma durante un largo periodo de tiempo, con un buen perfil de toxicidad. Un análisis sistemático de 23 estudios mostró tasas de respuesta objetiva (ORR) para 1390 pacientes con Dacarbazina sola de 15.3%. La mayoría de las respuestas fueron respuestas parciales (11.5% respuestas parciales – PR, 4.2% respuestas completas – CR). (29)

También se ha utilizado la Temozolamida y Middleton en un estudio Fase 3 realiza el comparativo de DTIC Vs Temozolamida. En éste estudio se evaluaron 305 pacientes con melanoma metastásico avanzado y se aleatorizaron a recibir una u otra terapia. No se encontraron diferencias en los 2 agentes en cuanto a toxicidad, demostrando la seguridad para el uso de ambos esquemas de tratamiento y demostraron igual eficacia en el tratamiento. Aunque se demostró en el análisis de subgrupos beneficios en supervivencia libre de progresión en pacientes con compromiso metastásico en sistema nervioso central. (30)

Robert en el 2011 condujo un estudio Fase 3, con 502 pacientes con melanoma metastásicos sin tratamiento previo, y se aleatorizaron a recibir Ipilimumab 10mg/kg más Dacarbazina Vs Dacarbazina sola. En el estudio se demostró una supervivencia global a 3 años de 10 – 15 % en pacientes con melanoma metastásico luego de 4 ciclos de DTIC mientras que la combinación con Ipilimumab mejoró dichas tasas de supervivencia aunque a expensas de mayor toxicidad. (31)

Desde hace 40 años se ha venido desarrollando investigación en inmunoterapia dada la evidencia de infiltración del tumor por linfocitos T oligoclonales (32) y una respuesta clínica ya sea por regresión espontánea de la enfermedad, lo cual es raro, o respuestas variables a agentes como la IL -2 , el interferón alpha y vacunas de células dendríticas. Sin embargo hasta la aparición Ipilimumab dicha eficacia de la inmunoterapia se había puesto en entredicho. (33)

La atención entonces se centró en los mecanismos por los cuales se puede inducir muerte a las células blanco. El primero de los mecanismos es que tras la activación de la célula efectora se produce en su interior gránulos que contienen lizoenzimas tipo perforina y granzima B. Estas sustancias producen perforaciones en la membrana de la célula blanco y por ende inicia su muerte. A parte de la lisis, el mecanismo más importante para producir la muerte celular es a través de la inducción de la apoptosis. El linfocito T citotóxico que se encarga de transmitir la señal de muerte celular debe expresar Fas ligando para que éste se una al receptor de Fas y así se inicie la cascada de señalización que lleve a la autodestrucción de la célula tumoral por fragmentación de su núcleo. (34)

Los linfocitos T del sistema adaptativo CD4+ y CD8+ son críticos en la respuesta inmune antitumoral. Estas células se activan al menos por 2 señales entre linfocitos T y células presentadoras de antígeno (APC). La primera señal ocurren entre el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) y los receptores de linfocito T con la presentación del antígeno específico. La segunda señal, es una señal coestimuladora que surge de la unión del receptor CD28 del linfocito T a B7.1 y B7.2 de las APC. CTLA – 4 se expresa en la

superficie del Linfocito T a los 2 – 3 días de la activación en los ganglios linfáticos y es un homólogo de CD28. Los diferencia la alta afinidad de CTLA-4 por las moléculas B7 generando inhibición competitiva de la unión CD28 – B7. CTLA-4 entonces activa señales inhibitorias que convierten al linfocito T activado en desactivado para limitar el daño al propio organismo. (35)

Con Ipilimumab, un anticuerpo monoclonal humano tipo IgG1, se bloquea la señal inhibidora de un antígeno de superficie el CTL4. Ipilimumab evita la unión de CTLA-4 a sus ligandos CD80/CD86 y con ello aumenta la activación y proliferación de células T efectoras que infiltran el tumor desde los ganglios linfáticos. La inhibición de la señalización inducida por CTLA-4 también puede reducir la función de las células T reguladoras lo que puede contribuir a un aumento general de la respuesta inmune anti-tumor. (33) Este tipo de vigilancia inmunológica es similar a lo que se presenta en las enfermedades autoinmunes donde hay normalidad hasta que se presenta disrupción en el grado de tolerancia inmunológica. Impresiona que la inmunoterapia tiene efectividad en el momento mismo en donde se rompe la tolerancia inmune, y por eso dentro de sus efectos adversos más característicos se encuentran fenómenos autoinmunes órganoespecíficos. (33)

Anne Bertrand en 2015 hizo una revisión sistemática de la literatura y metaanálisis respecto a los efectos adversos de la terapia Anti CTLA – 4. Incluyó 81 artículos con un total de 1265 pacientes de 22 ensayos clínicos. La incidencia global de Eventos adversos inmunorelacionados (irAES) fue de 72% (95% CI 65 – 79%), de éstos fueron de grado severo el 24% (95% CI, 18 – 30%). La presentación de irAES fue dosis dependiente con



una tasa mayor de eventos en la dosis de 10mg/kg 79% Vs 61% en la dosis de 3 mg/kg (36). Principalmente los irEAS consistieron en lesiones en piel (rash, prurito, y vitíligo), colitis y menos frecuentemente hepatitis, hipofisitis, tiroiditis (36). La mediana de tiempo a la presentación de los irEAS fue dependiente del órgano comprometido pero globalmente fue alrededor de las 10 semanas de haber iniciado el tratamiento, lo que corresponde con la aplicación del tercer ciclo de la terapia. (36)

Ipilimumab dispone de 2 estudios fase 3 que ha evaluado su eficacia y sus resultados en términos de tasas de respuesta, supervivencia libre de progresión y supervivencia global.

Tabla 1.

**Tabla 1 Descripción de ensayos fase 3 de Ipilimumab**

| Ensayo Clínico                                                                                              | Diseño | Terapia   | Brazos de Estudio                                                                                                                  | Tasas de                            | PFS                                   | OS                                      | irEAS Grado 3              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------|
| Controlado                                                                                                  |        | s previas |                                                                                                                                    | Rta                                 |                                       |                                         | - 4                        |
| CA 184-002<br>(4)                                                                                           | Fase 3 | 0%        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ipi + gp<br/>100 (n= 403)</li> <li>• Ipi<br/>(n=137)</li> <li>• gp<br/>(n=136)</li> </ul> | 6%<br>p=0.04<br>11%<br>=0.001<br>2% | 2.8<br>p<0.05<br>2.9<br>p<0.01<br>2.8 | 10<br>p<0.001<br>10.1<br>p=0.003<br>6.4 | 10 – 15%<br>10 – 15%<br>3% |
| CA 184 – 024<br>(31)                                                                                        | Fase 3 | 100%      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• DTIC + Ipi<br/>( n=250)</li> <li>• DTIC<br/>+pbo (n=252)</li> </ul>                       | 10%<br>15%<br>P=0.09                | NR<br>NR<br>                          | 11.2<br>9.1<br>P<0.001                  | 38%<br>4%                  |
| Ipi: Ipilimumab DTIC: Dacarbazina pbo: placebo NR: No reportada irEAS: Eventos adversos inmunorelacionados. |        |           |                                                                                                                                    |                                     |                                       |                                         |                            |

La forma de evaluar las respuestas en inmunoterapia ha sido controversial ya que tradicionalmente se realiza a través de los criterios RECIST de la Organización Mundial para la Salud. Sin embargo, la inmunoterapia, incluida la terapia con Ipilimumab, tiene patrones inusuales de respuesta dados por la infiltración inicial de linfocitos peritumorales y

la fibrosis del tejido tumoral que pudiera simular incluso un crecimiento de la masa evaluada. Por tanto se propone para la evaluación de la respuesta los criterios de respuesta inmunomediados (irRC) que incluye criterios clásicos y los nuevos patrones identificados en éste tipo de terapias y que tienen su primera evaluación imagenológica a las 12 semanas de inicio del tratamiento. (38) Los diferentes criterios de irRC son:

- Respuesta completa: Desaparición de las lesiones en 2 observaciones consecutivas separadas cada una al menos 4 semanas.
- Respuesta Parcial: mayor o igual al 50% de disminución de la carga tumoral comparada con la de base en 2 observaciones separadas al menos 4 semanas cada una.
- Enfermedad Estable: No se puede demostrar reducción del 50% de la carga tumoral comparada con la línea de base, pero tampoco hay aumento mayor al 25% .
- Enfermedad en progresión: Al menos un aumento en el 25% de la carga tumoral en 2 observaciones consecutivas separadas al menos 4 semanas cada una.

(38)

Avanzando en la historia de la inmunoterapia la FDA en 2014 aprueba las terapias anti PD1, e ingresan al mercado con la propuesta de un perfil de toxicidad mejor que los anti CTL4 cuando se utilizan en monoterapia. Esto dió paso a los estudios en los que se comparan las terapias. El estudio KEYNOTE – 006, es un fase III, que compara Ipilimumab 3mg/kg en terapia standard vs pembrolizumab a 10mg/kg cada 2 semanas o 3 semanas en pacientes sin terapia blanco previa. Las tasas de respuestas globales ORR fueron similares para los 2 esquemas de pembrolizumab 33.7% para la administración

cada 2 semanas, y 32.9% para la administración cada 3 semanas. Sin embargo, quedó en evidencia la superioridad frente a Ipilimumab que tuvo ORR de 11.9%. También hubo diferencias en cuanto a PFS a 6 meses 47.3%, 46.4% y 26.% respectivamente. La supervivencia global a 1 año fue de 64.8 – 74.1% con pembrolizumab vs 58.2% para Ipilimumab. (39)

Nivolumab también tiene su estudio fase III, el CHECKMATE – 067 que compara ipilimumab en monoterapia vs nivolumab en monoterapia o la combinación de Ipilimumab + Nivolumab. La ORR fue de 43.7% para Nivolumab comparada con 19.0% con Ipilimumab. Hubo una mejor PFS HR 0.57 <0.001 en el grupo de nivolumab y menor toxicidad también frente a la presentada en el grupo de Ipilimumab como monoterapia. En cuanto a la combinación utiliza nivolumab a 1mg/kg cada 3 semanas más Ipilimumab 3mg/kg cada 3 semanas por 4 dosis la ORR fue de 57.8% en el grupo de la combinación, superior a los 43.7% que demostraba la monoterapia con Nivolumab. La mediana de supervivencia libre de Progresión (PFS) fue más larga en el grupo de la combinación 11.5 Vs 6.5 meses de la monoterapia con Nivolumab (HR 0.74; 95% IC 0.60 – 0.92). En paciente con PDL1 positivo la PFS fue de 14 meses en la combinación Ipilimumab + Nivolumab, pero en los pacientes PDL1 negativos la PFS fue incluso mayor con la combinación que con nivolumab solo 11.2 meses (95% CI 8.0 – no alcanzada) vs 5.3 meses (95% CI 2.8 – 7.1). Hubo una ocurrencia de irEAS grado 3 – 4 del 16.3% en nivolumab monoterapia, 55% en la combinación y 27.3% en el grupo de Ipilimumab .(40)

En la contraparte con Pembrolizumab se encuentra en desarrollo el KEYNOTE 029 que evalúa la combinación con Ipilimumab a dosis de 1mg/kg. Datos preliminares han

mostrado su actividad antitumoral y posiblemente menor toxicidad, comparado con las combinaciones descritas previamente, o dosis más altas de Ipilimumab. (41)

En la actualización de las guías NCCN versión 2 de 2016 (7) sólo se incluye Ipilimumab en combinación con Nivolumab y propone el uso de Pembrolizumab y Nivolumab como opciones preferidas sin embargo éstas opciones aún no están disponibles en Colombia

Existe una preocupación mundial, respecto a la identificación de potenciales biomarcadores que permitan anticipar que un paciente puede alcanzar el beneficio clínico de Ipilimumab o de otras inmunoterapias. Marcadores inmunológicos que nos permitan identificar células T activadas son una primera aproximación como ocurre con los infiltrados linfocitarios peritumorales o TILT'S. (42, 43) También se han estudiado marcadores de células T reguladoras como el FOXP3, y la Indoleamina 2,3. Dioxigenasa (IDO), o marcadores de la respuesta inmune como los dirigidos directamente contra NY-ESO-1 un antígeno que se expresa en las células del melanoma. (44,45)

Se han sugerido también relaciones con marcadores clínicos de rutina a través de los estudios de acceso expandido proponiendo que el un incremento en el recuento absoluto de linfocitos > 1000 o 1500/uL luego de 1 o 2 dosis de Ipilimumab se correlacionó con las tasas de OS (23, 46)

De la misma manera, aunque un aumento en el recuento absoluto de eosinófilos también se había asociado positivamente a la OS (46), luego por el contrario se ha encontrado que el recuento absoluto de eosinófilos puede ser el reflejo de los eventos adversos inmunomediados. (47)

El Score de Glasgow, una escala basada en el principio de la inflamación crónica en cáncer, que utiliza variables bioquímicas que incluyen la PCR, y también albúmina, calcio corregido, Fosfatasa Alcalina, Transaminasas como predictor de OS en cáncer. (21,22)

En general, los marcadores biológicos e inmunológicos descritos hasta ahora, son un acercamiento inicial, sin embargo ninguno de ellos ha sido evaluado de manera prospectiva frente a un grupo control, por lo que aún su valor predictivo es bajo y se necesita ampliar los estudios en ésta área del conocimiento.

En conclusión, la literatura sustenta que en melanoma irresecable o metastásico la terapia dirigida, tiende a mejorar las tasas de respuesta y sobre todo las respuestas al parecer se mantienen por más tiempo. Ipilimumab es uno de estos agentes que por su actividad de anticuerpo monoclonal anti CTL-4 busca aprovecharse de los efectos antitumorales propios del sistema inmune y desarrollar las respuesta que anteriormente se describieron. A través de la presente serie de casos se describirán los resultados clínicos oncológicos a través de la experiencia que hemos llevado en el Instituto Nacional de Cancerología con Ipilimumab.

#### 4. METODOLOGÍA

##### 4.1 Diseño del estudio:

Estudio observacional de tipo serie de casos.

##### 4.2. Definición de sujetos de estudio:

Pacientes con diagnóstico histopatológico confirmado de melanoma metastásico o irresecable que recibieron tratamiento con Ipilimumab entre enero de 2013 y junio de 2015 en el Instituto Nacional de Cancerología.

##### Criterios de inclusión

1. Pacientes de ambos sexos mayores de 18 años.
2. Pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico o irresecable que recibieron tratamiento con Ipilimumab.

##### Criterio de exclusión

1. Pacientes en los que se formuló el tratamiento con Ipilimumab por primera vez y no regresaron al Instituto Nacional de Cancerología para seguimiento médico.
2. Paciente con antecedente de trasplante de órgano.

#### 4.4. Definición de las variables de estudio:

| <b>VARIABLE</b>              | <b>DEFINICIÓN<br/>OPERATIVA</b>                                  | <b>NATURAL<br/>EZA</b> | <b>NIVEL<br/>DE<br/>MEDICIÓN</b> |
|------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------|
| <b>Formulario<br/>Número</b> | <b>Número secuencial de la<br/>recolección de historias</b>      | <b>No aplica</b>       | <b>No aplica</b>                 |
| <b>Historia Clínica</b>      | <b>Código seriado de<br/>identificación del paciente.<br/>RA</b> | <b>No aplica</b>       | <b>No aplica</b>                 |

| <b>Características sociodemográficas</b> |                                                                                               |                           |                           |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| <b>Fecha de<br/>nacimiento</b>           | Fecha de nacimiento del<br>sujeto.                                                            | No aplica                 | dd/mm/aaaa                |
| <b>Edad</b>                              | Es la diferencia entre la<br>fecha<br>que inicio de Ipilimumab y<br>la<br>fecha de nacimiento | Cuantitativo              | Años cumplidos            |
| <b>Sexo</b>                              | El término distingue los<br>aspectos atribuidos a hombres<br>y mujeres biológicamente.        | Cualitativa<br>dicotómica | 0 Femenino<br>1 Masculino |

| Características clínicas generales          |                                                                                                                                                                               |                     |                                                                                                                            |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ECOG</b>                                 | Escala de la Eastern cooperative oncology group que valora la evolución de las capacidades del paciente en su vida diaria, al momento del inicio de la terapia con Ipilimumab | Cualitativa ordinal | 1. 0<br>2. 1<br>3. 2<br>4. 3<br>5. 4<br>6. 5.                                                                              |
| <b>Tipo de Melanoma</b>                     | Agrupar las localizaciones y comportamiento clínico frecuente del melanoma                                                                                                    | Cualitativa Nominal | 1. Melanoma Piel<br>2. Melanoma de mucosas<br>3. Melanoma Coroides y conjuntiva                                            |
| <b>Subtipo de Melanoma Invasivo de piel</b> | Agrupar las diversidades morfológicas e histopatológicas del melanoma al momento del diagnóstico.                                                                             | Cualitativa nominal | 1. Melanoma superficial<br>2. Melanoma lentigo maligno<br>3. Melanoma lentiginoso acral<br>4. Melanoma nodular<br>5. Otros |
| <b>Fecha del Diagnóstico Inicial</b>        | Fecha en la cual se determina por primera vez el diagnóstico de melanoma                                                                                                      | No Aplica           | Dd/mm/aaaa                                                                                                                 |
| <b>Estadío Tumoral</b>                      | Estadío tumoral descrito de acuerdo a la clasificación de AJCC en el momento del diagnóstico                                                                                  | Cualitativa Nominal | 1. Estadío IA<br>2. Estadío IB<br>3. Estadío IIA<br>4. Estadío                                                             |



|          |                                                                                                           |                     |                                                                                                                                                                                           |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|          |                                                                                                           |                     | <p>IIB</p> <p>5. Estadio</p> <p>IIC</p> <p>6. Estadio</p> <p>IIIA</p> <p>7. Estadio</p> <p>III B</p> <p>8. Estadio</p> <p>IIIC</p> <p>9. Estadio</p> <p>IV</p> <p>10. Sin información</p> |
| <b>T</b> | Tumor primario de acuerdo al sistema de estadificación internacional de AJCC al momento del diagnóstico   | Cualitativa ordinal | <p>1. T1a</p> <p>2. T1b</p> <p>3. T2a</p> <p>4. T2b</p> <p>5. T3a</p> <p>6. T3b</p> <p>7. T4a</p> <p>8. T4b</p> <p>9. Sin información</p>                                                 |
| <b>N</b> | Compromiso linfático de acuerdo al sistema de clasificación internacional AJCC al momento del diagnóstico | Cualitativa ordinal | <p>1. Nx</p> <p>2. N0</p> <p>3. N1</p> <p>4. N2a</p> <p>5. N2b</p> <p>6. N2 c</p> <p>7. N3</p> <p>8. Sin información</p>                                                                  |
| <b>M</b> | Compromiso metastásico a distancia con evaluación de                                                      | Cualitativa nominal | <p>1. M0</p> <p>2. M1a</p>                                                                                                                                                                |

|                                                                                            |                                                                                                                                                            |                           |                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                            | niveles de LDH de acuerdo a<br>clasificación internacional<br>AJCC al momento del<br>diagnóstico.                                                          |                           | 3. M1b<br>4. M1c<br>5. Sin<br>información                                                                                                                                                  |
| <b>Resecabilidad</b>                                                                       | Condición que permite<br>control quirúrgico de la<br>enfermedad, al momento de<br>inicio de la terapia con<br>Ipilimumab, por el grupo<br>médico tratante. | Cualitativa<br>nominal    | 1. Enferme<br>dad localmente<br>avanzada al<br>diagnóstico no<br>resecable<br>2. Progresi<br>ón no resecable<br>3. Metastás<br>ico no susceptible de<br>resección<br>4. Sin<br>información |
| <b>Compromiso<br/>metastásico previo<br/>a manejo con<br/>Ipilimumab</b>                   | Compromiso a distancia de<br>la enfermedad, con manejos<br>distintos a Ipilimumab                                                                          | Cualitativa<br>Dicotómica | 0. No<br>1. Si                                                                                                                                                                             |
| <b>Fecha de la<br/>primera metástasis</b>                                                  | Fecha en la que se<br>documenta por primera vez<br>compromiso de la enfermedad<br>a distancia                                                              | No Aplica                 | Dd/mm/aaaa                                                                                                                                                                                 |
| <b>Número de sitios<br/>metastásicos<br/>comprometidos al<br/>Inicio de<br/>Ipilimumab</b> | Cantidad de sitios<br>comprometidos a distancia al<br>momento de iniciar la terapia<br>con Ipilimumab                                                      | Cuantitativa,<br>ordinal  | 0. 0<br>1. 1<br>2. 2<br>3. 3<br>4. Más de 3<br>sitios<br>comprometidos                                                                                                                     |
| <b>Compromiso<br/>metastásico al inicio</b>                                                | Compromiso a distancia de<br>la enfermedad en el momento                                                                                                   | Cualitativa<br>nominal    | 1. Sin<br>compromiso a                                                                                                                                                                     |

|                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                               |                          |                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>de Ipilimumab</b>                                                                                                       | de inicio de terapia con<br>Ipilimumab (Selección<br>múltiple)                                                                                                                                                |                          | <p>distancia</p> <p>2. Compro<br/>miso ganglionar</p> <p>3. Compro<br/>miso a pulmón</p> <p>4. Compro<br/>miso visceral<br/>distinta a pulmón</p> <p>5. Compro<br/>miso de sistema<br/>nervioso central</p> <p>6. Sin<br/>información</p> |
| <b>Fecha de la<br/>progresión<br/>metastásica ó<br/>Enfermedad<br/>irresecable que<br/>genera Inicio de<br/>Ipilimumab</b> | Fecha en la cual se<br>determina progresión<br>metastásica o enfermedad<br>irresecable registrada en la<br>Historia Clínica por su médico<br>tratante.                                                        | No aplica                | dd/mm/aaaa                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>LDH</b>                                                                                                                 | Lactato deshidrogenasa<br>Enzima catalizadora que sirve<br>como índice de proliferación<br>neoplásica (marcador de<br>seguimiento en melanoma) al<br>momento del inicio de la<br>terapia con Ipilimumab       | Cualitativa,<br>ordinal  | u/L                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Albúmina</b>                                                                                                            | Proteína medida en sangre,<br>sintetizada en el hígado,<br>relacionada como factor<br>pronóstico en melanoma<br>metastásico. Datos previos al<br>inicio del tratamiento con<br>Ipilimumab con un intervalo de | Cuantitativa<br>Continua | mg/dL                                                                                                                                                                                                                                     |

|                                       |                                                                                                                                                                                                                                                             |                          |                            |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------|
|                                       | tiempo entre la toma e inicio del tratamiento no mayor a 1 mes.                                                                                                                                                                                             |                          |                            |
| <b>Leucocitos<br/>Pretratamiento</b>  | Células sanguíneas ejecutoras de la respuesta inmune (Glóbulos Blancos) tomados en sangre. Datos previos al inicio del tratamiento con Ipilimumab con un intervalo de tiempo entre la toma e inicio del tratamiento no mayor a 1 mes.                       | Cuantitativa<br>continua | Leucocitos por microlitro  |
| <b>Neutrófilos<br/>Pretratamiento</b> | Células sanguíneas ejecutoras de la respuesta inmune de tipo granulocito (Polimorfonucleares) tomados en sangre. Datos previos al inicio del tratamiento con Ipilimumab con un intervalo de tiempo entre la toma e inicio del tratamiento no mayor a 1 mes. | Cuantitativa<br>continua | Neutrófilos por microlitro |
| <b>Linfocitos<br/>Pretratamiento</b>  | Células sanguíneas ejecutoras de la respuesta inmune de tipo Linfocítico tomados en sangre. Datos previos al inicio del tratamiento con Ipilimumab con un intervalo de tiempo entre la toma e inicio del                                                    | Cuantitativa<br>continua | Linfocitos por microlitro  |

|                                                   |                                                                                                                                                                                                                                        |                          |                            |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------|
|                                                   | tratamiento no mayor a 1 mes.                                                                                                                                                                                                          |                          |                            |
| <b>Eosinófilos<br/>Pretratamiento</b>             | Células sanguíneas ejecutoras de la respuesta inmune de tipo Eosinófilos tomados en sangre. Datos previos al inicio del tratamiento con Ipilimumab con un intervalo de tiempo entre la toma e inicio del tratamiento no mayor a 1 mes. | Cuantitativa<br>continua | Eosinófilos por microlitro |
| <b>Proteína C<br/>Reactiva<br/>Pretratamiento</b> | Proteína plasmática circulante que aumenta sus niveles en procesos inflamatorios. Datos previos al inicio del tratamiento con Ipilimumab con un intervalo de tiempo entre la toma e inicio del tratamiento no mayor a 1 mes.           | Cuantitativa<br>continua | mg/L                       |
| <b>TGO<br/>Pretratamiento</b>                     | Transaminasa glutámico-oxalacética, enzima hepática que se mide en sangre. Datos previos al inicio del tratamiento con Ipilimumab con un intervalo de tiempo entre la toma e inicio del tratamiento no mayor a 1 mes.                  | Cuantitativa<br>continua | mU/ml                      |
| <b>TGP<br/>Pretratamiento</b>                     | Transaminasa glutámico-pirúvica, enzima hepática que                                                                                                                                                                                   | Cuantitativa<br>continua | mU/ml                      |

|                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                          |       |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------|
|                                                       | se mide en sangre. Datos previos al inicio del tratamiento con Ipilimumab con un intervalo de tiempo entre la toma e inicio del tratamiento no mayor a 1 mes.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                          |       |
| <b>Calcio sérico<br/>Corregido<br/>Pretratamiento</b> | <p>Se calcula el calcio corregido al aumentar al Calcio total 0.8 mg por cada g de albúmina que falta para llegar al nivel medio de albúmina por dL de suero.</p> <p>Calcio corregido (mg/dL) = <math>(4.0 - \text{Albumina sérica [g/dl]}) \times 0.8 + \text{Ca total (mg/dL)}</math>, donde 4.0 representa la media del nivel de albumina.</p> <p>Datos previos al inicio del tratamiento con Ipilimumab con un intervalo de tiempo entre la toma e inicio del tratamiento no mayor a 1 mes.</p> | Cuantitativa<br>continua | mg/dL |
| <b>LDH Posterior</b>                                  | Lactato deshidrogenasa<br>Enzima catalizadora que sirve como índice de proliferación neoplásica (marcador de seguimiento en melanoma) al momento del inicio del segundo ciclo de Ipilimumab en un periodo no mayor a 1 semana previo al segundo ciclo.                                                                                                                                                                                                                                              | Cualitativa,<br>ordinal  | u/L   |

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                         |                          |                            |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------|
| <b>Albúmina<br/>Posterior</b>     | Proteína medida en sangre, sintetizada en el hígado, relacionada como factor pronóstico en melanoma metastásico. Datos al momento del inicio del segundo ciclo de Ipilimumab en un periodo no mayor a 1 semana previo al segundo ciclo. | Cuantitativa<br>Continua | mg/dL                      |
| <b>Leucocitos<br/>Posteriores</b> | Células sanguíneas ejecutoras de la respuesta inmune (Glóbulos Blancos) tomados en sangre. Datos al momento del inicio del segundo ciclo de Ipilimumab en un periodo no mayor a 1 semana previo al segundo ciclo.                       | Cuantitativa<br>continua | Leucocitos por microlitro  |
| <b>Neutrófilos<br/>Posterior</b>  | Células sanguíneas ejecutoras de la respuesta inmune de tipo granulocito (Polimorfonucleares) tomados en sangre. Datos al momento del inicio del segundo ciclo de Ipilimumab en un periodo no mayor a 1 semana previo al segundo ciclo. | Cuantitativa<br>continua | Neutrófilos por microlitro |
| <b>Linfocitos<br/>Posterior</b>   | Células sanguíneas ejecutoras de la respuesta inmune de tipo Linfocítico tomados en sangre. Datos al momento del inicio del                                                                                                             | Cuantitativa<br>continua | Linfocitos por microlitro  |

|                                      |                                                                                                                                                                                                                    |                       |                            |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------|
|                                      | segundo ciclo de Ipilimumab en un periodo no mayor a 1 semana previo al segundo ciclo.                                                                                                                             |                       |                            |
| <b>Eosinófilos Posterior</b>         | Células sanguíneas ejecutoras de la respuesta inmune de tipo Eosinófilos tomados en sangre. Datos al momento del inicio del segundo ciclo de Ipilimumab en un periodo no mayor a 1 semana previo al segundo ciclo. | Cuantitativa continua | Eosinófilos por microlitro |
| <b>Proteína C Reactiva Posterior</b> | Proteína plasmática circulante que aumenta sus niveles en procesos inflamatorios. Datos al momento del inicio del segundo ciclo de Ipilimumab en un periodo no mayor a 1 semana previo al segundo ciclo.           | Cuantitativa continua | mg/L                       |
| <b>TGO Posterior</b>                 | Transaminasa glutámico-oxalacética, enzima hepática que se mide en sangre. Datos al momento del inicio del segundo ciclo de Ipilimumab en un periodo no mayor a 1                                                  | Cuantitativa continua | mg/L                       |



|                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                          |                |
|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------|
|                                              | semana previo al segundo ciclo.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                          |                |
| <b>TGP Posterior</b>                         | Transaminasa glutámico-pirúvica, enzima hepática que se mide en sangre. Datos al momento del inicio del segundo ciclo de Ipilimumab en un periodo no mayor a 1 semana previo al segundo ciclo.                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Cuantitativa<br>continua | mU/ml          |
| <b>Calcio sérico<br/>Corregido Posterior</b> | <p>Se calcula el calcio corregido al aumentar al Calcio total 0.8 mg por cada g de albúmina que falta para llegar al nivel medio de albúmina por dL de suero.</p> <p>Calcio corregido (mg/dL) = <math>(4.0 - \text{Albumina sérica [g/dl]}) \times 0.8 + \text{Ca total (mg/dL)}</math>, donde 4.0 representa la media del nivel de albumina.</p> <p>Datos al momento del inicio del segundo ciclo de Ipilimumab en un periodo no mayor a 1 semana previo al segundo ciclo.</p> | Cuantitativa<br>continua | mg/dL          |
| <b>Pieza de<br/>patología disponible</b>     | Disponibilidad en el banco de tumores de pieza patológica para estudio                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Nominal                  | 0. No<br>1. Si |
| <b>Pieza patológica</b>                      | De la pieza disponible en el                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Nominal                  | 0. Primario    |

|                                                |                                                                                                       |                         |                                                                                                           |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tumor primario Vs metastásico</b>           | banco de tumores, ésta corresponde con la muestra del tumor primario o metastásico                    |                         | 1. Metastásico<br>2. Sin información                                                                      |
| <b>Medición CD8+</b>                           | Tinción por Inmunohistoquímica de CD8+ en el tejido tumoral tomado en algún momento de la enfermedad. | Continua                | # Linfocitos positivos en 40 campos observados<br><br>Sin información                                     |
| <b>Características de Tratamientos Previos</b> |                                                                                                       |                         |                                                                                                           |
| <b>Fecha en que recibió Neoadyuvancia</b>      | Fecha del Tratamiento previo a manejo quirúrgico para control del Melanoma                            | No aplica               | Dd/mm/aaaa<br>Sin información                                                                             |
| <b>Tratamiento de Neoadyuvancia</b>            | Tratamiento previo a manejo quirúrgico para control del Melanoma                                      | Cualitativa, Nominal    | 0. Ninguno<br>1. Cirugía<br>2. Inmunoterapia<br>3. Quimioterapia<br>4. Radioterapia<br>5. Sin información |
| <b>Fecha de cirugía</b>                        | Fecha de Tratamiento quirúrgico radical para el manejo del Melanoma                                   | No aplica               | Dd/mm/aaaa<br>Sin información                                                                             |
| <b>Cirugía</b>                                 | Tratamiento definitivo en el manejo del Melanoma                                                      | Cualitativa, Dicotómica | 0. No<br>1. Si<br>2. Sin información                                                                      |
| <b>Fecha del tratamiento de</b>                | Fecha de inicio del tratamiento de primera línea en                                                   | No aplica               | Dd/mm/aaaa                                                                                                |

|                                                                                        |                                                                                                                |                            |                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>primera línea para<br/>enfermedad<br/>metastásica</b>                               | enfermedad metastásica.                                                                                        |                            |                                                                                                                                        |
| <b>Tratamiento<br/>previo de primera<br/>línea para<br/>enfermedad<br/>metastásica</b> | Antecedente de tratamiento<br>de primera línea para<br>enfermedad metastásica.                                 | Cualitativa,<br>Nominal    | 1.<br>Ninguno<br>2.<br>Dacarbazina<br>3. Temozol<br>amida<br>4. Otras<br>quimioterapias<br>5.<br>Radioterapia<br>6. Sin<br>información |
| <b>Características del Tratamiento con Ipilimumab</b>                                  |                                                                                                                |                            |                                                                                                                                        |
| <b>Línea de inicio de<br/>Ipilimumab</b>                                               | Línea de Tratamiento en el<br>que se usa Ipilimumab. Es<br>decir si tuvo esquemas previos<br>o no.             | Cuantitativa<br>Ordinal    | 1. Primera Línea<br>2. Segunda línea<br>3. Tercera o<br>posteriores                                                                    |
| <b>Número de<br/>aplicaciones de<br/>Ipilimumab</b>                                    | Número de dosis aplicadas<br>de Ipilimumab                                                                     | Cuantitativa<br>discreta   | Número de dosis                                                                                                                        |
| <b>Fecha de Inicio<br/>del Tratamiento<br/>con Ipilimumab</b>                          | Fecha de administración del<br>primer ciclo de Ipilimumab                                                      | No aplica                  | dd/mm/aaaa                                                                                                                             |
| <b>Fecha de<br/>finalización del<br/>tratamiento con<br/>Ipilimumab</b>                | Fecha de administración del<br>último ciclo de Ipilimumab                                                      | No aplica                  | dd/mm/aaaa                                                                                                                             |
| <b>Suspensión del<br/>tratamiento</b>                                                  | Suspensión del tratamiento<br>con Ipilimumab al finalizar el<br>período de recolección de<br>datos del estudio | Cualitativa,<br>dicotómica | 0. No<br>1. Sí                                                                                                                         |

|                                                                |                                                                                                                                                                                                                       |                         |                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Causa de<br/>Suspensión del<br/>tratamiento</b>             | Motivo por el cual se<br>decidió suspender el<br>tratamiento con Ipilimumab                                                                                                                                           | Cualitativa,<br>Nominal | 1. Máxima respuesta<br>alcanzada<br>2. Toxicidad limitante<br>3. Progresión de la<br>enfermedad<br>4. Muerte<br>5. Otra ¿Cuál?                          |
| <b>Respuesta<br/>alcanzada</b>                                 | Mejor respuesta alcanzada<br>por el paciente en tratamiento<br>con Ipilimumab evaluada<br>clínica e imagenológicamente<br>de acuerdo a lo definido por el<br>oncólogo clínico y registrado<br>en la historia clínica. | Cualitativa,<br>Nominal | 1. Respuesta completa<br>2. Respuesta parcial<br>3. Enfermedad estable<br>4. Progresión de la<br>enfermedad<br>5. Sin información                       |
| <b>Progresión de la enfermedad y estado vital del paciente</b> |                                                                                                                                                                                                                       |                         |                                                                                                                                                         |
| <b>Progresión</b>                                              | Presencia de progresión de<br>la enfermedad en el paciente<br>tratado con Ipilimumab, de<br>acuerdo a lo definido por el<br>oncólogo tratante en la historia<br>clínica.                                              | Cualitativa,<br>nominal | 1. No<br>2. Sí<br>3. Sin<br>información                                                                                                                 |
| <b>Sitio de<br/>progresión</b>                                 | Lugar de compromiso donde<br>la enfermedad muestra<br>progresión intratratamiento con<br>Ipilimumab (Selección<br>Múltiple)                                                                                           | Cualitativa,<br>nominal | 1. Sin<br>progresión<br>2. Local<br>3. Ganglio<br>nar<br>4.<br>Pulmonar<br>5. Visceral<br>distinta a pulmón y<br>SNC<br>6. SNC<br>7. Sin<br>información |

|                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                            |                                                                                                        |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Fecha de la<br/>progresión</b>          | Fecha en la cual se realizó la<br>identificación clínica de la<br>progresión de la enfermedad,<br>por parte del médico tratante<br>intratratamiento con<br>Ipilimumab                                                                                                                                                                                                              | No aplica                  | dd/mm/aaaa                                                                                             |
| <b>Estado vital del<br/>paciente</b>       | Estado del paciente al final<br>de la fecha del último<br>seguimiento clínico y<br>confirmación telefónica del<br>estado al momento de la<br>recolección de datos.                                                                                                                                                                                                                 | Nominal                    | 1. Vivo<br>2. Muerto<br>3. Sin<br>información                                                          |
| <b>Fecha de muerte</b>                     | Fecha en la cual se presentó<br>la muerte del paciente.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | No aplica                  | dd/mm/aaaa                                                                                             |
| <b>Fecha último<br/>seguimiento</b>        | Fecha en la cual se realizó la<br>evaluación médica del paciente<br>o se realizó llamada telefónica<br>para confirmar estado vital del<br>paciente.                                                                                                                                                                                                                                | No aplica                  | dd/mm/aaaa                                                                                             |
| <b>Eventos adversos</b>                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                            |                                                                                                        |
| <b>Cardiovasculares</b>                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                            |                                                                                                        |
| <b>Miocardiopatía –<br/>Falla cardíaca</b> | Descripción en la historia<br>clínica, clasificación de<br>acuerdo NCI CTCEA versión<br>4.0.<br><br>Medición descrita en la<br>historia clínica en cada control<br>médico realizado por el<br>servicio de Oncología clínica<br>posterior al inicio de la terapia.<br>Se discriminará la presentación<br>de eventos adversos, ciclo a<br>ciclo.<br><br>En caso de no hallar el dato | Cualitativa<br><br>Nominal | 1. No<br>presentó<br>2. Grado<br>1<br>3. Grado<br>2<br>4. Grado<br>3<br>5. Grado<br>4<br>6. Grado<br>5 |

|                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                        |                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                     | de grado de severidad, en la historia clínica se dejará como presente el evento, sin información de la graduación del síntoma.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                        | 7. Sin información                                                                                                                        |
| <b>Miocardopatía –<br/>Disfunción<br/>ventricular Derecha</b>       | <p>Descripción en la historia clínica, clasificación de acuerdo NCI CTCEA versión 4.0.</p> <p>Medición descrita en la historia clínica en cada control médico realizado por el servicio de Oncología clínica posterior al inicio de la terapia. Se discriminará la presentación de eventos adversos, ciclo a ciclo.</p> <p>En caso de no hallar el dato de grado de severidad, en la historia clínica se dejará como presente el evento, sin información de la graduación del síntoma.</p> | Cualitativa<br>Nominal | <p>1. No presentó</p> <p>2. Grado 1</p> <p>3. Grado 2</p> <p>4. Grado 3</p> <p>5. Grado 4</p> <p>6. Grado 5</p> <p>7. Sin información</p> |
| <b>Miocardopatía –<br/>Disfunción<br/>ventricular<br/>Izquierda</b> | <p>Descripción en la historia clínica, clasificación de acuerdo NCI CTCEA versión 4.0.</p> <p>Medición descrita en la historia clínica en cada control médico realizado por el servicio de Oncología clínica posterior al inicio de la terapia. Se discriminará la presentación de eventos adversos, ciclo a</p>                                                                                                                                                                           | Cualitativa<br>Nominal | <p>1. No presentó</p> <p>2. Grado 1</p> <p>3. Grado 2</p> <p>4. Grado 3</p> <p>5. Grado 4</p>                                             |

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                            |                                                                                                                                           |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                   | <p>ciclo.</p> <p>En caso de no hallar el dato de grado de severidad, en la historia clínica se dejará como presente el evento, sin información de la graduación del síntoma.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                            | <p>6. Grado</p> <p>5</p> <p>7. Sin información</p>                                                                                        |
| <p><b>Bradicardia Sinusal</b></p> | <p>Descripción en la historia clínica, clasificación de acuerdo NCI CTCEA versión 4.0.</p> <p>Medición descrita en la historia clínica en cada control médico realizado por el servicio de Oncología clínica posterior al inicio de la terapia. Se discriminará la presentación de eventos adversos, ciclo a ciclo.</p> <p>En caso de no hallar el dato de grado de severidad, en la historia clínica se dejará como presente el evento, sin información de la graduación del síntoma.</p> | <p>Cualitativa Nominal</p> | <p>1. No presentó</p> <p>2. Grado 1</p> <p>3. Grado 2</p> <p>4. Grado 3</p> <p>5. Grado 4</p> <p>6. Grado 5</p> <p>7. Sin información</p> |
| <p><b>Miocarditis</b></p>         | <p>Descripción en la historia clínica, clasificación de acuerdo NCI CTCEA versión 4.0.</p> <p>Medición descrita en la historia clínica en cada control médico realizado por el servicio de Oncología clínica posterior al inicio de la terapia.</p>                                                                                                                                                                                                                                        | <p>Cualitativa Nominal</p> | <p>1. No presentó</p> <p>2. Grado 1</p> <p>3. Grado 2</p> <p>4. Grado 3</p>                                                               |

|                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                        |                                                                                                                                           |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                       | <p>Se discriminará la presentación de eventos adversos, ciclo a ciclo.</p> <p>En caso de no hallar el dato de grado de severidad, en la historia clínica se dejará como presente el evento, sin información de la graduación del síntoma.</p>                                                                                                                                                                                                                                              |                        | <p>5. Grado 4</p> <p>6. Grado 5</p> <p>7. Sin información</p>                                                                             |
| <b>Pericarditis</b>   | <p>Descripción en la historia clínica, clasificación de acuerdo NCI CTCEA versión 4.0.</p> <p>Medición descrita en la historia clínica en cada control médico realizado por el servicio de Oncología clínica posterior al inicio de la terapia. Se discriminará la presentación de eventos adversos, ciclo a ciclo.</p> <p>En caso de no hallar el dato de grado de severidad, en la historia clínica se dejará como presente el evento, sin información de la graduación del síntoma.</p> | Cualitativa<br>Nominal | <p>1. No presentó</p> <p>2. Grado 1</p> <p>3. Grado 2</p> <p>4. Grado 3</p> <p>5. Grado 4</p> <p>6. Grado 5</p> <p>7. Sin información</p> |
| <b>Dermatológicos</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                        |                                                                                                                                           |
| <b>Alopecia</b>       | <p>Descripción en la historia clínica, clasificación de acuerdo NCI CTCEA versión 4.0.</p> <p>Medición descrita en la historia clínica en cada control</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Cualitativa<br>Nominal | <p>1. No presentó</p> <p>2. Grado 1</p> <p>3. Grado</p>                                                                                   |



|                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                        |                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                     | <p>médico realizado por el servicio de Oncología clínica posterior al inicio de la terapia. Se discriminará la presentación de eventos adversos, ciclo a ciclo.</p> <p>En caso de no hallar el dato de grado de severidad, en la historia clínica se dejará como presente el evento, sin información de la graduación del síntoma.</p>                                                                                                                                                     |                        | <p>2</p> <p>4. Grado</p> <p>3</p> <p>5. Grado</p> <p>4</p> <p>6. Grado</p> <p>5</p> <p>7. Sin información</p>                                                                |
| <b>Vasculitis leucocitoclástica</b> | <p>Descripción en la historia clínica, clasificación de acuerdo NCI CTCEA versión 4.0.</p> <p>Medición descrita en la historia clínica en cada control médico realizado por el servicio de Oncología clínica posterior al inicio de la terapia. Se discriminará la presentación de eventos adversos, ciclo a ciclo.</p> <p>En caso de no hallar el dato de grado de severidad, en la historia clínica se dejará como presente el evento, sin información de la graduación del síntoma.</p> | Cualitativa<br>Nominal | <p>1. No presentó</p> <p>2. Grado</p> <p>1</p> <p>3. Grado</p> <p>2</p> <p>4. Grado</p> <p>3</p> <p>5. Grado</p> <p>4</p> <p>6. Grado</p> <p>5</p> <p>7. Sin información</p> |
| <b>Rash</b>                         | <p>Descripción en la historia clínica, clasificación de acuerdo NCI CTCEA versión 4.0.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Cualitativa<br>Nominal | <p>1. No presentó</p> <p>2. Grado</p>                                                                                                                                        |

|                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                        |                                                                                                                                                                              |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                         | <p>Medición descrita en la historia clínica en cada control médico realizado por el servicio de Oncología clínica posterior al inicio de la terapia. Se discriminará la presentación de eventos adversos, ciclo a ciclo.</p> <p>En caso de no hallar el dato de grado de severidad, en la historia clínica se dejará como presente el evento, sin información de la graduación del síntoma.</p>                                                                                            |                        | <p>1</p> <p>3. Grado</p> <p>2</p> <p>4. Grado</p> <p>3</p> <p>5. Grado</p> <p>4</p> <p>6. Grado</p> <p>5</p> <p>7. Sin información</p>                                       |
| <b>Gastrointestinal</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                        |                                                                                                                                                                              |
| <b>Dolor abdominal</b>  | <p>Descripción en la historia clínica, clasificación de acuerdo NCI CTCEA versión 4.0.</p> <p>Medición descrita en la historia clínica en cada control médico realizado por el servicio de Oncología clínica posterior al inicio de la terapia. Se discriminará la presentación de eventos adversos, ciclo a ciclo.</p> <p>En caso de no hallar el dato de grado de severidad, en la historia clínica se dejará como presente el evento, sin información de la graduación del síntoma.</p> | Cualitativa<br>Nominal | <p>1. No presentó</p> <p>2. Grado</p> <p>1</p> <p>3. Grado</p> <p>2</p> <p>4. Grado</p> <p>3</p> <p>5. Grado</p> <p>4</p> <p>6. Grado</p> <p>5</p> <p>7. Sin información</p> |
| <b>Anorexia</b>         | Descripción en la historia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Cualitativa            | 1. No                                                                                                                                                                        |

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                        |                                                                                                                                           |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                        | <p>clínica, clasificación de acuerdo NCI CTCEA versión 4.0.</p> <p>Medición descrita en la historia clínica en cada control médico realizado por el servicio de Oncología clínica posterior al inicio de la terapia. Se discriminará la presentación de eventos adversos, ciclo a ciclo.</p> <p>En caso de no hallar el dato de grado de severidad, en la historia clínica se dejará como presente el evento, sin información de la graduación del síntoma.</p>               | Nominal                | <p>presentó</p> <p>2. Grado 1</p> <p>3. Grado 2</p> <p>4. Grado 3</p> <p>5. Grado 4</p> <p>6. Grado 5</p> <p>7. Sin información</p>       |
| <b>Pérdida de peso</b> | <p>Descripción en la historia clínica, clasificación de acuerdo NCI CTCEA versión 4.0.</p> <p>Medición descrita en la historia clínica en cada control médico realizado por el servicio de Oncología clínica posterior al inicio de la terapia. Se discriminará la presentación de eventos adversos, ciclo a ciclo.</p> <p>En caso de no hallar el dato de grado de severidad, en la historia clínica se dejará como presente el evento, sin información de la graduación</p> | Cualitativa<br>Nominal | <p>1. No presentó</p> <p>2. Grado 1</p> <p>3. Grado 2</p> <p>4. Grado 3</p> <p>5. Grado 4</p> <p>6. Grado 5</p> <p>7. Sin información</p> |

|                     | del síntoma.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                        |                                                                                                                                           |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Constipación</b> | <p>Descripción en la historia clínica, clasificación de acuerdo NCI CTCEA versión 4.0.</p> <p>Medición descrita en la historia clínica en cada control médico realizado por el servicio de Oncología clínica posterior al inicio de la terapia. Se discriminará la presentación de eventos adversos, ciclo a ciclo.</p> <p>En caso de no hallar el dato de grado de severidad, en la historia clínica se dejará como presente el evento, sin información de la graduación del síntoma.</p> | Cualitativa<br>Nominal | <p>1. No presentó</p> <p>2. Grado 1</p> <p>3. Grado 2</p> <p>4. Grado 3</p> <p>5. Grado 4</p> <p>6. Grado 5</p> <p>7. Sin información</p> |
| <b>Diarrea</b>      | <p>Descripción en la historia clínica, clasificación de acuerdo NCI CTCEA versión 4.0.</p> <p>Medición descrita en la historia clínica en cada control médico realizado por el servicio de Oncología clínica posterior al inicio de la terapia. Se discriminará la presentación de eventos adversos, ciclo a ciclo.</p> <p>En caso de no hallar el dato de grado de severidad, en la historia clínica se dejará como</p>                                                                   | Cualitativa<br>Nominal | <p>1. No presentó</p> <p>2. Grado 1</p> <p>3. Grado 2</p> <p>4. Grado 3</p> <p>5. Grado 4</p> <p>6. Grado 5</p> <p>7. Sin información</p> |

|                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                        |                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                         | presente el evento, sin<br>información de la graduación<br>del síntoma.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                        |                                                                                                                                                                       |
| <b>Hemorragia<br/>gastrointestinal</b>  | <p>Descripción en la historia<br/>clínica, clasificación de<br/>acuerdo NCI CTCEA versión<br/>4.0.</p> <p>Medición descrita en la<br/>historia clínica en cada control<br/>médico realizado por el<br/>servicio de Oncología clínica<br/>posterior al inicio de la terapia.<br/>Se discriminará la presentación<br/>de eventos adversos, ciclo a<br/>ciclo.</p> <p>En caso de no hallar el dato<br/>de grado de severidad, en la<br/>historia clínica se dejará como<br/>presente el evento, sin<br/>información de la graduación<br/>del síntoma.</p> | Cualitativa<br>Nominal | <p>1. No<br/>presentó</p> <p>2. Grado<br/>1</p> <p>3. Grado<br/>2</p> <p>4. Grado<br/>3</p> <p>5. Grado<br/>4</p> <p>6. Grado<br/>5</p> <p>7. Sin<br/>información</p> |
| <b>Perforación<br/>gastrointestinal</b> | <p>Descripción en la historia<br/>clínica, clasificación de<br/>acuerdo NCI CTCEA versión<br/>4.0.</p> <p>Medición descrita en la<br/>historia clínica en cada control<br/>médico realizado por el<br/>servicio de Oncología clínica<br/>posterior al inicio de la terapia.<br/>Se discriminará la presentación<br/>de eventos adversos, ciclo a<br/>ciclo.</p> <p>En caso de no hallar el dato</p>                                                                                                                                                    | Cualitativa<br>Nominal | <p>1. No<br/>presentó</p> <p>2. Grado<br/>1</p> <p>3. Grado<br/>2</p> <p>4. Grado<br/>3</p> <p>5. Grado<br/>4</p> <p>6. Grado<br/>5</p>                               |

|                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                        |                                                                                                                                           |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                | de grado de severidad, en la historia clínica se dejará como presente el evento, sin información de la graduación del síntoma.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                        | 7. Sin información                                                                                                                        |
| <b>Nauseas</b> | <p>Descripción en la historia clínica, clasificación de acuerdo NCI CTCEA versión 4.0.</p> <p>Medición descrita en la historia clínica en cada control médico realizado por el servicio de Oncología clínica posterior al inicio de la terapia. Se discriminará la presentación de eventos adversos, ciclo a ciclo.</p> <p>En caso de no hallar el dato de grado de severidad, en la historia clínica se dejará como presente el evento, sin información de la graduación del síntoma.</p> | Cualitativa<br>Nominal | <p>1. No presentó</p> <p>2. Grado 1</p> <p>3. Grado 2</p> <p>4. Grado 3</p> <p>5. Grado 4</p> <p>6. Grado 5</p> <p>7. Sin información</p> |
| <b>Vómito</b>  | <p>Descripción en la historia clínica, clasificación de acuerdo NCI CTCEA versión 4.0.</p> <p>Medición descrita en la historia clínica en cada control médico realizado por el servicio de Oncología clínica posterior al inicio de la terapia. Se discriminará la presentación de eventos adversos, ciclo a</p>                                                                                                                                                                           | Cualitativa<br>Nominal | <p>1. No presentó</p> <p>2. Grado 1</p> <p>3. Grado 2</p> <p>4. Grado 3</p> <p>5. Grado 4</p>                                             |

|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                        |                                                                                                                                           |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                  | <p>ciclo.</p> <p>En caso de no hallar el dato de grado de severidad, en la historia clínica se dejará como presente el evento, sin información de la graduación del síntoma.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                        | <p>6. Grado</p> <p>5</p> <p>7. Sin información</p>                                                                                        |
| <b>Generales</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                        |                                                                                                                                           |
| <b>Edema</b>     | <p>Descripción en la historia clínica, clasificación de acuerdo NCI CTCEA versión 4.0.</p> <p>Medición descrita en la historia clínica en cada control médico realizado por el servicio de Oncología clínica posterior al inicio de la terapia. Se discriminará la presentación de eventos adversos, ciclo a ciclo.</p> <p>En caso de no hallar el dato de grado de severidad, en la historia clínica se dejará como presente el evento, sin información de la graduación del síntoma.</p> | Cualitativa<br>Nominal | <p>1. No presentó</p> <p>2. Grado 1</p> <p>3. Grado 2</p> <p>4. Grado 3</p> <p>5. Grado 4</p> <p>6. Grado 5</p> <p>7. Sin información</p> |
| <b>Fatiga</b>    | <p>Descripción en la historia clínica, clasificación de acuerdo NCI CTCEA versión 4.0.</p> <p>Medición descrita en la historia clínica en cada control médico realizado por el servicio de Oncología clínica</p>                                                                                                                                                                                                                                                                           | Cualitativa<br>Nominal | <p>1. No presentó</p> <p>2. Grado 1</p> <p>3. Grado 2</p> <p>4. Grado</p>                                                                 |

|                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                |                                                                                                                                                                              |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                      | <p>posterior al inicio de la terapia.<br/>Se discriminará la presentación de eventos adversos, ciclo a ciclo.</p> <p>En caso de no hallar el dato de grado de severidad, en la historia clínica se dejará como presente el evento, sin información de la graduación del síntoma.</p>                                                                                                                                                                                                       |                                | <p>3</p> <p>5. Grado</p> <p>4</p> <p>6. Grado</p> <p>5</p> <p>7. Sin información</p>                                                                                         |
| <b>Fiebre</b>        | <p>Descripción en la historia clínica, clasificación de acuerdo NCI CTCEA versión 4.0.</p> <p>Medición descrita en la historia clínica en cada control médico realizado por el servicio de Oncología clínica posterior al inicio de la terapia. Se discriminará la presentación de eventos adversos, ciclo a ciclo.</p> <p>En caso de no hallar el dato de grado de severidad, en la historia clínica se dejará como presente el evento, sin información de la graduación del síntoma.</p> | <p>Cualitativa<br/>Nominal</p> | <p>1. No presentó</p> <p>2. Grado</p> <p>1</p> <p>3. Grado</p> <p>2</p> <p>4. Grado</p> <p>3</p> <p>5. Grado</p> <p>4</p> <p>6. Grado</p> <p>5</p> <p>7. Sin información</p> |
| <b>Hematológicos</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                |                                                                                                                                                                              |
| <b>Anemia</b>        | <p>Descripción en la historia clínica, clasificación de acuerdo NCI CTCEA versión 4.0.</p> <p>Medición descrita en la</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <p>Cualitativa<br/>Nominal</p> | <p>1. No presentó</p> <p>2. Grado</p> <p>1</p>                                                                                                                               |



|                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                        |                                                                                                                                           |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                    | <p>historia clínica en cada control médico realizado por el servicio de Oncología clínica posterior al inicio de la terapia. Se discriminará la presentación de eventos adversos, ciclo a ciclo.</p> <p>En caso de no hallar el dato de grado de severidad, en la historia clínica se dejará como presente el evento, sin información de la graduación del síntoma.</p>                                                                                                                    |                        | <p>3. Grado 2</p> <p>4. Grado 3</p> <p>5. Grado 4</p> <p>6. Grado 5</p> <p>7. Sin información</p>                                         |
| <b>Hemólisis</b>   | <p>Descripción en la historia clínica, clasificación de acuerdo NCI CTCEA versión 4.0.</p> <p>Medición descrita en la historia clínica en cada control médico realizado por el servicio de Oncología clínica posterior al inicio de la terapia. Se discriminará la presentación de eventos adversos, ciclo a ciclo.</p> <p>En caso de no hallar el dato de grado de severidad, en la historia clínica se dejará como presente el evento, sin información de la graduación del síntoma.</p> | Cualitativa<br>Nominal | <p>1. No presentó</p> <p>2. Grado 1</p> <p>3. Grado 2</p> <p>4. Grado 3</p> <p>5. Grado 4</p> <p>6. Grado 5</p> <p>7. Sin información</p> |
| <b>Policitemia</b> | <p>Descripción en la historia clínica, clasificación de acuerdo NCI CTCEA versión</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Cualitativa<br>Nominal | <p>1. No presentó</p>                                                                                                                     |

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                        |                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                   | <p>4.0.</p> <p>Medición descrita en la historia clínica en cada control médico realizado por el servicio de Oncología clínica posterior al inicio de la terapia. Se discriminará la presentación de eventos adversos, ciclo a ciclo.</p> <p>En caso de no hallar el dato de grado de severidad, en la historia clínica se dejará como presente el evento, sin información de la graduación del síntoma.</p>                                                                                |                        | <p>2. Grado</p> <p>1</p> <p>3. Grado</p> <p>2</p> <p>4. Grado</p> <p>3</p> <p>5. Grado</p> <p>4</p> <p>6. Grado</p> <p>5</p> <p>7. Sin información</p>                       |
| <b>Hepatobiliar</b>               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                        |                                                                                                                                                                              |
| <b>Elevación de Transaminasas</b> | <p>Descripción en la historia clínica, clasificación de acuerdo NCI CTCEA versión 4.0.</p> <p>Medición descrita en la historia clínica en cada control médico realizado por el servicio de Oncología clínica posterior al inicio de la terapia. Se discriminará la presentación de eventos adversos, ciclo a ciclo.</p> <p>En caso de no hallar el dato de grado de severidad, en la historia clínica se dejará como presente el evento, sin información de la graduación del síntoma.</p> | Cualitativa<br>Nominal | <p>1. No presentó</p> <p>2. Grado</p> <p>1</p> <p>3. Grado</p> <p>2</p> <p>4. Grado</p> <p>3</p> <p>5. Grado</p> <p>4</p> <p>6. Grado</p> <p>5</p> <p>7. Sin información</p> |

|                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                        |                                                                                                                                           |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Pancreatitis</b>      | <p>Descripción en la historia clínica, clasificación de acuerdo NCI CTCEA versión 4.0.</p> <p>Medición descrita en la historia clínica en cada control médico realizado por el servicio de Oncología clínica posterior al inicio de la terapia. Se discriminará la presentación de eventos adversos, ciclo a ciclo.</p> <p>En caso de no hallar el dato de grado de severidad, en la historia clínica se dejará como presente el evento, sin información de la graduación del síntoma.</p> | Cualitativa<br>Nominal | <p>1. No presentó</p> <p>2. Grado 1</p> <p>3. Grado 2</p> <p>4. Grado 3</p> <p>5. Grado 4</p> <p>6. Grado 5</p> <p>7. Sin información</p> |
| <b>Hipersensibilidad</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                        |                                                                                                                                           |
| <b>Hipersensibilidad</b> | <p>Descripción en la historia clínica, clasificación de acuerdo NCI CTCEA versión 4.0.</p> <p>Medición descrita en la historia clínica en cada control médico realizado por el servicio de Oncología clínica posterior al inicio de la terapia. Se discriminará la presentación de eventos adversos, ciclo a ciclo.</p> <p>En caso de no hallar el dato de grado de severidad, en la historia clínica se dejará como</p>                                                                   | Cualitativa<br>Nominal | <p>1. No presentó</p> <p>2. Grado 1</p> <p>3. Grado 2</p> <p>4. Grado 3</p> <p>5. Grado 4</p> <p>6. Grado 5</p> <p>7. Sin información</p> |

|                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                        |                                                                                                                                           |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                          | presente el evento, sin información de la graduación del síntoma.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                        |                                                                                                                                           |
| <b>Reacción en el sitio de inyección</b> | <p>Descripción en la historia clínica, clasificación de acuerdo NCI CTCEA versión 4.0.</p> <p>Medición descrita en la historia clínica en cada control médico realizado por el servicio de Oncología clínica posterior al inicio de la terapia. Se discriminará la presentación de eventos adversos, ciclo a ciclo.</p> <p>En caso de no hallar el dato de grado de severidad, en la historia clínica se dejará como presente el evento, sin información de la graduación del síntoma.</p> | Cualitativa<br>Nominal | <p>1. No presentó</p> <p>2. Grado 1</p> <p>3. Grado 2</p> <p>4. Grado 3</p> <p>5. Grado 4</p> <p>6. Grado 5</p> <p>7. Sin información</p> |
| <b>Metabólico/Endocrino</b>              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                        |                                                                                                                                           |
| <b>Insuficiencia Adrenal</b>             | <p>Descripción en la historia clínica, clasificación de acuerdo NCI CTCEA versión 4.0.</p> <p>Medición descrita en la historia clínica en cada control médico realizado por el servicio de Oncología clínica posterior al inicio de la terapia. Se discriminará la presentación de eventos adversos, ciclo a ciclo.</p>                                                                                                                                                                    | Cualitativa<br>Nominal | <p>1. No presentó</p> <p>2. Grado 1</p> <p>3. Grado 2</p> <p>4. Grado 3</p> <p>5. Grado 4</p> <p>6. Grado</p>                             |

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                        |                                                                                                                                           |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                        | En caso de no hallar el dato de grado de severidad, en la historia clínica se dejará como presente el evento, sin información de la graduación del síntoma.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                        | 5<br>7. Sin información                                                                                                                   |
| <b>Cushing</b>         | <p>Descripción en la historia clínica, clasificación de acuerdo NCI CTCEA versión 4.0.</p> <p>Medición descrita en la historia clínica en cada control médico realizado por el servicio de Oncología clínica posterior al inicio de la terapia. Se discriminará la presentación de eventos adversos, ciclo a ciclo.</p> <p>En caso de no hallar el dato de grado de severidad, en la historia clínica se dejará como presente el evento, sin información de la graduación del síntoma.</p> | Cualitativa<br>Nominal | <p>1. No presentó</p> <p>2. Grado 1</p> <p>3. Grado 2</p> <p>4. Grado 3</p> <p>5. Grado 4</p> <p>6. Grado 5</p> <p>7. Sin información</p> |
| <b>Hipertiroidismo</b> | <p>Descripción en la historia clínica, clasificación de acuerdo NCI CTCEA versión 4.0.</p> <p>Medición descrita en la historia clínica en cada control médico realizado por el servicio de Oncología clínica posterior al inicio de la terapia. Se discriminará la presentación</p>                                                                                                                                                                                                        | Cualitativa<br>Nominal | <p>1. No presentó</p> <p>2. Grado 1</p> <p>3. Grado 2</p> <p>4. Grado 3</p> <p>5. Grado</p>                                               |

|                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                |                                                                                                                                           |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                         | <p>de eventos adversos, ciclo a ciclo.</p> <p>En caso de no hallar el dato de grado de severidad, en la historia clínica se dejará como presente el evento, sin información de la graduación del síntoma.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                | <p>4</p> <p>6. Grado</p> <p>5</p> <p>7. Sin información</p>                                                                               |
| <b>Hipopituitarismo</b> | <p>Descripción en la historia clínica, clasificación de acuerdo NCI CTCEA versión 4.0.</p> <p>Medición descrita en la historia clínica en cada control médico realizado por el servicio de Oncología clínica posterior al inicio de la terapia. Se discriminará la presentación de eventos adversos, ciclo a ciclo.</p> <p>En caso de no hallar el dato de grado de severidad, en la historia clínica se dejará como presente el evento, sin información de la graduación del síntoma.</p> | <p>Cualitativa<br/>Nominal</p> | <p>1. No presentó</p> <p>2. Grado 1</p> <p>3. Grado 2</p> <p>4. Grado 3</p> <p>5. Grado 4</p> <p>6. Grado 5</p> <p>7. Sin información</p> |
| <b>Hipotiroidismo</b>   | <p>Descripción en la historia clínica, clasificación de acuerdo NCI CTCEA versión 4.0.</p> <p>Medición descrita en la historia clínica en cada control médico realizado por el servicio de Oncología clínica</p>                                                                                                                                                                                                                                                                           | <p>Cualitativa<br/>Nominal</p> | <p>1. No presentó</p> <p>2. Grado 1</p> <p>3. Grado 2</p> <p>4. Grado</p>                                                                 |

|                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                        |                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                             | <p>posterior al inicio de la terapia.<br/>Se discriminará la presentación de eventos adversos, ciclo a ciclo.</p> <p>En caso de no hallar el dato de grado de severidad, en la historia clínica se dejará como presente el evento, sin información de la graduación del síntoma.</p>                                                                                                                                                                                                           |                        | <p>3</p> <p>5. Grado</p> <p>4</p> <p>6. Grado</p> <p>5</p> <p>7. Sin información</p>                                                                                         |
| <b>Músculo esqueléticos</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                        |                                                                                                                                                                              |
| <b>Artralgia</b>            | <p>Descripción en la historia clínica, clasificación de acuerdo NCI CTCEA versión 4.0.</p> <p>Medición descrita en la historia clínica en cada control médico realizado por el servicio de Oncología clínica posterior al inicio de la terapia.<br/>Se discriminará la presentación de eventos adversos, ciclo a ciclo.</p> <p>En caso de no hallar el dato de grado de severidad, en la historia clínica se dejará como presente el evento, sin información de la graduación del síntoma.</p> | Cualitativa<br>Nominal | <p>1. No presentó</p> <p>2. Grado</p> <p>1</p> <p>3. Grado</p> <p>2</p> <p>4. Grado</p> <p>3</p> <p>5. Grado</p> <p>4</p> <p>6. Grado</p> <p>5</p> <p>7. Sin información</p> |
| <b>Mialgia</b>              | <p>Descripción en la historia clínica, clasificación de acuerdo NCI CTCEA versión 4.0.</p> <p>Medición descrita en la</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Cualitativa<br>Nominal | <p>1. No presentó</p> <p>2. Grado</p> <p>1</p>                                                                                                                               |

|                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                        |                                                                                                                                           |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                 | <p>historia clínica en cada control médico realizado por el servicio de Oncología clínica posterior al inicio de la terapia. Se discriminará la presentación de eventos adversos, ciclo a ciclo.</p> <p>En caso de no hallar el dato de grado de severidad, en la historia clínica se dejará como presente el evento, sin información de la graduación del síntoma.</p>                                                                                                                    |                        | <p>3. Grado 2</p> <p>4. Grado 3</p> <p>5. Grado 4</p> <p>6. Grado 5</p> <p>7. Sin información</p>                                         |
| <b>Sistema Nervioso Central</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                        |                                                                                                                                           |
| <b>Somnolencia</b>              | <p>Descripción en la historia clínica, clasificación de acuerdo NCI CTCEA versión 4.0.</p> <p>Medición descrita en la historia clínica en cada control médico realizado por el servicio de Oncología clínica posterior al inicio de la terapia. Se discriminará la presentación de eventos adversos, ciclo a ciclo.</p> <p>En caso de no hallar el dato de grado de severidad, en la historia clínica se dejará como presente el evento, sin información de la graduación del síntoma.</p> | Cualitativa<br>Nominal | <p>1. No presentó</p> <p>2. Grado 1</p> <p>3. Grado 2</p> <p>4. Grado 3</p> <p>5. Grado 4</p> <p>6. Grado 5</p> <p>7. Sin información</p> |
| <b>Guillain Barré</b>           | <p>Descripción en la historia clínica, clasificación de</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Cualitativa<br>Nominal | <p>1. No presentó</p>                                                                                                                     |



|                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                        |                                                                                                                                           |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                | <p>acuerdo NCI CTCEA versión 4.0.</p> <p>Medición descrita en la historia clínica en cada control médico realizado por el servicio de Oncología clínica posterior al inicio de la terapia. Se discriminará la presentación de eventos adversos, ciclo a ciclo.</p> <p>En caso de no hallar el dato de grado de severidad, en la historia clínica se dejará como presente el evento, sin información de la graduación del síntoma.</p>                                                      |                        | <p>2. Grado 1</p> <p>3. Grado 2</p> <p>4. Grado 3</p> <p>5. Grado 4</p> <p>6. Grado 5</p> <p>7. Sin información</p>                       |
| <b>Cefalea</b> | <p>Descripción en la historia clínica, clasificación de acuerdo NCI CTCEA versión 4.0.</p> <p>Medición descrita en la historia clínica en cada control médico realizado por el servicio de Oncología clínica posterior al inicio de la terapia. Se discriminará la presentación de eventos adversos, ciclo a ciclo.</p> <p>En caso de no hallar el dato de grado de severidad, en la historia clínica se dejará como presente el evento, sin información de la graduación del síntoma.</p> | Cualitativa<br>Nominal | <p>1. No presentó</p> <p>2. Grado 1</p> <p>3. Grado 2</p> <p>4. Grado 3</p> <p>5. Grado 4</p> <p>6. Grado 5</p> <p>7. Sin información</p> |

|                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                        |                                                                                                                                           |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Neuropatía</b>            | <p>Descripción en la historia clínica, clasificación de acuerdo NCI CTCEA versión 4.0.</p> <p>Medición descrita en la historia clínica en cada control médico realizado por el servicio de Oncología clínica posterior al inicio de la terapia. Se discriminará la presentación de eventos adversos, ciclo a ciclo.</p> <p>En caso de no hallar el dato de grado de severidad, en la historia clínica se dejará como presente el evento, sin información de la graduación del síntoma.</p> | Cualitativa<br>Nominal | <p>1. No presentó</p> <p>2. Grado 1</p> <p>3. Grado 2</p> <p>4. Grado 3</p> <p>5. Grado 4</p> <p>6. Grado 5</p> <p>7. Sin información</p> |
| <b>Oftálmico</b>             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                        |                                                                                                                                           |
| <b>Desórdenes Esclerales</b> | <p>Descripción en la historia clínica, clasificación de acuerdo NCI CTCEA versión 4.0.</p> <p>Medición descrita en la historia clínica en cada control médico realizado por el servicio de Oncología clínica posterior al inicio de la terapia. Se discriminará la presentación de eventos adversos, ciclo a ciclo.</p> <p>En caso de no hallar el dato de grado de severidad, en la historia clínica se dejará como</p>                                                                   | Cualitativa<br>Nominal | <p>1. No presentó</p> <p>2. Grado 1</p> <p>3. Grado 2</p> <p>4. Grado 3</p> <p>5. Grado 4</p> <p>6. Grado 5</p> <p>7. Sin información</p> |

|                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                        |                                                                                                                                           |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                       | presente el evento, sin información de la graduación del síntoma.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                        |                                                                                                                                           |
| <b>Uveitis</b>        | <p>Descripción en la historia clínica, clasificación de acuerdo NCI CTCEA versión 4.0.</p> <p>Medición descrita en la historia clínica en cada control médico realizado por el servicio de Oncología clínica posterior al inicio de la terapia. Se discriminará la presentación de eventos adversos, ciclo a ciclo.</p> <p>En caso de no hallar el dato de grado de severidad, en la historia clínica se dejará como presente el evento, sin información de la graduación del síntoma.</p> | Cualitativa<br>Nominal | <p>1. No presentó</p> <p>2. Grado 1</p> <p>3. Grado 2</p> <p>4. Grado 3</p> <p>5. Grado 4</p> <p>6. Grado 5</p> <p>7. Sin información</p> |
| <b>Renal</b>          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                        |                                                                                                                                           |
| <b>Nefrotoxicidad</b> | <p>Descripción en la historia clínica, clasificación de acuerdo NCI CTCEA versión 4.0.</p> <p>Medición descrita en la historia clínica en cada control médico realizado por el servicio de Oncología clínica posterior al inicio de la terapia. Se discriminará la presentación de eventos adversos, ciclo a ciclo.</p>                                                                                                                                                                    | Cualitativa<br>Nominal | <p>1. No presentó</p> <p>2. Grado 1</p> <p>3. Grado 2</p> <p>4. Grado 3</p> <p>5. Grado 4</p> <p>6. Grado</p>                             |

|                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                        |                                                                                                                                           |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                      | En caso de no hallar el dato de grado de severidad, en la historia clínica se dejará como presente el evento, sin información de la graduación del síntoma.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                        | 5<br>7. Sin información                                                                                                                   |
| <b>Reproductivos</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                        |                                                                                                                                           |
| <b>Hipogonadismo</b> | <p>Descripción en la historia clínica, clasificación de acuerdo NCI CTCEA versión 4.0.</p> <p>Medición descrita en la historia clínica en cada control médico realizado por el servicio de Oncología clínica posterior al inicio de la terapia. Se discriminará la presentación de eventos adversos, ciclo a ciclo.</p> <p>En caso de no hallar el dato de grado de severidad, en la historia clínica se dejará como presente el evento, sin información de la graduación del síntoma.</p> | Cualitativa<br>Nominal | <p>1. No presentó</p> <p>2. Grado 1</p> <p>3. Grado 2</p> <p>4. Grado 3</p> <p>5. Grado 4</p> <p>6. Grado 5</p> <p>7. Sin información</p> |
| <b>Respiratorios</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                        |                                                                                                                                           |
| <b>Disnea</b>        | <p>Descripción en la historia clínica, clasificación de acuerdo NCI CTCEA versión 4.0.</p> <p>Medición descrita en la historia clínica en cada control médico realizado por el servicio de Oncología clínica</p>                                                                                                                                                                                                                                                                           | Cualitativa<br>Nominal | <p>1. No presentó</p> <p>2. Grado 1</p> <p>3. Grado 2</p> <p>4. Grado</p>                                                                 |

|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                |                                                                                                                                                                              |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   | <p>posterior al inicio de la terapia.<br/>Se discriminará la presentación de eventos adversos, ciclo a ciclo.</p> <p>En caso de no hallar el dato de grado de severidad, en la historia clínica se dejará como presente el evento, sin información de la graduación del síntoma.</p>                                                                                                                                                                                                           |                                | <p>3</p> <p>5. Grado</p> <p>4</p> <p>6. Grado</p> <p>5</p> <p>7. Sin información</p>                                                                                         |
| <b>Neumonitis</b> | <p>Descripción en la historia clínica, clasificación de acuerdo NCI CTCEA versión 4.0.</p> <p>Medición descrita en la historia clínica en cada control médico realizado por el servicio de Oncología clínica posterior al inicio de la terapia.<br/>Se discriminará la presentación de eventos adversos, ciclo a ciclo.</p> <p>En caso de no hallar el dato de grado de severidad, en la historia clínica se dejará como presente el evento, sin información de la graduación del síntoma.</p> | <p>Cualitativa<br/>Nominal</p> | <p>1. No presentó</p> <p>2. Grado</p> <p>1</p> <p>3. Grado</p> <p>2</p> <p>4. Grado</p> <p>3</p> <p>5. Grado</p> <p>4</p> <p>6. Grado</p> <p>5</p> <p>7. Sin información</p> |
| <b>Vascular</b>   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                |                                                                                                                                                                              |
| <b>Arteritis</b>  | <p>Descripción en la historia clínica, clasificación de acuerdo NCI CTCEA versión 4.0.</p> <p>Medición descrita en la</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <p>Cualitativa<br/>Nominal</p> | <p>1. No presentó</p> <p>2. Grado</p> <p>1</p>                                                                                                                               |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |  |                                                                                                   |
|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>historia clínica en cada control médico realizado por el servicio de Oncología clínica posterior al inicio de la terapia. Se discriminará la presentación de eventos adversos, ciclo a ciclo.</p> <p>En caso de no hallar el dato de grado de severidad, en la historia clínica se dejará como presente el evento, sin información de la graduación del síntoma.</p> |  | <p>3. Grado 2</p> <p>4. Grado 3</p> <p>5. Grado 4</p> <p>6. Grado 5</p> <p>7. Sin información</p> |
|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------|

#### *4.5. Procedimientos*

1. Filtrar a través de la farmacia los pacientes que recibieron Ipilimumab de Enero 01 de 2013 a Marzo 01 de 2016.
2. Filtrar a través del sistema de información del Instituto Nacional de Cancerología SAP para identificar los pacientes que recibieron manejo con Ipilimumab.
3. Identificar los datos de pacientes con su número de registro de archivo (RA), manteniendo su anonimato y protección de la confidencialidad
4. Registro en la matriz de análisis de datos
5. Verificación a través de la doble digitación

#### 4.6. *Plan de análisis*

Se trató de un estudio descriptivo, de tipo observacional, retrospectivo.

Requirió por tanto un análisis descriptivo de la población en estudio, informando para las variables continuas, las medidas de tendencia central y de dispersión.

Para las variables nominales se describieron las frecuencias con sus respectivos intervalos de confianza.

Se compararon medianas con la prueba de rangos con signo utilizando un valor de significación del 5%.

Se incorporó a la serie de casos un componente analítico para comparar las supervivencias con datos de paraclínicos pre y post tratamiento.

Se estimaron medidas de incidencia y se reportaron como tasas de densidad de incidencia, las cuales fueron presentadas con sus intervalos de confianza del 95%.

Adicionalmente se estimaron las funciones de supervivencia utilizando el método de Kaplan – Meier.



## *5. Conducción del estudio*

### *5.1. Sitio de investigación*

Instituto Nacional de Cancerología

### *5.2. Manejo de sustancias o especímenes biológicos*

No aplica

### *5.3. Archivo de datos y sistematización*

1. Los datos se obtendrán a través de la revisión de historias clínicas

3. Los datos obtenidos se registrarán en la matriz de registro bajo la  
confidencialidad de los datos

4. Los datos serán digitalizados a través de la matriz diseñada con el grupo de análisis de  
datos, para su almacenamiento y custodia.

#### 5.4. Consideraciones éticas

En concordancia con el código de Núremberg de 1947, la declaración universal de los derechos humanos de 1948, se hace memoria de lo citado en el artículo 7 del acuerdo internacional sobre derechos civiles y políticos de 1966: *“Nadie será sometido a tortura, tratamiento o a castigo cruel, inhumano o degradante. En especial, nadie será sometido sin su libre consentimiento a experimentación médica o científica.”*

Teniendo en consideración la resolución 8430 de 1993, emitida por el ministerio de salud colombiano por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, el presente estudio será conocido y estudiado por el comité de ética en investigación dispuesto por cada una de las instituciones participantes donde se evaluarán las diferentes disposiciones éticas que involucra el estudio, las cuales van acorde con las declaraciones Internacionales como la Declaración de Helsinki y afines más recientes.

Por principio, en éste estudio desde su planteamiento velará por el respeto de la dignidad de sus participantes, y la protección de sus derechos y su bienestar. De igual modo, se vigilará por proteger el anonimato durante la investigación al proteger el nombre del paciente y manejar los datos bajo números de identificación.

El presente estudio de acuerdo a la clasificación dispuesta en la resolución emitida en 1993 por el Ministerio de salud colombiano, constituye una investigación sin riesgo.

Este estudio es realizado por personas naturales, en colaboración con Instituto Nacional de Cancerología, sin intervención ni financiación de ninguna índole, por lo que no tiene ningún vicio o conflicto de interés.

Fue presentado y discutido en el Comité de Ética del Instituto Nacional de Cancerología con aprobación del protocolo el 24 de Diciembre de 2015.

#### *5.5. Confidencialidad*

Se trató de la recolección documental de datos en historias clínicas, donde no se hizo mención a los pacientes, ni se realizó investigaciones de aspectos personales o particulares.

Los datos se registraron a través de números de identificación que permitieran la confidencialidad al momento del manejo de los datos.

La información tuvo como único objetivo la producción de conocimiento científico y sus datos se mantendrán bajo rigurosa custodia durante el desarrollo de la investigación, hasta la disposición final de los archivos.

#### *5.8. Aseguramiento y control de la calidad*

Como desarrollo de proyecto de investigación institucional se someterá el presente protocolo a evaluación por el Comité de Ética e Investigaciones del INC.

Durante las distintas fases (pre-estudio, ejecución y cierre) del estudio se contará con el sistema de monitoría a la investigación institucional para garantizar un control de calidad.

## 6. Resultados/productos esperados

### 6.1. Relacionados con la generación de conocimiento y/o nuevos desarrollos tecnológicos:

| Resultado/Producto<br>esperado                    | Indicador     | Beneficiario                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Artículo publicado en<br>revistas indexadas (ISI) | 1 de artículo | <ul style="list-style-type: none"><li>• Comunidad científico-académica relacionada con el tema en el ámbito nacional</li><li>• Instituto Nacional de Cancerología</li></ul> |

### 6.2. Conducentes al fortalecimiento de la capacidad científica Nacional:

| Resultado/Producto<br>esperado                      | Indicador                              | Beneficiario                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Formación de recurso<br>humano a nivel de postgrado | 1 Especialista en<br>oncología clínica | <ul style="list-style-type: none"><li>• Instituto Nacional de Cancerología</li><li>• Universidad El Bosque</li></ul> |

6. *Impacto esperado a partir del uso de los resultados:*

| <b>Impacto<br/>esperado</b> | <b>Plazo (años)<br/>después de<br/>finalizado el<br/>proyecto:<br/>corto (1-4 ),<br/>mediano (5-9), largo<br/>(10 o más)</b> | <b>Indicador<br/>verificable</b>                                                                                    | <b>Supuestos*</b>                                                                                                                                        |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Científicos                 | Corto                                                                                                                        | Artículo científico                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Generación de conocimiento</li> <li>• Formulación de hipótesis</li> </ul>                                       |
| Sociales                    | Corto y mediano                                                                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Artículo científico</li> <li>• Diseño de línea de investigación</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Generación de conocimiento</li> <li>• Formulación de hipótesis</li> </ul>                                       |
| Economía                    | Largo                                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diseño de guías a partir de la epidemiología local</li> </ul>              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Autoconocimiento de la epidemiología local</li> <li>• Optimización de la utilización de los recursos</li> </ul> |

### *8. Resultados obtenidos*

En total en el período comprendido entre el 01 Enero de 2013 y 01 de Marzo de 2016 se lograron identificar 22 pacientes con melanoma metastásico o irresecable tratados con Ipilimumab en el Instituto Nacional de Cancerología. Las características de la población se describen en la Tabla 2. Se trata de pacientes en su mayoría hombres (n=14), con un promedio de edad de 60.7 años (DE:15.2). En su mayoría con buen estado funcional ECOG 0 – 1 (n=19). Sin embargo, al momento del cierre del análisis 12 de los 22 pacientes habían fallecido y 4 de ellos aparecen en los registros como difuntos pero no se pudo aclarar el dato de la fecha de muerte por lo que se clasificaron como sin información, lo que significa que el 72.73% de la población en estudio se encontró fallecida al momento del análisis de los datos.

Casi en su totalidad (21 pacientes) tenían melanoma de piel y el subtipo más frecuente fue el lentiginoso acral.

En mayor proporción se encontraron melanomas localmente avanzados al momento del diagnóstico, Estadios IIIB (8 pacientes) y IIIC (3 pacientes). Y al momento de iniciar ipilimumab prácticamente todos lo recibieron encontrándose metastásicos no resecables a excepción de 1 paciente que fue el único paciente incluido en la serie con melanoma de mucosas que se encontraba aún localmente avanzado.

**Tabla 2. Descripción Población**

| Característica                                          | n=(22)    | Porcentaje (%) |
|---------------------------------------------------------|-----------|----------------|
| <b>EDAD</b>                                             |           |                |
| Mediana                                                 | 60.7 años |                |
| <b>SEXO</b>                                             |           |                |
| Femenino                                                | 8         | 36.36          |
| Masculino                                               | 14        | 63.64          |
| <b>ECOG</b>                                             |           |                |
| 0                                                       | 4         | 18.18          |
| 1                                                       | 15        | 68.18          |
| 2                                                       | 2         | 9.09           |
| 3                                                       | 1         | 4.55           |
| <b>ESTADO VITAL</b>                                     |           |                |
| Vivo                                                    | 6         | 27.27          |
| Muerto                                                  | 12        | 54.55          |
| Sin información                                         | 4         | 18.18          |
| <b>TIPO DE MELANOMA</b>                                 |           |                |
| Piel                                                    | 21        | 95.45          |
| Mucosas                                                 | 1         | 4.55           |
| <b>TIPO DE MELANOMA INVASIVO DE PIEL</b>                |           |                |
| Superficial                                             | 2         | 9.09           |
| Lentiginoso Acral                                       | 15        | 68.18          |
| Nodular                                                 | 1         | 4.55           |
| Otros*                                                  | 4         | 18.18          |
| <b>ESTADIO TUMORAL (TNM) AL INICIO DE LA ENFERMEDAD</b> |           |                |
| I                                                       | 0         | 0              |
| II A                                                    | 5         | 22.72          |
| II B                                                    | 0         | 0              |
| II C                                                    | 2         | 9.09           |
| IIIA                                                    | 8         | 36.36          |
| IIIB                                                    | 3         | 13.63          |
| IIIC                                                    | 2         | 9.09           |
| IV                                                      |           |                |
| Sin información                                         |           |                |
| <b>RESECABILIDAD AL MOMENTO DEL USO DE IPILIMUMAB</b>   |           |                |
| Localmente avanzado Irresecable                         | 1         | 4.55           |
| Metastásico No resecable                                | 20        | 90.91          |
| Sin información                                         | 1         | 4.55           |

ECOG: Escala de la Eastern cooperative oncology group  
\*Otros: Según descripción de patólogo Lentigo maligno, o combinaciones  
DE: Desviación estándar

La mayoría de los pacientes de ésta serie se encontraron en el momento de su diagnóstico con enfermedad localmente avanzada, en tal sentido se llevaron a procedimientos estandar

de control quirúrgico locoregional, de éstos 16 paciente recibieron terapia adyuvante con Interferón, y 10 recibieron radioterapia a nivel de la cuenca ganglionar afectada. La mediana de progresión a enfermedad metastásica fue de 47 meses terminado su tratamiento inicial adyuvante.

A la progresión, recibieron quimioterapia de primera línea 16 pacientes, y de ellos 13 recibieron dacarbazina en ese escenario. Tabla 3.

**Tabla 3. Manejos en enfermedad metastásica recibidos antes de iniciar Ipilimumab**

| Característica            | n=(16) | Porcent<br>aje (%) |
|---------------------------|--------|--------------------|
| Dacarbazina               | 13     | 81.25              |
| Temozolamida              | 1      | 6.25               |
| Radioterapia              | 1      | 6.25               |
| Carboplatino + Paclitaxel | 1      | 6.25               |

En nuestra serie 6 pacientes recibieron Ipilimumab en primera línea y 13 pacientes en segunda línea, mientras que 3 pacientes lo recibieron en tercera línea o posteriores. Tabla 4.

No todos los pacientes completaron el esquema propuesto. 13 pacientes lograron la aplicación de los 4 ciclos de tratamiento, mientras que 9 pacientes recibieron el esquema incompleto. De los 9 pacientes que suspendieron el tratamiento se reportó toxicidad limitante en 4 pacientes al completar el segundo ciclo. El primer paciente reportó anemia grado 3 según la NCI CTCEA. El segundo paciente presentó constipación grado 3, acompañado de pérdida de peso y anemia grado 1, y anorexia grado 2. El tercer paciente



reportó fatiga grado 3 y pérdida de peso grado 2. Y el cuarto paciente reportó diarrea y fatiga grado 3, Nefrotoxicidad grado 2 e hipotiroidismo. De los 5 pacientes restantes que suspendieron el tratamiento, 2 pacientes lo hicieron por progresión de la enfermedad y 2 pacientes fallecieron durante el esquema de tratamiento sin completar las dosis previstas por lo que se interpretan de igual modo como progresión, ya que no hay datos en las historias clínicas que dichas muertes correspondieran a muertes tóxicas.

**Tabla 4. Tratamiento con Ipilimumab**

| Característica                             | n=(22) | Porcentaje (%) |
|--------------------------------------------|--------|----------------|
| <b>LÍNEA DE INICIO</b>                     |        |                |
| Primera línea                              | 6      | 27.27          |
| Segunda línea                              | 13     | 59.09          |
| Tercera línea                              | 1      | 4.55           |
| Cuarta Línea                               | 2      | 9.09           |
| <b>CICLOS APLICADOS</b>                    |        |                |
| 1                                          | 1      | 4.55           |
| 2                                          | 7      | 31.82          |
| 3                                          | 1      | 4.55           |
| 4                                          | 13     | 59.09          |
| <b>SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO</b>          |        |                |
| Si                                         | 9      | 40.91          |
| No                                         | 13     | 59.09          |
|                                            | n=9    | Porcentaje (%) |
| <b>CAUSA DE SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO</b> |        |                |
| Toxicidad limitante                        | 4      | 44.44          |
| Progresión de la enfermedad                | 2      | 22.22          |
| Muerte                                     | 2      | 22.22          |
| Sin información                            | 1      | 11.11          |

En la revisión retrospectiva de historias médicas se definió que 14 pacientes progresaron, 3 presentaron enfermedad estable, de los cuales 2 cambiaron a una siguiente línea de tratamiento por presentar deterioro sintomático al mes de terminado el tratamiento en un paciente, y a los 4 meses en el otro, ambos recibieron carboplatino + Paclitaxel a la progresión. Un paciente rechazó intervenciones adicionales manteniendo la respuesta por 6

meses más, hasta documentar nuevamente progresión y hasta el momento de la revisión de historias clínicas aún no se había definido una terapia que el paciente aceptara. Tabla 5.

De los 14 pacientes en quienes se documentó progresión la mayoría tenían 2 o más sitios metastásicos. Ninguna de ellas se interpretó como pseudoprogresión. En total se registraron 11 compromisos ganglionares, 8 progresiones a pulmón, 8 eventos a nivel local y 4 compromisos metastásicos a sistema nervioso central.

Quienes presentaron progresión (n=14), además de los compromisos ganglionar o local tenían compromisos sistémicos, que les deterioró su estado funcional, nutricional o cognitivo en grado importante por lo que 7 pacientes fueron dejados en mejor cuidado de soporte, eso incluyó a 3 de los pacientes que presentaron progresión a sistema nervioso central.

Los otros 7 pacientes, incluyeron un paciente con progresión a sistema nervioso central quien alcanzó a recibir radioterapia holonecefálica como parte del manejo de la progresión. Los restantes recibieron dacarbazina (n=2) y carboplatino/Paclitaxel (n=2) y en 2 pacientes no se logró establecer qué terapia recibieron a la progresión.

**Tabla 5 Respuesta al tratamiento**

| Característica                                     | n=(22) | Porcentaje (%) |
|----------------------------------------------------|--------|----------------|
| <b>RESPUESTA ALCANZADA</b>                         |        |                |
| Enfermedad Estable                                 | 3      | 13.64          |
| Progresión de la Enfermedad                        | 16     | 72.72          |
| Sin información                                    | 3      | 13.64          |
|                                                    | n=(14) | Porcentaje (%) |
| <b>NO. DE SITIOS COMPROMETIDOS A LA PROGRESIÓN</b> |        |                |
| 1                                                  | 3      | 21.42          |
| 2                                                  | 5      | 35.71          |
| 3                                                  | 3      | 21.42          |
| 4                                                  | 3      | 21.42          |
| <b>SITIOS DE PROGRESIÓN</b>                        |        |                |
| Local                                              | 8      | 57.14          |
| Ganglionar                                         | 11     | 78.57          |
| Pulmonar                                           | 8      | 57.14          |
| Visceral distinta                                  | 3      | 21.42          |
| Sistema nervioso central                           | 4      | 28.57          |
| <b>TERAPIA INDICADA A LA PROGRESIÓN</b>            |        |                |
| Dacarbazina                                        | 2      | 14.29          |
| Carboplatino/Paclitaxel                            | 2      | 14.29          |
| Radioterapia                                       | 1      | 7.14           |
| Mejor cuidado de soporte                           | 7      | 50             |
| Sin Información                                    | 2      | 14.29          |

Se compararon medianas con la prueba de rangos con signo utilizando un valor de significación del 5% . Se encontró diferencias estadísticamente significativas en cuanto LDH, Albumina, Leucocitos y Neutrófilos. Ello estableció la hipótesis de que dichos valores fueran a tener impacto en la supervivencia de los pacientes y por ello luego se incorporó a la serie de casos un componente analítico para comparar las supervivencias con datos de paraclínicos pre y post tratamiento. Tabla 6.

**Tabla 6. Características laboratorios**

| Laboratorios                                               | Mediana<br>pretratamiento | Mediana Post<br>tratamiento | p      |
|------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------|--------|
| LDH mcU/L                                                  | 389                       | 404                         | 0.0546 |
| Albúmina mg/dL                                             | 3.75                      | 3.3                         | 0.0192 |
| Leucocitos/mcL                                             | 7120                      | 7580                        | 0.0090 |
| Neutrófilos/ mcL                                           | 4500                      | 5320                        | 0.0111 |
| Linfocitos/mcL                                             | 1595                      | 1595                        | 0      |
| Eosinófilos/ mcL                                           | 125                       | 135                         | 0.1040 |
| TGO mU/L                                                   | 24                        | 29.5                        | 0.612  |
| TGP mU/L                                                   | 25.5                      | 25.5                        | 0      |
| Calcio mg/ dL                                              | 9.8                       | 9.8                         | 0      |
| P = medida por prueba de los rangos con signos de Wilcoxon |                           |                             |        |

En esta serie se logró evidenciar que la presentación de las toxicidades es independiente a las dosis acumulativas. Tabla 7. No se presentaron toxicidades grado 4. Sin embargo es de resaltar las limitaciones en cuanto a registros de las toxicidades por tratarse de una serie retrospectiva. Dentro de las toxicidades más frecuentes estuvo la pérdida de peso, edemas, fatiga, mialgias y atralgias.

Dentro de las variables propuestas para estudio estaba la medición de CD8+ en las patologías disponibles de los pacientes de la serie, sin embargo por motivos técnicos en las tinciones de inmunohistoquímica esta variable no pudo ser evaluada.

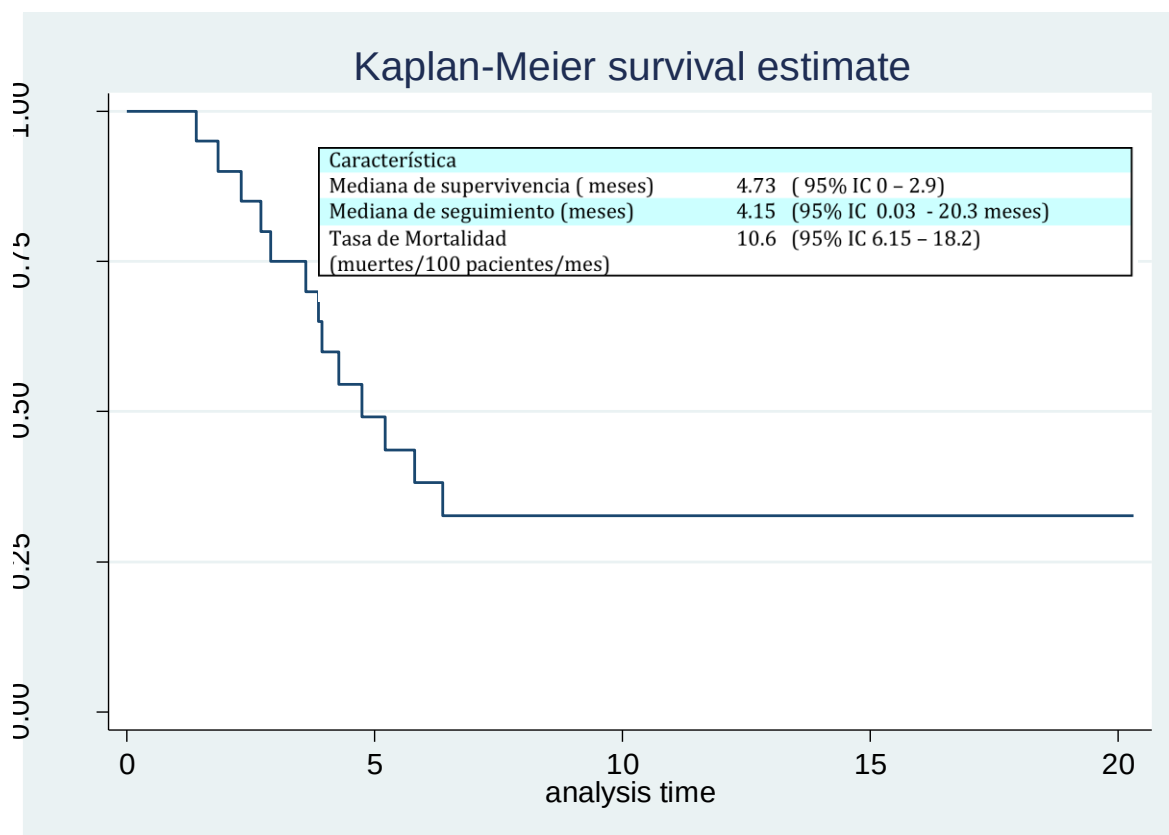
**Tabla 7 Toxicidades**

| Toxicidad                  | Ciclo No. 1 (n= 22) |             |             | Ciclo No.2 (n=20) |            |            | Ciclo No. 3 (n=13) |             |            | Ciclo No. 4 (12) |              |              |
|----------------------------|---------------------|-------------|-------------|-------------------|------------|------------|--------------------|-------------|------------|------------------|--------------|--------------|
|                            | Grado               | Grado       | Grado       | Grado             | Grado      | Grado      | Grado              | Grado       | Grado      | Grado            | Grado        | Grado        |
|                            | 1<br>n (%)          | 2<br>n (%)  | 3<br>n (%)  | 1<br>n (%)        | 2<br>n (%) | 3<br>n (%) | 1<br>n (%)         | 2<br>n (%)  | 3<br>n (%) | 1<br>n (%)       | 2<br>n (%)   | 3<br>n (%)   |
| Rash                       | 1<br>(4.55)         | 0           | 0           | 2<br>(10)         | 0          | 0          | 0                  | 0           | 0          | 0                | 0            | 0            |
| Anorexia                   | 1<br>(4.55)         | 1<br>(4.55) | 0           | 1 (5)             | 1 (5)      | 0          | 0                  | 0           | 0          | 1<br>(8.33)      | 0            | 0            |
| Pérdida de peso            | 2<br>(9.09)         | 1<br>(4.55) | 0           | 2 (10)            | 1 (5)      | 0          | 1<br>(7.69)        | 0           | 0          | 1<br>(8.33)      | 2<br>(16.67) | 2<br>(16.67) |
| Constipación               | 1<br>(4.55)         | 0           | 0           | 1 (5)             | 0          | 1 (5)      | 0                  | 0           | 0          | 0                | 0            | 0            |
| Diarrea                    | 0                   | 1<br>(4.55) | 0           | 0                 | 0          | 1 (5)      | 0                  | 0           | 0          | 1<br>(8.33)      | 0            | 0            |
| Nauseas                    | 1<br>(4.55)         | 1<br>(4.55) | 0           | 1 (5)             | 1 (5)      | 0          | 0                  | 0           | 0          | 0                | 2<br>(16.67) | 1<br>(8.33)  |
| Edema                      | 3<br>(13.64)        | 0           | 1<br>(4.55) | 3 (15)            | 0          | 0          | 3<br>(23.08)       | 0           | 0          | 3 (25)           | 1<br>(8.33)  | 0            |
| Fatiga                     | 5<br>(22.73)        | 0           | 0           | 2 (10)            | 0          | 3 (15)     | 2<br>(15.38)       | 0           | 0          | 2<br>(16.67)     | 1<br>(8.33)  | 0            |
| Anemia                     | 2<br>(9.09)         | 2<br>(9.09) | 0           | 1 (5)             | 0          | 1 (5)      | 0                  | 0           | 0          | 0                | 0            | 0            |
| Elevación<br>transaminasas | 1<br>(4.55)         | 0           | 0           | 1 (5)             | 0          | 0          | 0                  | 0           | 0          | 0                | 0            | 0            |
| Artralgia                  | 2<br>(9.09)         | 1<br>(4.55) | 0           | 0                 | 1 (5)      | 0          | 0                  | 1<br>(7.69) | 0          | 1<br>(8.33)      | 0            | 0            |
| Mialgia                    | 1<br>(4.55)         | 1<br>(4.55) | 1<br>(4.55) | 1 (5)             | 0          | 0          | 2<br>(15.38)       | 0           | 0          | 1<br>(8.33)      | 2<br>(16.67) | 0            |
| Cefalea                    | 1<br>(4.55)         | 0           | 0           | 0                 | 0          | 0          | 1<br>(7.69)        | 1<br>(7.69) | 0          | 0                | 0            | 0            |
| Neuropatía                 | 2<br>(9.09)         | 1<br>(4.55) | 0           | 1 (5)             | 0          | 0          | 0                  | 0           | 0          | 0                | 0            | 0            |

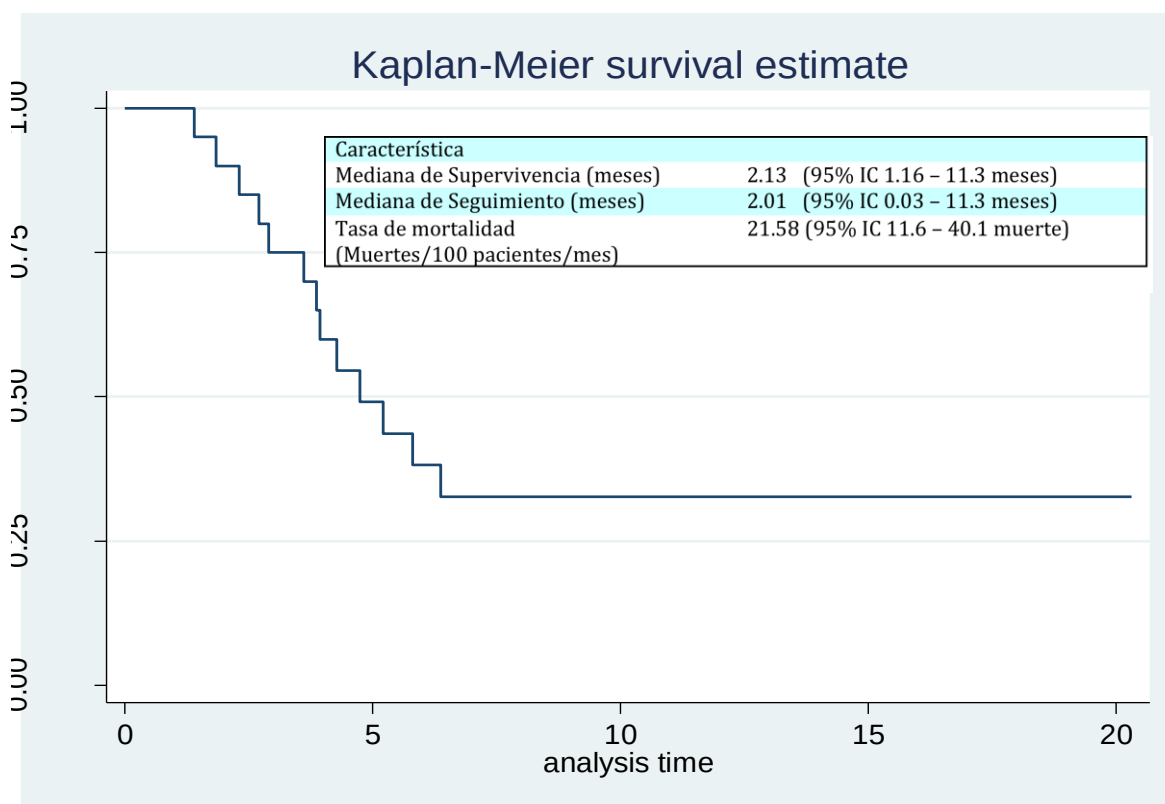
|                          |             |   |             |       |        |       |             |             |             |              |             |   |
|--------------------------|-------------|---|-------------|-------|--------|-------|-------------|-------------|-------------|--------------|-------------|---|
| Desórdenes<br>esclerales | 2<br>(9.09) | 0 | 0           | 1 (5) | 0      | 0     | 1<br>(7.69) | 0           | 0           | 2<br>(16.67) | 0           | 0 |
| Uveitis                  | 1<br>(4.55) | 0 | 0           | 0     | 0      | 0     | 0           | 0           | 0           | 1<br>(8.33)  | 0           | 0 |
| Disnea                   | 0           | 0 | 1<br>(4.55) | 0     | 0      | 1 (5) | 0           | 0           | 0           | 1<br>(8.33)  | 0           | 0 |
| Dolor<br>abdominal       | 0           | 0 | 0           | 0     | 1 (5)  | 0     | 0           | 1<br>(7.69) | 1<br>(7.69) | 0            | 1<br>(8.33) | 0 |
| Fiebre                   | 0           | 0 | 0           | 1 (5) |        |       | 1<br>(7.69) | 0           | 0           | 1<br>(8.33)  | 0           | 0 |
| Hipotiroidismo           | 0           | 0 | 0           | 0     | 2 (10) | 0     | 0           | 1           | (7.69)      | 0            | 1<br>(8.33) | 0 |
| Nefrotoxicidad           | 0           | 0 | 0           | 1 (5) | 1 (5)  | 0     | 0           | 0           | 0           |              |             |   |
| Somnolencia              | 0           | 0 | 0           | 0     | 0      | 0     | 0           | 0           | 0           | 1<br>(8.33)  | 0           | 0 |

Dentro del componente analítico incorporado a la serie de casos se estimó la supervivencia desde el inicio del tratamiento con Ipilimumab hasta la muerte, encontrando una mediana de supervivencia de 4.7 meses, con una tasa de mortalidad de 10.6 muertes por 100 pacientes al mes. Figura 1. También se graficó la supervivencia posterior a la progresión de Ipilimumab, con una mediana de supervivencia de 2.13 meses. Figura 2.

**Figura 1. Supervivencia posterior al inicio de Ipilimumab**



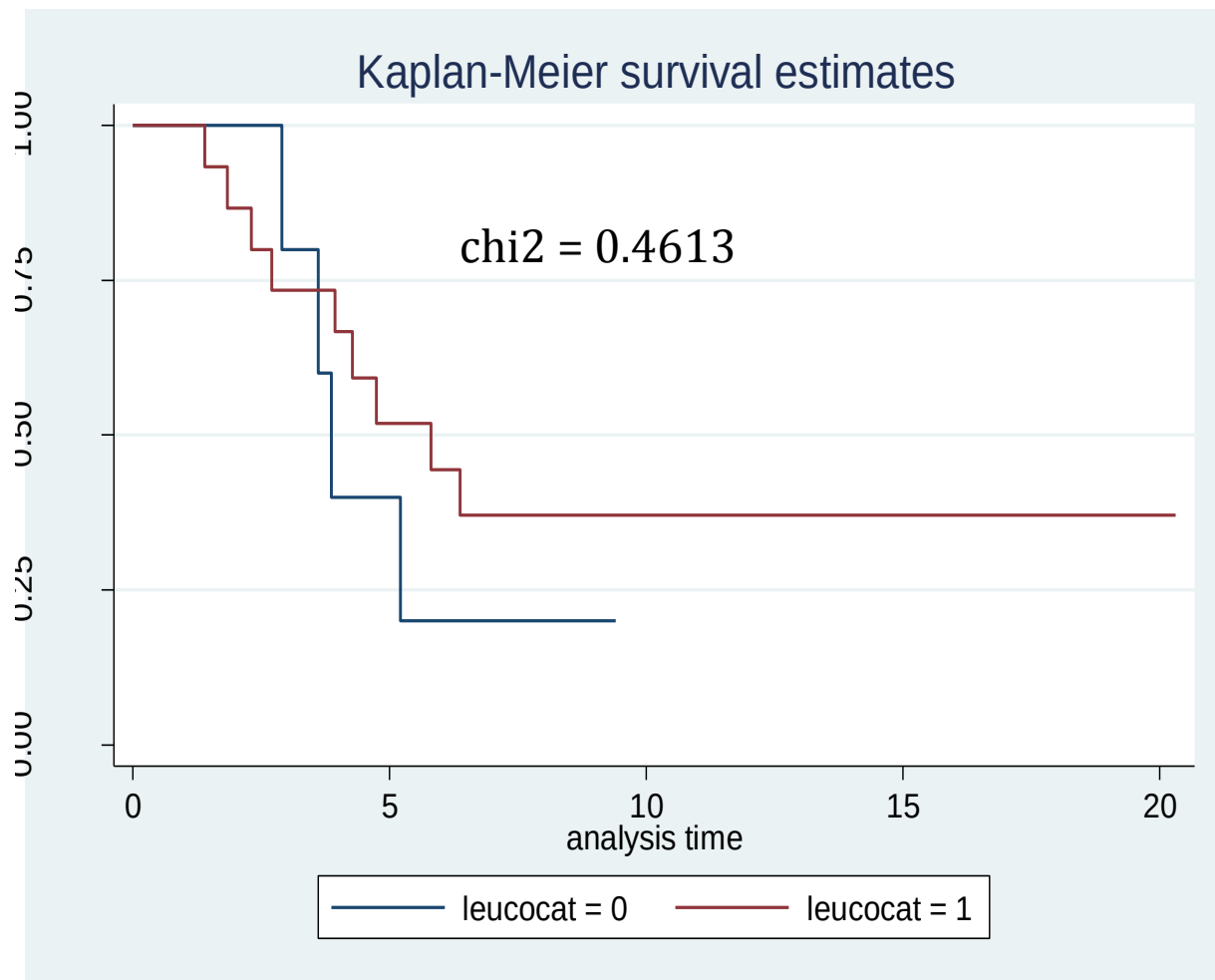
**Figura 2 Supervivencia desde la progresión a Ipilimumab**



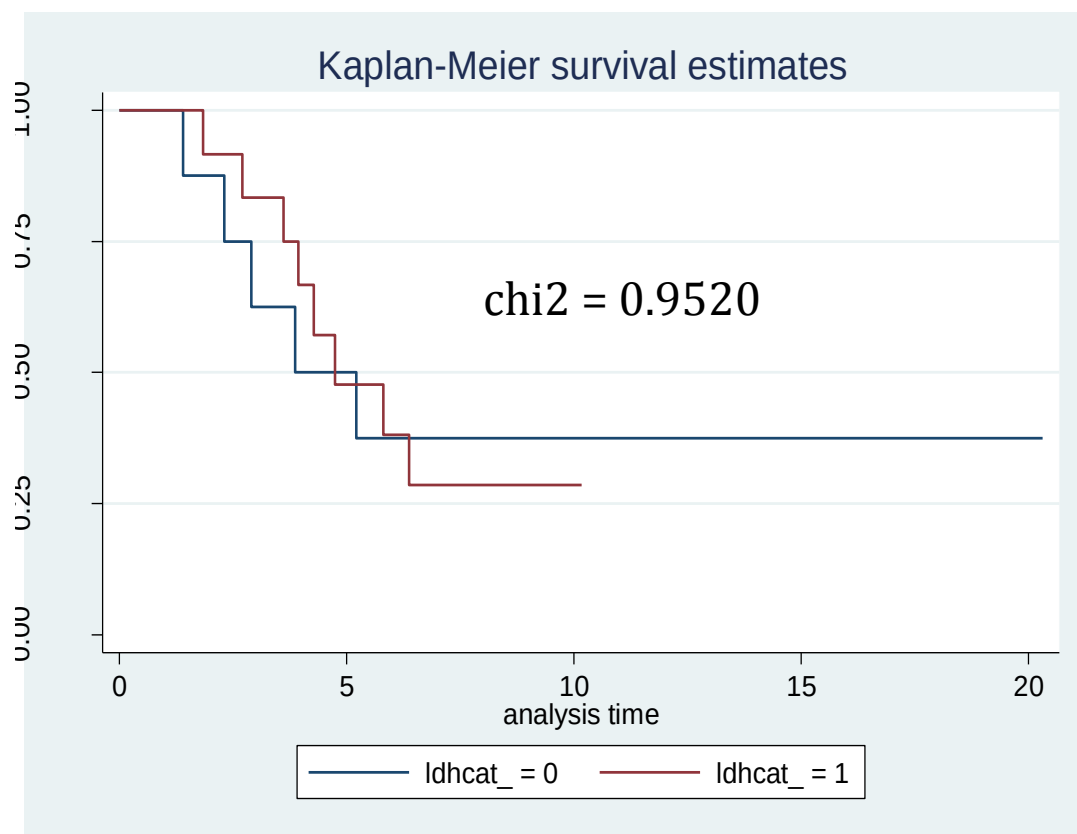
Teniendo en cuenta las variables paraclínicas que mostraron diferencias estadísticamente significativas entre el inicio de Ipilimumab y el control post tratamiento. Se buscó la relación con la supervivencia a través de pruebas de asociación de Pearson. Los datos obtenidos en Leucocitos (Figura 3) y de LDH (Figura 4) mostraron que no hubo asociación estadísticamente significativa. Este hallazgo puede deberse al pequeño tamaño de muestra específicamente en lo relacionado con LDH donde hubo una tendencia a favorecer la supervivencia en quienes tuvieron un incremento de su valor post tratamiento, sin embargo los datos crudos no muestran diferencias estadísticamente significativas.



**Figura 3 Supervivencia relacionada con el aumento de leucocitos post  
tratamiento**



**Figura 4 Supervivencia relacionada con el aumento de LDH post tratamiento**



### *9. Discusión de los resultados*

Esta serie de casos de pacientes con melanoma metastásico o irresecable, tratados con Ipilimumab en el Instituto Nacional de Cancerología es el reflejo de nuestra primera aproximación a agentes nuevos de inmunoterapia. Nuestra serie reafirma nuestras diferencias en subtipos de melanoma, donde la principal es el melanoma acral lentiginoso. Mientras que otras poblaciones como la estadounidense tiene mayor prevalencia de melanoma de extensión superficial con un aproximado de 75% de los casos. (6) Esto ya marca una pauta importante en el desarrollo de la enfermedad, por las mutaciones encontradas en los dos casos, que son distintas, al igual que la presentación clínica diferente. En el melanoma lentiginoso acral las mutaciones en BRAF son infrecuentes, mientras que se identifican mutaciones en KIT 15 – 30% y en PDGFRA 6.8%. Aunque las mutaciones en BRAF se ha planteado puedan tener implicaciones pronósticas y ello ha arrojado resultados no tan claros, la mutación si abre la posibilidad a terapias blanco. (48)

Aunque se trata de una población pequeña, el Instituto Nacional de Cancerología es centro nacional de referencia y los casos que allí se tratan de algún modo pueden representar un reflejo de la situación país. Sin embargo, es de vital importancia la recolección de datos de otras instituciones del país para obtener datos más confiables que reflejen una situación Nacional.

El 68.17% de los pacientes de ésta serie tenían un estadio tumoral, por TNM de la AJCC, localmente avanzado al momento del diagnóstico, lo que independientemente de las intervenciones aplicadas ya le confiere un mal pronóstico, dada la alta letalidad de la enfermedad.

Adicionalmente, el 72.73% de los pacientes evaluados recibieron Ipilimumab en segunda línea o posterior, y puede ser que esto favoreciera que los desenlaces de supervivencia sean dispares con los reportados en la literatura. El estudio fase III de Hodi et.al incluyó pacientes con al menos 1 línea de tratamiento previa sin embargo (4) reportó medianas de supervivencias de 10 meses en el grupo de Ipilimumab, mientras que en nuestra serie la supervivencia mediana desde el inicio de Ipilimumab fue de 4.73 meses.

Otra de las explicaciones a los desenlaces es que 9 de los 22 pacientes no completaron el esquema de tratamiento de Ipilimumab, recibiendo menos de 4 ciclos. Entre ellos 4 pacientes no completaron el esquema por progresión o muerte, lo que reduce el número de pacientes quienes recibieron el esquema de tratamiento incompleto a 5 pacientes de los 22 pacientes. Hay descripciones en la literatura en que se suspende el tratamiento por toxicidad y las respuestas continuaron a pesar de la suspensión, eso parece no cumplirse en nuestra población. (49) La principal causa para la suspensión del tratamiento fue toxicidad limitante que se presentó en un 44.44% de los pacientes al parecer por pérdida de peso y fatiga como los principales causales, aunque no hay descripción de hospitalizaciones ni muertes tóxicas.

En cuanto a la respuesta clínica, nuestros pacientes sólo se logró enfermedad estable en 3 pacientes de los pacientes, sin lograr tasas de respuesta completa o parcial como las descritas en los estudios Fase 3 alrededor del 10%. (4,31)

Cabe resaltar, que la evaluación de dichas respuestas no fue homogénea, fue a criterio del especialista tratante sin la rigurosidad de un ensayo clínico como limitante.

En cuanto al patrón de recurrencia o progresión tras el tratamiento con Ipilimumab, no fue distinto particularmente al de la historia natural de la enfermedad, presentando en un porcentaje mayor compromiso local, ganglionar y pulmonar. Llamamos la atención sobre el 28.57% de progresiones a sistema nervioso central dada la preocupación en el mundo científico respecto a la penetrancia de los anticuerpos monoclonales a dicha zona y dado el mal pronóstico que el compromiso en SNC confiere. (4, 11) En nuestro caso sólo uno de los cuatro pacientes alcanzó a recibir radioterapia holoencefálica como terapia dirigida al compromiso metastásico, los otros tres tuvieron un deterioro clínico marcado y no fueron tributarios a manejos adicionales.

El estudio de Hodi de ipilimumab con la vacuna GP100 en su análisis de subgrupos mostraba actividad clínica sin toxicidades adicionales en el grupo de metástasis cerebrales. (4) Esto llevó luego al desarrollo de un estudio Fase II con Ipilimumab en melanoma metastásico a SNC previamente no tratado, en ésta serie mostró ORR de 16% con una tasa de control de la enfermedad del 25%. Las medianas de supervivencia global fueron de 7 meses, sin embargo 24% de los pacientes estaban vivos a los 2 años. (11)

De acuerdo con los distintos estudios Ipilimumab éste induce una ruptura en la tolerancia inmune y hasta en un 85% de los pacientes pueden desarrollar eventos adversos inmunomediados (irAE) manifestadas como dermatitis, colitis, hepatitis, hipofisitis y tiroiditis de cualquier grado, aunque sólo el 19% de éstos eventos genera la suspensión del tratamiento. (36, 49) De lo anteriormente mencionado hubo una paciente, de las 22 donde

claramente se logró diagnosticar una artritis reumatoidea posterior al tratamiento con elevación de factor reumatoideo entre las demás variables clínicas que indujeron su diagnóstico. En la serie no tuvimos particular incremento de rash, colitis (aunque hubo algunas descripciones de diarrea Grado 1 -3), elevación de transaminasas y no hubo documento de hipofisitis. Si se encontró hipotiroidismo en 4 pacientes en los diversos ciclos, sin implicaciones graves en sus tratamientos.

Estos datos contrastan con los hallazgos descritos en un metaanálisis en el manejo de Ipilimumab en melanoma y otras malignidades donde se reportan irAE en un 72% de los pacientes tratados con ipilimumab, de los cuales el 24% corresponden alto grado de toxicidad. (36)

En lo concerniente a inmunoterapia, es amplia la preocupación en la búsqueda de biomarcadores que permitan anticipar que un paciente puede alcanzar el mayor beneficio clínico. Se han planteado marcadores inmunológicos que nos permitan identificar células T activadas como una primera aproximación como ocurre con los infiltrados linfocitarios peritumorales o TILT'S. (42,44) También se han estudiado marcadores de células T reguladoras como el FOXP3, y la Indoleamina 2,3. Dioxigenasa (IDO), o marcadores de la respuesta inmune como los dirigidos directamente contra NY-ESO-1 un antígeno que se expresa en las células del melanoma. (44,45) Sin embargo todos ellos implican costos adicionales y aún su efectividad esta por establecer.

Por tanto quisimos dimos relevancia a marcadores paraclínicos de rutina para establecer la evaluación. Como lo ya anteriormente descrito respecto al valor de leucocitos, LDH y albúmina. En nuestra serie, si vieron diferencias estadísticamente significativas en la comparación pre tratamiento y postratamiento. Sin embargo al intentar traducir esas diferencias en asociaciones con supervivencia ello no fue posible. Tal vez con un número superior de muestra estas diferencias se traduzcan en cambios en los desenlaces. (46, 47)

El Score de Glasgow, una escala basada en el principio de la inflamación crónica en cáncer, que utiliza variables bioquímicas que incluyen la PCR, y también albúmina, calcio corregido, Fosfatasa Alcalina, Transaminasas como predictor de OS en cáncer. (21, 22) En nuestro caso, incluimos algunas de éstas variables para estudio, sin embargo no hubo diferencias estadísticamente significativas que nos permitieran evaluaciones adicionales en cuanto a supervivencia.

Ipilimumab como antiCTLA- 4 probablemente abrió las puertas a nuestro conocimiento en los nuevos agentes de inmunoterapia, dado que aún no tenemos en el país disponibles agentes como Nivolumab o Pembrolizumab. Sin embargo, los costos que implican la terapia deben ser claramente balanceados con resultados clínicos que soporten la inversión.

## 10. Conclusión

Conocemos que Colombia tiene una distribución mayor de pacientes con melanoma acral lentiginoso, y que dada la agresividad de la enfermedad, es frecuente que tengamos diagnósticos avanzados. Las tasas de respuesta alcanzadas con Ipilimumab en nuestra serie fueron muy bajas, por debajo de lo reportado en la literatura. De igual manera nuestras supervivencias globales fueron inferiores a las reportadas en los estudios pivotaes, con una mayor tasa de mortalidad. En cuanto a la toxicidad, no hubo una relación dosis dependiente, sin embargo hubo necesidad de suspender el tratamiento por toxicidad limitante en el 44% de los pacientes, proporción mayor a la reportada en las diferentes series.

Nuestra evaluación de marcadores clínicos que pudieran tener asociación con la supervivencia, no logró la significancia estadística sin embargo se debe continuar dicha evaluación en series posteriores ya que dicho hallazgo pudo estar limitado por el número de pacientes.

El presente estudio debe ser la invitación a ampliar los datos nacionales, con la colaboración interinstitucional para conocer el comportamiento a nivel país de la enfermedad, y con ello también se debe proponer un análisis de costoefectividad ajustado a nuestra población.



### *11. Bibliografía*

- (1) Delyon JM, M. Lebbéa, C. . The Ipilimumab Lesson in Melanoma: Achieving Long-Term Survival. *Semin Oncol*. 2015;42:387-401.
- (2) Torres FCP. Epidemiología del Melanoma en el Instituto Nacional de Cancerología, 2006-2010. Bogotá, Colombia. 2012.
- (3) McDermott D, Haanen J, Chen T-T, Lorigan P, O'Day S. Efficacy and safety of Ipilimumab in metastatic melanoma patients surviving more than 2 years following treatment in a phase III trial (MDX010-20). *Ann Oncol* 2013; (24) 2694 - 2698
- (4) Hodi S, O'Day S, McDermott D, Weber R, et.al Improved survival with Ipilimumab in patients with metastatic melanoma. 2010. *N Engl J Med*. 363:711 -23
- (5) Pardo CC, R. Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia 2007 - 2011. Primera Edición Bogotá DC. 2015; Instituto Nacional de Cancerología(1):148.
- (6) Azouri SL, J. Epidemiology, Risk Factors, Prevention, and Early Detection of Melanoma. *Surg Clin N Am*. 2014;94:945–62.
- (7) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2016

- (8) ESMO Clinical Practice guidelines 2016.
- (9) Callahan M, Wolchok J, Clinical Activity, Toxicity, Biomarkers, and Future Development of CTLA4 Checkpoint Antagonists. *Semin Oncol.* 2015. 42 (4): 573-86
- (10) Sherrill B, Wang J, Kotapati S, Chin K. QTWIST analysis comparing Ipilimumab/dacarbazine vs placebo/dacarbazine for patients with stage III/IV melanoma. *Br J Cancer.* 2013 ; 109 (1):8 – 13
- (11) Margolin K, Ernstoff M, Hamid O, Lawrence D, et.al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open label, phase 2 trial 2012. *Lancet Oncol* 2012; 13: 459 – 65
- (12) Bazery V, Atkins M, Garrison L, Asukai Y, Kotapati S, Penrod J. Ipilimumab in second line treatment of patients with advanced melanoma: a cost-effectiveness analysis. *J Med Econ.* 2013; 16 (2): 202-12
- (13) Radford M, Cortes P, Carrasco J, Gueron B, Gongalves F. Cost effectiveness of Ipilimumab in previously treated patients for advanced melanoma in Portugal. *Value in Health* (2013) A1 – A298
- (14) Fellner C. Ipilimumab (Yervoy) Prolongs Survival In Advanced Melanoma Serious Side Effects and a Hefty Price Tag May Limit Its Use. *Drug Forecast.* 2012;37(9):503 - 30.

(15) Melanoma of the Skin - SEER Stat Fact Sheets 2015. Available from:  
<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>.

(16) Neuman H, Patel A, Hanlon C, Wolchock J, Houghton A, Coit D. Stage IV melanoma and Pulmonary metastases: Factors Predictive of survival. 2007. Ann Surg Oncol 14 (10) 2847 - 2853

(17) Pmc EPC. Prognostic factors in 1,521 melanoma patients with distant metastases. - Abstract - Europe PubMed Central. 1995.

(18) Gao D, Ma X. Serum lactate deshydrogenase is predictor of poor survival in malignant melanoma. Panminerva Med. 2016 Jun {Ahead of print}

(19) Kelderman S, Heemskerk B, Tinteren H, Vandem Brom, R, et.al. Lactate dehydrogenase as a selection criterion for Ipilimumab treatment in metastatic melanoma. Cancer Immunol Immunother. 2014 (63): 449 – 458.

(20) Schadendorf D, Hodi S, Robert C, Weber J, Margolin K, et.al Pooled Analysis of Longterm survival Data from Phase II and Phase III trials of Ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. J Clin Oncol. 2015 Jun 10; 33 (17): 1889-94

(21) Proctor MT, D. Balmar, SM. O'Reily, DSJ. Foulis, AK. Hourgan, PG. Morrison, DS. McMillan, DC. The relationship between the presence and site of cancer, and

inflammation-based prognostic score and biochemical parameters. Initial results of the Glasgow Inflammation Outcome Study. B J Cancer. 2010;103:870 -6.

(22) Proctor MM, DS. Talwar,DS. Balmer,SM. O'Reilly,DSJ. Foulis,AK. Horgan, PJ. McMillan, DC. . An inflammation-based prognostic score (mGPS) predicts cancer survival independent of tumour site: a Glasgow Inflammation Outcome Study. B J Cancer. 2011;104:726 - 34.

(23) Zaragoza J, Caille A, Beneton N, Bens G et.al High neutrophil to lymphocyte ratio measured before starting Ipilimumab treatment is associated with reduced overall survival in patients with melanoma. Br J Dermatol 2016; 174: 20

(24) Valpione S, Martinoli C, Fava P, Mocellin S, et.al Personalised medicine: Development and external validation of a prognostic model for metastatic melanoma patients treated with Ipilimumab. Eur J Cancer. 2015 Sep; 51 (14): 2086-94

(25) Tafra L, Dale P, Wanek L, Ramming K, Morton D. Resection and adjuvant immunotherapy for melanoma metastatic to the lung and thorax. J Thorac Cardiovasc Surg. 1995 Jul; 110 (1): 119 – 28

(26) Wood T, DiFronzo A, Rose M, Haigh P, et.al Does Complete resection of melanoma metastatic to solid Intra abdominal organs improve survival? Ann Surg Oncol. 2001 Sep; 8 (8): 658-62

(27) Knisely J, Yu J, Flanigan J, Sznol M, Kluger M, Chiang V. Radiosurgery for melanoma brain metastases in the ipilimumab era and the possibility of longer Survival. J Neurosurg 2012. 117: 227 – 233.

(28) Ravi A Chandra, Tyler J Wilhite, Tracy A Balboni, Brian M Alexander, Alexander Spektor, Patrick A Ott, Andrea K Ng, F Stephen Hodi & Jonathan D Schoenfeld (2015) A systematic evaluation of abscopal responses following radiotherapy in patients with metastatic melanoma treated with ipilimumab, OncoImmunology, 4:11, e1046028

(29) Lui PC, R. et. al. Treatments for metastatic melanoma: Synthesis of evidence from randomized trials. 2007;33:665–80

(30) Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck, et.al. Randomized Phase III Study of Temozolomide Versus Dacarbazine in the Treatment of Patients With Advanced Metastatic Malignant Melanoma. J Clin Oncol 2000;18(1):158 - 66.

(31) Robert C, Thomas L, Bondareko I, O`Day S, et.al Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med. 2011; 364: 2517 – 26

(32) Yazdi AS, Morstedt K, Puchta U et al. Heterogeneity of T-cell clones infiltrating primary malignant melanomas. J Invest Dermatol 2006; 126: 393–8.

(33) Wieder T, Brenner E, Braumuller H, Rocken M. Immunotherapy of melanoma: efficacy and mode of action. J Dtsch Dermatol Ges. 2016 Jan; 14 (1): 28-37.

(34) Daniel PT, Wieder T, Sturm I, Schulze-Osthoff K. The kiss of death: promises and failures of death receptors and ligands in cancer therapy. Leukemia 2001; 15: 1022–32.

(35) Hoss A, Ibrahim R, Korman A, Abdallah K. et.al Development of Ipilimumab: Contribution to a New Paradigm for Cancer Immunotherapy. Sem Oncol 2010. 37: 533-546.

(36) Bertrand A, Kostine M, Barnette T, Truchetet M, Schaefferbeke. Immune related adverse events associated with anti CTLA4 antibodies: Systematic review and meta analysis. 2015. BMC Medicine 13: 211

(37) Blansfield JB, K; Tran K. ; et.al Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Antigen4 Blockage Can Induce Autoimmune Hypophysitis in Patients With Metastatic Melanoma and Renal Cancer. Journal of Immunotherapy. 2005; 28:593–8

(38) Wolchok JH, A. O`Day, S. Weber, JS. Hamid, O. et. al. Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors: Immune-Related Response Criteria. Clin Cancer Res. 2009;15(23):7412–20

(39) Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med. 2015;372:2521–32.

(40) Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. N Engl J Med. 2015;373:23–34.

(41) Atkins MB, Choueiri TK, Hodi FS, Thompson JA, Hwu W, McDermott DF, et al. Pembrolizumab (MK-3475) plus low-dose ipilimumab (IPI) in patients (pts) with advanced melanoma (MEL) or renal cell carcinoma (RCC): Data from the KEYNOTE-029 phase 1 study. J Clin Oncol. 2015;33(5s):(suppl; abstr 3009).

(42) Radvanyi LB, C. Zhang, M. et al. Specific Lymphocyte Subsets Predict Response to Adoptive Cell Therapy Using Expanded Autologous Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Metastatic Melanoma Patients. Clin Cancer Res. 2012;18:6758-70.

(43) Jacobs JN, S. Figdor, C. De Vries, J. Adema, G. Regulatory T cells in melanoma: the final hurdle towards effective immunotherapy? Lancet Oncol. 2012;13:e32- 42.

(44) Hamid OS, H. Nissan, A. Ridolfi, L. Aamdal, S. et al. . A prospective phase II trial exploring the association between tumor microenvironment biomarkers and clinical activity of ipilimumab in advanced melanoma. Journal of Translational Medicine. 2011;9:204.

(45) Simeone EG, G. Ginarelli, D. Grimaldi, A. Caraco, C. et. al Immunological and biological changes during ipilimumab treatment and their potential correlation with clinical response and survival in patients with advanced melanoma. *Cancer Immunol Immunother.* 2014;63:675–83.

(46) Delyon JM, c. Lefeuvre, D. Lanoy, E. Zitvogel, L. et. al. Experience in daily practice with ipilimumab for the treatment of patients with metastatic melanoma: an early increase in lymphocyte and eosinophil counts is associated with improved survival. *Annals of Oncology.* 2013;24:1697–703.

(47) Schindler K. Harmankaya KK, D. et.al Correlation of absolute and relative eosinophil counts with immune-related adverse events in melanoma patients treated with Ipilimumab. . *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2014;32:5s.

(48) De Lima V, Vicente A, Carloni A, Berardinelli G, et.al Melanoma Profiling, including TERT promoter mutation of acral lentiginous melanomas. 2016. *Melanoma Research* 26: 93-99

(49) Weber JS, Kahler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol.* 2012;30:2691–7