



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Nuevos avances de tratamiento inmunobiológico en el melanoma avanzado



M.C. Pérez Gago, O. Saavedra Santa Gadea y L. de la Cruz-Merino*

Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

Recibido el 24 de abril de 2016; aceptado el 9 de enero de 2017

Disponible en Internet el 25 de abril de 2017

PALABRAS CLAVE

Melanoma;
Anticuerpos;
Inmunomoduladores;
Anti-CTLA4;
Anti-PD1

KEYWORDS

Melanoma;
Antibodies;
Immunomodulators;
Anti-CTLA4;
Anti-PD1

Resumen El melanoma irreseccable localmente avanzado y metastásico es una situación clínica asociada a una elevada tasa de morbimortalidad. En los últimos años, sin embargo, han acontecido notables avances en el ámbito del tratamiento sistémico de esta enfermedad, con la irrupción de la terapia dirigida con inhibidores tirosincinasa que actúan bloqueando la vía de las MAPKinasas, y de la moderna inmunoterapia con anticuerpos monoclonales inmunomoduladores. En la presente revisión se realiza una actualización sobre los datos disponibles con los nuevos inmunoterápicos, así como un repaso del desarrollo clínico que ha permitido la aprobación para su uso en la práctica clínica habitual.

© 2017 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Advances in the Immunobiological Therapies for Advanced Melanoma

Abstract Metastatic or locally advanced unresectable melanoma carries a high morbidity and mortality. However, notable advances have been made in recent years in the systemic treatment of this disease, with the appearance of targeted therapy using tyrosine kinase inhibitors that block the mitogen activated protein kinase pathway, and of modern immunotherapy with immune-modulating monoclonal antibodies. In this paper, we provide an update of available data on new immune therapies and we review the clinical development that led to their approval for use in routine clinical practice.

© 2017 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ldelacruzmerino@gmail.com (L. de la Cruz-Merino).

Introducción

Los melanomas suponen el tipo de cáncer dermatológico con mayor tasa de mortalidad¹ ya que, aunque la mayor parte de los mismos se diagnostican en fases tempranas, un porcentaje nada desdeñable (19-25%) recidiva y/o comienza en situación avanzada locorregional y/o a distancia.

Hasta fechas recientes, el tratamiento sistémico del melanoma metastásico se basaba fundamentalmente en quimioterapia, si bien los resultados se consideraban globalmente decepcionantes, con medianas de supervivencia de 6-9 meses². Sin embargo, en los últimos años hemos asistido a una revolución en la terapia sistémica del melanoma, de la mano de terapias dirigidas y de la moderna inmunoterapia.

El auge en el conocimiento de la biología molecular de los tumores cutáneos y el exitoso desarrollo de moléculas dirigidas a aberraciones moleculares específicas se basan en estudios de biología molecular que han puesto de manifiesto que la activación de la cascada de señalización RAS-RAF cinasa está implicada en el desarrollo de ciertos melanomas. Se ha comprobado que las RAF cinasas son componentes de la ruta *mitogen-activated protein* (MAP) cinasa, que supone a la sazón su único sustrato. Se ha constatado que hasta un 40-60% de los melanomas presentan una mutación en el gen que codifica para la cinasa BRAF confiriéndole una activación constitutiva independiente de estímulos externos^{3,4}. El 70-80% de estas mutaciones implican la sustitución de ácido glutámico por valina en el aminoácido 600 (mutación V600E), otras mutaciones en la posición V600 implican sustituciones de aminoácidos alternativos (V600K, V600D, V600R). Los inhibidores BRAF (vemurafenib, dabrafenib) han demostrado un claro impacto en tasa de respuestas, supervivencia libre de progresión y supervivencia global, en pacientes con melanoma avanzado que presentan la mutación V600, en comparación con el tratamiento quimioterápico estándar^{5,6}.

Adicionalmente en la ruta de las MAPKinasas, la inhibición de MEK, único sustrato que fosforila BRAF, se ha considerado una diana cuyo bloqueo pudiera ser eficaz en el tratamiento de melanomas con mutación BRAF o NRAS. Datos maduros de estudios fase III permiten aseverar que el tratamiento combinado de un inhibidor BRAF con un inhibidor MEK, como dabrafenib asociado a trametinib o vemurafenib y cobimetinib, en pacientes con mutación V600 del gen BRAF, presentan mejores resultados en supervivencia que cualquiera de ellos en monoterapia^{7,8}.

De forma paralela al desarrollo de la terapia dirigida en melanoma, ha eclosionado el conocimiento y el desarrollo clínico de la nueva inmunoterapia con un gran número de anticuerpos monoclonales inmunomoduladores. Estos anticuerpos se dirigen a proteínas de control de la respuesta inmunitaria (*immune checkpoints*), presentes en el espacio virtual denominado sinapsis inmune que se establece entre los linfocitos T efectoras y las células presentadoras de antígeno y/o las células tumorales. En la actualidad ya se dispone de evidencia científica consistente que certifica el beneficio clínico con impacto en las tasas de respuesta, control de enfermedad y supervivencia de este abordaje inmunoterápico frente a las terapias convencionales en melanoma^{9,10}.

En este trabajo se pretende realizar una actualización de los principales datos clínicos obtenidos con anticuerpos inmunomoduladores en melanoma avanzado.

Moléculas coestimuladoras y coinhibidoras

La interacción entre las células presentadoras de antígenos, las células tumorales y los linfocitos T, así como entre los linfocitos T y el resto de las células del organismo, es llevada a cabo gracias a una serie de moléculas coestimuladoras y coinhibidoras, que regulan la activación del linfocito T. La respuesta inmunitaria es un proceso dinámico y finamente regulado que habitualmente está gobernado por moléculas inducibles que tienden a mantener lo que se denomina la homeostasis inmune. Las moléculas *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4* (CTLA-4) y *programmed death-1* (PD1) son 2 de las principales moléculas inhibitorias, cuya activación frena la actividad del linfocito T, dando lugar a un detrimento de la respuesta inmune frente a las células tumorales.

Dentro de los fármacos inmunoterápicos, el primero en ser aprobado por la FDA en melanoma metastásico fue ipilimumab (anti-CTLA-4). Actualmente, en España, se encuentran aprobados por las agencias reguladoras y para financiación por el Sistema Nacional de Salud, ipilimumab, nivolumab y pembrolizumab (estos 2 últimos anti-PD1).

Anticuerpos anti-CTLA-4

El antígeno 4 de los linfocitos T es una molécula que pertenece al grupo de los receptores coinhibidores de la superfamilia de las inmunoglobulinas. Se expresa tanto en la superficie de las células T (CD4+, CD8+), como en la de las células T reguladoras (CD25+, FOXP3+)¹¹. En una primera fase de la respuesta inmune las células presentadoras de antígenos exponen sus antígenos tumorales al linfocito T. Los receptores del linfocito T, CTLA-4 (molécula inhibitoria) y CD28 (molécula estimuladora) compiten para unirse con las moléculas B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86) de la célula presentadora de antígenos. La estimulación de CTLA-4 al unirse a su ligando B7 provoca a una señal inhibitoria que bloquea la respuesta de los linfocitos T.

El primer anti-CTLA-4 aprobado por la FDA el 2011 en melanoma metastásico ha sido el anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 denominado ipilimumab. En base a los resultados previamente obtenidos con diferentes niveles de dosis en los estudios en fase temprana^{12,13}, se desarrollaron 2 ensayos clínicos fase 3 en primera y segunda línea de melanoma localmente avanzado irreseccable y/o metastásico.

El primer ensayo incluyó a 676 pacientes con melanoma en estadio III irreseccables o IV que habían progresado tras recibir tratamiento para enfermedad metastásica. Con una proporción de 3:1:1 los pacientes fueron aleatorizados a recibir 4 dosis de ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas junto con la vacuna del péptido gp100 (403 pacientes); ipilimumab a la misma dosis en monoterapia (137 pacientes) y la vacuna del péptido gp100 en monoterapia (136 pacientes). Este ensayo demostró una mediana de supervivencia global de 10,1 meses para el brazo de ipilimumab en monoterapia, 10 meses para ipilimumab/gp100 y 6,4 meses para el brazo que recibió solo gp100 (HR: 0,68; p < 0,001)¹⁴.

Tabla 1 Datos clave de los ensayos clínicos fase 3 de ipilimumab y tremelimumab en primera línea de melanoma metastásico

	Tremelimumab	Ipilimumab
N	655	502
Grupo experimental	Tremelimumab	Ipilimumab + DTIC
Grupo tratamiento	DTIC o TMZ	DTIC
Mediana de seguimiento	—	> 37 meses
Mediana SG	12,6 vs. 10,7	11,2 vs. 9,1
Diferencia mediana SG	1,9 m	2,1 m
HR	0,88	0,72
p	0,127	< 0,001
ECOG 1 (% de pacientes)	29	29
M1b/M1c (%)	22/58	24/56
LDH elevado (%)	32	40

DTIC: dacarbacina; HR: hazard ratio; SG: supervivencia global; TMZ: temozolamida.

El segundo ensayo clínico incluyó a 502 pacientes con melanoma avanzado, que no habían recibido tratamiento previo para enfermedad metastásica. Con una proporción de 1:1, los pacientes fueron aleatorizados a recibir ipilimumab 10 mg/kg más dacarbazina 850 mg/m² cada 3 semanas o placebo más dacarbazina, a la misma dosis. Este ensayo demostró una mediana de supervivencia global de 11,2 meses para el brazo de ipilimumab más dacarbazina, comparado con 9,1 meses en el brazo de dacarbazina. Asimismo, se observó mayor tasa de supervivencia en el grupo de combinación: al año (47,3 vs. 36,3%), a los 2 años (28,5 vs. 17,9%) y a los 3 años (20,8 vs. 12,2%) (HR: 0,72; p < 0,001). La mediana de duración de respuesta fue de 19,3 meses en el brazo de terapia combinada y de 8,1 meses en el brazo de dacarbazina¹⁵. Datos recientemente comunicados tras un seguimiento mínimo de 5 años han demostrado que la supervivencia a 5 años del tratamiento con dacarbazina más ipilimumab es de un 18,2% frente a un 8,8% en el brazo de dacarbazina en monoterapia. Las curvas de supervivencia empiezan a aplanarse y entrar en una fase de «meseta» a partir del tercer año, de tal modo que en el brazo que incluye ipilimumab, la supervivencia global a 3 años es de un 21,3% y a 5 años de un 18,2%¹⁶.

Los datos de supervivencia de los ensayos fase 3 fueron corroborados con el metaanálisis de Schadendorf que incluye a 1.861 pacientes de los ensayos fase 2 y 3 con ipilimumab (a diferentes niveles de dosis y líneas de tratamiento), así como, un total de 4.486 pacientes al incorporar a los enfermos incluidos en el programa de uso expandido. La supervivencia global a 3 años fue de un 22 y 21%, respectivamente, demostrándose nuevamente un aplanamiento de la curva de supervivencia global a partir del tercer año¹⁷.

Otro compuesto anti-CTLA-4 investigado en melanoma ha sido el anticuerpo monoclonal humanizado IgG2 denominado tremelimumab, cuya eficacia fue evaluada en un ensayo clínico fase II que incluyó a 655 pacientes con melanoma en estadio IIIc irresecable o IV en primera línea de tratamiento. El estudio fue negativo al no detectar diferencias estadísticamente significativas en supervivencia global, si bien la mediana de duración de respuesta en aquellos pacientes que respondieron fue de 35,8 meses con tremelimumab y de 13,7 meses en el brazo de quimioterapia¹⁸ (tabla 1).

Entre un 40-50% de pacientes con melanoma avanzado tienen la mutación BRAF V600. En este subgrupo de

pacientes el tratamiento con anti-CTLA-4 ha demostrado eficacia similar a la obtenida en la población BRAF wild type¹⁹.

Anticuerpos anti-PD1

Son anticuerpos dirigidos contra PD1 (CD279) que son proteínas ubicadas en la membrana del linfocito T, linfocito B y monocitos. De igual forma, sus ligandos PDL1/PDL2 se expresan en la membrana de las células presentadoras de antígenos, en las células tumorales y en el resto de las células del organismo²⁰.

Estas moléculas parecen actuar por tanto en una segunda fase de la respuesta inmune (fase efectora) cuando la molécula del linfocito T activado (PD1) se une a su ligando (PDL1) expresado en las células tumorales, y se produce la inactivación de los linfocitos T. Diversos tipos de tumores sobreexpresan PD-L1 en su superficie y en las células del microambiente tumoral, para intentar evadir la respuesta inmune antitumoral.

Nivolumab

Uno de los primeros anti-PD1 evaluados clínicamente en melanoma avanzado fue el anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 denominado nivolumab. En diferentes ensayos fase 1 nivolumab pudo demostrar una eficacia prometedora (TRO 30-40%) con un perfil de seguridad favorable²¹, lo que dio pie a los preceptivos ensayos clínicos fase 3 para registro.

En uno de los ensayos fase 3 se incluyeron pacientes con melanoma metastásico refractarios a ipilimumab o terapia dirigida anti-BRAF, observándose una tasa de respuesta objetiva del 32% en el brazo de nivolumab, frente a un 11% en el brazo de quimioterapia²², siendo la toxicidad inferior en el brazo experimental frente a la quimioterapia.

También se dispone de datos de eficacia de nivolumab en primera línea, gracias a los resultados obtenidos en un ensayo fase 3 que incluyó a 418 pacientes (BRAF no mutados) que no habían recibido tratamiento previo para melanoma metastásico. Con una proporción de 1:1 los pacientes fueron aleatorizados a recibir nivolumab 3 mg/kg, cada 2 semanas o dacarbazina 1.000 mg/m², cada 3 semanas. Tras un año de seguimiento, la tasa de supervivencia global fue del 72,9% (IC 95%: 65,5-78,9) en el brazo de nivolumab y del 42,1%

(IC 95%: 33-50,9) con dacarbazina (HR: 0,42; IC 99,79%: 0,25-0,73; $p < 0,001$). La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 5,1 meses en el brazo de nivolumab y de 2,2 meses en el brazo de dacarbazina (HR: 0,43; IC 95%: 0,34-0,56; $p < 0,001$). La tasa de respuesta objetiva fue del 40% (IC 95%: 33,3-47) en el brazo de nivolumab y del 13,9% (IC 95%: 9,5-19,4) con dacarbazina (odds ratio: 4,06; $p < 0,001$). Asimismo, se concluyó que la respuesta favorable a nivolumab era independiente de la expresión o no de PD-L1²³. Por otro lado, en un ensayo clínico realizado con posterioridad se observó que los pacientes con mutación BRAF V600 también se beneficiaban del tratamiento con anti-PD1²⁴.

Pembrolizumab

Pembrolizumab es otro anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) (HuMAB) que también se une al regulador negativo de actividad linfocitaria (PD-1), bloqueando su interacción con PD-L1 y PD-L2.

Un ensayo clínico fase 2 incluyó a 540 pacientes con melanoma metastásico refractario a ipilimumab que con una proporción de 1:1:1 se aleatorizaron a recibir pembrolizumab 2 mg/kg cada 3 semanas, pembrolizumab 10 mg/kg cada 3 semanas o quimioterapia a elección del investigador (carboplatino + paclitaxel, carboplatino, paclitaxel, dacarbazina o temozolamida). A los 6 meses de seguimiento la tasa de supervivencia libre de progresión fue del 34% (IC 95%: 27-41%) y del 38% (IC 95%: 31-45%) para pembrolizumab a 2 mg/kg y 10 mg/kg, respectivamente, comparado con el 16% (IC 95%: 10-22%) para el brazo de quimioterapia. La tasa de respuesta objetiva fue del 21%, a dosis de 2 mg/kg; del 25% a dosis de 10 mg/kg y del 4% para el brazo que recibió quimioterapia²⁵.

Tras este ensayo fase 2, pembrolizumab fue comparado con el anticuerpo anti-CTLA-4 ipilimumab en el ensayo fase 3 KEYNOTE-006 (analizado en el siguiente apartado).

Anticuerpos anti-CTLA-4 versus anti PD1

Como se ha explicado previamente, las moléculas CTLA-4 y PD1 se expresan y actúan en distintos puntos de control de la respuesta inmune y ya se dispone de resultados de ensayos clínicos que comparan la eficacia de los anticuerpos monoclonales dirigidos específicamente frente a estas moléculas^{24,26}.

El ensayo KEYNOTE-006 comparó la eficacia de pembrolizumab (anti-PD1) e ipilimumab (anti-CTLA-4)²⁴. Se incluyeron 834 pacientes con melanoma avanzado, que en su mayoría no habían recibido tratamiento previo. Con una proporción de 1:1:1 los pacientes fueron aleatorizados a recibir pembrolizumab 10 mg/kg cada 2 y 3 semanas, o 4 dosis de ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas. La tasa de supervivencia libre de progresión estimada a los 6 meses fue del 47,3% para pembrolizumab cada 2 semanas, del 46,4% para pembrolizumab cada 3 semanas y del 26,5% para ipilimumab. (HR: 0,58; $p < 0,001$ para ambos esquemas con pembrolizumab frente a ipilimumab; IC 95%: 0,46-0,72 y 0,47-0,72, respectivamente). La tasa de supervivencia estimada a los 12 meses en cada caso fue del 74,1; 68,4 y 58,2% (para pembrolizumab cada 2 semanas HR: 0,63; IC 95%: 0,47-0,83; $p = 0,0005$; para pembrolizumab cada 3 semanas HR:

0,69; IC 95%: 0,52-0,90; $p = 0,0036$). Asimismo, se obtuvo una mayor tasa de respuesta con pembrolizumab del 33,7 y 32,9% comparado con ipilimumab 11,9% ($p < 0,001$ para ambas comparaciones).

El ensayo CheckMate 067 (analizado en el siguiente apartado) también corrobora la superioridad de la terapia anti-PD1 en monoterapia frente a ipilimumab²⁶.

Combinaciones antiPD1 con anti CTLA-4

La combinación de ipilimumab y nivolumab fue evaluada en un ensayo clínico fase 1 en pacientes con melanoma metastásico, evidenciándose una notable disminución de la carga tumoral, habitualmente precoz (a las 12 semanas), profunda y mantenida. Aunque la frecuencia de efectos adversos grado 3 y 4 era elevada⁸, la eficacia objetivada aconsejaba continuar con el desarrollo clínico de la combinación.

En este contexto, se diseñó un ensayo clínico fase 2 que incluyó a 142 pacientes con melanoma avanzado que no habían recibido tratamiento previo. Con una proporción de 2:1 los pacientes fueron aleatorizados a recibir ipilimumab 3 mg/kg combinado con nivolumab 1 mg/kg o placebo, una vez cada 3 semanas (4 dosis), seguido de nivolumab 3 mg/kg o placebo cada 2 semanas hasta progresión o toxicidad, o ipilimumab a dosis estándar²⁷. En este trabajo, entre los pacientes sin mutación BRAF, la tasa de respuesta objetiva fue del 61% (44 de 72 pacientes) en el grupo que recibió la terapia combinada frente al 11% (4 de 37 pacientes) en el que recibió ipilimumab y placebo ($p < 0,001$). Asimismo, se evidenció una respuesta completa en 16 pacientes (22%) en el grupo que recibió terapia combinada. No se objetivó ninguna respuesta completa en los pacientes tratados con ipilimumab en monoterapia. Los resultados fueron similares en los 33 pacientes con mutación BRAF V600. Efectos adversos grado 3 o 4 fueron registrados en el 54% de los pacientes que recibieron la terapia combinada, comparado con el 24% en el grupo que solo recibió ipilimumab.

Por último, el ensayo clínico fase 3 CheckMate 067, doble ciego, en el que se aleatorizaron 945 pacientes con melanoma estadio III irresecable o metastásico (no tratados previamente) a recibir nivolumab en monoterapia, ipilimumab en monoterapia o la combinación de ambos fármacos, comunicó una mediana de SLP de 11,5 meses en el grupo de combinación (IC 95%: 8,9-16,7), en comparación con 2,9 meses (IC 95%: 2,8-3,4) con ipilimumab y 6,9 meses (IC 95%: 4,3-9,5) con nivolumab. Las tasas de respuesta objetiva fueron del 57,6% para los pacientes tratados con la combinación, del 43,7% para nivolumab y del 19% para el grupo de ipilimumab.

Se realizó un análisis por subgrupos que determinó que los pacientes con PD-L1 positivo tenían una SLP 14 meses en ambos brazos que incluían nivolumab (tanto en monoterapia, como en combinación) y 3,9 meses en el grupo de ipilimumab como agente único. Sin embargo, los pacientes PD-L1-negativos parecen beneficiarse más de ambos fármacos en combinación con una SLP de 11,2 meses, frente a 5,3 meses y 2,8 meses, en los brazos de nivolumab e ipilimumab respectivamente.

Los datos del ensayo CheckMate 067 apoyan, por tanto, el uso de nivolumab como terapia de primera línea en pacientes con melanoma metastásico (independientemente del

Tabla 2 Toxicidades inmunorrelacionadas con anticuerpos inmunomoduladores

Efectos adversos inmunes grado 3-4 (%)	Pembrolizumab	Nivolumab	Ipilimumab	Nivolumab + Ipilimumab	Pembrolizumab + Ipilimumab
Diarrea	14,4-16,9	11,2-19,2	22,7-33,1	44,1	12
Colitis	1,8-3,6	1-1,3	8,2-11,6	11,8	6
Hepatitis	1,1-1,8	3,4-6,4	1,2-7,1	30	30
Hipotiroidismo	8,7-10,1	4,4-8,6	2,0-4,2	15,0	17
Hipertiroidismo	3,2-6,5	1,9-4,2	1,0-2,3	9,9	8
Hipofisitis	< 1	< 1	2,3-3,9	7,7	11
Neumonitis	< 1	1,9-1,3	0,4-1,6	6,4	7
Rash	13,4-14,7	9,3-21,7	14,5-20,9	28,4	53
Prurito	14,1-14,4	16-18,8	24,4-35,4	33,2	28

estatus de la mutación BRAF) y concluyen que la combinación nivolumab e ipilimumab es un enfoque prometedor para el tratamiento del melanoma²⁶.

Otra combinación de anticuerpos anti-CTLA-4 y anti-PD1 en estudio emplea ipilimumab a bajas dosis (1 mg/kg) asociado a pembrolizumab, con el objetivo de lograr mantener los datos de eficacia mejorando el perfil de toxicidad²⁸. Los datos preliminares comunicados hasta el momento apuntan a una probable mejor tolerancia con esta estrategia que con la combinación nivolumab e ipilimumab a dosis de 3 mg/kg, aunque estos datos deberán ser corroborados con mayor seguimiento y nuevos estudios.

Toxicidades asociadas a los anticuerpos monoclonales

Los efectos adversos se relacionan con la infiltración inflamatoria de los linfocitos T en órganos sólidos y el aumento de citocinas en el suero del paciente²⁹.

Los efectos adversos observados con ipilimumab parecen ser dosis-dependiente, pudiendo aparecer de forma súbita o a largo plazo. De forma habitual aparecen de manera tardía, de 8 a 10 semanas tras el inicio del tratamiento³⁰. Los efectos adversos comúnmente observados con los anti-CTLA-4, ipilimumab o tremelimumab, son dermatitis (prurito, rash), enterocolitis, endocrinopatías (hipofisitis, tiroiditis), elevación de enzimas hepáticas y uveítis³¹.

Los efectos adversos asociados al uso de anti-PD1 son fatiga, erupción cutánea, diarrea, colitis y endocrinopatías (hipo/hipertiroidismo). Aunque parecen ser menos frecuentes que los observados con anti-CTLA-4³².

El estudio de fase 3 KEYNOTE-006 evaluó la seguridad y eficacia de 2 pautas posológicas de pembrolizumab en comparación con ipilimumab²⁴. En general el grupo que recibió pembrolizumab presentó un perfil de seguridad más favorable que con ipilimumab (tabla 2).

Con respecto a la combinación anti-CTLA-4 y anti-PD1, esta ha demostrado ser notablemente más tóxica que cada una de estas terapias por separado.

En lo relativo al manejo de efectos adversos, las toxicidades leves se suelen resolver de manera espontánea o con el uso de corticoides. En caso de fallo endocrino puede requerir sustitución hormonal permanente. En las situaciones de mayor gravedad puede precisarse dosis altas de

corticoides e incluso agentes inmunosupresores, como anti-TNF alfa (tabla 3).

Biomarcadores de respuesta

Hay en desarrollo un extenso programa de estudio de biomarcadores predictivos de respuesta para poder seleccionar a aquellos pacientes que van a obtener un beneficio del tratamiento inmunoterápico.

El recuento absoluto de linfocitos, y absoluto y relativo de eosinófilos es un potencial biomarcador farmacodinámico en pacientes tratados con ipilimumab³³⁻³⁸.

Por otro lado, en un estudio con pacientes tratados con ipilimumab se realizó la secuenciación del exoma en muestras tumorales y de sangre periférica, y tras identificar las mutaciones somáticas específicas de cada tumor, se pudieron caracterizar los neoepítomos resultantes de dichas mutaciones³⁹. Con este método se evidenció la relación existente entre un elevado número de mutaciones *missense* (carga mutacional total) con un incremento significativo del beneficio clínico. Tras el análisis de las características de los neoantígenos, junto con el de las moléculas de histocompatibilidad (HLA) específicas de cada paciente, se consiguió establecer un patrón representativo de los tumores que respondían al tratamiento con agentes anti-CTLA-4. De este modo se apoya la hipótesis de que algunas mutaciones representan determinantes inmunológicos, de los que puede depender la eficacia del tratamiento³⁹.

La presencia de PDL1 también podría desempeñar un papel como biomarcador de respuesta. Sin embargo, su expresión es probablemente heterogénea, pudiendo variar entre diferentes muestras extraídas de un mismo tumor. Otras limitaciones a PD-L1 como biomarcador fiable tienen que ver con que los epítomos de PD-L1 detectados por algunos anticuerpos pueden ser inestables, las posibles diferentes afinidades entre anticuerpos (técnicas no estandarizadas) y que la expresión de PD-L1 puede ser de membrana o citoplásmica y ubicua (detectable en células tumorales, linfocitos NK, linfocitos T y B, etc.)⁴⁰. De lo anterior cabe deducir que todavía nos encontramos lejos de considerar a PD-L1 un factor predictivo validado y fiable.

Finalmente, un estudio reciente ha demostrado que la presencia de una alta densidad de linfocitos T CD8+ a nivel del margen invasivo tumoral, así como la colocalización de

Tabla 3 Recomendaciones generales de manejo de las toxicidades inmunorrelacionadas

Toxicidad CTCAE	Manejo
Grado 1	Tratamiento de soporte Monitorización estrecha de síntomas Excluir infecciones
Grado 2	Educación del paciente Suspender inmunoterapia hasta disminución toxicidad a grado 1 Valorar corticoides orales si síntomas > 5 días (prednisona 1 mg/Kg/día)
Grado 3	Terapia de soporte Comenzar coricoides iv (1-2 mg/kg metilprednisolona) Si no se resuelve en 48 h considerar añadir otros inmunosupresores (infiximab, micofenolato) Valorar concurso de otros especialistas Suspender inmunoterapia y valorar reintroducción si toxicidad grado 1 o inferior
Grado 4	Corticoides serían necesarios durante 3-6 semanas Igual a grado 3 pero con suspensión definitiva de la inmunoterapia

PD1 y PD-L1 puede predecir una respuesta favorable en pacientes tratados con anti-PD1⁴¹.

Perspectivas futuras y conclusiones

La terapia sistémica del melanoma avanzado ha sufrido un cambio revolucionario en el último lustro de la mano de las terapias dirigidas y la moderna inmunoterapia. Los datos disponibles de los ensayos coBRIM, Combi-d y Combi-v permiten asegurar que en la población de pacientes con melanoma localmente avanzado y metastásico irresecable con mutación BRAF V600, la combinación de un inhibidor BRAF con un inhibidor de MEK es netamente superior en eficacia con respecto a la monoterapia con un inhibidor BRAF y debería constituir el estándar de primera línea de tratamiento en esta subpoblación de pacientes, sobre todo en los subgrupos de enfermos con enfermedad rápidamente progresiva, afectación visceral y/o elevación de LDH (estadios M1c) y alta carga tumoral. En el resto de los casos, la primera línea de tratamiento con inmunoterapia (anti-CTLA-4 o anti-PD1) puede ser un alternativa razonable, si bien la evidencia científica en este segmento de población es menor con inmunoterapia que con terapia dirigida. En este sentido, la introducción de los anticuerpos monoclonales inmunomoduladores en el tratamiento del melanoma metastásico supone una realidad que ha reemplazando los estándares de tratamiento previamente disponibles. La terapia anti-CTLA-4 y anti-PD1 ha superado notablemente en supervivencia global a la quimioterapia estándar, y comparados entre ellos, los anticuerpos anti-PD1 tienen un mejor balance global con respecto a eficacia y toxicidad, debiendo considerarse el estándar de tratamiento de primera línea en todos los casos de melanoma metastásico irresecable BRAF wild type. El papel de la combinación anti-CTLA-4 y anti-PD1 está por dilucidar, ya que, si bien parece más eficaz que la terapia anti-CTLA-4 y tal vez, aunque aún no está demostrado claramente, que los agentes anti-PD1 en monoterapia, también resulta notablemente más tóxica.

Aunque los avances en terapia dirigida e inmunoterapia en melanoma han sido notables en los últimos años con medianas de supervivencia global que alcanzan y sobrepasan los 24 meses en los estudios recientemente comunicados, todavía se requieren esfuerzos adicionales para mejorar

los resultados actuales. Nuevas líneas de investigación centradas en estrategias de combinación con anticuerpos monoclonales inmunomoduladores y terapia dirigida, en asociación con el estudio en profundidad de biomarcadores predictivos y de monitorización de la respuesta, permitirán probablemente optimizar e incrementar la eficacia de estas nuevas terapias en melanoma avanzado.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC.
2. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advance metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol.* 2000;18:158–66.
3. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins P, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature.* 2002;417:949–54.
4. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med.* 2005;353:2135–47.

5. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liszky G, Maio M, et al. Combined vemurafenib and combimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2014;371:1867–76.
6. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med.* 2014;371:1877–88.
7. Parry RV, Chemnitz JM, Frauwrith KA, Lanfranco AR, Braunstein I, Kobayashi SV, et al. CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms. *Mol Cell Biol.* 2005;25:9543–53.
8. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2013;369:122–33.
9. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology.* 6th ed Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010.
10. Aranda F, Vacchelli E, Eggermont A, Galon J, Fridman WH, Zitvogel L, et al. Trial Watch: Immunostimulatory monoclonal antibodies in cancer therapy. *Oncoimmunology.* 2014;3:e27297.
11. Avogadri F, Yuan J, Yang A, Schaer D, Wolchok JD. Modulation of CTLA-4 and GITR for cancer immunotherapy. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2011;344:211–44.
12. Tchekmedyian SGJ, Korman A, Keler T, Deo Y, Davis TA, editores. MDX-010 (human anti-CTLA4): A phase I trial in malignant melanoma. The American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, Virginia, USA: The American Society of Clinical Oncology; 2002.
13. Wolchok JD, Neyns B, Linette G, Negrier S, Lutzky J, Thomas L, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: A randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose ranging study. *Lancet Oncol.* 2010;11:155–64.
14. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363:711–23.
15. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2011;364:2517–26.
16. Maio M, Grob JJ, Aamdal S, Bondarenko I, Robert C, Thomas L, et al. Five-year survival rates for treatment-naïve patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. *J Clin Oncol.* 2015;33:1191–6.
17. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2015;33:1889–94.
18. Ribas A, Kefford R, Marshall MA, Punt CJ, Haanen JB, Marmol M, et al. Phase III randomized clinical trial comparing tremelimumab with standard-of-care chemotherapy in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol.* 2013;31:616–22.
19. Ascierto PA, Simeone E, Sileni VC, Pigozzo J, Maio M, Altomonte M, et al. Clinical experience with ipilimumab 3 mg/kg: Real-world efficacy and safety data from an expanded access programme cohort. *J Transl Med.* 2014;12:116.
20. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol.* 2008;26:677–704.
21. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:2443–54.
22. Weber JS, Minor DR, D'Angelo SP, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. A phase 3 randomized, open-label study of nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538) versus investigator's choice chemotherapy (ICC) in patients with advanced melanoma with prior anti-CTLA-4 therapy. Presented at the European Society for Medical Oncology 2014 Congress, Madrid, September 26–30, 2014. Abstract.
23. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015;372:320–30.
24. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2015;372:2521–32.
25. Keytruda (pembrolizumab) prescribing information. Whitehouse Station, NJ: Merck. Disponible en: http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/k/keytruda/keytruda_pi.pdf.
26. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015;373:23–34.
27. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015;372:2006–17.
28. Atkins MB, Choueiri TK, Hodi FS, Thompson JA, Hwu W-J, McDermott DF, et al. Pembrolizumab (MK-3475) plus low-dose ipilimumab (IPI) in patients (pts) with advanced melanoma (MEL) or renal cell carcinoma (RCC): Data from the KEYNOTE-029 phase 1 study. *J Clin Oncol.* 2015;33 (Suppl; abstr 3009).
29. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu WJ, Topalian SL, Hwu P, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:2455–65.
30. Hamid OSJ, Lawrence DP. Clinical activity, safety, and biomarkers with MPDL32801A, an engineered anti-PDL1 antibody in patients with locally advanced or metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol.* 2012;31 Suppl, abstr 9010.
31. Fecher LA, Agarwala SS, Hodi FS, Weber JS. Ipilimumab and its toxicities: A multidisciplinary approach. *Oncologist.* 2013;18:733–43.
32. Weber JS, Kahler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol.* 2012;30:2691–7.
33. Page DB, Postow MA, Callahan MK, Allison JP, Wolchok JD. Immune modulation in cancer with antibodies. *Annu Rev Immunol.* 2014;65:185–202.
34. Gangadhar TC, Vonderheide RH. Mitigating the toxic effects of anticancer immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014;11:91–9.
35. Ku GY, Yuan J, Page DB, Schroeder SE, Panageas KS, Carvajal RD, et al. Single-institution experience with ipilimumab in advanced melanoma patients in the compassionate use setting: Lymphocyte count after 2 doses correlates with survival. *Cancer.* 2010;116:1767–75.
36. Postow MA, Yuan J, Panageas K, Bogatch K, Callahan M, Cheng M, et al. Evaluation of the absolute lymphocyte count as a biomarker for melanoma patients treated with the commercially available dose of ipilimumab (3 mg/kg). The American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, Chicago, USA. *J Clin Oncol.* 2012;30 Suppl, abstr 8595.
37. Delyon J, Mateus C, Lefeuvre D, Lanoy E, Zitvogel L, Chaput N, et al. Experience in daily practice with ipilimumab for the treatment of patients with metastatic melanoma: An early increase in lymphocyte and eosinophil counts is associated with improved survival. *Ann Oncol.* 2013;24:1697–703.
38. Schindler K, Harmankaya K, Postow MA, Frantal S, Bello D, Ariyan CE, et al. Pretreatment levels of absolute and relative eosinophil count to improve overall survival (OS) in patients with metastatic melanoma under treatment with ipilimumab, an anti-CTLA-4 antibody. The Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology. Chicago, USA. *J Clin Oncol.* 2013;31 Suppl, abstr 9024.
39. Snyder A, Makarov V, Merghoub T, Yuan J, Zaretsky JM, Desrichard A, et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *N Engl J Med.* 2014;371:2189–99.

40. Callahan MK, Horak CE, Curran MA, Hollman T, Schaer DA, Yan J. Peripheral and tumor immune correlates in patients with advanced melanoma treated with combination nivolumab (anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4358) and ipilimumab. The Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Chicago, USA. *J Clin Oncol*. 2013;31 Suppl, abstr 3003.
41. Tumei PC, Harview CL, Yearley JH, Shintaku IP, Taylor EJ, Robert L, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature*. 2014;515:568–71.