

T. 206
2012

Universidad El Bosque

**EXPERIENCIA CON DACARBAZINA COMO QUIMIOTERAPIA DE
PRIMERA LÍNEA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON
MELANOMA METASTÁSICO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
CANCEROLOGÍA DE BOGOTÁ, COLOMBIA, ENTRE LOS AÑOS
2007 Y 2009.**

Javier Augusto Quintero Orjuela

Investigación de postgrado en Oncología Clínica

Investigador Principal: Javier Augusto Quintero Orjuela
Universidad el Bosque

Facultad de Medicina

Asesor: Viviana Rodríguez
Especialización en Oncología Clínica

Asesor: Mónica Pedraza
Bogotá, Mayo de 2012

Jurado: Viviana Rodríguez

Universidad El Bosque

Facultad de Medicina

Experiencia con dacarbazina como quimioterapia de primera línea en el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico en el instituto nacional de cancerología de Bogotá, Colombia, entre los años 2007 y 2009.

"EXPERIENCIA CON DACARBAZINA COMO QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LÍNEA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON MELANOMA METASTÁSICO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA DE BOGOTÁ, COLOMBIA, ENTRE LOS AÑOS 2007 Y 2009"

Presentado como requisito parcial por el estudiante:

JAVIER Instituto Nacional de Cancerología Bogotá **LA**

Para optar al título de **Investigación de postgrado en Oncología Clínica**

Especialista en Oncología Clínica

De quien asignar la calificación final de:

Investigador principal: Javier Augusto Quintero Orjuela

APROBADA

Firmado en Bogotá, D.C. el 12 de Junio de 2012

Asesor Temático: Carlos Eduardo Bonilla González.

Juan Carlos Sánchez Director
División de Postgrados

Asesor Metodológico: Ricardo Sánchez Pedraza
Director Programa

Jurado: Viviana Rodríguez

Viviana Rodríguez
Viviana Rodríguez
Jurado



**Acta de calificación y aprobación
de trabajo de grado**

Los suscritos Directores de la División de Postgrados y el Programa académico, con base en los criterios científicos, metodológicos y éticos que se han establecido para tal efecto y después de haber oído el concepto de los respectivos evaluadores asignados para calificar el trabajo de grado:

“EXPERIENCIA CON DACARBAZINA COMO QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LÍNEA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON MELANOMA METASTÁSICO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA DE BOGOTÁ, COLOMBIA, ENTRE LOS AÑOS 2007 Y 2009”

Presentado como requisito parcial por el estudiante:

JAVIER AUGUSTO QUINTERO ORJUELA

Para optar al título de:

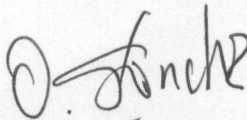
Especialista en Oncología Clínica

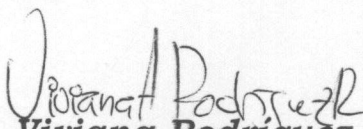
Deciden asignar la calificación final de:

APROBADA

Firmado en Bogotá, D.C. el 12 de Junio de 2012

Juan Carlos Sánchez Paris
Director
División de Postgrados


Jesús Oswaldo Sánchez
Director Programa


Viviana Rodríguez
Jurado

Guía de contenido

Resumen.....	7
<p>“La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.</p>	
Introducción.....	9
Marco Técnico.....	10
Problema.....	15
Justificación.....	16
Objetivos.....	17
Objetivo General.....	17
Objetivos Específicos.....	17
Propósito.....	19
Aspectos metodológicos.....	20
Tipo de estudio.....	20
Población.....	20
Criterios de Inclusión.....	20
Criterios de Exclusión.....	21
Muestra.....	21

Guía de contenido

Resumen.....	7
Abstract.....	8
Introducción.....	9
Marco Teórico.....	10
Problema.....	15
Justificación.....	16
Objetivos.....	17
Objetivo General.....	17
Objetivos Específicos.....	17
Propósito.....	19
Aspectos metodológicos.....	20
Tipo de estudio.....	20
Población.....	20
Criterios de Inclusión.....	20
Criterios de Exclusión.....	21
Muestra.....	21

VARIABLES.....	21
Técnica de recolección de la información.....	26
Materiales y métodos.....	27
Plan de Análisis.....	28
Aspectos éticos.....	29
Cronograma.....	30
Presupuesto.....	31
Resultados.....	32
Discusión.....	39
Conclusiones.....	41
Referencias.....	42
Anexos.....	45
Anexo 1 Formulario de recolección de datos.....	46
Anexo 2. Manual de diligenciamiento de Formulario de recolección de datos.....	51
Anexo 3. Acta de inicio de protocolo expedida por Instituto Nacional de Cancerología....	66

Palabras clave: melanoma, metastásico, quimioterapia, dacarbazina

El melanoma es la forma más seria de cáncer de piel. El rápido incremento en la incidencia de melanoma y su mortalidad asociada requiere la comprensión de su comportamiento. El melanoma primario diagnosticado tempranamente es curado de manera efectiva por los procedimientos quirúrgicos y en muchos casos los pacientes alcanzan una supervivencia prolongada. El riesgo de melanoma metastásico se correlaciona fuertemente con un avanzado estadio de la enfermedad. La presencia de compromiso nodal o de nódulos linfáticos disminuye la supervivencia a 5 años en más del 40 % comparado con aquellos que no la tienen. Los pacientes con metástasis a distancia tienen una supervivencia a 5 años de menos del 5 %. El rango de la supervivencia de pacientes con metástasis a distancia se encuentra entre 2 a 8 meses. Actualmente el tratamiento sistémico del melanoma metastásico no ha sido satisfactorio evaluándose diferentes tipos de esquemas de tratamiento sistémico entre los cuales el principal es el uso de dacarbazina un medicamento alquilante utilizado como primera línea en este tipo de entidad.

El presente estudio descriptivo de serie de casos se realiza con la finalidad de evaluar como ha sido la experiencia del uso de dacarbazina en el Instituto Nacional de Cancerología.

Dentro de los hallazgos se formuló dacarbazina a 15 pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico solo 8 de ellos iniciaron el mismo. Se describe el comportamiento del tratamiento en este grupo evaluando los parámetros clínicos, tumorales y de supervivencia.

Palabras claves: melanoma, metastásico, quimioterapia, dacarbazina

Melanoma is the most serious form of skin cancer. The rapid increase in the incidence of melanoma and associated mortality requires understanding their behavior. Primary melanoma diagnosed early is effectively cured by surgical procedures and in many cases patients achieve prolonged survival. The risk of metastatic melanoma is strongly correlated with advanced disease stage. The presence of nodal involvement or lymph node decreases survival at 5 years in more than 40% compared with those who do not. Patients with distant metastases have a 5-year survival of less than 5%. The range which is the survival of patients with distant metastases is between 2 to 8 months currently the systemic treatment of metastatic melanoma has not been satisfactorily evaluated different types of systemic treatment regimens including the main one being the use of a drug dacarbazine as first-line alkylating used in this type of entity.

This descriptive study of a series of case was performed in order to evaluate which was the experience with the use of dacarbazine in metastatic melanoma at the National Cancer Institute of Colombia.

Dacarbazine was formulated as a first line treatment in 15 patients with metastatic melanoma only 8 of them started it. Describes the behavior of treatment in this group evaluated the clinical parameters, tumor parameters and survival.

Keywords; melanoma, chemotherapy, dacarbazine

Marco Teórico

Introducción

El número de casos de melanoma se ha incrementado alrededor del mundo en una proporción más elevada que cualquier otra neoplasia¹. El tratamiento inicial con cirugía y con terapia adyuvante en la detección temprana ha mejorado los resultados permaneciendo con un pobre pronóstico el melanoma metastásico¹. El melanoma avanzado se asocia con una mediana de supervivencia muy pobre en el rango de 2 a 8 meses y una supervivencia de menos del 5 % a 5 años siendo uno de las malignidades con mayor refractariedad al tratamiento. Se han utilizado para el caso del melanoma metastásico una serie de tratamientos que incluyen esquemas de monoquimioterapia en base a nitrosoureas u otros medicamentos como los alquilantes tipo dacarbazina. La aplicación de medicamentos quimioterapéuticos en dupletas y terapias blanco que modifican la respuesta biológica además la bioquimioterapia que consiste en la combinación de quimioterapia con modificadores de la respuesta biológica, vacunas y terapia genética^{4, 7}. La dacarbazina es la terapia monoagente de uso sistémico utilizada en primera línea en melanoma metastásico⁷.

El presente estudio busca describir la experiencia de su aplicación en pacientes atendidos entre los años 2007 a 2009 en una entidad como el Instituto Nacional de Cancerología.

Marco Teórico

El melanoma maligno representa menos del 10% de los casos de cáncer de piel pero representa el 80 % de muertes por cáncer de piel. Se estima que para el año 2011 se diagnosticaron 70.230 nuevos casos en los Estados Unidos, de los cuales morirán por enfermedad 8.790 pacientes¹. El melanoma es la quinta causa de cáncer a nivel mundial y la incidencia más alta se registra en Australia y Nueva Zelanda (40-60 casos por 100.000 habitantes.)^{2,3}. Esta ha venido aumentándose de manera paulatina en los últimos 10 años hasta llegar a ser el doble⁴.

Según cifras del Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá Colombia, el número de casos nuevos de melanoma fue de 99 para un 11.3 % de todos los casos nuevo de cáncer recibidos en el año⁵

A nivel nacional según cifras de Globocan 2008 la incidencia de melanoma para ambos sexos es de 855 casos nuevos correspondiente al 1.5% de los cánceres diagnosticados en el país⁶

El melanoma es una lesión que se origina en los melanocitos, células especializadas que producen el pigmento de la piel. En raros casos el melanoma se puede originar de otros tejidos que tienen pigmento como las mucosas o los ojos (melanoma ocular).

Probablemente es una de las lesiones neoplásicas que más generan metástasis, de ahí que sea uno de los cánceres con más altos índices de mortalidad⁷. La primera línea de tratamiento sistémico para melanoma metastásico aún no ha sido definida aunque por diferentes consensos ha sido la dacarbazina el medicamento que se usa de manera más

amplia en este tipo de entidad⁸ hasta el advenimiento de terapias target ó blanco como el Ipilimumab y el Vemurafenib que han venido asumiendo el papel de primeras líneas de tratamiento⁹.

Como en otros tipos de tumores el estadio de la enfermedad es un importante determinante de la supervivencia, es por esto que estadios tempranos en donde el melanoma es confinado en la piel, el porcentaje de curación con la resección quirúrgica es bastante alto¹⁰. En los pacientes en los cuales el melanoma se ha extendido hacia los ganglios linfáticos existen tres variables independientes que afectan el pronóstico: 1. El número de ganglios linfáticos positivos, 2. La presencia de ulceración en el tumor primario, 3. El compromiso ganglionar ya sea macroscópico detectado a nivel clínico o microscópico cuando las células melanocíticas anormales son detectadas en el examen patológico al microscopio^{11, 12}. Cuando los pacientes presentan compromiso macroscópico ya sea por presencia de más de un ganglio o por ulceración del tumor primario la supervivencia a 5 años es muy pobre y se encuentra cerca al 16 %. Los pacientes que cursan sólo con compromiso microscópico en ganglios linfáticos sin ulceración del sitio primario cuentan con una supervivencia a 5 años de 71 %^{11,12}.

Dado lo anterior el tratamiento primario luego de la resección quirúrgica de la lesión es realizar un tratamiento enfocado al sistema linfático contiguo en donde posiblemente van a drenar las células malignas. Por tanto, se realiza un vaciamiento ganglionar y en una alta proporción guiado, denominado ganglio centinela el cual se concentra en los sitios que marcan positividad para malignidad ya sea a través de sistemas básicos de tinción ó a través de medicina nuclear¹³.

La enfermedad metastásica como se ha mencionado anteriormente, se asocia a un mal pronóstico, un metanálisis de supervivencia que contó con 83 estudios y 6.322 pacientes encontró que la mediana de supervivencia era de 8.1 meses (IC del 95% 7.3-8.9 meses) y sólo el 5 % de los pacientes sobreviven más de 5 años con esta enfermedad¹⁴. Es por ello que se ha intentado mejorar los parámetros de supervivencia en los pacientes con enfermedad metastásica. Sin embargo, el papel de la quimioterapia citotóxica y biológica ya sea sola o en combinación sigue siendo controversial¹⁵.

La dacarbazina, un medicamento quimioterapéutico de uso sistémico perteneciente a la familia de los alquilantes se ha utilizado como primera línea luego de su aprobación por la FDA (Food and Drug Administration) de los Estados Unidos, durante más de 30 años para el uso para melanoma metastásico¹⁵.

Las tasas de respuesta de este medicamento se han establecido alrededor del 20 % y las respuestas completas de menos del 5 % con una media de duración de la respuesta de 4 a 5 meses¹⁵.

Desde los años 70 se diseñaron estudios con dacarbazina; se publicaron tres estudios buscando la dosis ideal de acuerdo a la respuesta clínica, con más de 300 pacientes con dosis que abarcaron el uso de 250 mg/m² por 5 días cada 3 semanas, 2.5 ó 4.5 mg/Kg de peso por 10 días cada 30 días y 150 mg/m² por 5 días cada 30 días, obteniendo respuestas clínicas del orden del 18 %, 28 % y 20 % respectivamente¹⁵.

Se ha evaluado el uso de dacarbazina sola o en combinación, este último en un esquema denominado *Dartmouth* en el cual se empleaba una combinación de cisplatino, dacarbazina,

carmustine y tamoxifén. Sin embargo los regímenes que adicionan otros medicamentos quimioterapéuticos a la dacarbazina y evaluados en estudios Fase II y III han fallado en demostrar una mejoría en la respuesta clínica¹⁵.

El uso de dacarbazina como monoagente fue demostrado comparando este medicamento frente al esquema *Darmouth* en un estudio fase II que incluyó 60 pacientes¹⁶ en donde se observó una menor tasa de respuesta de la monoterapia comparado frente a la combinación 5 % vs 28 % pero con un muy alto porcentaje de toxicidad hematológica dado por trombocitopenia y neutropenia grado III y IV entre 28 % y 33 % en el régimen de poli quimioterapia¹⁶.

Más adelante en un estudio fase III que incluyó 240 pacientes con enfermedad de melanoma metastásico se comparó el mismo esquema *Dartmouth* frente a dacarbazina esta última a una dosis de 1000 mg/m² cada 3 semanas, con el objetivo de determinar el tiempo de supervivencia, tasa de respuesta objetiva y toxicidad encontrando que no hubo diferencia en el tiempo de supervivencia entre los dos esquemas y que las respuestas obtenidas fueron de 18.5 % y 10.2 % sin diferencia estadística (p=0.9) con una toxicidad más elevada en el esquema de combinación¹⁶. A partir de este estudio, el uso de dacarbazina cada 3 semanas con dosis de 1000 mg/m² se ha usado como la dosis más común para el tratamiento sistémico del melanoma metastásico¹⁸.

El Instituto Nacional de Cancerología primer centro de remisión del país para enfermedades neoplásicas, ha querido desarrollar un estudio descriptivo de serie de casos con el objetivo de determinar cómo ha sido el comportamiento del uso del esquema dacarbazina monoagente entre los pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico que

son tratados en nuestra institución y si hay alguna diferencia con lo que se observa a nivel mundial.

Problema

El melanoma maligno metastásico es una entidad con un pobre pronóstico dada la reducida supervivencia global que se encuentra aproximadamente entre 2 a 8 meses^{1,4}. En el Instituto Nacional de Cancerología como primer centro de referencia en el país de enfermedades neoplásicas, se han instaurado lineamientos para el tratamiento del melanoma maligno y se ha considerado entre ellos el uso sistémico en primera línea de agentes quimioterapéuticos alquilantes de tipo dacarbazina^{17, 18}. Actualmente no se cuenta con un estudio que muestre cómo ha sido la experiencia de su uso en la institución y si es una decisión terapéutica que se aplica a la mayoría de nuestra población en estadios avanzados de melanoma.

Esto plantea el interrogante ¿Cómo ha sido la experiencia del uso de dacarbazina en el Instituto Nacional de Cancerología?

Considerando la forma actual como se consignar los datos de la historia clínica en la institución a través de un programa sistematizado que permite el registro de una mayor cantidad de datos, se decidió tomar los años 2007, 2008 y 2009 para aplicar en este periodo de tiempo una serie de variables que posibiliten conocer acerca de la conducta que se establece para el tratamiento del melanoma metastásico y reflejar los resultados a través del presente estudio descriptivo de serie de casos.

Justificación

Problema

El melanoma maligno metastásico es una entidad con un pobre pronóstico dada la reducida supervivencia global que se encuentra aproximadamente entre 2 a 8 meses^{3, 4}. En el Instituto Nacional de Cancerología como primer centro de remisión en el país de enfermedades neoplásicas, se han instituido lineamientos para el tratamiento del melanoma maligno y se ha considerado entre ellos el uso sistémico en primera línea de agentes quimioterapéuticos alquilantes de tipo dacarbazina^{17, 18}. Actualmente no se cuenta con un estudio que muestre como ha sido la experiencia de su uso en la institución y si es una decisión terapéutica que se aplica a la mayoría de nuestra población en estadios avanzados de melanoma.

Esto plantea el interrogante ¿Cómo ha sido la experiencia del uso de dacarbazina en el Instituto Nacional de Cancerología?

Considerando la forma actual como se consignan los datos de la historia clínica en la institución a través de un programa sistematizado que permite el registro de una mayor cantidad de datos, se decidió tomar los años 2007, 2008 y 2009 para aplicar en este periodo de tiempo una serie de variables que posibiliten conocer acerca de la conducta que se establece para el tratamiento del melanoma metastásico y reflejar los resultados a través del presente estudio descriptivo de serie de casos.

Justificación

Objetivo General

El presente estudio abre la posibilidad de determinar la manera como se enfoca el tratamiento del melanoma metastásico permitiendo conocer si la conducta que se adopta en el Instituto Nacional de Cancerología comparte la experiencia observada a nivel mundial en esta entidad de difícil tratamiento. Existen una serie de parámetros que limitan el uso de dacarbazina en los pacientes, que van desde el avanzado estadio de la enfermedad, el estado funcional en el que se encuentran al momento del diagnóstico hasta la zona geográfica y el sistema de salud al cual pertenecen, que impiden el inicio de un tratamiento sistémico ó cuando este se indica el prematuro abandono por diferentes causas.

La dacarbazina es una terapia sistémica que se ha empleado por más de 30 años a nivel mundial como primera línea de tratamiento en el melanoma metastásico pero aun no conocemos el alcance que la misma ha tenido en nuestra institución. Es por esto que los resultados del presente estudio ayudarán a determinar cuál ha sido el alcance de ésta práctica en nuestros pacientes como el de abrir también la posibilidad de desarrollar nuevos estudios que puedan permitir la comparación con terapias novedosas como son las de tipo biológico por ej.; Vemurafenib o Ipilimumab.

6. Describir la supervivencia global de los pacientes con melanoma metastásico que reciben dacarbazina como primera línea de tratamiento.

Objetivos

Objetivo General

Describir los resultados obtenidos con el tratamiento con dacarbazina como quimioterapia de primera línea para pacientes con melanoma metastásico en el Instituto Nacional de Cancerología.

Objetivos específicos

1. Caracterizar desde el punto de vista demográfico y clínico a los pacientes del presente estudio.
2. Describir el número de ciclos de quimioterapia recibidos.
3. Cuantificar el tiempo transcurrido entre la formulación de la quimioterapia y la aplicación de la misma.
4. Describir el cumplimiento de la quimioterapia mediante la determinación del retardo promedio (en días) para la aplicación de los ciclos de quimioterapia.
5. Describir las razones que llevan a demorar la aplicación de quimioterapia en los pacientes.
6. Describir la supervivencia global de los pacientes con melanoma metastásico que reciben dacarbazina como primera línea de tratamiento.

7. Describir el tiempo libre de progresión de la enfermedad a partir del día de inicio de tratamiento (definiéndose como progresión loco-regional o a distancia clínicamente evidente o por imágenes o muerte por la enfermedad o el tratamiento).

Propósito

Dar a conocer a la comunidad médica como ha sido el comportamiento con la aplicación de dacarbazina monoagente en el uso de melanoma metastásico y que permita deducir una conclusión para la toma de decisiones en nuestra institución.

Población

Pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico tratados en el Instituto Nacional de Cancerología entre el 01 de Enero de 2007 al 31 de Diciembre de 2009.

Criterios de Inclusión

1. Pacientes con melanoma maligno de piel (confirmado por patología) que presenten metástasis a distancia, y que incluyeron tratamientos en el Instituto Nacional de Cancerología entre el 01 de enero del 2007 hasta el 31 de diciembre de 2009 (se aceptaron pacientes con melanoma diagnosticado de Novo en estadio IV y también pacientes con melanoma localizado al comienzo de la enfermedad que posteriormente desarrollaron metástasis)
2. Edad igual o mayor a 18 años.
3. Pacientes que recibieron al menos 1 dosis de tratamiento de quimioterapia con dacarbazina en primera línea.
4. Índice de funcionalidad clínica de Karnofsky igual o mayor al 60 %.

Criterios de exclusión

Aspectos Metodológicos

Tipo de estudio

diagnóstico de otras neoplasias previas o concurrentes (se aceptaron pacientes con cáncer basal celular de piel o cáncer de cuello uterino in situ tratados)

Estudio descriptivo de serie de casos

Muestra

Población

Después de una búsqueda preliminar en el servicio de estadística del Instituto Nacional de Cancerología, se analizaron 15 historias clínicas de pacientes registrados con diagnóstico de melanoma metastásico (2007 - 2009) tratados con dacarbazina, iniciando tratamiento 9

Pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico tratados en el Instituto Nacional de cancerología entre el 01 de Enero de 2007 al 31 de Diciembre de 2009.

Criterios de Inclusión

1. Pacientes con melanoma maligno de piel (confirmado por patología) que presenten metástasis a distancia, y que iniciaron tratamiento en el Instituto Nacional de Cancerología entre el 01 de enero del 2007 hasta el 31 de diciembre de 2009 (se aceptaron pacientes con melanoma diagnosticado de Novo en estadio IV y también pacientes con melanoma localizado al comienzo de la enfermedad que posteriormente desarrollaron metástasis)
2. Edad igual o mayor a 18 años.
3. Pacientes que recibieron al menos 1 dosis de tratamiento de quimioterapia con dacarbazina en primera línea.
4. Índice de funcionalidad clínica de Karnofsky igual o mayor al 60 %.

Criterios de exclusión

1. Pacientes con diagnóstico de otras neoplasias previas o concurrentes (se aceptaron pacientes con cáncer baso celular de piel o cáncer de cuello uterino in situ tratados).

Muestra

Después de una búsqueda preliminar en el servicio de estadística del Instituto Nacional de Cancerología, se hallaron 15 historias clínicas pacientes registrados con diagnóstico de melanoma metastásico (2007 - 2009) formulados con dacarbazina, iniciando tratamiento 9 de ellos siendo 8 quienes cumplieron criterios de elegibilidad del presente estudio.

Variables

Matriz de Variables

Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición
Edad	Años cumplidos al momento de la consulta inicial por melanoma metastásico en el servicio de oncología clínica	Ultimo año en edad del paciente.	Variable de razón
Sexo	Género al que pertenece	De acuerdo al género se definirá en femenino y masculino	Variable de tipo nominal
Ciudad de Procedencia	Lugar del país en el cual el paciente reside y del cual fue remitido	Se escribirá la ciudad de origen y su código correspondiente	Variable de tipo nominal
Tipo de Ubicación de residencia	Sitio geográfico en el cual se encuentra localizada la vivienda o residencia	La ubicación se definirá como en área rural o urbana	Variable de tipo nominal

Afiliación al régimen de seguridad social en salud	Tipo de afiliación a la cual se encuentra el paciente en el momento de su ingreso al Instituto Nacional de Cancerología	Tipo principal de afiliación del paciente	Variable de tipo nominal
Fecha de diagnóstico histológico del tumor primario	Fecha en la que por la toma de biopsia se confirmó la presencia de melanoma	Día, mes y año del año de diagnóstico de melanoma	Variable de tipo ordinal
Sitio de localización del tumor primario	Lugar en donde se localizaba anatómicamente el melanoma en el momento del diagnóstico	Región anatómica descrita en el examen físico	Variable de tipo nominal
Estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico (AJCC)	Estadio clínico en el cual se encontraba el melanoma al momento del diagnóstico	Tipo de clasificación por TNM del melanoma al momento del diagnóstico	Variable de tipo ordinal
Nivel de Clark	Nivel de invasión tumoral histológico del melanoma	Grado de invasión tumoral	Variable de tipo Ordinal
Nivel de Breslow	Medición del grosor en milímetros del melanoma	Milímetros descritos en la histología de la muestra de patología	Variable de tipo de razón
Ulceración	Descripción clínica de la presencia de ulcera en la lesión por melanoma	Presencia o ausencia de ulceración	Variable de tipo nominal
Crecimiento vertical	Descripción histológica de crecimiento vertical en la muestra patológica	Presencia ausencia o no reporte de crecimiento vertical	Variable de tipo nominal
Ki67	Índice de proliferación celular en lesiones tumorales	Reporte en porcentaje del índice en la muestra de patología	Variable de tipo de razón
Márgenes quirúrgicos	Compromiso en la muestra quirúrgica de bordes por melanoma evaluados a través de patología	Presencia o ausencia lesiones por melanoma en la muestra quirúrgica	Variable de tipo nominal

Invasión vascular linfocelular	Compromiso linfovascular observado en la muestra de patología	Presencia o ausencia de compromiso linfovascular	Variable de tipo nominal
Invasión perineural	Compromiso perineural observado en la muestra de patología	Presencia o ausencia de compromiso perineural	Variable de tipo nominal
Radioterapia adyuvante	Tratamiento con radioterapia luego del manejo primario del tumor	Se realizo o nó el procedimiento de radioterapia	Variable de tipo nominal
Perfusión aislada de extremidad	Tratamiento con perfusión aislada de la extremidad como parte del manejo loco regional	Se realizo o no el procedimiento de perfusión aislada de la extremidad	Variable de tipo nominal
Compromiso ganglionar	Determinar si había compromiso de ganglios en el momento del diagnóstico del melanoma	Presencia o ausencia de ganglios comprometidos por tumor	Variable de tipo nominal
Ganglios comprometidos	Número de ganglios comprometidos al momento del diagnostico	Cantidad de ganglios cuantificados como positivos	Variable de tipo de razón
Extensión perinodal	Presencia de compromiso por tumor mas allá de los ganglios linfáticos	Determinar ausencia o presencia de compromiso perinodal	Variable de tipo nominal
Adyuvancia con Interferón	Identificar los pacientes que recibieron adyuvancia con Interferón	pacientes que recibieron o no Adyuvancia con Interferón	Variable de tipo nominal
Fecha de terminación de la adyuvancia	Determinar la fecha de finalización de Adyuvancia con Interferón en caso de haberla recibido	Día, mes y año de culminación de Adyuvancia con Interferón	Variable de tipo ordinal
Fecha en la que se documentan metástasis	Determinar la fecha en que se presentaron metástasis por melanoma	Día mes y año cuando se documento presencia de metástasis	Variable de tipo ordinal

Sitios de metástasis documentar enfermedad metastásica	Regiones anatómicas en donde se localizaron inicialmente las metástasis	Lugares que al examen clínico o paraclínico se localizaron metástasis	Variable de tipo nominal
Niveles de LDH (Lactato deshidrogenasa) al documentar enfermedad metastásica	Niveles en los cuales se encontraba la lactato deshidrogenasa cuando el paciente presentó metástasis	Valor en mg/dl de la enzima cuantificada en suero	Variable de tipo de razón
Célula tumoral de melanoma predominante	Identificación del tipo de célula maligna predominante en la clasificación histológica de la muestra patológica.	Tipo de célula maligna	Variable de tipo nominal
Subtipo histológico de melanoma	Subtipo histológico al cual pertenece el tipo de melanoma diagnosticado	Clasificación de acuerdo a descripción patológica	Variable de tipo nominal
Fecha de formulación de tratamiento con dacarbazina	Determinar la fecha en la cual se formuló el tratamiento con dacarbazina por parte de médico oncólogo	Día mes y año de formulación de dacarbazina	Variable de tipo ordinal
Fecha de inicio de tratamiento con dacarbazina	Determinar la fecha en la cual se aplicó la primar dosis de tratamiento con dacarbazina	Día mes y año de aplicación de dacarbazina	Variable de tipo ordinal
Índice de Karnofsky	Escala de funcionalidad para conocer la capacidad del paciente de realizar actividades cotidianas	Porcentaje de la escala funcional de Karnofsky	Variable de tipo ordinal
Dosis formulada de dacarbazina	Cantidad medida en mg/m ² de dacarbazina que se le formula al paciente	Dosis formulada	Variable de tipo ordinal
Número de cciclos de quimioterapia recibidos	La cantidad de ciclos de quimioterapia con dacarbazina que el paciente	Número de ciclos recibidos	Variable de Razón

Fecha de muerte	recibió.	Día, mes y año de ocurrida la muerte del paciente	Variable de tipo ordinal
Ajuste de dosis	Definir si el paciente con la aplicación de dacarbazina requirió ajuste de la dosis por alguna circunstancia	Requirió o no ajuste de dosis	Variable de tipo nominal
Razones por las cuales se le suspendió o se cambió el tratamiento con dacarbazina	Identificar las principales causas por las cuales los pacientes se les realiza cambios en su tratamiento	Principales causas de cambios en tratamiento con dacarbazina	Variable de tipo nominal
Fecha de finalización de la quimioterapia	Determinar la fecha en la cual finalizó el tratamiento con dacarbazina	Día, mes y año en la cual finalizó el tratamiento con dacarbazina	Variable de tipo ordinal
Metastasesectomía	Identificar si se realizó al paciente extracción quirúrgica de metástasis	Se practicó o no procedimiento de metastasesectomía	Variable de tipo nominal
Perfusión aislada como manejo de enfermedad metastásica	Determinar si se realizó procedimiento de perfusión aislada como parte del tratamiento de metástasis	Realización o no de perfusión aislada	Variable de tipo nominal
Fecha de último control	Fecha en la cual se realizó el último control médico	Día, mes y año en que se practicó el último control clínico al paciente	Variable de tipo ordinal
Tratamiento de recaída	tipo de procedimiento que se realizó al describir progresión	Conducta tomada para el tratamiento de recaída	Variable de tipo nominal
Quimioterapia de segunda línea	Esquema farmacéutico que se emplea luego del fracaso terapéutico de dacarbazina	Tipo de fármaco utilizado	Variable de tipo nominal
Muerte	Extinción del proceso biológico de un ser vivo	Ocurrió o no la muerte del paciente durante su evaluación en el INC	Variable de tipo nominal

Fecha de muerte	Fecha en la cual está consignado el momento de defunción del paciente	Día, mes y año de ocurrida la muerte del paciente	Variable de tipo ordinal
-----------------	---	---	--------------------------

Técnica de recolección de la información

El instrumento que se diseñó para la recolección de datos consistió en un formulario en donde se encontraban descritas las diferentes variables contenidas en la tabla anteriormente descrita (ver anexo 1). Para el desarrollo de dicho formulario fue necesario realizar también un manual de diligenciamiento (ver anexo 2). Este fue revisado por el departamento de investigaciones del Instituto Nacional de Cancerología a través del departamento de monitoria de estudios clínicos y una vez se aprobó, se procedió a la revisión de las historias clínicas. Luego los resultados se digitaron a través de un sistema denominado Teleform y de allí se obtuvo la base de datos para el desarrollo del presente estudio.

Materiales y métodos.

Una vez se diseñó el protocolo se ubicó a través del sistema de estadística del Instituto Nacional de Cancerología una lista de pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico contando con 15 historias en total de las cuales 8 pacientes cumplieron criterios de elegibilidad para la presente investigación. Se presentó el protocolo al comité de ética del Instituto y una vez aprobado el departamento de investigaciones delegó un monitor para el estudio quien se encargó de verificar que todo se condujera de acuerdo al manual de buena práctica clínica. Durante el desarrollo del estudio se diseñó un formulario de recolección de datos con las variables que resultaron de los objetivos propuestos. Igualmente se contó con el manual de diligenciamiento del mismo. El Investigador principal fue el encargado de la recolección y de la digitalización de los datos en el sistema Teleform para construir la base de datos del estudio y con esta última se realizó el análisis estadístico a través del sistema Stata versión 11.1.

Plan de análisis

Se revisaron historias clínicas con el diagnóstico de melanoma maligno, desde el 1 de Enero de 2007 hasta el 31 de Diciembre de 2009 aplicando el formulario de recolección de datos donde se encuentran las 68 variables de estudio. Se obtuvieron datos de 15 pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico fueron formulados con dacarbazina. 9 de ellos iniciaron tratamiento, 8 cumplieron criterios de elegibilidad. El análisis descriptivo de las variables se expone en porcentaje para cada una de ellas. Las fallas de tratamiento se calculan en tasas de 100 pacientes/mes con sus intervalos de confianza. El análisis de supervivencia y el tiempo libre de progresión con sus respectivos rangos intercuartílico para todo lo anterior se utilizó el programa estadístico Stata versión 11.1

Aspectos éticos

El presente estudio es una serie de casos en el cual se toman en cuenta las consideraciones éticas universales del código de Núremberg, del informe Belmont, y de la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud para las investigaciones con seres humanos en Colombia.

Se trata de un estudio retrospectivo en el que se revisaron datos de historias clínicas, protegiendo la identidad de los pacientes y guardando confidencialidad de la información obtenida. Considerando que es un estudio sin riesgo para los pacientes incluidos, no se requirió de consentimiento informado.

La presente investigación se llevó a cabo por profesionales idóneos en el desarrollo de estudios clínicos con la aprobación del comité de ética del Instituto Nacional de Cancerología (anexo 3), acta de inicio del protocolo expedida por el centro de investigaciones con vigilancia del proceso por parte de monitoria y del centro de Epidemiología. El presente estudio también cuenta con el número de consecutivo 41030310229 registrado en el sistema SAP, PS y XRPM vigilado por planeación Nacional para su ejecución.

Publicaciones

Informe técnico final

Aprobación de informe técnico final

Cronograma

Actividad	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Mes 5	Mes 6	Mes 7	Mes 8	Mes 9	Mes 10	Mes 11	Mes 12
Organización de archivo del investigador	X	X	X									
Revisión y aprobación del archivo			X									
Elaboración y validación de formatos			X									
Definición de base de datos			X									
Certificación de gestión de datos				X								
Capacitación BPC				X								
Elaboración del acta de inicio					X							
Selección de casos					X							
Revisión de fuentes secundarias					X							
Recolección de información						X						
Sistematización de la información						X						
Análisis de datos						X						
Informes de Avances							X					
Monitoria	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Publicaciones								X				
Informe técnico final									X			
Aprobación de informe técnico final										X	X	X

Presupuesto

Recurso	Costo hora	Hora semanal	Total Semanas	Costo Total
Investigador Principal	40.250	2	40	3.220.000
Investigador Secundario 1	40.250	1	40	1.610.000.
Investigador Secundario 2	14.350	3	40	1.722.000.
Epidemiólogo	19.560	2	30	1.173.643.
Gastos de Funcionamiento (Papelería etc.)				400.000.
Total				8.125.643.

Variables clínicas

En cuanto a la localización del melanoma los sitios con un mayor porcentaje se localizaron en pie 37.5 % (3 pacientes), cabeza y cara 25 % (2 pacientes), tórax 12.5 % (1 paciente), pierna 12.5 % (1 paciente) y en abdomen y pelvis 12.5% (1 paciente).

Los estadios que más se representan son los avanzados con la siguiente distribución: Estadio IV 50 % (4 pacientes) Estadio III c 25 % (2 pacientes) y Estadio IIIa y b 12.5% con 1 paciente respectivamente.

Resultados

Se encontraron 15 pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico a quienes se les formuló tratamiento con dacarbazina solo 9 de ellos recibieron tratamiento. De este número de pacientes 8 cumplieron criterios de inclusión y uno se excluyó por ser menor de edad.

1. Características demográficas y clínicas:

VARIABLES DEMOGRÁFICAS:

La distribución por género mostró una mayor proporción de pacientes del género masculino 5 pacientes (62.5 %) frente a 3 pacientes (37.5 %) del género femenino. La edad promedio entre la población fue de 46 años con un percentil 25 % de 44.5 años y 75 % de 53.5 años El origen de los pacientes fue urbano en un 100 % y ninguno de origen rural. La distribución del sistema de afiliación mostró que el 75 % (6 pacientes) pertenecían al régimen contributivo y en una menor proporción vinculados 25 %.(2 pacientes).

VARIABLES CLÍNICAS

En cuanto a la localización del melanoma los sitios con un mayor porcentaje se localizaron en pie 37.5 % (3 pacientes), cabeza y cara 25 % (2 pacientes), tórax 12.5 % (1 paciente), pierna 12.5 % (1 paciente) y en abdomen y pelvis 12.5% (1 paciente).

Los estadios que más se representan son los avanzados con la siguiente distribución: Estadio IV 50 % (4 pacientes) Estadio III c 25 % (2 pacientes) y Estadio IIIa y b 12.5% con 1 paciente respectivamente.

El nivel de Clark no fue reportado en el 50% de los casos (4 pacientes). Los niveles se distribuyeron así nivel Clark IV 12.5% (1 paciente), el nivel V 37.5 % (3 pacientes).

El nivel de Breslow se encuentra en un percentil 50 de 22mm y un percentil 25 de 21mm y percentil del 75 de 40 mm.

La ulceración de la lesión no se reportó en el 50 % de las historias, y se presentó en un 50% de los casos.

El crecimiento vertical no se reportó en el 75 % de los pacientes (6 pacientes) y en solo 2 pacientes se describió en el reporte de patología correspondiente a un 25% %.

El índice mitótico se describió en 2 pacientes con cifras de 5 mm/3 y de 17 mm/3.

A ningún paciente se le describió en el informe de patología el nivel de Ki67.

La LDH previa al tratamiento primario fue descrita en una sola observación con un nivel de 486 mg/dl.

El porcentaje de pacientes que recibieron manejo quirúrgico primario para el melanoma fue de 87 % (7 pacientes) frente a 12.5% (1 paciente) al cual no se le practicó algún procedimiento.

Con respecto a la estadificación ganglionar al 50 % de los pacientes no se les practicó y al 50 % se les realizó vaciamiento ganglionar. A ninguno se le llevó a ganglio centinela.

Los márgenes quirúrgicos positivos fueron descritos en 25 % de los pacientes (2 pacientes) y fueron negativos en el 75 % de los pacientes (6 pacientes).

La invasión linfovascular se describió en 3 pacientes de las cuales 2 fueron positivos y uno negativo.

La invasión perineural se reportó en el informe de patología en tan solo un paciente y fue negativa

62.5 % (5 pacientes) fue el porcentaje de pacientes que no recibieron adyuvancia con radioterapia mientras que 37.5 % de ellos (3 pacientes) se les sometió al tratamiento.

La perfusión asilada de extremidad como adyuvancia no fue practicada en ninguno de los pacientes evaluados.

El compromiso ganglionar fue evaluado en 5 pacientes con una variabilidad en la cantidad de ganglios que van desde 1 ganglio hasta 18 con compromiso por melanoma.

No hubo observaciones para la extensión perinodal en ninguno de los pacientes.

Con respecto al tratamiento con Interferón como adyuvancia la distribución fue equitativa para los que recibieron 50% (4 pacientes) y los que no recibieron 50% (4 pacientes).

Los principales sitios de metástasis no tuvieron una distribución uniforme 4 pacientes presentaron metástasis en un solo órgano y 4 de ellos en múltiples sitios. En cuanto a la distribución por órganos se describen con mayor frecuencia: 4 pacientes con compromiso en ganglios, 3 pacientes con compromiso en pulmón y 3 pacientes con compromiso en otras localizaciones no específicas.

El nivel de LDH luego de ser descritas las metástasis solo se obtuvo en 1 observación con un nivel de 682 mg/dl.

El índice funcional de Karnofsky predominante en los pacientes fue del 90 % en 6 pacientes que corresponde al 75 %, indica de 70% en 1 pacientes con el 12.5% el índice del 60 % con 1 pacientes que también corresponde al 12.5%.

Variables tumorales

La cédula predominante no fue determinada en el 62.5% de los pacientes que corresponde a 5 de ellos. El 37.5% fue epitelioide que equivale al resto de pacientes evaluados. El subtipo histológico no fue determinada en el 50% de los pacientes, el acral lentiginoso se presentó en el 25 % (2 pacientes), nodular 12. 5% (1 paciente) y por último el léntigo maligno 12.5 % (1 paciente).

Variables de tratamiento con dacarbazina.

De los 8 pacientes con tratamiento con dacarbazina recibieron las dosis de manejo estándar el 50 % (4 pacientes) 1000 mg/dl cada 21 días, 25 % (2 pacientes) con dosis de de 800 mg/dl cada 21 días y 25 % con otras dosis no especificadas en la historia clínica.

En cuanto al ajuste de la dosis solo se realizó sólo en 1 paciente (12.5%) y el 87.5 % no requirió cambios a éste respecto (7 pacientes).

La razón para suspender el tratamiento en un 88 % fue por progresión de la enfermedad y en 11 % por otras no descritas.

El número de ciclos recibidos fue muy variable, va desde 1 paciente que recibió un solo ciclo (12.5%) hasta 1 paciente que recibió 10 ciclos (12.5%) el resto se distribuye en 3 pacientes que recibieron 2 ciclos (37.5%), 2 pacientes que recibieron 4 ciclos (25%) y un paciente que recibió 3 ciclos (12.5%).

El retardo acumulado en días de la administración de quimioterapia con dacarbazina mostró una mediana de 8 días y un rango intercuartílico entre 6 y 14.

2. Número de ciclos recibidos

Variables de recaída

En esta variable se tuvieron en cuenta los 8 pacientes que se les inició dacarbazina. La razón principal de la suspensión del tratamiento fue la progresión en 7 pacientes (87.5%) y otra no específica en la historia clínica en 1 paciente (12.5%).

En cuanto a otros tratamientos diferentes a la terapia sistémica durante la recaída la radioterapia se ofreció a 6 pacientes (75%) de los 8 en estudio y ninguno recibió perfusión asilada, embolización ó quimioembolización como tampoco se le practicó metastasectomía a alguno de los pacientes en estudio.

El tipo de quimioterapia de segunda línea que se utilizó fue Temozolamida aplicada en un solo paciente de los ocho descritos. Hubo otro esquema de terapia sistémica aplicada en otro de los pacientes pero esta no fue descrita en la historia clínica.

A 5 pacientes se les remitió a mejor cuidado de soporte (71.43%).

En 6 pacientes se describe la progresión de la enfermedad luego de las medidas tomadas anteriormente.

Considerando el bajo número de pacientes a quienes se les formuló quimioterapia con

dacarbazina se hizo un cálculo de tasa de falla por cada 100 pacientes encontrando que hay una tasa de 6.1 por cada 100 pacientes mes que no iniciaron tratamiento.

Variables de muerte

La muerte se registró en una sola historia clínica de paciente. Dicha muerte está relacionada con la progresión del melanoma y se descartó una causa tóxica producto del uso de terapia sistémica. La causa de muerte se debió a una falla renal aguda

2. Numero de ciclos recibidos

Como se mencionó anteriormente el número de ciclos recibidos tiene un rango de 1 paciente con un solo ciclo (12.5%) hasta 10 ciclos que recibió también 1 paciente (12.5%) La distribución del resto de los pacientes se encuentra de la siguiente manera: 3 pacientes recibieron 2 ciclos (37.5%), 2 pacientes recibieron 4 ciclos (25%) y un paciente recibió 3 ciclos (12.5%).

3. Tiempo transcurrido entre la formulación de la quimioterapia y la aplicación de la misma.

El retardo en días de la administración de la dacarbazina cuenta con una mediana de 8 días con un rango intercuartílico entre 6 y 14 días. Solo un paciente presentó una demora de 54 días para aplicación de la misma pero no hay una razón explícita del retardo. Sin embargo dada la condición clínica aceptable del paciente se le ofreció el tratamiento.

4. Razones que llevan al incumplimiento o falla en la aplicación de quimioterapia en los pacientes del tratamiento.

Considerando el bajo número de pacientes a quienes se les formuló quimioterapia con dacarbazina se hizo un cálculo de tasa de falla por cada 100 pacientes encontrando que hay una tasa de 6.1 por cada 100/pacientes mes que no iniciaron tratamiento.

Evaluando los casos de manera individual no existe una causa específica de retardo o incumplimiento. Como se observó en los resultados en realidad la mediana de tiempo entre la formulación y la aplicación del tratamiento es de apenas 8 días. Considerando el tratamiento con dacarbazina como primera línea de tratamiento en melanoma metastásico no hay un periodo específico en el cual deba iniciarse el tratamiento o se considere un tiempo de ventana para aplicar el mismo. El único caso que se salió de los parámetros fue un paciente que se demoró 54 días para recibir el tratamiento pero esto debido a una decisión personal y no a una variable de las consideradas en este estudio la que llevó a la demora en su aplicación.

5. Supervivencia

Se realizó un cálculo de tasa de supervivencia por cada 1000/pacientes considerando la única muerte registrada en la revisión de historias clínicas encontrando una tasa de incidencia de 3.71 muertes por cada 1000 pacientes / mes con un IC 95% 0.5- 26.93 lo que demuestra la dispersión en los datos.

6. Tiempo libre de progresión

El cálculo del tiempo libre de progresión se realizó en meses encontrando una mediana de 5 meses con un rango intercuartílico entre 2 y 39 meses.

Discusión

Este estudio de serie de casos tiene limitaciones propias de un estudio descriptivo y que inciden al momento de argumentar los objetivos del mismo.

Lo primero para anotar es encontrar 15 pacientes en tres años con diagnóstico de melanoma metastásico formulados con dacarbazina y 9 de ellos quienes iniciaron el tratamiento con dicho medicamento. 1 paciente se le descartó en el análisis final por no cumplir criterios de inclusión al ser menor de 18 años.

Con respecto al tratamiento de interés, dacarbazina, la dosis que más se utilizó fue la correspondiente a 1000 mg/m^2 cada 21 días sin dejar a un lado que otros pacientes recibieron otras dosis probablemente debido al objetivo que se proyecta con el tratamiento, lo que el oncólogo evaluador considere puede beneficiar al paciente en ese momento sin generar efectos secundarios como toxicidad o rechazo al medicamento, eventos que no se dieron durante el uso del mismo y que se confirma con la causa de la suspensión de la terapia sistémica por progresión de la enfermedad.

La cantidad de ciclos está supeditada en este caso a la tolerancia de los pacientes y la constancia en la aplicación de los mismos es por esto que se observa un amplio rango entre el número de aplicaciones. Sin embargo es necesario contar con datos que apoyen la evaluación de la respuesta clínica con el fin de determinar si el número de ciclos está supeditado a una mejoría en la evolución de los pacientes.

La supervivencia también muestra una alta dispersión en los datos y se refleja en el intervalo de confianza que muestra la tasa de incidencia calculada. No hay evidencia que alguno de los pacientes del presente estudio haya alcanzado una supervivencia mayor a 5 años siendo la observada a través de los metanálisis y ensayos clínicos que incluyen el uso de dacarbazina como primera línea en melanoma metastásico^{14, 15}.

Para el tiempo de supervivencia libre de progresión la mediana de 5 meses se asemeja a lo observado a nivel mundial pero nuevamente la escasa cantidad de pacientes no permite realizar un cálculo adecuado de esta variable¹³.

No existe una causa específica para considerar que hubo un retraso entre la formulación y la aplicación de la quimioterapia por lo menos en la cohorte de los pacientes que cumplieran criterios de inclusión.

Con lo observado en este trabajo se estimaría una pérdida importante de pacientes condición que se hubiera presentado por traslado a otras instituciones ya sea por condiciones administrativas o propias de los pacientes y que esto haya llevado a que una baja proporción de los mismos iniciaran de manera oportuna la terapia sistémica al presentar la enfermedad metastásica.

Conclusiones.

El melanoma maligno metastásico aún es una entidad compleja en su tratamiento. El presente estudio observacional ha evidenciado una baja cantidad de pacientes a los cuales se les prescribe dacarbazina como primera línea de tratamiento sistémico en el Instituto Nacional de Cancerología.

Se han encontrado fallas en la manera como se realiza el seguimiento de los pacientes y en el registro de los datos en la historia clínica.

No existe una causa específica para considerar que hubo un retraso entre la formulación y la aplicación de la quimioterapia por lo menos en la cohorte de los pacientes que cumplieron criterios de inclusión.

Con lo observado en este trabajo se estimaría una pérdida importante de pacientes condición que se hubiera presentado por traslado a otras instituciones ya sea por condiciones administrativas o propias de los pacientes y que esto haya llevado a que una baja proporción de los mismos iniciaran de manera oportuna la terapia sistémica al presentar la enfermedad metastásica.

Referencias

1. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61(4):212.
2. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010; 60(5):277.
3. Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol.* 2009; 27(1):3.
4. Whiteman DC, Valery P, McWhirter W, Green AC. Risk factors for childhood melanoma in Queensland, Australia. *Int J Cancer.* 1997; 70(1):26.
5. Instituto Nacional De Cancerología, Bogotá Colombia Anuario Estadístico 2008.
6. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Globocan 2008. www.globocan.iarc.fr.
7. University of Texas MD Anderson Cancer Center. Melanoma. www.mdanderson.org/diseases/melanoma/ (accessed 2012 January).
8. Serrone L, Zeuli M, Sega FM, Cognetti F. Dacarbazine- based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res* 2000; 19: 21-34.
9. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Melanoma Version 3.2012

10. Nathan FE, Mastrangelo MJ. Systemic therapy in melanoma. *Seminars in Surgical Oncology* 1998; 14(4):319–27.

11. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2001; 19(16):3622–34.

12. Liu P, Sasse A, Mach S, Sasse E, Clark L, Ulloa L, Clark O. Chemoimmunotherapy versus chemotherapy for metastatic malignant melanoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jan 24 ;(1):CD005413.

13. Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, Lee JE, Colome MI, Tseng CH, et al. Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1999; 17(3):976–83.

14. Lee ML, Tomsu K, Von Eschen KB. Duration of survival for disseminated malignant melanoma: results of a metaanalysis. *Melanoma Research* 2000; 10(1):81–92.

15. Eggermont AM, Kirkwood JM. Reevaluating the role of dacarbazine in metastatic melanoma: what have we learned in 30 years? *Eur J Cancer.* 2004 Aug; 40(12):1825-36.

16. Chiarion Sileni V, Nortilli R, Aversa SML, et al. Phase II randomized study of dacarbazine, carmustine, cisplatin and tamoxifen versus dacarbazine alone in advanced melanoma patients. *Melanoma Res* 2001, 11, 189–196.
17. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1999, 17, 2745–2751.
18. Lui P, Cashin R, Machado M, et al. Treatments for metastatic melanoma: Synthesis of evidence from randomized trials. *Cancer Treat Rev* 2007; 33:665–680.



INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE
EMPRESA SOCIAL DEL ESTADO

Experiencia con dacarbazina como quimioterapia de primera línea en el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico en el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá, Colombia, entre los años 2007 y 2009.



FORMATO 1. RECOLECCION DE DATOS

1. Formulario:

--	--	--	--	--

MODULO 1. INFORMACION GENERAL

2. Iniciales paciente:

--	--	--

3. Fecha de Diligenciamiento:

Día			Mes			Año			

4. Genero:

0. Femenino 1. Masculino

5. Edad al momento del diagnóstico:

--	--

 Años

6. Ciudad de procedencia:

Código:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

--	--	--	--	--	--

7. Tipo de lugar de residencia:

0. Rural 1. Urbana

8. Afiliación al SGSSS:

- 1. Contributivo
- 2. Subsidiado
- 3. Vinculado
- 4. Particular
- 5. Especial

9. Fecha de diagnóstico histológico del tumor primario:

Día			Mes			Año			

10. Sitio del tumor primario:

- 1. Pie
- 2. Pierna
- 3. Muslo
- 4. Abdomen/pelvis
- 5. Tórax
- 6. Mano
- 7. Antebrazo
- 8. Brazo
- 9. Cuello
- 10. Cabeza/cara

11. Estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico según clasificación AJCC:

- 1. IA
- 2. IB
- 3. IIA
- 4. IIB
- 5. IIC
- 6. IIIA
- 7. IIIB
- 8. IIIC
- 9. IV

12. Nivel de Clark:

01. I 02. II 03. III 04. IV 05. V 06. No reportado



INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE
EMPRESA SOCIAL DEL ESTADO

Experiencia con dacarbazina como quimioterapia de primera línea en el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico en el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá, Colombia, entre los años 2007 y 2009.



Por el control del cáncer

13. Formulario:

14. Nivel de Breslow:

15. Ulceración: 0. No 1. Si 2. No reportada

16. Crecimiento vertical: 0. No 1. Si 2. No reportada

17. Ki67:

18. Índice mitótico(mitosis/mm2):

19. LDH preoperatoria:

20. Recibió manejo del tumor primario?: 0. No 1. Si

21. Forma de estadificación ganglionar: 1. Por clínica 3. Vaciamiento
 2. Ganglio centinela 4. No se realizo

22. Márgenes quirúrgicos?:

23. Invasión linfovascular: 0. No 1. Si

24. Invasión perineural: 0. No 1. Si

25. Radioterapia adyuvante: 0. No 1. Si

26. Perfusión aislada de extremidad: 0. No 1. Si

27. Compromiso ganglionar: 0. No 1. Si

28. Ganglios comprometidos:

29. Extensión perinodal: 0. No 1. Si

30. Recibió adyuvancia con interferón?: 0. No 1. Si

31. Fecha de terminación de la adyuvancia (en caso de haberla recibido):
Día Mes Año

32. Fecha en la que se documentan metástasis:
Día Mes Año

33. Sitios de metástasis al documentar enfermedad metastásica:

- 1. Hígado 4. Cerebro 7. Metástasis satélite
- 2. Pulmón 5. Ganglios 8. Metástasis en tránsito
- 3. Piel 6. Huesos 9. Otras



INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE
EMPRESA SOCIAL DEL ESTADO

Experiencia con dacarbazina como quimioterapia de primera línea en el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico en el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá, Colombia, entre los años 2007 y 2009.



34. Formulario:

35. LDH al documentar enfermedad metastásica:

36. Célula predominante:

- 1. Epiteliode
- 2. Epiteliode/fusiforme
- 3. Fusiforme
- 4. Epiteliode/fusiforme/globoide
- 5. Epiteliode/globoide
- 6. No determinado

37. Subtipo histológico:

- 1. Nodular
- 2. Extensivo superficial
- 3. Léntigo maligno
- 4. Acral lentiginoso
- 5. melanoma maligno con fase de crecimiento radial no clasificable
- 6. Desmoplásico y neurotrópico
- 7. melanoma maligno de derivación mínima
- 8. Nevo azul maligno y lesiones relacionadas
- 9. Variantes de fase de crecimiento vertical no clasificables
- 10. No determinada

38. Fecha de formulación de tratamiento:
Día Mes Año

39. Fecha de inicio de tratamiento:
Día Mes Año

40. Índice de Karnofsky: 0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100

41. Tipo de quimioterapia con dacarbazina: 1. 1000mg/m2 cada 21 días
 2. 800mg/m2 cada 21 días
 3. 200mg/m2 días 1-5 cada 21 días
 4. 200mg/m2 días 1-5 cada 28 días
 5. 250mg/m2 días 1-5 cada 21 días
 6. 250mg/m2 días 1 a 5 cada 28 días
 7. Otro

42. Ciclos de quimioterapia recibidos:



INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE
EMPRESA SOCIAL DEL ESTADO

Experiencia con dacarbazina como quimioterapia de primera línea en el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico en el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá, Colombia, entre los años 2007 y 2009.



Por el control del cáncer

43. Formulario:

--	--	--	--

44. Ajuste de dosis:

0. No 1. Si

45. Razones por las cuales se le suspendió o se cambió el tratamiento con dacarbazina:

1. Abandono del tratamiento

2. Cambio de IPS

3. Toxicidad

4. Progresión de la enfermedad durante tratamiento

5. Otro

46. Fecha de finalización de la quimioterapia:

Día		Mes		Año					

47. Metastasectomía:

0. No 1. Si

48. Perfusión aislada como parte de manejo de enfermedad metastásica:

0. No 1. Si

49. Radioterapia como parte de manejo de enfermedad metastásica:

0. No 1. Si

50. Embolización como parte del manejo de enfermedad metastásica:

0. No 1. Si

51. Quimioembolización como parte del manejo de enfermedad

0. No 1. Si

52. Retardo acumulado en días de la administración de la quimioterapia con dacarbazina:

--	--	--

53. Progresión:

0. No 1. Si

54. Fecha de recaída o progresión:

Día		Mes		Año					

55. Tiempo libre de progresión:

--	--	--

56. Tiempo de supervivencia global:

--	--	--

57. Fecha de último control:

Día		Mes		Año					

58. Tratamiento de recaída:

1. Cirugía

3. Quimioterapia 2 línea

5. Otro

2. Radioterapia

4. Mejor cuidado de soporte

INSTRUCTIVO DE DILIGENCIAMIENTO DE REPORTE DE CASO CRE



INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE
EMPRESA SOCIAL DEL ESTADO

Experiencia con dacarbazina como quimioterapia de primera línea en el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico en el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá, Colombia, entre los años 2007 y 2009.



59. Formulario:

--	--	--	--

60. Quimioterapia de segunda línea:

- 01. Interferón
- 02. Temozolomida
- 03. Taxano en monoterapia
- 04. Taxano + platino
- 05. Otra

61. Muerte?:

- 00. No
- 01. Si

62. Fecha de muerte:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Día Mes Año

63. Muerte tóxica?:

- 00. No
- 01. Si

64. Muerte relacionada a progresión de melanoma?:

- 00. No
- 01. Si

65. Causa directa de muerte:

- 01. Infección
- 02. Sangrado
- 03. Falla respiratoria
- 04. Falla hepática
- 05. Falla renal
- 06. Falla cardíaca
- 07. Otra

66. Nombre de quien diligencia :

--

67. Iniciales:

--	--	--

--

SELLO DE MONITORIA

INSTRUCTIVO DE DILIGENCIAMIENTO DE REPORTE DE CASO CRF

PROTOCOLO: Experiencia con dacarbazina como quimioterapia de primera línea en el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico en el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá, Colombia, entre los años 2007 y 2009

CARACTERISTICAS GENERALES

1. los formularios se diligenciarán de las historias clínicas registradas en el sistema SAP.
2. en caso que la historia no cuente con datos concretos o el paciente no cumpla criterios de inclusión, o tenga otro diagnóstico, se diligenciarán solo las 3 primeras variables de la página 1.

FORMA DE DILIGENCIAMIENTO DE LAS VARIABLES.

1. **NÚMERO DE FORMULARIO:** Ingrese el número de cuatro dígitos de la siguiente manera: 0001, 0022, 0133 siguiendo el orden secuencial de revisión de historias clínicas.
2. **INICIALES DEL PACIENTE:** Escriba en las tres casillas la inicial del primer nombre, inicial del primer apellido e inicial del segundo apellido en caso de tenerlo. por ejemplo: Pedro Martínez Neira: PMN. En caso de no contar con el segundo apellido se escribirá en su lugar un guión. Por ejemplo: Fernán Martínez: FM-. Para las mujeres con apellido de casada se ingresa la inicial del primer nombre, la inicial del primer apellido y la inicial del apellido de casada.

3. **FECHA DE DILIGENCIAMIENTO:** Ingrese la fecha de diligenciamiento en las casillas de acuerdo con el formato: dd en números, mes con las tres primeras iniciales del mes en letra mayúscula, y año en números. Por ejemplo: 4 de febrero de 2020 escribir **04-FEB-2020**
4. **GENERO:** Señale de acuerdo al sexo que corresponda 0. Femenino, 1. Masculino.
5. **EDAD EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO:** Ingrese la edad que tenía el paciente en el momento del diagnóstico. Recuerde que hay pacientes que son remitidos luego de haberse hecho el diagnóstico extra institucional así que escriba la edad tenía en ese momento. En caso de pacientes a los cuales se les estaba valorando en el INC, escriba la edad que tenía en el momento de la revisión de su patología y el diagnóstico positivo para melanoma.
6. **CIUDAD DE PROCEDENCIA:** Ingrese la ciudad de procedencia del paciente. En caso de no contar con ese dato en la historia clínica evaluar el origen de su afiliación de EPS si por ejemplo el paciente viene de una EPS de Bogotá se le escribirá Bogotá en esta casilla. Si la EPS es de Huila se escribirá la capital Neiva. Igualmente al frente de esta variable escribir el código de la ciudad de acuerdo a la tabla de códigos a nivel nacional.
7. **TIPO DE RESIDENCIA:** Marque según corresponda 0. Rural, 1. Urbana. Si el dato no se encuentra claro en la historia clínica tenga en cuenta la EPS. si por

ejemplo el paciente viene de una EPS de Bogotá se describirá urbana. Si la EPS es de Huila se escribirá la capital Neiva y se marcará como urbana.

8. **AFILIACION AL REGIMEN DE SEGURIDAD SOCIAL:** Marque de acuerdo al tipo de seguridad social al cual corresponda el paciente en el momento de su atención.

9. **FECHA DE DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO DEL TUMOR PRIMARIO:** Ingrese la fecha de diagnóstico con el formato descrito anteriormente día en números, mes en letras mayúsculas y año en números por ejemplo: 4 de febrero de 2020 escribir **04-FEB-2020**

Si no se encuentran los datos completos en la historia clínica y sólo se halla el año se describirá el mismo y colocará en las casillas de día y mes el número 00- 000 que indicaría que no existe el dato. Si la patología se revisó en el INC a pesar de coincidir con el diagnóstico extra institucional se escribirá la fecha completa del diagnóstico hecho en el INC.

10. **SITIO DEL TUMOR PRIMARIO:** Marque el sitio anatómico en donde se encontraba la lesión en el momento del diagnóstico de melanoma.

11. **ESTADIO DE LA ENFERMEDAD AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO SEGÚN CLASIFICACIÓN DE AJCC:** Marque el estadio de la enfermedad al momento de hacer el diagnóstico. En caso de no describirse o no estar claro el mismo en la historia clínica no se diligenciará la variable.

12. **NIVEL DE CLARK:** Señale el nivel del Clark que el paciente tenía al momento del diagnóstico. Si la patología fue revisada en el INC, se tomará en cuenta el nivel de esta y no el extra institucional. De no encontrarse dicha variable esta no se diligenciará.
13. **NÚMERO DE FORMULARIO PÁGINA 2:** Ingrese el número de cuatro dígitos de la siguiente manera: 0001, 0022, 0133 siguiendo el orden secuencial de revisión de historias clínicas y en este caso que coincida con el secuencial que lleva desde la página 1.
14. **NIVEL DE BRESLOW:** Ingrese el nivel de breslow en las casillas correspondientes en milímetros de acuerdo al momento del diagnóstico patológico. Es de anotar que existen 3 casillas para el ingreso. Se debe anotar de la siguiente manera: breslow de 0.75 se anotará en las casillas 075 si es 3 mm se anotara 300. En caso de no existir el dato se escribirá 000 en las tres casillas.
15. **ULCERACIÓN:** Señale si presentaba o no ulceración o no estaba reportada
16. **CRECIMIENTO VERTICAL:** Señale si hay descripción del crecimiento vertical sí o no o si esta no estaba reportada
17. **KI67:** Ingrese en números enteros el porcentaje de Ki67 reportado en el estudio patológico. En caso de no existir dicho dato escribir el número 00.

18. **INDICE DE MITOTICO (MITOSIS EN mm²):** Escriba el índice mitótico reportado en mm² en el estudio patológico de la siguiente manera: **Índice mitótico de 4 mitosis por mm² se describe 04. Si tiene índice mitótico de 10 se describe en las dos casillas 10.**
19. **LDH PREOPERATORIA:** Ingrese la cifra de LDH descrita en la historia clínica antes de procedimiento quirúrgico así: LDH 208 se escribirá 208. En caso de no contar con el dato en la historia clínica se escribirá 000
20. **RECIBIO MANEJO DEL TUMOR PRIMARIO:** Señale si el paciente recibió tratamiento quirúrgico o no antes de cualquier otro tratamiento sea extra institucional o dentro del INC.
21. **FORMA DE ESTADIFICACIÓN GANGLIONAR:** Señale la manera como se realizó la estadificación ganglionar de la siguiente manera: 1. Por clínica, 2. Ganglio centinela, 3. Vaciamiento ganglionar, 4. No se realizó en caso de no tener este dato en la historia clínica o no ser claro en este procedimiento se señalará como no realizado.
22. **MARGENES QUIRURGICOS:** Ingrese en letras si en la patológica se describe el margen quirúrgico de la siguiente manera: negativo NEG o positivo POS.
23. **INVASION LINFOVASCULAR:** Marque la opción según lo descrito en el informe patológico 0. No 1. Sí En caso de no tener el dato esta variable no se diligencia.

24. **INVASION PERINEURAL:** Marque la opción de acuerdo a lo descrito en el informe patológico así: 0. No 1.Si. En caso de no tener el dato esta variable no se diligencia.
25. **RADIOTERAPIA ADYUVANTE:** Marque la opción si el paciente recibió radioterapia adyuvante 0. No 1. Sí En caso de no tener el dato esta variable no se diligencia.
26. **PERFUSIÓN AISLADA DE LA EXTREMIDAD:** Marque la opción si el paciente se intervino con perfusión aislada de la extremidad de la siguiente manera 0. No 1. Si. En caso de no tener el dato esta variable no se diligencia o en su defecto si el melanoma no es de la extremidad.
27. **COMPROMISO GANGLIONAR:** Marque la opción si el paciente tenía compromiso ganglionar de la siguiente manera: 0. No 1. Sí. Este dato se obtiene de la patología no del examen físico del paciente dado que se debe describir el número de ganglios comprometidos y esto solo se puede establecer con la revisión patológica
28. **GANGLIOS COMPROMETIDOS:** Indique el número de ganglios comprometidos utilizando las tres casillas del formulario de la siguiente manera: 4 ganglios positivos se escribe 004. 12 ganglios comprometidos se escribe 012. Si no existe el dato se escribe 000

29. **EXTENSION PERINODAL:** Marque la opción si se describió extensión perinodal en la muestra de patología. Así: 0.No 1. Sí En caso de no tener el dato esta variable no se diligencia.
30. **RECIBIO ADYUVANCIA CON INTERFERÓN:** Marque si tiene antecedente en la historia clínica de haber recibido Interferón luego del manejo primario o quirúrgico de la lesión por melanoma así: 0. No 1. Si
31. **FECHA DE TERMINACIÓN DE LA ADYUVANCIA:** Ingrese la fecha de culminación de la Adyuvancia de acuerdo con el formato descrito para las fechas: por ejemplo: 4 de febrero de 2020 escribir **04-FEB-2020**. En caso de no contar con el dato esta fecha no se diligencia.
32. **FECHA EN QUE SE DOCUMENTARON LAS METASTASIS:** Ingrese la fecha en que se documentaron las metástasis de acuerdo con el formato descrito para las fechas: por ejemplo: 4 de febrero de 2020 escribir **04-FEB-2020**. Es importante tener en cuenta que la fecha a escribir es la del método con la que determinó las metástasis. Por ejemplo Tomografías, Resonancias ó un estudio patológico como biopsia, Acaf o Bacaf.
33. **SITOS DE METASTASIS AL DOCUMENTAR ENFERMEDAD MESTASTASICA:** Marque el sitio donde se documentó inicialmente la enfermedad metastásica de las que se describe en el formulario. En caso de tener más de un sitio metastásico señale cuales. Por ejemplo cerebro, pulmón y metástasis en tránsito.

34. **NUMERO DE FORMULARIO PAGINA 3:** Ingrese el número de cuatro dígitos de la siguiente manera: 0001, 0022, 0133 siguiendo el orden secuencial de revisión de historias clínicas y en este caso que coincida con el secuencial que lleva desde la página 1.
35. **LDH AL DOCUMENTAR ENFERMEDAD METASTASICA:** Ingrese el nivel de LDH que se encontró en el momento de documentar enfermedad metastásica así: LDH 208 se escribirá 208. En caso de no contar con el dato en la historia clínica se escribirá 000.
36. **CELULA PREDOMINANTE:** Marque el tipo de célula que se describió en el estudio patológico sea de la revisión de las placas y bloques extra institucionales o de la muestra que se haya tomado del paciente en el INC.
37. **SUBTIPO HISTOLOGICO:** Marque el subtipo histológico descrito en el reporte de patología sea de la revisión de las placas y bloques extra institucionales o de la muestra que se haya tomado del paciente en el INC.
38. **FECHA DE FORMULACIÓN DEL TRATAMIENTO:** Ingrese la fecha en que se documentó la formulación de tratamiento específicamente de **DACARBACINA** de acuerdo con el formato descrito para las fechas: por ejemplo: 4 de febrero de 2020 escribir **04-FEB-2020**. Si al paciente no se le formuló esta variable no se diligencia.
39. **FECHA DE INICIO DE TRATAMIENTO:** Ingrese la fecha de inicio del tratamiento descrito para las fechas: por ejemplo: 4 de febrero de 2020

escribir **04-FEB-2020**. Si al paciente no se le formuló esta variable no se diligencia.

40. INDICE DE KARNOSFSKY DEL PACIENTE: Señale el índice de estado funcional de Karnofsky de acuerdo al porcentaje descrito en la historia clínica de la consulta de ingreso. Este dato puede no encontrarse de manera específica en la historia por tanto si se describe paciente en buenas condiciones generales se marcará 90% si esta en regulares condiciones generales se marcará 60% y malas condiciones generales 40%. De resto se señalará la cifra descrita en los signos vitales.

41. TIPO DE QUIMIOTERAPIA CON DACARBAZINA: Marque la dosis de tratamiento que se le inició al paciente de acuerdo como se describe en el formulario. En caso de modificaciones como por ejemplo 800 mg/m² día 1 a 3 y no 1 a 5 como describe el formulario se señalará la casilla otro. Lo mismo para otras dosis diferentes. Si al paciente no se le formuló esta variable no se diligencia.

42. CICLOS DE QUIMIOTERAPIA RECIBIDOS: Ingrese el número de ciclos recibidos con **DACARBAZINA**. Así 5 ciclos se diligencia la casilla 005. En caso de no contar con el dato o si el paciente no recibió este tratamiento se escribirá en las casillas 000.

43. NUMERO DE FORMULARIO PAGINA 4: Ingrese el número de cuatro dígitos de la siguiente manera: 0001, 0022, 0133 siguiendo el orden secuencial

- de revisión de historias clínicas y en este caso que coincida con el secuencial que lleva desde la página 1.
44. **AJUSTE DE DOSIS:** Marque si al paciente se le realizó ajuste de dosis o no.
En caso de no haber recibido dacarbazina esta variable no se diligencia.
45. **RAZONES POR LAS CUALES SE SUSPENDIÓ EL TRATAMIENTO CON DACARBAZINA:** Marque la opción que se ajuste a las características del paciente descrito en la historia clínica. Si al paciente no se le formuló **DACARBAZINA** esta variable no se diligencia.
46. **FECHA DE FINALIZACIÓN DE LA QUIMIOTERAPIA:** Ingrese la fecha de finalización de la quimioterapia descrito para las fechas: por ejemplo: 4 de febrero de 2020 escribir **04-FEB-2020**. Si al paciente no se le formuló esta variable no se diligencia.
47. **METASTASECTOMIA:** Marque si al paciente se le practicó metastasectomía.
48. **PERFUSION AISLADA COMO PARTE DEL MANEJO DE LA ENFERMEDAD METASTASICA:** Marque si al paciente se le practicó o no perfusión asilada para el caso de enfermedad metastásica
49. **RADIOTERAPIA COMO PARTE DEL MANEJO DE LA ENFERMEDAD METASTASICA:** Marque si al paciente se le practicó o no radioterapia para el tratamiento de la enfermedad metastásica.

50. **EMBOLIZACION COMO PARTE DEL MANEJO DE LA ENFERMEDAD METASTASICA:** Marque si al paciente se le practicó o no embolización para el tratamiento de la enfermedad metastásica.
51. **QUIMIOTERAPIA COMO PARTE DEL MANEJO DE LA ENFERMEDAD METASTASICA:** Marque si al paciente se le practicó o no quimioterapia para el tratamiento de la enfermedad metastásica
52. **RETARDO ACUMULADO EN DIAS DE LA ADMINISTRACIÓN DE LA QUIMIOTERAPIA CON DACARBAZINA:** Indique el número de días que demoró entre la formulación del primer ciclo de quimioterapia y la administración de la misma. Por ejemplo 30 días se escribirá 030. Si no hay dato de esta variable se escribirá 000.
53. **PROGRESIÓN:** Marque si el paciente presentó progresión o no bajo tratamiento con **DACARBAZINA**.
54. **FECHA DE RECAIDA O PROGRESION:** Ingrese la fecha de recaída o progresión con el formato descrito para las fechas: por ejemplo: 4 de febrero de 2020 escribir **04-FEB-2020**. En caso de no contar con este dato la variable no se diligencia.
55. **TIEMPO LIBRE DE PROGRESIÓN:** Ingrese el tiempo libre de progresión en meses así 2 meses, 002. 10 meses, 010 dado que las cifras no son exactas se hará una aproximación es decir si hay más de 15 días del mes se contará como mes completo por ejemplo 2 meses y 20 días se aproximara a 3 meses. En

caso contrario no se hará aproximación es decir 2 meses y 10 días se contará como 2 meses.

56. TIEMPO DE SUPERVIVENCIA GLOBAL: Ingrese el tiempo de supervivencia global en meses así 2 meses, 002. 10 meses, 010 dado que las cifras no son exactas se hará una aproximación es decir si hay más de 15 días del mes se contará como mes completo por ejemplo 2 meses y 20 días se aproximara a 3 meses. En caso contrario no se hará aproximación es decir 2 meses y 10 días se contará como 2 meses.

57. FECHA DE ÚLTIMO CONTROL: Ingrese la fecha del último control médico por consulta externa del paciente independiente del servicio al que haya asistido por ejemplo el último control fue por cuidado paliativo se escribirá esta fecha con el formato descrito para las fechas: por ejemplo: 4 de febrero de 2020 escribir **04-FEB-2020**. **No se tomará como último control ingresos por GAICA ni por HOSPITALIACIÓN.**

58. TRATAMIENTO DE LA RECAIDA: Señale el tipo de tratamiento que se le realizó al paciente cuando presentó recaída.

59. NUMERO DE FORMULARIO PAGINA 5: Ingrese el número de cuatro dígitos de la siguiente manera: 0001, 0022, 0133 siguiendo el orden secuencial de revisión de historias clínicas y en este caso que coincida con el secuencial que lleva desde la página 1.


60. **QUIMIOTERAPIA DE SEGUNDA LINEA:** Marque el tipo de tratamiento de segunda línea que el paciente recibió luego de la progresión. Si el paciente no recibió ninguno de estos esquemas descritos en el formulario la variable no se diligencia.
61. **MUERTE:** Señale si hubo muerte del paciente o no. Esta casilla solo se diligenciará como **SI**, si se certificó la muerte dentro el instituto o por el personal del instituto cuando la muerte es en casa. No se puede deducir que el paciente por mal estado general y en plan de atención domiciliaria pudo haber muerto y tomar el dato como positivo. **Si no se describe este dato en la historia clínica esta variable no se diligenciará.**
62. **FECHA DE MUERTE:** Ingrese en caso que el paciente hubiese fallecido la fecha de muerte con el formato descrito para las fechas: por ejemplo: 4 de febrero de 2020 escribir **04-FEB-2020**. **En caso de no contar con este dato en la historia clínica o que no hubiese deceso del paciente la variable no se describirá**
63. **MUERTE TOXICA:** Señale si hubo muerte tóxica relacionada con el uso de **DACARBAZINA**. Si el paciente no ha fallecido esta variable no se diligencia
64. **MUERTE RELACIONADA A PROGRESIÓN DE MELANOMA:** Describir si cuando el paciente falleció fue producto de la enfermedad **En caso de no contar con este dato en la historia clínica o que no hubiese deceso del paciente la variable no se describirá.**

65. **CAUSA DIRECTA DE MUERTE:** En caso de haber deceso del paciente señale la causa que más se ajuste como causa directa de muerte. **En caso de no contar con este dato en la historia clínica o que no hubiese deceso del paciente la variable no se describirá**

66. **NOMBRE DE QUIEN DILIGENCIA:** Escriba el nombre de la persona que reviso la historia clínica y diligenció el formato de reporte de caso

67. **INICIALES DE QUIEN DILIGENCIA:** Escriba en las tres casillas las iniciales de quien diligenció el formulario inicial del primer nombre, inicial del primer apellido e inicial del segundo apellido en caso de tenerlo. En caso de no contar con el segundo apellido se escribirá en su lugar un guión Por ejemplo:

Fernán Martínez: FM-.

	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA E.S.E.	CÓDIGO:	INV-P01-F-05
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	01
	FORMATO DE ACTA DE INICIO PARA PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN	VIGENCIA:	30-07-2011
	Página 1 de 2		

Uso de Dacarbazina en melanoma metastásico como primera línea de tratamiento en el INC. Código C41030610-229.


El día **01 de Febrero de 2012** se formaliza el inicio de la ejecución del proyecto en referencia, el cual fue aprobado por el Comité de Ética e Investigaciones del Instituto Nacional de Cancerología en su sesión del día **18 de Julio de 2011**, tal como consta en el acta N° **018** del año **2011**.

El tiempo de ejecución del proyecto es de **5 meses y 17 días**, de manera que la fecha planeada de culminación es: **18 de julio de 2012**.

Los investigadores han definido que realizarán reuniones bimensuales operativas de todo el equipo de investigación.

Según previa revisión realizada por parte del grupo de monitoría, se verificó que el equipo de investigación cumple con los siguientes requerimientos que fueron solicitados para dar inicio a la fase de ejecución del estudio:

REQUERIMIENTOS		OBSERVACIONES
Aprobación técnico-científica y ética del protocolo por parte del Comité de Ética e Investigaciones CEI.		Otorgado por el CEI el día 18 de julio de 2011, según acta No 018.
Concepto favorable de coherencia y factibilidad financiera de la Oficina Asesora de Planeación		Aprobado 01 de febrero de 2012.
Aprobación por parte del CEI de los siguientes documentos: <ul style="list-style-type: none"> • Consentimiento Informado (si aplica) • Material que vaya a ser entregado a los sujetos del estudio (si aplica) 		No Aplica
Documentación del sitio (Archivo del Investigador).	Lugar de ubicación	Grupo de Oncología Clínica
	Fecha de evaluación	01 de Febrero de 2012
	Calificación	Óptimo
Manuales de Procedimientos y Funciones. (si aplica)		No Aplica
Manual de Muestras Biológicas (si aplica)		No Aplica
Gestión de Datos (certificado por el Administrador de Datos de la Subdirección de Investigaciones).		Aval del Data Manager expedido el 26 de enero 2012 y se encuentra archivado en la carpeta del investigador.
Sitio de investigación adecuado	Nombre del centro	Instituto Nacional de Cancerología ESE.
	Fecha de evaluación	01 de Febrero de 2012
	Calificación	Óptimo
Registro de Aprobación del INVIMA (Aplica para ensayos Clínicos)		No Aplica.
Póliza de cubrimiento e indemnización de Eventos Adversos (Aplica para ensayos Clínicos)		No Aplica.
Sistema de información SAP: <ul style="list-style-type: none"> -Módulo xRPM, Registro completo de datos. -Módulo PS, carga completa de actividades 		Módulo xRPM completo. Modulo PS completo.

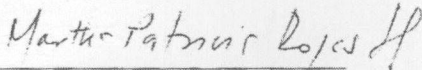
	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA E.S.E.	CÓDIGO:	INV-P01-F-05
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	01
	FORMATO DE ACTA DE INICIO PARA PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN	VIGENCIA:	30-07-2011
			Página 2 de 2

Entrenamiento Básico en Buenas Prácticas Clínicas al equipo del estudio.	Realizado por todos los miembros del equipo investigador, las certificaciones se encuentran vigentes.
*Formatos de recolección de datos / Instructivos	Se encuentran copias en el archivo del investigador.


En constancia de lo anterior firman:



Carlos Eduardo Bonilla
Investigador Principal
Instituto Nacional de Cancerología E.S.E.



Martha Patricia Rojas.
Coordinadora Grupo Área Investigaciones
Instituto Nacional de Cancerología E.S.E.



Mónica Sotelo Mora
Monitora de Investigaciones
Instituto Nacional de Cancerología E.S.E.

Instituto Nacional de Cancerología



INC002289