



**UNIVERSIDAD DE VALLADOLID**

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**“INMUNOTERAPIA EN EL MELANOMA  
AVANZADO”**

**TRABAJO FIN  
DE GRADO EN  
MEDICINA**

**Presenta:**

**ESTEBAN SALGADO CARAZO**

**Tutor:**

**Dr. J. IGNACIO CUENDE MELERO**

(Médico Adjunto de Medicina Interna del Hospital Río Carrión)

**Cotutor:**

**Dr. FERNANDO ARRANZ ARIJA**

(Jefe de Unidad de Oncología Médica del Hospital Río Carrión)



**Valladolid**

**Diciembre 2018**

## ÍNDICE

A. RESUMEN.....	1
B. INTRODUCCIÓN.....	1
1. Melanoma maligno: opciones terapéuticas.....	1
2. Dianas de la inmunoterapia específica .....	3
2.1. CTLA-4.....	3
2.2. PD-1.....	4
2.3. Combinación anti-CTLA-4/anti-PD-1.....	5
C. MATERIAL Y MÉTODOS .....	5
1. Justificación.....	5
2. Objetivos .....	5
3. Búsqueda de información.....	6
D. RESULTADOS .....	7
1. Monoterapia con Ipilimumab.....	7
2. Monoterapia con Nivolumab/pembrolizumab.....	8
2.1. Pembrolizumab:.....	9
2.2. Nivolumab:.....	9
3. Terapia en combinación anti-CTLA-4 y anti-PD-1.....	10
4. Toxicidad y eventos adversos .....	12
5. Criterios para la utilización de las distintas opciones terapéuticas.....	16
E. DISCUSIÓN.....	18
F. CONCLUSIONES .....	20
BIBLIOGRAFÍA .....	22
ANEXO.....	24
Inmunoterapia en metástasis cerebrales.....	24
Recomendaciones para el tratamiento con terapias dirigidas y terapias por inhibición de puntos de control.....	25
Efectos adversos relacionados al tratamiento.....	26
Criterios de evaluación de respuesta .....	26

## A. RESUMEN

El melanoma maligno es una lesión neoplásica cuyo tratamiento tiene muy buenos resultados cuando las lesiones son locales, pero cuya supervivencia disminuye en gran medida cuando se encuentra en fases avanzadas de la enfermedad, con una supervivencia a los 5 años de en torno al 16%. La aparición de nuevos tratamientos de inmunoterapia, principalmente mediante anti-CTLA-4 y anti-PD-1/PD-L1 ha supuesto un gran avance en estos tratamientos, tanto en su utilización por separado como en su combinación, y esto ha desembocado en un gran número de ensayos clínicos en los últimos años.

Los resultados obtenidos por estos nuevos fármacos muestran que Ipilimumab, principal fármaco anti-CTLA-4, muestran una supervivencia media de 19.9 meses y para el principal anti-PD-1, Nivolumab y para la combinación de ambos, no se alcanzaron las supervivencias medias a 3 años. Esto generó un porcentaje de supervivencia a 3 años del 34% para el Ipilimumab, 52% para el Nivolumab y un 58% para la combinación. A pesar de sus resultados superiores, la combinación provoca efectos adversos con mayor frecuencia y gravedad que ambas monoterapias, siendo a su vez los anti-PD-1/PD-L1 menos tóxicos que los anti-CTLA-4. Estos datos respecto a la seguridad de la terapia nos obliga a valorar el estado del paciente antes de indicar una terapia u otra.

**Palabras clave:** Melanoma avanzado, inmunoterapia, CTLA-4, PD-1, Nivolumab, Pembrolizumab, Ipilimumab.

## B. INTRODUCCIÓN

### 1. Melanoma maligno: opciones terapéuticas

El melanoma es una lesión neoplásica derivada de los melanocitos, y se trata de una patología cuya incidencia y mortalidad ha estado aumentando durante las últimas décadas. Es una de las neoplasias más agresivas, debido a su capacidad metastatizante. La supervivencia a los cinco años del melanoma maligno en fases tempranas es de más del 90 %, al ser tratado mediante

resección quirúrgica. Sin embargo, el melanoma avanzado es, como se ha comentado anteriormente, una enfermedad muy agresiva, con mucha capacidad para metastatizar e invadir nódulos linfáticos y otros órganos. En estas fases avanzadas en las que el melanoma tiene esta capacidad, la supervivencia a los cinco años es solo de en torno al 16%, con una pobre respuesta a los tratamientos quimioterápicos que suelen utilizarse (siendo la Dacarbacina el principal quimioterápico para el tratamiento de las fases metastásicas). (1)

No obstante, a lo largo de estos últimos años se ha producido un gran avance en el tratamiento del melanoma maligno en estas fases avanzadas, coincidiendo con el desarrollo de dos terapias farmacológicas independientes entre sí. Estos fármacos son, en primer lugar, fármacos inhibidores del gen BRAF, frecuentemente asociados a inhibidores de la vía de las proteín-quinasa activadas por mitógenos (MAPK/MEK) en el melanoma por mutación de V600 BRAF; y en segundo lugar, los tratamientos mediante inmunoterapia, modificando la respuesta inmune del paciente para conseguir una mejor respuesta contra el tumor. Estos tratamientos de inmunoterapia se centran principalmente en la inhibición de puntos de control (checkpoint inhibition). (2)  
(3)

La respuesta inmune, en especial la inmunidad celular, juega un papel importante en el reconocimiento y la eliminación de células tumorales. Sin embargo, las células cancerosas tienen la capacidad de escapar del control del sistema inmune mediante mecanismos reguladores, entre los que destaca la disregulación de los puntos de control inmunitario, provocando una inhibición del sistema inmune. Clásicamente, para el tratamiento del melanoma se utilizaba la inmunoterapia no específica, mediante la utilización de Interferón  $\alpha$ -2b, pero los últimos avances en la investigación de estos tratamientos han llevado a la utilización de mecanismos de inmunoterapia específica, mediante el uso de anticuerpos monoclonales. Dentro de estos tratamientos, los más destacados son los anticuerpos anti-CTLA-4 (donde destaca el Ipilimumab, primer anticuerpo monoclonal utilizado para estos tratamientos) y los anti-PD-1/PD-L1 (donde destacan el Nivolumab y el Pembrolizumab). En un segundo plano quedan otros anticuerpos monoclonales que actúan también en puntos de control reguladores como son 4-1BB (o CD137) y OX40, ambos miembros

de la familia de los TNF, que actúan como factores coestimuladores de los linfocitos T. (3)

Estos tratamientos han supuesto una revolución en el tratamiento de varios tumores cuyos pronósticos eran nefastos, mejorando los resultados obtenidos con los tratamientos anteriores. Además del melanoma avanzado, el tratamiento con anticuerpos monoclonales se está incluyendo en procesos como el cáncer no microcítico de pulmón o el linfoma de Hodgkin entre otros. En la actualidad se están realizando una gran cantidad de estudios para valorar la forma más eficaz de utilización de estos fármacos, y uno de los puntos en los que más se está incidiendo es en el tratamiento en combinación con ambos fármacos. (4)

## **2. Dianas de la inmunoterapia específica**

La activación de la inmunidad celular comienza cuando los linfocitos T reconocen fragmentos peptídicos de proteínas intracelulares que las células presentadoras de antígenos exponen mediante los complejos mayores de histocompatibilidad (MHC). Para que esta interacción sea efectiva es necesaria la unión con la molécula coestimuladora B7, que es expresado por las células presentadoras de antígenos. (3)

Tanto CTLA-4 como PD-1 son moléculas que se expresan en los linfocitos T, y tienen una importancia considerable en el funcionamiento de los mismos y la regulación del sistema inmune, produciendo una inhibición del mismo. El bloqueo de ambas vías permite la activación del sistema inmune. (3)

### **2.1. CTLA-4**

CTLA-4 (Citotoxic T lymphocyte associated protein 4) es una molécula coinhibidora que se une a B7 con mayor afinidad que la molécula coestimuladora CD28, y el desplazamiento de esta molécula por CTLA-4 es lo que ocasiona la supresión de la actividad de los linfocitos T. Para que un linfocito T se active son necesarias dos señales. La primera señal necesaria es la unión del TCR (receptor de linfocitos T) y de la molécula presentada por las células presentadoras de antígenos (APC) mediante su complejo mayor de histocompatibilidad clase II. La segunda señal estimuladora puede variar entre varias opciones dentro de la interacción entre los linfocitos T y las células

presentadoras de antígenos, siendo una de ellas la unión entre CD28 de los linfocitos T y B7 (CD80 o CD86) en las células presentadoras de antígenos. CTLA-4 es una molécula homóloga de CD28 expresada por los linfocitos T. Esta molécula tiene su acción principalmente en la primera fase de la activación del linfocito T, compitiendo por la unión con B7 e inhibiendo la señal estimuladora de la unión CD28-B7, disminuyendo la respuesta inmune linfocito T mediada. Supone un mecanismo regulador de la auto-tolerancia inmunológica. (3)

El bloqueo de CTLA-4 mediante el uso de anticuerpos monoclonales impide esta interacción entre CTLA-4 y B7 en las células presentadoras de antígenos, evitando la inhibición de los linfocitos T y permitiendo la activación de la respuesta inmunológica. El principal anticuerpo monoclonal utilizado de este grupo es el Ipilimumab, que fue aprobado por la FDA en 2011 y por el Ministerio de Sanidad en 2015, siendo el primero de los anticuerpos monoclonales utilizados para la inmunoterapia en ser utilizado. (5) (3)

## **2.2. PD-1**

El receptor de muerte celular programada o PD-1 es un receptor que se expresa en linfocitos T citotóxicos, y es característico de alteraciones en la regulación de células T. Esta molécula posee dos ligandos, PD-L1 y PD-L2. (4) PD-L1 se expresa en células tumorales en respuesta a varios estímulos como por ejemplo en respuesta al IFN $\gamma$ , o a ciertas vías de señalización oncogénicas. Esta unión PD-1/PD-L1 facilita el escape de las células tumorales de los mecanismos de control inmunitario, mediante la inducción de anergia y apoptosis de linfocitos T activados. (3)

Debido que los resultados obtenidos por este grupo de fármacos en los estudios realizados hasta la fecha han sido positivos, es el grupo de anticuerpos monoclonales sobre los que más se ha estudiado. Como consecuencia de esto, además de ser el grupo que más indicaciones tiene, el número de fármacos desarrollados cuya diana es PD-1 o PD-L1 ha aumentado rápidamente. El fármaco principal dentro de esta línea es el Nivolumab (anti-PD-1), aunque hay otros inhibidores de PD-1 como Pembrolizumab sobre los que también se están realizando estudios. Otro anticuerpo monoclonal dentro

de este grupo a tener en cuenta es el Atezolizumab, un inhibidor de PD-L1. (4)  
(3)

### **2.3. Combinación anti-CTLA-4/anti-PD-1**

La acción del Ipilimumab se efectúa en la fase inicial de la respuesta inmunitaria mediada por linfocitos T, en el tejido linfoide donde se encuentran las APCs. Nivolumab, sin embargo, actúa a nivel del microambiente del tumor, lo cual sugiere que una combinación de ambos tipos de fármacos podría tener un efecto sinérgico. (1) (4) (3)

Se han realizado muchos estudios respecto al tratamiento en combinación con ambas series de fármacos, siendo la más utilizada Nivolumab junto con Ipilimumab. Esta combinación de fármacos es la que ha sido más investigada hasta la fecha, y los estudios realizados se encuentran ya en fases avanzadas. Sin embargo, hasta la fecha la utilización de ambos anticuerpos monoclonales en combinación solo ha sido aprobada en el melanoma y en el cáncer renal.

## **C. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **1. Justificación**

Como se ha comentado anteriormente, el éxito terapéutico de los tratamientos que tradicionalmente se han usado para el tratamiento del melanoma maligno se reduce de forma notable cuando este se encuentra en fases avanzadas, una vez el tratamiento necesario no es solo a nivel local y regional y pasan a ser necesarias medidas a nivel sistémico. Los nuevos tratamientos desarrollados para esta patología, basados en métodos de inmunoterapia específica, parecen tener unos resultados superiores en comparación a los tratamientos previamente utilizados. Este trabajo se ha realizado para ampliar el conocimiento sobre estos nuevos tratamientos y analizar los datos de los mismos.

### **2. Objetivos**

Para fijar la dirección en la que se desarrolla este Trabajo de Fin de Grado, se definen unos objetivos del mismo. Dichos objetivos son:

1. Conocer los tratamientos de inmunoterapia específica.

2. Analizar los resultados de los estudios de dichos fármacos para el tratamiento del melanoma, tanto en monoterapia como en combinación.
3. Describir los principales efectos secundarios que se producen al utilizar estos tratamientos, y su importancia respecto de la aplicación práctica de los mismos.

### 3. Búsqueda de información

Para la realización de este Trabajo de Fin de Grado se ha realizado una búsqueda sistemática de los artículos publicados en las principales bases de datos científicas, junto con algunos artículos suministrados por el cotutor del trabajo, el Dr. Fernando Arranz Arija, por su interés respecto al tema del trabajo. La búsqueda de información se realizó en la base de datos de Pubmed. Además, dado que los ensayos clínicos que han sido utilizados para realizar los artículos no están completamente cerrados y finalizados, parte de los datos a los que se hace referencia en los mismos han sido revisados en Clinical Trials.

Para realizar la búsqueda en primer lugar se fijan unos criterios tanto de inclusión como de exclusión para realizar un cribado primario de los mismos. Dichos criterios son:

#### Criterios de inclusión

- Artículos publicados a lo largo de los dos últimos años.
- Información relevante para la valoración de la terapia.
- Artículos de acceso gratuito.

#### Criterios de exclusión

- Idioma distinto del inglés o español.

**Cadena de búsqueda utilizada para PubMed:** (nivolumab ipilimumab advanced melanoma) AND ("2016/01/01"[PDAT]: "3000"[PDAT])

De los múltiples resultados obtenidos en esta búsqueda, siendo de 91 en la última revisión de los mismos a 9 de Noviembre de 2018, se realizó una selección en base a la lectura crítica del Abstract, seleccionándose los siguientes:



- Artículos obtenidos en PubMed: (6) (3) (4) (1) (2) (5) (7) (8) (9) (10) (11) (12)
- Artículos añadidos por recomendación del tutor/cotutor: (13) (14) (15)

## **D. RESULTADOS**

Los tratamientos mediante inmunoterapia específica son relativamente recientes, pero su aparición y el hecho de que sus resultados en los primeros ensayos clínicos mejorasen los tratamientos existentes anteriormente, de escasa utilidad en muchos casos han provocado que en los últimos 15 años se hayan realizado una gran cantidad de estudios sobre esta línea de tratamiento. A pesar de que la terapia dirigida bien con anticuerpos monoclonales o con pequeñas moléculas puede ser una terapia útil para una gran variedad de lesiones neoplásicas, su desarrollo ha sido mucho más fructífero en el tratamiento del melanoma maligno en comparación con otros tumores.

Estos estudios comenzaron con los anticuerpos monoclonales anti CTLA-4 cuyo fármaco principal es el Ipilimumab, el primero en ser aprobado y utilizado, pero limitado por su alta toxicidad. Posteriormente aparecieron los anticuerpos monoclonales anti- PD-1/PD-L1, cuyos fármacos principales son el Nivolumab y el Pembrolizumab. La actuación sobre estos dos puntos de control abarca la gran mayoría de los estudios sobre la inmunoterapia en el melanoma, valorando cual de los fármacos es más efectivo, su posología y diversos aspectos que pueden afectar a su eficacia.

### **1. Monoterapia con Ipilimumab**

La utilización de ipilimumab en monoterapia para tratar el melanoma maligno avanzado fue la primera en ser aprobada y se utilizó ampliamente en los primeros años de los tratamientos de inmunoterapia específica, pero su rol ha disminuido debido al desarrollo de los anticuerpos monoclonales contra el receptor de muerte celular programada o PD-1, más eficaces y con menos efectos secundarios. (8)

En un estudio de fase III en el que se comparó el uso de Ipilimumab en comparación y combinación con la vacuna de la Glicoproteína 100, los datos mostraron que ambos grupos que usaron anti-CTLA-4 obtuvieron una supervivencia superior, del 22% para la combinación y del 24% para la

monoterapia con Ipilimumab, y del 14% para la vacuna en monoterapia. (8) De la misma manera la respuesta objetiva fue de 5.7, 10.9 y 1.5 meses respectivamente. La supervivencia a tres años obtenida fue del 22%, y tras 10 años de seguimiento, la curva de supervivencia parece estabilizarse en el 21%. (15)

## **2. Monoterapia con Nivolumab/pembrolizumab**

La aparición de los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el receptor PD-1 han provocado que el uso de los fármacos anti-CTLA-4 queden relegados a un segundo plano, debido a que los resultados obtenidos en los ensayos clínicos mostraban cifras superiores en supervivencia libre de progresión de enfermedad, respuesta objetiva y mediana de supervivencia. Las cifras de toxicidad también revelaron una mejoría significativa con los anti-PD-1 en comparación a los anti-CTLA-4. (4) (12) (2)

Un punto importante a considerar en el caso de los anti-PD-1 es que su eficacia puede verse alterada en función de cuál sea la expresión del ligando PD-L1 en el tejido tumoral del paciente, aunque es un tema sujeto a controversia. Para considerar un tejido tumoral PD-L1 positivo, algunos de los estudios consideran que es necesario que presente al menos un 5% de células tumorales con PD-L1, conteniendo la muestra analizada al menos cien células tumorales adecuadas para su estudio. Sin embargo, estos estudios presentan pacientes considerados PD-L1 negativos que responden bien a estas terapias, por lo que hay dudas respecto a qué porcentaje es significativo, o cual es el método de inmunohistoquímica más adecuado para medirlo. (4) (12)

Los resultados al estudiar la frecuencia y gravedad de los efectos adversos en este grupo de fármacos en comparación con los anti-CTLA-4 mostraron su superioridad. La Odds Ratio de aparición de eventos adversos en estos fármacos en comparación con Ipilimumab es de 0.52 y 0.41 respectivamente, siendo los efectos adversos grado 3 o 4 más frecuentes los de causa gastrointestinal (colitis y diarrea). (12) (2)

En este grupo hay dos principales fármacos que han sido estudiados y son utilizados. Estos fármacos son el Nivolumab y el Pembrolizumab.

### **2.1. Pembrolizumab:**

Para valorar la utilidad de este fármaco se han realizado varios ensayos clínicos, entre los que destacan dos ensayos, el ensayo de fase II Keynote 002 y el ensayo de fase III Keynote 006. (1)

Keynote 002 hace una comparativa entre el Pembrolizumab 2mg/kg cada 3 semanas, Pembrolizumab 10mg/kg cada tres semanas o una pauta de quimioterapia entre cuatro opciones (carboplatino y paclitaxel, paclitaxel en monoterapia, temozolomida en monoterapia o dacarbacina en monoterapia). Los resultados obtenidos tras un seguimiento de 24 meses para las cifras de supervivencia libre de progresión fueron del 16%, 22% y 0,6% respectivamente para cada tratamiento. De la misma forma, las respuestas objetivas fueron 22%, 26% y 4%. La supervivencia media se estableció en 13,4, 14,7 y 11 meses respectivamente, teniendo unos porcentajes de supervivencia a dos años del 36%, 38%, y 30%. (6) (5)

Por su parte, Keynote 006 realiza una comparativa entre Pembrolizumab e Ipilimumab, realizando tres brazos de tratamiento; Pembrolizumab 10mg/kg cada dos semanas, Pembrolizumab 10mg/kg cada tres semanas e Ipilimumab 3mg/kg cada tres semanas. A los 24 meses de comenzar con la terapia, la supervivencia libre de progresión de la enfermedad fue 31 y 28% para ambos grupos de pembrolizumab, y fue un 14% para el grupo del Ipilimumab, con unas cifras de respuesta objetiva de 42% frente al 17% del Ipilimumab. (6) (15)

### **2.2. Nivolumab:**

De la misma forma que con el Pembrolizumab, se han realizado una serie de estudios para valorar la eficacia de este anticuerpo monoclonal. Esto da lugar a dos ensayos de fase III para valorar la eficacia del Nivolumab en monoterapia, CheckMate066 y CheckMate037.

CheckMate066 realizó una comparación de Nivolumab 3mg/kg cada dos semanas en comparación con Dacarbacina en pacientes sin mutación BRAF V600, con una supervivencia libre de progresión de enfermedad de 5,1 meses en comparación a los 2,2 de la Dacarbacina, con una respuesta objetiva de 40 y 14 % respectivamente. (1) (2)

CheckMate037, por su parte, realiza una valoración entre Nivolumab 3 mg/kg cada dos semanas y una pauta de quimioterapia basada bien en Dacarbacina o Carboplatino y Paclitaxel, a los que se añadía un Inhibidor de BRAF en el 22% de los pacientes que presentaban la mutación BRAF V600. Los resultados de supervivencia libre de progresión de enfermedad fueron de 4,7 meses y 4,2 respectivamente. Las respuestas objetivas aparecieron en un 27 y un 10% de los pacientes respectivamente. (1)

### **3. Terapia en combinación anti-CTLA-4 y anti-PD-1**

La combinación entre anticuerpos monoclonales anti-CTLA-4 y anti-PD-1/PD-L1 ha sido una de las principales vías a investigar de estos nuevos tratamientos y se han realizado muchos ensayos clínicos respecto a la utilización de ambos fármacos para el tratamiento del melanoma avanzado, y de momento es la combinación que mejores resultados ha demostrado en términos de eficacia. (12) (4) Los dos estudios más relevantes en el caso de la terapia en combinación son CheckMate067 y CheckMate069. (2) (12)

CheckMate069 es un estudio de fase II para valorar la diferencia entre Ipilimumab 3mg/kg cada 3 semanas junto con placebo y Nivolumab 1mg/kg e Ipilimumab 3mg/kg cada 3 semanas, por cuatro dosis, y posteriormente Nivolumab 3mg/kg cada dos semanas para ambas ramas. Los resultados arrojaron unos datos de supervivencia Del 53.6% para el grupo del Ipilimumab y de un 63.8% para el grupo de la combinación, con una tasa de respuesta objetiva del 11% y del 61% respectivamente. (1) (3)

CheckMate067 es un estudio de fase III en el que se realiza una comparación entre Ipilimumab, Nivolumab y una combinación de ambos, está todavía en fase de recopilación de datos y es sin duda el estudio más importante para la comparación de la terapia en combinación con ambas monoterapias. Este estudio planteaba 3 brazos de tratamiento; Ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas para cuatro dosis, Nivolumab 3mg/kg cada dos semanas y Ipilimumab 3mg/kg junto con Nivolumab 1 mg/kg cada tres semanas para cuatro dosis, seguido de Nivolumab 3 mg/kg cada dos semanas. La supervivencia a 3 años obtenida fue del 58% en el grupo de la combinación, 52% en el grupo del Nivolumab y 34% en el grupo del Ipilimumab; con una supervivencia media que no se había alcanzado todavía en el grupo de la combinación, y fue de 37.6

meses en el grupo del Nivolumab y 19.9 meses en el grupo del Ipilimumab. La supervivencia libre de progresión de enfermedad a los 3 años fue del 39% con la combinación, 32% con el Nivolumab y solo 10% con el grupo del Ipilimumab. Los dos grupos que presentaban Nivolumab no alcanzaron a los 3 años la duración media de la respuesta, que fue de 19.3 meses en el caso de la monoterapia con Ipilimumab. (1) (8) (12) (1)

Estos datos muestran que la terapia en combinación tiene unos datos de supervivencia libre de enfermedad y de supervivencia superiores a los presentados en la monoterapia con Nivolumab en la gran mayoría de los subgrupos clínicos de relevancia (Mutación BRAF/BRAF wild type, lactato deshidrogenasa alto). A su vez, ambos grupos que contienen nivolumab muestran datos superiores al grupo de Ipilimumab. (12) (2)

La eficacia del tratamiento en combinación también mejora en comparación a la monoterapia con anti-PD-1 en los pacientes que tienen una baja expresión de PD-L1 en el tejido tumoral. (4) (5) El promedio de respuesta fue más alto en el grupo en combinación en comparación con la monoterapia anti-PD-1 en cada grupo estudiado en función del nivel de PD-L1. Sin embargo, la supervivencia de ambos grupos se vuelve similar entre los pacientes con una expresión de PD-L1 del 1% o más y del 5% o más. A pesar de este dato, el estudio del efecto de la expresión de la expresión de PD-L1 comparado con la supervivencia a 3 años mediante la utilización de curvas ROC fue realizado para valorar que porcentaje de expresión de PD-L1 se asociaba con una mayor supervivencia, pero no arrojó diferencias significativas entre el Nivolumab en monoterapia y la combinación. Esto ha provocado que la expresión de PD-L1 se considere un pobre predictor de supervivencia. (12)

Los casos de toxicidad del tratamiento son más abundantes y más graves en el caso de la terapia en combinación comparado con ambas monoterapias. En CheckMate067, los eventos adversos considerados relacionados con el tratamiento afectaron al 96% de los pacientes en el grupo de la combinación y en el 86% de los pacientes de ambas monoterapias, siendo estos de grado 3 o 4 en un 59% en combinación, 21% con Nivolumab y 28% con Ipilimumab. Los efectos adversos más frecuentes son los relacionados con la piel (62% en la

combinación de anticuerpos monoclonales, 46% en el Nivolumab y 52% en el Ipilimumab 46%). Cuando se trata de efectos adversos de grado 3 o 4, los más frecuentes son los gastrointestinales, que aparecen en el 15% de los pacientes en la combinación de fármacos, 12% en el ipilimumab y solo en un 4% del grupo del Nivolumab. Salvo los efectos adversos que afectaron al sistema endocrino y requirieron de terapia hormonal sustitutiva, el resto de los efectos adversos de grado 3 o 4 se resolvieron en 3 o 4 semanas. (4) (12)

#### **4. Toxicidad y eventos adversos**

La seguridad de estos tratamientos de Inmunoterapia también ha sido ampliamente estudiada, siendo, junto con la valoración de la eficacia, uno de los dos aspectos principales a considerar a la hora de utilizar estos tratamientos, y ha sido por tanto analizado en los estudios realizados.

Tanto los fármacos que actúan a nivel de PD-1 como los que actúan a nivel de CTLA-4 generan una gran variedad de efectos adversos, afectando a una gran cantidad de órganos y sistemas. Debido al mecanismo de acción de estos fármacos la mayoría de estas toxicidades son de causa autoinmune. Es precisamente debido a los resultados obtenidos en relación a la toxicidad de estos tratamientos que hay ciertas reservas a la hora de utilizar la terapia combinada con ambos tipos de anticuerpos monoclonales. Y es que a pesar de que la terapia combinada presenta la eficacia más alta hasta la fecha de las opciones de inmunoterapia investigadas, en contraprestación provocan también un alto grado de efectos adversos. Esto ha sido también estudiado en los dos principales ensayos clínicos que estudiaban la combinación de ambos fármacos, CheckMate067 y CheckMate069. (11) (12)

La toxicidad asociada a los anti-PD-1 en monoterapia estudiados, principalmente Nivolumab y Pembrolizumab es generalmente menos frecuente y menos intensa que la provocada por los anti-CTLA-4. Los efectos adversos de grado 3 o 4 aparecieron en el 21% de los pacientes que solo recibieron Nivolumab por un 28% de los pacientes que fueron tratados con Ipilimumab en monoterapia. Los últimos datos publicados en Marzo del 2018 señalan la aparición de efectos adversos serios en el 42,5% de los pacientes tratados con Nivolumab y en el 55% en el caso de la monoterapia con Ipilimumab. (12)

Respecto a la terapia en combinación, los dos ensayos clínicos anteriormente citados contaron entre ambos con 409 pacientes seleccionados para la combinación, y 407 fueron tratados. De estos pacientes, 176 no continuaron con el tratamiento debido a efectos adversos, siendo la mayoría de estos efectos adversos de grado 3 o 4. Debido a estos efectos adversos, 125 de los 176 (71%) fueron hospitalizados. La colitis fue la principal causa de hospitalización, así como el efecto adverso más frecuente tanto en general, como en el caso de los efectos de grado 3 o 4 de los pacientes que no continuaron el tratamiento. Sin embargo, en el grupo de los pacientes que continuaron con la terapia o no continuaron por otras causas los efectos adversos graves más frecuentes fueron los hepáticos. La alteración de dos sistemas orgánicos distintos afectó al 50% de los pacientes que no continuaron debido a efectos adversos y solo al 19% del resto. Tres pacientes fallecieron debido a efectos adversos relacionados con el tratamiento. (11)

Efectos adversos relacionados con el tratamiento que llevaron a discontinuar a >1% de los pacientes		
	N=407	
Efectos adversos relacionados con el tratamiento	Totales	Grado 3 o 4
Cualquier evento	156(38.3)	124(30.5)
Alteraciones gastrointestinales	72(17.7)	60(14.7)
• Colitis	40(9.8)	32(7.9)
• Diarrea	30(7.4)	25(6.1)
• Colitis autoinmune	5(1.2)	4(1.0)
Alteraciones analíticas	37(9.1)	33(8.1)
• Aumento de alanina aminotransferasa	20(4.9)	18(4.4)
• Aumento de aspartato aminotransferasa	18(4.4)	15(3.7)
• Aumento de las transaminasas	7(1.1)	6(1.5)
• Aumento de la lipasa	4(1.0)	3(0.7)
Alteraciones hepatobiliares	13(3.2)	10(2.5)
• Hepatotoxicidad	6(1.5)	4(1.0)
• Hepatitis	4(1.0)	4(1.0)
Alteraciones respiratorias y torácicas	13(3.2)	7(1.7)
• Pneumonitis	10(2.5)	4(1.0)
Alteraciones endocrinas	10(2.5)	3(0.7)
• hipotiroidismo	4(1.0)	0(0.0)
Otras alteraciones		
• Sistema nervioso	9(2.2)	8(2.0)
• Renal y urinario	6(1.5)	4(1.0)
• Musculoesquelético	5(1.2)	1(0.2)
• Metabólicos	4(1.0)	3(0.7)
• Cutáneos	4(1.0)	3(0.7)

Los efectos adversos graves suelen producirse durante la fase de inducción de la terapia, siendo los cutáneos los más rápidos en aparecer (entre dos y tres semanas), seguidos de los gastrointestinales (entre seis y once semanas) y los hepáticos (entre ocho y diez semanas). Todos estos efectos adversos graves se resolvieron en un periodo de entre tres y cinco semanas, salvo las alteraciones endocrinas, que no se resolvieron y necesitaron terapia hormonal sustitutiva. Para la resolución de dichos efectos se siguieron los algoritmos terapéuticos correspondientes a cada patología y añadiendo inmunodepresores para contrarrestar el mecanismo de la lesión. Los corticoides fueron el inmunosupresor más utilizado. (11) (10)

Otros de los efectos adversos que debemos tener en cuenta son los neurológicos. Este tipo de efectos adversos son poco frecuentes, pero a mayores se produce una infraestimación de los mismos, llegando a considerarse en torno al 0,1%. La importancia de estos efectos adversos radica en que la mayoría de ellos son graves e incluso potencialmente mortales. Algunos de los efectos adversos neurológicos que aparecieron con Ipilimumab incluyen Síndrome de Guillain-Barré, Miastenia Gravis, meningitis aseptica y polineuropatía desmielinizante crónica. Los anti-PD-1 como Nivolumab y Pembrolizumab presentaron bastantes menos efectos adversos neurológicos, pero entre los pocos que aparecieron se encontraban el Síndrome de Guillain-Barré, Miastenia Gravis y desmielinización. (7)

De acuerdo a estos hechos, se analizaron los datos de 3763 pacientes afectados de melanoma avanzado correspondientes a 12 estudios diferentes en los que se les suministraba o Nivolumab en monoterapia o la combinación de Nivolumab e Ipilimumab. De estos pacientes, 35 sufrieron efectos adversos neurológicos graves en relación al tratamiento. 7 de estos pacientes sufrieron más de un efecto adverso neurológico, siendo 5 de ellos tratados con la combinación. Se registraron en total 6 casos de encefalitis, siendo una de ellas fatal. El tratamiento utilizado para la encefalitis consistió en corticoides intravenosos, necesitando en los casos más graves inmunoglobulinas intravenosas. (7) Con respecto a otros sistemas, también se han reportado un caso de tormenta tiroidea (9) y un caso de alteración de la histología del tiroides. (6)



Debido a la alta tasa de pacientes que abandonan la terapia debido a los efectos adversos, una de las principales dudas que pueden aparecer a la hora de utilizar estos fármacos es su utilidad global cuando se tiene en cuenta los resultados de estos pacientes. Este tipo de tratamientos pueden provocar incluso un empeoramiento de la enfermedad y un aumento de las lesiones antes de mostrar una respuesta efectiva, y a esto hay que sumarle los efectos adversos que se producen asociados al tratamiento. Al producirse la gran mayoría de los efectos adversos en la fase de inducción de la terapia, muchos pacientes abandonan el tratamiento debido a estos en fases muy tempranas, donde cabría esperar que el efecto de los fármacos es aún limitado. En el caso de estos dos ensayos clínicos, de los 176 pacientes que abandonaron debido a efectos adversos 96 lo hicieron durante la fase de inducción. (11)

Esto ha provocado que se haya realizado un estudio de la progresión de los pacientes que abandonaron el tratamiento debido a efectos adversos. Para que los pacientes fuesen candidatos a estudio, tenían que haber recibido al menos una dosis de Nivolumab e Ipilimumab como combinación. Los datos mostraron una supervivencia libre de progresión de enfermedad a los 18 meses del 38% en los pacientes que no continuaron el tratamiento y de un 49% a los pacientes que si lo hicieron. Las cifras de respuesta completa fueron similares en ambos grupos, pero solo se mantuvo en el 64% de los pacientes que discontinuaron por un 80% de los que continuaron la terapia. La duración media de respuesta no se alcanzó en ninguno de los dos grupos, como tampoco la media de supervivencia total. Las cifras de supervivencia a 18 meses fueron del 67% para los pacientes que no continuaron y del 62% para los que no continuaron debido a efectos adversos. (5) (11)

Estos datos deben ser considerados cuidadosamente, puesto que a pesar de que estos datos muestran que no hay una gran diferencia en la supervivencia y la duración de la respuesta, existen dos puntos que tenemos que tener en cuenta. En primer lugar, los pacientes que no discontinuaron debido a efectos adversos presentaban unos niveles mayores de lactato deshidrogenasa y un porcentaje de pacientes en estadio M1 mayor que aquellos que no continuaron debido a efectos adversos. Esto nos lleva a considerar que es probable que los pacientes que no discontinuaron tuvieran un peor pronóstico, lo que

empeoraría los resultados obtenidos en este grupo. En segundo lugar, el periodo de seguimiento en este caso es todavía muy corto, y se necesitaría un periodo de seguimiento más largo para valorar si aquellos que continuaron obtienen mejores resultados a largo plazo. (11)

Lo que no puede ponerse en duda es que los pacientes que los pacientes que no continuaron el tratamiento debido a efectos adversos obtuvieron beneficio de la terapia. En relación a este beneficio, se ha teorizado acerca de si estos efectos adversos relacionados con el tratamiento son el resultado de la estimulación del sistema inmune buscada con estos fármacos, y si su aparición es indicativa de este beneficio para el paciente, por lo que podría ser usado como marcador predictivo de la progresión del tratamiento, pero a día de hoy no hay evidencias que corroboren esta teoría.

## **5. Criterios para la utilización de las distintas opciones terapéuticas.**

Las tres modalidades de inmunoterapia específica descritas anteriormente han supuesto un gran avance respecto a los tratamientos previamente utilizados para tratar el melanoma maligno en sus estadios más avanzados. Sin embargo, a la hora de llevar estos datos a la práctica clínica debemos tener en cuenta las características de los pacientes para elegir la modalidad de terapia más adecuada para cada situación. De acuerdo a esto, debemos tener en cuenta una serie de consideraciones.

En primer lugar debemos valorar el estado del paciente y su calidad de vida, para lo que se utilizarán escalas siendo las más importantes la escala ECOG y la escala Karnofsky. En segundo lugar también debe considerarse si el paciente tiene una mutación característica del gen BRAF V600 (como en el caso de la mutación BRAF V600E), lo que haría efectivos los tratamientos con inhibidores del gen BRAF y con inhibidores de protein quinasas activadas por mitogenos (MAPK/MEK). Sin embargo, actualmente estas terapias dirigidas se consideran en un segundo escalón por detrás de los tratamientos de inmunoterapia, teniendo en cuenta que hasta el momento los datos acerca del uso óptimo de la combinación de ambas terapias es limitado. (15)

Para los pacientes que no tienen una mutación BRAF V600 característica y con una buena calidad de vida, se recomienda la combinación de Nivolumab 1mg/kg e Ipilimumab 3mg/kg suministrando 4 dosis, una cada tres semanas. Como continuación se recomienda Nivolumab 3mg/kg cada dos semanas como terapia de mantenimiento. En el caso de que se considere que el paciente no tolera la combinación debido a su toxicidad, se recomienda terapia anti-PD-1 bien con Nivolumab 3mg/kg cada dos semanas o Pembrolizumab 200mg cada tres semanas. Si el paciente, por el contrario tiene una mala calidad de vida sin una mutación BRAF V600 característica, se siguen las mismas pautas de tratamiento, aunque dado que estos pacientes tienen un peor estado general y es más probable que no toleren la combinación, la monoterapia con anti-PD-1 tiene mayor importancia que en el caso anterior. (15) (12)

En el caso de que el paciente presente una mutación BRAF V600 que sea compatible con la utilización de las terapias dirigidas, incluiremos estas a las opciones de tratamiento, pero los tratamientos basados en los anticuerpos monoclonales anti-CTLA-4 y anti-PD-1 seguirán siendo la primera opción terapéutica. De esta manera, a los pacientes de este grupo que presenten un buen estado general según las escalas se les suministrará la combinación de Nivolumab e Ipilimumab anteriormente descrita como terapia inicial. Utilizaremos inhibidores del gen BRAF como segunda opción a la combinación cuando la enfermedad no se llega a controlar con los anti-PD-1, pudiendo además añadir inhibidores MEK para realizar una terapia en combinación, ya que estos últimos disminuyen las rutas alternativas del tejido tumoral para escapar del bloqueo y generar resistencias. Los inhibidores BRAF pueden ser considerados la primera opción terapéutica si buscamos una respuesta antitumoral rápida.

Cuando se trate de pacientes con un estado general deteriorado y una disminución de su calidad de vida, se utilizara la terapia dirigida como primera opción terapéutica. La inmunoterapia por inhibición de los puntos de control quedará en un segundo plano y se usará cuando se produzca progresión de la enfermedad con la primera terapia. (15)

A día de hoy no hay pautas claras respecto a una combinación de ambos tipos de tratamiento que sea claramente más efectiva que el resto. Se están realizando estudios acerca de las mismas.

## **E. DISCUSIÓN**

Los tratamientos de inmunoterapia específica mediante anticuerpos monoclonales han supuesto una auténtica revolución en el tratamiento de las lesiones neoplásicas, en especial cuando estas se encuentran en estadios avanzados que requieren un tratamiento sistémico. Esta revolución ha provocado que en los últimos años se haya producido un incremento notable en los ensayos clínicos en relación a este tema, y se está produciendo un aumento tanto del número de moléculas y mecanismos de acción distintos para producir una reactivación del sistema inmune como por ejemplo OX40, 4-1BB o NTKR-204, como de las distintas lesiones tumorales con las que se están probando estos tratamientos. Hasta la fecha, los anticuerpos monoclonales anti-CTLA-4 y anti-PD-1/PD-L1 son los métodos de inmunoterapia más investigados, y su aplicación en el tratamiento del melanoma maligno tanto en monoterapia como en combinación es también el más estudiado y revisado.

Los resultados de estos dos anticuerpos monoclonales obtenidos en los ensayos clínicos realizados han mostrado que estos nuevos tratamientos mejoran las cifras de supervivencia de los pacientes con melanoma que se habían obtenido anteriormente con los distintos ciclos de quimioterapia utilizados. De esta forma, hemos pasado de unas cifras de supervivencia media que no llegaban al año anteriormente a superar los dieciocho meses con Ipilimumab y no haber alcanzado todavía la supervivencia media en el caso de Nivolumab y la terapia en combinación en la evaluación de los resultados a tres años. Los datos de supervivencia libre de progresión de la enfermedad, porcentaje de supervivencia y demás datos analizados en los estudios indican que la combinación tiene una eficacia mayor que ambas monoterapias. En la comparación de ambas monoterapias, Nivolumab obtiene unos datos mejores que Ipilimumab. Sin embargo, acompañando a sus buenos resultados en cuanto a supervivencia, los efectos adversos provocados por la combinación de los fármacos son más numerosos y más graves que los provocados por las

monoterapias. Entre ambas monoterapias, Ipilimumab tiene un peor perfil de seguridad que Nivolumab y el resto de los anti-PD-1/PD-L1. La importancia de estos tratamientos de inmunoterapia ha llevado incluso a crear unos nuevos criterios para valorar la progresión de la enfermedad, los Immune-related response criteria (irRC), dado que los criterios RECIST utilizados anteriormente infraestimaban la eficacia de los nuevos tratamientos debido a la pseudoprogresión que provocan con frecuencia.

A mayores de estos métodos de inmunoterapia, los estudios acerca del tratamiento del melanoma se han desarrollado de forma distinta con los inhibidores del gen BRAF, cuya utilidad para el tratamiento está ligada a ciertas variantes características del gen BRAF, como la mutación BRAF V600E que es la más frecuente, fuertemente asociada a la aparición de melanoma y otras lesiones neoplásicas. Cuando la lesión no está asociada a estas mutaciones características estos tratamientos dejan de ser tan efectivos. La utilidad tanto de los tratamientos de inmunoterapia como de los inhibidores BRAF ha llevado a elaborar las pautas en el tratamiento del melanoma descritas anteriormente en función del estado del paciente y de la presencia de mutación BRAF compatible o no.

Sin embargo, a pesar de todos los avances que se han producido en relación al tratamiento del melanoma en fases avanzadas utilizando inmunoterapia, quedan aún muchos interrogantes respecto a estos tratamientos, tanto en su aplicación en el melanoma como en su utilidad para tratar el resto de lesiones neoplásicas, sobre las que se está investigando para definir su posible papel. Un buen ejemplo de esto está en que aún no se ha aclarado una secuenciación óptima entre los tratamientos de inmunoterapia mediante anticuerpos monoclonales y las terapias dirigidas en los pacientes con mutación BRAF compatible con estas terapias. Otros estudios también se centran en buscar otros fármacos que pueden ser útiles a la hora de realizar combinaciones junto con los anti-CTLA-4 y sobre todo los anti-PD-1/PD-L1. Entre estos estudios destacan algunos como la combinación con virus oncolíticos o con factores estimuladores de colonias (GM-CSF).

Otros aspectos a considerar respecto a la inmunoterapia son por ejemplo, la necesidad de analizar y profundizar en el porqué de algunos de los datos que se han obtenido en los ensayos clínicos. Una de las teorías refleja que la aparición de efectos adversos inmunorrelacionados es una señal de un aumento de la respuesta inmune causada por el mecanismo de acción de estos fármacos, y se ha teorizado sobre la posible relación entre la aparición de estos síntomas y una respuesta inmune antitumoral eficaz. De acuerdo a esto, es posible que estos efectos adversos pudieran utilizarse como predictores de la respuesta del paciente a la terapia.

En resumen, los tratamientos de inmunoterapia mediante el uso de los anticuerpos monoclonales anti-CTLA-4 y anti-PD-1/PD-L1 han supuesto una mejora significativa en comparación a los tratamientos que se utilizaban anteriormente para el melanoma maligno, y pueden ser utilizados también en otras lesiones neoplásicas. A pesar de ello, sigue habiendo muchos aspectos en el uso de estas terapias sobre los que investigar para mejorar el uso de estas terapias en cada caso concreto y esclarecer si este es el límite de estos tratamientos, o pueden obtenerse mejores resultados bien globales bien en algunos casos, con otras combinaciones o planes de tratamiento.

## **F. CONCLUSIONES**

- El melanoma maligno es una lesión neoplásica que clásicamente ha tenido muy buen pronóstico cuando es tratado en fases iniciales, pero cuyos resultados caen de manera notable cuando se trata de fases avanzadas. (5) (1)
- Los tratamientos de inmunoterapia específica, en especial los anticuerpos monoclonales anti-CTLA-4 y anti-PD-1/PD-L1 han supuesto una mejora significativa en los tratamientos del melanoma maligno en fases avanzadas en comparación con lo que existía anteriormente. Estos fármacos también se están mostrando eficaces en otros tumores. (4) (8) (2)
- El tratamiento con la combinación de ambos tipos de anticuerpos monoclonales ha mostrado una eficacia superior a la de estos por sí mismos, siendo la combinación más estudiada hasta la fecha la de

Nivolumab e Ipilimumab. Si hablamos de las monoterapias, los anti-PD-1/PD-L1 se han mostrado más eficaces que los anti-CTLA-4. (12) (2) (15)

- La toxicidad de la terapia en combinación es más frecuente y más severa que con cualquiera de las dos monoterapias, lo que provoca que a pesar de ser la más efectiva contra el tumor no pueda administrarse a todos los pacientes y sea necesario valorar si se tolera su toxicidad. Los anti-CTLA-4 en monoterapia son más tóxicos que los anti-PD-1/PD-L1. (11) (12) (2) (10)
- Es necesario seguir insistiendo en el estudio de estas terapias para encontrar factores pronósticos y predictores de respuesta que nos permitan seleccionar los tratamientos en función de las características del paciente, para detectar aquellos grupos que más puedan beneficiarse del tratamiento combinado. (15)

## BIBLIOGRAFÍA

Angell, T. E., Min, L., Wieczorek, T. J., & Hodi, S. (Marzo de 2018). Unique Cytologic Features of Thyroiditis Caused by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Malignant Melanoma. *Genes Dis.*

Carlino, M. S., & Long, G. V. (Agosto de 2016). Ipilimumab combined with Nivolumab: a standard of care for the treatment of Advanced Melanoma? *Clinical Cancer Research* .

Chae, Y. K., Arya, A., Iams, W., Cruz, M. R., Chandra, S., Choi, J., y otros. (2018). Current landscape and future of dual anti-CTLA-4 and PD-1/PD-L1 blockade immunotherapy in cancer; lessons learned from clinical trials with melanoma and non-small cell lung cancer. *Journal for immunotherapy of cancer* .

Hao, C., Tian, J., Liu, H., Li, F., Niu, H., & Zhu, B. (2017). Efficacy and safety of anti-PD-1 and anti-CTLA-4 combined with anti-PD-1 immunotherapy to advanced melanoma. *Wolters Kluwer Health* .

Hodi, S., Chesney, J., Pavlick, A. C., Robert, C., Grossmann, K. F., McDermott, D. F., y otros. (Noviembre de 2016). Two year overall survival rates from a randomised phase 2 trial evaluating the combination of Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab alone in patients with advanced melanoma. *Lancet Oncology* .

Hodi, S., Hwu, W.-J., Kefford, R., Weber, J. S., Daud, A., Hamid, O., y otros. (2016). Evaluation of Immune-Related Response Criteria and RECIST v1.1 in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab. *Journal of Clinical Oncology* , 34 (13).

Kohn, C. G., Zeichner, S. B., Chen, Q., Montero, A. J., Goldstein, D. A., & Flowers, C. R. (2017). Cost effectiveness of immune Checkpoint Inhibition in BRAF Wild-Type Advanced Melanoma. *Journal of Clinical Oncology* , 35 (11).

Larkin, J., Chmielowski, B., Lao, C. D., Hodi, S., Sharfman, W., Weber, J., y otros. (2017). Neurologic Serious Events Associated with Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone in Advanced Melanoma, including a case of serious Encephalitis. *The Oncologist* .

Li, X., Wang, J., Yao, Y., Yang, L., Li, Z., Yu, C., y otros. (2017). Comparative efficacy and safety of immune checkpoint inhibitor-related therapies for advanced melanoma: a bayesian network analysis. *Oncotarget* , 8 (48).

McMillen, B., Dhillon, M. S., & Yong-Yow, S. (Abril de 2016). A rare case of thyroid storm. *BMJ Case Rep.*

Mearns, E. S., Bell, J. A., Galaznik, A., Puglielli, S. M., Cichewicz, A. B., Boulanger, T., y otros. (Enero de 2018). Gastrointestinal adverse events with combination of Checkpoint inhibitors. *Melanoma Management* .



Schadendorf, D., Wolchok, J. D., Hodi, S., Chiarion-Sileni, V., Gonzalez, R., Rutkowski, P., y otros. (2017). Efficacy and Safety Outcomes in Patients with Advanced Melanoma Who discontinued Treatment with Nivolumab and Ipilimumab because of Adverse Event:a pooled analysis of randomized Phase II and III trials. *Journal of Clinical Oncology* , 35 (34).

Sosman, J. A., Atkins, M. B., & Vora, S. R. (s.f.). Recuperado el Septiembre de 2018, de Immunotherapy of advanced melanoma with immune checkpoint inhibition: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

Tawbi, H. A., Forsyth, P. A., Algazi, A., Hamid, O., Hodi, S., Moschos, S. J., y otros. (Agosto de 2018). Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *The New England Journal of Medicine* .

Wolchok, J., Chiaron-Sileni, V., Gonzalez, R., Rutkowski, P., Grob, J.-J., Cowey, C., y otros. (Octubre de 2017). Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in advanced melanoma. *New England Journal of Medicine* .

## ANEXO

### Inmunoterapia en metástasis cerebrales

Las metástasis cerebrales son una causa frecuente de complicaciones neurológicas y muerte en pacientes con melanoma metastásico, ya que es uno de los tumores con mayor propensión a metastatizar al cerebro. Cuando se trata de una lesión de pequeño tamaño la resección quirúrgica y la radioterapia estereotáctica han resultado efectivas, pero cuando se trata de múltiples metástasis estos métodos tienen una eficacia muy limitada, igual que la quimioterapia. Debido a ello, el pronóstico de los pacientes con melanoma con metástasis cerebrales era de unos 4 o 5 meses. Recientes estudios han mostrado que los tratamientos de inhibición de los puntos de control y la terapia dirigida (inhibidores de BRAF-MEK) poseen actividad intracraneal en pacientes con melanoma con metástasis no tratadas previamente. (14)

Se han realizado estudios donde se ha demostrado que tanto Ipilimumab como Pembrolizumab muestran actividad contra metástasis cerebrales en monoterapia (24 y 22% respectivamente), pero los estudios de combinación de ambos tipos de anticuerpos monoclonales evitaban a los pacientes con metástasis cerebrales, hasta la aparición de CheckMate 204. Este estudio de fase II valoró el efecto de la combinación de Ipilimumab y Nivolumab en el tratamiento de las metástasis intracraneales del melanoma. La valoración de estas lesiones durante el tratamiento se comprobó mediante Resonancia Magnética Nuclear con contraste de gadolinio. La respuesta al tratamiento fue valorada mediante los criterios RECIST 1.1, aplicando modificaciones en el caso de las lesiones intracraneales, incluyendo lesiones de entre 5 y 10 mm y hasta cinco de entre 5 y 30 mm. (14)

Los resultados mostraron que 94 de los 101 pacientes iniciales fueron medidos durante al menos 6 meses, con una media de seguimiento de 14 meses, y cumplieron criterios para ser evaluados. De estos pacientes, 24 de ellos (26%) obtuvieron una respuesta completa y 28 (30%) una respuesta parcial, y 2 pacientes (2%) presentaron enfermedad estable, lo que indica un beneficio clínico para las lesiones intracraneales del 57%, cifras similares a las de las lesiones extracraneales. Esto acabó con una supervivencia libre de progresión

de enfermedad para lesiones intracraneales del 64.2% a los 6 meses y del 59.5% a los 9 meses, alcanzando un 61.1% y un 56.6% en global junto con las lesiones extracraneales. La supervivencia a 6 meses y a 9 meses fueron del 92.3% y del 82.8%, sin alcanzar aún la supervivencia media. (14)

El 96% de los pacientes presentó al menos un tipo de efecto de cualquier grado adverso relacionado con el tratamiento, y un 56% presentó efectos adversos de grado 3 o 4, lo que provocó que un 27% de los pacientes abandonasen el tratamiento, con un 20% de los mismos debido a efectos adversos de alto grado. La elevación de las enzimas alanina aminotransferasa(ALT/GPT) y aspartato aminotransferasa(AST/GOT) fueron los efectos adversos grado 3 o 4 más frecuentes. Eventos adversos que afectan directamente al Sistema Nervioso Central aparecieron en el 36% de los pacientes, y dentro de los mismos se encontraron cefalea, edema cerebral, hemorragia intracraneal y neuropatía motora periférica, que resultó irreversible. (14)

### Recomendaciones para el tratamiento con terapias dirigidas y terapias por inhibición de puntos de control

		Clasificación ECOG	
		Buen estado general	Mal estado general
<b>Mutación BRAF</b>	<i>Mutación BRAF aleatoria o inexistente</i>	1. Anti-CTLA-4+Anti-PD-1 <b>(Grado 2B)</b> 2. Anti-PD-1	1. Anti-CTLA-4+Anti-PD-1 ,si se tolera la toxicidad. <b>(Grado 2B)</b> 2. Anti-PD-1 <b>(Grado 1B)</b>
	<i>Mutación BRAF característica</i>	1. Anti-CTLA-4+Anti-PD-1 <b>(Grado 2C)</b> 2. Inhibidores BRAF+Inhibidores MEK <b>(Grado 1A)</b>	1. Inhibidores BRAF <b>(Grado 2C)</b> 2. Inmunoterapia

## Efectos adversos relacionados al tratamiento

Evento	Nivolumab+Ipilimumab (N=313)		Nivolumab (N=313)		Ipilimumab (N=311)	
	Cualquier Grado	Grado 3 o 4	Cualquier Grado	Grado 3 o 4	Cualquier Grado	Grado 3 o 4
Evento cualquiera	300(96)	184 (59)	270 (86)	67 (21)	268 (86)	86 (28)
Rash	93 (30)	10 (3)	72 (23)	1 (<1)	68 (22)	5 (2)
Prurito	112 (35)	6 (2)	67 (21)	1 (<1)	113 (36)	1 (<1)
Vitiligo	28 (9)	0	29(9)	1 (<1)	16(5)	0
Rash Maculopapuloso	38(12)	6(2)	15(5)	2(1)	38(12)	1 (<1)
Fatiga	119 (38)	13(4)	114(36)	3 (1)	89(29)	3(1)
Astenia	30 (10)	1 (<1)	25(8)	1 (<1)	17(5)	2(1)
Pirexia	60 (19)	2(1)	21 (7)	0	21(7)	1 (<1)
Diarrea	142 (45)	29(9)	67(21)	9(3)	105(34)	18(6)
Nauseas	88 (28)	7(2)	41(13)	0	51(16)	2(1)
Vómitos	48(15)	7(2)	22(7)	1 (<1)	24(8)	1 (<1)
Dolor abdominal	26(8)	1 (<1)	18(6)	0	28(9)	2(1)
Colitis	40 (13)	26(8)	7(2)	3(1)	35(11)	24(8)
Cefalea	35(11)	2(1)	24(8)	0	25(8)	1 (<1)
Artralgia	43(14)	2(1)	31(10)	1 (<1)	22(7)	0
Aumento de lipasa	44(14)	34(11)	27(9)	14(4)	18(6)	12(4)
Aumento de amilasa	26(8)	9(3)	20(6)	6(2)	15(5)	4(1)
Aumento AST	51(16)	19(6)	14(4)	3(1)	12(4)	2(1)
Aumento ALT	60 (19)	27(9)	13(4)	4(1)	12(4)	5(2)
Pérdida de peso	19(6)	0	10(3)	0	4(1)	1 (<1)
Hipotiroidismo	53(17)	1 (<1)	33(11)	0	14(5)	0
Hipertiroidismo	35(11)	3(1)	14(4)	0	3(1)	0
Hipofisitis	23(7)	5(2)	2(1)	1 (<1)	12(4)	5(2)
Disminución de apetito	60(19)	4(1)	36(12)	0	41(13)	1 (<1)
Número de pacientes afectados de cada evento(porcentaje)						

## Criterios de evaluación de respuesta

Una característica muy a tener en cuenta de los tratamientos de inmunoterapia por inhibición de puntos de control es que con mucha frecuencia se produce un aumento de la masa tumoral o la aparición de nuevas lesiones, de forma previa a la respuesta objetiva y estabilización de la enfermedad. Debido a ello, los criterios de evaluación de la respuesta desarrollados para evaluar los tratamientos de quimioterapia usados anteriormente (Criterios RECIST) tienden a subestimar la eficacia de estos nuevos tratamientos. Esto ha provocado la creación de nuevos criterios de evaluación para valorar tanto los tratamientos mediante inhibición de Puntos de Control (irRC), como para valorar las terapias dirigidas.

<b>Categoría</b>	<b>Recist v1.1</b>	<b>irRC</b>
<i>Medida de la carga tumoral</i>	Unidimensional	Bidimensional
<i>Lesiones objetivo</i>	Máximo 5	Máximo 15 lesiones índice
<i>Nuevas lesiones</i>	Si aparecen, indica progresión de enfermedad	Se admiten hasta 10 nuevas lesiones viscerales y 5 lesiones cutáneas
<i>Repuesta completa</i>	Desaparición de todas las lesiones diana y no diana. Nódulos deben disminuir a <10mm de eje No nuevas lesiones Requiere confirmación	
<i>Respuesta parcial</i>	>30% disminución de la carga tumoral comparado con la basal Requiere confirmación	>50% disminución de la carga tumoral comparado con la basal Requiere confirmación.
<i>Progresión de enfermedad</i>	>20% + 5 mm de incremento absoluto en la carga tumoral comparada con nadir  Aparición de nuevas lesiones o progresión de lesiones no diana.	>25% de incremento en la carga tumoral comparada con nadir o la basal reevaluada.  Nuevas lesiones añadidas a la carga tumoral  Requiere confirmación
<i>Enfermedad estable</i>	Ni respuesta parcial ni progresión de enfermedad.	