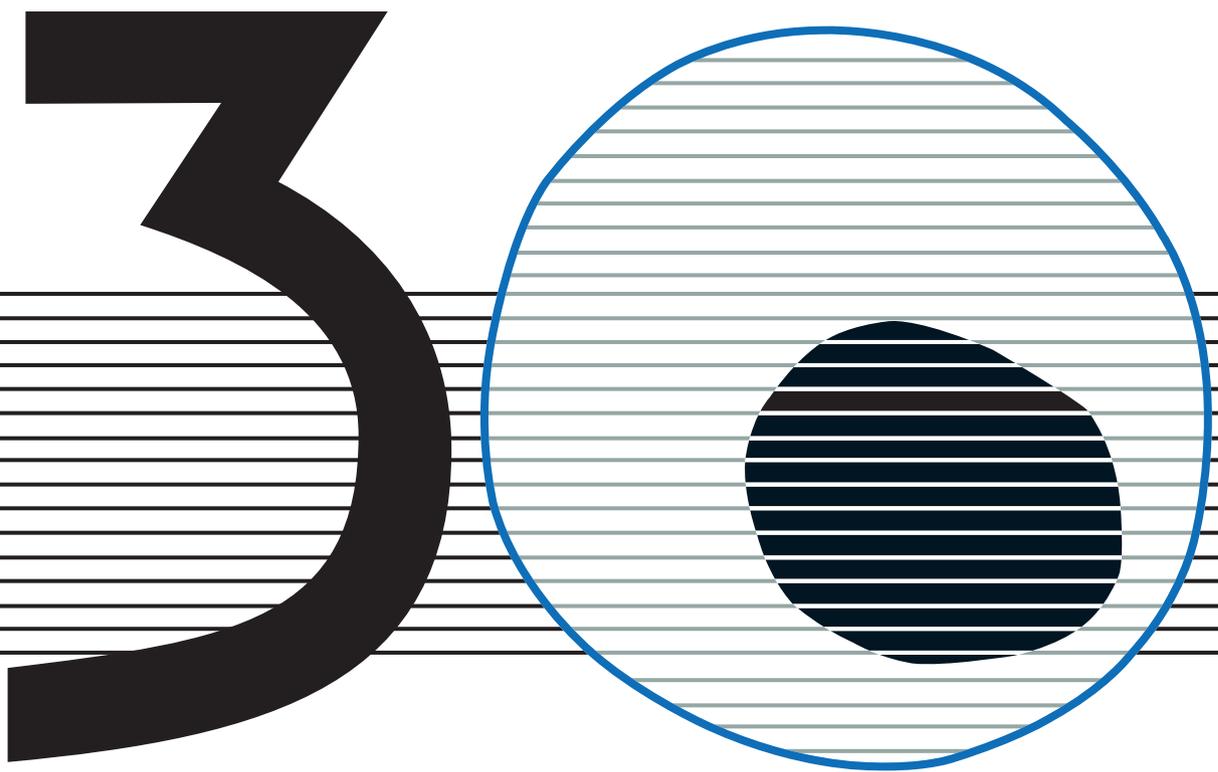


revisiones en

CÁNCER

MELANOMA II

VOL. 31. NÚM. 6, 2017



A Ñ O S

revisiones en

CÁNCER

SUMARIO

VOL. 31

NÚM. 6

¿Por qué son importantes las toxicidades G1-2 de la inmunoterapia? ¿Criterios iRECIST? G. Ruiz, I. Victoria, A. Arance	227
Manejo de los efectos secundarios no dermatológicos de la inmunoterapia para el tratamiento del melanoma S. Hernando Polo	238
Manejo de la toxicidad dermatológica secundaria a inmunoterapia P. Espinosa Lara	247
Largos supervivientes en melanoma metastásico P. López Criado, A. L. Ruiz Echevarría	257
Manejo de las metástasis cerebrales en el melanoma S. Cabezas Camarero	264
Melanoma uveal metastásico N. Pfeifer Vicens, B. Maroto Rodríguez, H. Fernández-Jimenez Ortiz, S. García Sáenz, M. Urbasos Pascual, N. Toledano Fernández	272

revisiones en

CÁNCER

SUMMARY

VOL. 31

No. 6

Why are grade 1-2 toxicities of immunotherapy important? iRECIST criteria? G. Ruiz, I. Victoria, A. Arance	227
Management of non-dermatological immune related adverse events S. Hernando Polo	238
Management of dermatological toxicity secondary to immunotherapy P. Espinosa Lara	247
Long survivors in metastatic melanoma P. López Criado, A. L. Ruiz Echevarría	257
Management of brain metastases in melanoma S. Cabezas Camarero	264
Metastatic uveal melanoma N. Pfeifer Vicens, B. Maroto Rodríguez, H. Fernández-Jimenez Ortiz, S. García Sáenz, M. Urbasos Pascual, N. Toledano Fernández	272

¿Por qué son importantes las toxicidades G1-2 de la inmunoterapia? ¿Criterios iRECIST?

G. RUIZ, I. VICTORIA, A. ARANCE

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona

RESUMEN

Los tratamientos para el cáncer que modulan la respuesta inmune han producido un cambio de paradigma, en el que se incluye el tratamiento del melanoma. Respecto a estos, se han observado dos características diferenciales, que se analizarán en este artículo: a) un subgrupo de pacientes que obtienen un beneficio clínico con inmunoterapia pueden presentar patrones de respuesta no convencionales, que podrían ser interpretados como progresión de la enfermedad por los criterios de valoración tradicionales. Como consecuencia, se han creado nuevos y específicos criterios de valoración de respuesta, con el objetivo de caracterizar y evaluar la respuesta a los tratamientos inmunoterápicos; y b) los efectos adversos inmunorrelacionados tienen un perfil de toxicidad característico y deben ser adecuadamente manejados. Los efectos secundarios de la inmunoterapia considerados leves o moderados (grados 1-2) son muy frecuentes. Sin un manejo correcto, la intensidad de los efectos adversos podría aumentar, comprometiendo la seguridad del paciente. Por tanto, es esencial conocer el amplio espectro de esos efectos adversos, proveer a los pacientes de la información y consejos para prevenirlos y, en caso de no ser evitables, ser capaces de reconocerlos.

PALABRAS CLAVE: Inmunoterapia. Toxicidad. Inhibidores de las proteínas de control inmune. Criterios de valoración de la respuesta inmune.

¿POR QUÉ SON IMPORTANTES LAS TOXICIDADES G1-2 DE LA INMUNOTERAPIA?

En la última década el manejo del melanoma está cambiando radicalmente, dado que los tratamientos disponibles han aumentado tanto en número como en eficacia (1-3). Entre ellos, la inmunoterapia en general y los inhibidores de las proteínas de control inmune (IPCI) o

ABSTRACT

Cancer immunotherapy has created a paradigm shift in the treatment of cancer, including melanoma. With these treatments, two differential characteristics have been observed, which will be analyzed in this article: a) patients who experience clinical benefit from immunotherapy, might display unconventional patterns of tumor response that can be misinterpreted as disease progression compared with chemotherapeutic drugs. With the objective of properly characterizing and evaluating immunotherapy, new and specific tools have been created for their evaluation; and b) the immune-related adverse events have a characteristic toxicity profile and need to be adequately managed. The immunotherapy secondary effects considered mild or moderate (grades 1-2) are highly frequent. Without a proper management the intensity of the adverse events might increase and compromise the safety of the patient. Therefore, it is essential to know the wide spectrum of those adverse events, to provide patients with information and advice to prevent and recognize them.

KEY WORDS: Immunotherapy. Toxicity. Checkpoint inhibitors. Immune response criteria.

checkpoint inhibitors en particular (4-6) han destacado por su actividad en el control de la enfermedad avanzada, de manera que se han convertido en una herramienta básica para el día a día de los oncólogos. Sin embargo, estos tratamientos no están exentos de producir efectos adversos en los pacientes, en su mayoría inmunorrelacionados (EAIR) (7). Debido al mecanismo de acción de los IPCI en el que se inhiben señales inmunorreguladoras negativas

y, por tanto, se potencia la activación del sistema inmune del paciente, se obtienen efectos beneficiosos por la actividad contra las células tumorales, pero las propias células efectoras del sistema inmune también pueden producir fenómenos de autoinmunidad afectando a tejidos sanos.

La forma habitual de graduar la intensidad de dicha toxicidad es a través del uso de la clasificación diseñada por el National Cancer Institute, de Estados Unidos, llamada *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) (8). En algunos casos, la inmunoterapia puede llegar a generar toxicidades severas (grado 3) que pongan en riesgo la vida del paciente (grado 4) o que lleven al fallecimiento del paciente (grado 5). Sin embargo, la mayoría de los efectos secundarios de la inmunoterapia son de intensidad leve (grado 1) o moderada (grado 2) (9-11), por lo que es fundamental conocer en profundidad cuál es el manejo de estas toxicidades, dado que van a ser situaciones muy frecuentes a afrontar en la práctica clínica habitual. Solo a través de un manejo óptimo de dichas situaciones se va a conseguir evitar que dichas toxicidades leves-moderadas empeoren y progresen en intensidad y gravedad (grados 3-5). Se debe evitar que la toxicidad progrese hasta ser severa por dos motivos fundamentales: el primero es obviamente por evitar al paciente la sintomatología derivada del evento adverso severo y las consecuencias vitales que podrían acarrear dichas toxicidades graves. El segundo motivo es cuando se genera un evento adverso \geq grado 3, en la mayoría de los casos se aconseja suspender definitivamente el tratamiento de inmunoterapia. Este hecho puede suponerse obligado a dejar de utilizar un tratamiento potencialmente efectivo contra el melanoma y, aunque cada vez se disponen de más y mejores tratamientos dirigidos a la enfermedad avanzada, lamentablemente dichas opciones terapéuticas continúan siendo limitadas.

Por otra parte, los IPCI han demostrado su eficacia en el contexto adyuvante de la enfermedad (12,13). En este caso, el tratamiento se aplica a pacientes habitualmente asintomáticos, con una capacidad funcional plena y algunos de ellos laboralmente activos. Por ello, el acontecimiento de EAIR conllevará un empeoramiento

sintomático y de la calidad de vida de estos pacientes, lo que añade otro argumento en la importancia del manejo de dichos efectos adversos.

A continuación, vamos a comentar los aspectos clave a considerar que se deben conocer para un óptimo manejo de la toxicidad en grados 1-2.

FRECUENCIA Y GRADO DE LOS EFECTOS ADVERSOS INMUNORRELACIONADOS POR LOS INHIBIDORES DE LAS PROTEÍNAS DE CONTROL INMUNE

Se producen EAIR en la mayoría de los pacientes que reciben tratamiento con IPCI (82,7%) (Tabla I). Afortunadamente, la mayoría de dichos EAIR son grados 1-2, mientras que una proporción menor de los pacientes van a sufrir EAIR severos (grados 3-5), a excepción del tratamiento con ipilimumab combinado con nivolumab. Por tanto, evidentemente el correcto manejo de la toxicidad severa es fundamental, pero debido a la elevada frecuencia de EAIR grados 1-2 también es muy importante la identificación y tratamiento de los mismos.

Cuando es administrado en monoterapia, ipilimumab produce EAIR de cualquier grado en el 85,6% de los pacientes. Respecto a los dos tratamientos anti-PD-1 con mayor desarrollo en melanoma, nivolumab y pembrolizumab generan porcentajes similares de eventos adversos (76% y 73,4% respectivamente). En la combinación de ipilimumab y nivolumab, la práctica totalidad de los pacientes sufre efectos adversos derivados por el tratamiento (95,8%).

En el caso de ipilimumab existen diferencias en la frecuencia de EAIR en función de la dosis del fármaco en el caso del ipilimumab (Tabla II). Hay mayor frecuencia de EAIR grados 1-2 para la dosis de 3 mg/kg (57,3-58,5%) que para la dosis de 10 mg/kg (47,9%), mientras que con los EAIR grados 3-5 sucede a la inversa: 22,9-27,6% para la dosis de 3 mg/kg y 42,5% para la dosis de 10 mg/kg. La dosis o la posología de nivolumab y pembrolizumab no parecen cambiar el porcentaje de EAIR ni la frecuencia de grados 1-2 y grados 3-5.

TABLA I
EFECTOS ADVERSOS DE IPCI EN MELANOMA

<i>Fármaco</i>	<i>Grados 1-5</i>	<i>Grados 1-2</i>	<i>Grados 3-5</i>
Ipilimumab (6,12,14)	85,6%	54,6%	31,0%
Nivolumab (5,6,15)	76,0%	62,0%	14,0%
Pembrolizumab (4,16)	73,4%	61,4%	12,0%
Ipilimumab + nivolumab (6)	95,8%	37,0%	58,8%

Efectos adversos reportados en los estudios de registro de los IPCI en su uso en melanoma agrupados por fármaco y divididos en función de si son EAIR de cualquier grado, grados 1-2 y grados 3-5. La EAIR independientemente del fármaco utilizado.

TABLA II
EFECTOS ADVERSOS DE LOS TRATAMIENTOS APROBADOS PARA SU USO EN MELANOMA DE ACUERDO A LOS DATOS COMUNICADOS EN LOS ESTUDIOS DE REGISTRO

Fármaco	Dosis	Posología	Grados 1-5	Grados 1-2	Grados 3-5
Ipilimumab (14)	3 mg/kg	cada 3 sem	80,2%	57,3%	22,9%
Ipilimumab (12)	10 mg/kg	cada 3 sem	90,4%	47,9%	42,5%
Nivolumab (15)	3 mg/kg	cada 2 sem	67,5%	58,6%	8,9%
Nivolumab (5)	3 mg/kg	cada 2 sem	74,3%	62,6%	11,7%
Pembrolizumab (16)	2 mg/kg	cada 3 sem	67,4%	56,7%	10,7%
Pembrolizumab (16)	10 mg/kg	cada 3 sem	73,7%	59,7%	14,0%
Pembrolizumab (4)	10 mg/kg	cada 2 sem	79,5%	66,2%	13,3%
Pembrolizumab (4)	10 mg/kg	cada 3 sem	72,9%	62,8%	10,1%
Ipilimumab + nivolumab (6)	3 mg/kg + 1 mg/kg	cada 3 sem	95,8%	37,0%	58,8%
Nivolumab (6)	3 mg/kg	cada 2 sem	86,2%	64,8%	21,4%
Ipilimumab (6)	3 mg/kg	cada 3 sem	86,1%	58,5%	27,6%

Se especifica la dosis de cada fármaco y su posología, así como la frecuencia de los EAIR de cualquier grado, de los que son grados 1-2 y de los que son grados 3-5.

TIPOS DE EFECTOS ADVERSOS INMUNORRELACIONADOS ASOCIADOS A INHIBIDORES DE LAS PROTEÍNAS DE CONTROL INMUNE

El espectro de órganos que pueden ser afectados por EAIR es muy amplio, incluyendo prácticamente cualquier localización (17-20). A nivel cutáneo, la afectación más frecuente se da en forma de *rash* máculopapular. Otro efecto secundario cutáneo, el vitíligo, tiene la particularidad de ser mucho más frecuente en melanoma, indicando así que el tipo de EAIR puede variar en función del subtipo de cáncer para el cual se utiliza el tratamiento. De igual manera, la neumonitis –el EAIR de afectación pulmonar más frecuentemente descrito– es más habitual en pacientes con cáncer de pulmón, probablemente debido al daño tisular previo acontecido sobre el parénquima pulmonar. Respecto al tracto gastrointestinal, aunque se han descrito casos de gastritis, el EAIR más frecuente es la diarrea por enterocolitis. A nivel endocrino, el EAIR más frecuente es la alteración de la glándula tiroidea, habitualmente en forma de hipotiroidismo. De hecho, en muchas ocasiones se detecta un hipertiroidismo inicial que en la evolución posterior se acaba convirtiendo en un hipotiroidismo. Otros EAIR endocrinológicos incluyen el hipopituitarismo por hipofisitis, más frecuentemente reportado como consecuencia de tratamiento con anticuerpos anti-CTLA4 que por anticuerpos anti-PD-1, y la insuficiencia suprarrenal primaria por adrenalitis. El corazón puede verse afectado tanto a nivel del pericardio (pericarditis) como a nivel del miocardio (miocarditis). También es frecuente la hepatitis y la nefritis, esta última habitualmente de tipo intersticial granulomatosa. Otras afecciones frecuentemente presentadas son las implica-

das en el sistema nervioso (miastenia, neuropatía periférica, síndrome Guillén-Barré, meningitis, encefalitis) y a nivel oftalmológico (uveítis, conjuntivitis, blefaritis, miositis de los músculos oculares) (20).

EFECTOS ADVERSOS INMUNORRELACIONADOS SEGÚN GRADO Y POR INHIBIDORES DE LAS PROTEÍNAS DE CONTROL INMUNE

Los EAIR más frecuentemente reportados son diarrea, *rash*, prurito, alteraciones endocrinológicas y transaminitis (Tabla III y Fig. 1). Globalmente, para todos los grados el EAIR más frecuente es la diarrea, seguido de los EAIR dermatológicos. Tras ellos se situarían por orden de frecuencia las alteraciones endocrinológicas y la transaminitis. Si nos referimos a los EAIR grados 1-2, los más frecuentes son el prurito, la diarrea y el *rash*, seguidos de nuevo de las endocrinopatías y la transaminitis.

Agrupando los EAIR anteriormente mencionados, el anticuerpo que en monoterapia genera mayor porcentaje de grados 1-2 es el ipilimumab (18,8%), seguido de nivolumab (12,9%) y pembrolizumab (10,4%). La combinación de ipilimumab y nivolumab supera a cualquiera de los fármacos en monoterapia: 27,5% EAIR grados 1-2.

EVALUACIÓN PREVIA AL INICIO DE TRATAMIENTO

Antes de iniciar el tratamiento de inmunoterapia, se deben obtener algunos detalles del estado basal del paciente (20).

TABLA III
 FRECUENCIA Y GRADO DE LOS EAIR MÁS FRECUENTEMENTE DESCRITOS EN LOS ESTUDIOS DE REGISTRO CON INMUNOTERAPIA EN MELANOMA

	Diarrea		Rash		Prurito		Endocrinopatías		Transaminitis		Total	
	g1-5	g1-2	g1-5	g1-2	g1-5	g1-2	g1-5	g1-2	g1-5	g1-2	g1-5	g1-2
<i>Ipilimumab</i> (6,12,14)	32,9%	25,8%	24,7%	23,4%	32,5%	31,7%	11,7%	8,4%	6,5%	4,5%	21,7%	18,8%
<i>Nivolumab</i> (5,6,15)	16,0%	14,5%	16,2%	15,8%	18,0%	17,7%	13,3%	13,0%	4,1%	3,4%	13,5%	12,9%
<i>Pembrolizumab</i> (4,16)	12,1%	10,9%	12,5%	12,5%	18,1%	18,1%	10,7%	10,3%	1,2%	0,1%	10,9%	10,4%
<i>Ipilimumab + nivolumab</i> (6)	45,0%	36,0%	30,0%	27,0%	35,0%	33,0%	35,0%	31,5%	16,0%	10,0%	32,2%	27,5%

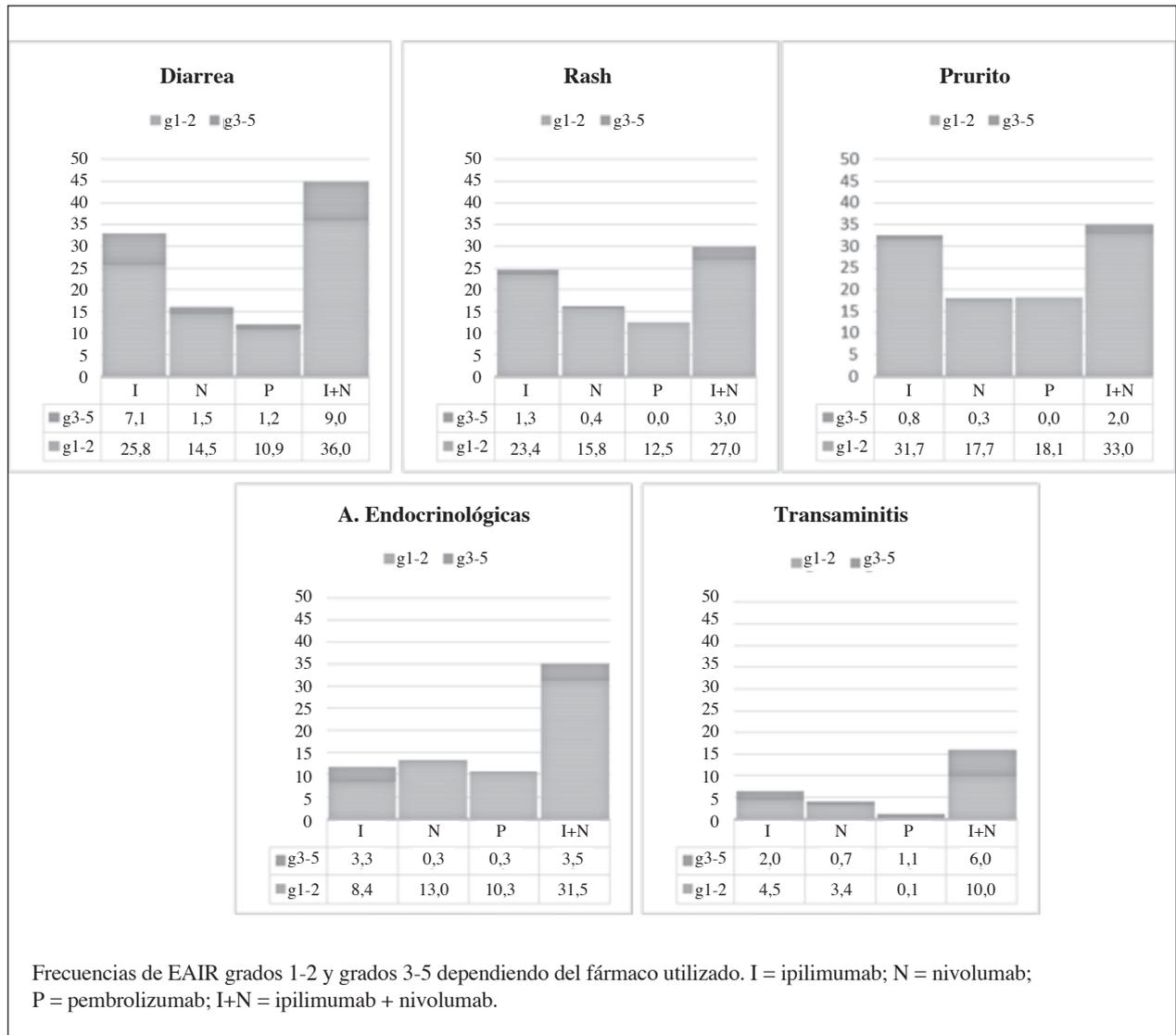


Fig. 1. Gráficos de barras de los EAIR más frecuentemente descritos en los estudios de registro con inmunoterapia en melanoma.

Entre ellos se debe interrogar sobre el número de deposiciones habituales del paciente, dado que el método de valoración de las diarreas se basa en el conteo del número de deposiciones por encima del ritmo habitual del paciente en un periodo de 24 horas. Por tanto, para hacer una correcta evaluación de la toxicidad intestinal debemos establecer cuál es el ritmo deposicional habitual del paciente. Se debe examinar la piel con detenimiento para determinar las características basales del paciente; por ejemplo, categorizar una posible tendencia a la xerosis, y para poder evaluar hipotéticos futuros cambios cutáneos consecuencia de la inmunoterapia. Por otra parte, se debe interrogar al paciente sobre eventos previos a nivel oftalmológico para establecer un posible riesgo a desarrollar EAIR a ese nivel.

Además, los pacientes deben ser interrogados sobre posibles antecedentes personales o familiares con respecto a enfermedades autoinmunes. En el caso de que el paciente hubiese sido diagnosticado de una enfermedad autoinmune, se debe obtener información específica al respecto, como cuándo fue diagnosticado, si se puede considerar que la patología sigue activa, el tipo de tratamiento recibido, si recibió tratamiento con corticoides tópicos, sistémicos o inmunosupresores, etc. En caso de duda, siempre es oportuno comentar el caso con el especialista de referencia del paciente.

INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES ACERCA DEL TRATAMIENTO

Es de vital importancia comunicar a los pacientes cuáles son los riesgos asociados al tratamiento de inmunoterapia (21,22). La información comunicada de manera verbal durante la consulta debe ser apoyada por material escrito, junto con la firma del consentimiento informado específico del tratamiento a iniciar. Se deben comentar cuáles son los signos y síntomas más habituales y cuándo se presentan efectos secundarios por el tratamiento. Entre ellos, existen algunos inespecíficos, como el cansancio, que puede ser el síntoma de alteraciones endocrinológicas (hipotiroidismo, hipofisitis o insuficiencia suprarrenal), casos graves de hepatitis o nefritis, aunque en muchas ocasiones no se acompaña de una alteración orgánica específica. Otros síntomas a comentar deben incluir la diarrea y el dolor abdominal (enterocolitis), disnea (neumonitis), parestesias (neuropatía sensitiva) y síntomas oculares como la visión borrosa, sensación de cuerpo extraño, lagrimeo excesivo o prurito ocular. Los dos signos más habituales que los pacientes deben conocer como posibles *secundarismos* del tratamiento son las alteraciones cutáneas (fundamentalmente la aparición de una erupción máculopapular) y a nivel oftalmológico (eritema conjuntival). Sin embargo, debido al amplio espectro de posibles efectos secundarios de la inmunoterapia, se debe hacer un comentario general sobre la necesidad de consultar sin demora ante la aparición de sintomatología que pudiera ser potencialmente

grave. Es fundamental que el paciente disponga de toda esta información, dado que solo a través de un reconocimiento temprano de la sintomatología derivada de la presencia de un EAIR se pueden aplicar las medidas para solventarlo de una manera más eficaz.

SISTEMAS DE COMUNICACIÓN DE LOS EFECTOS ADVERSOS INMUNORRELACIONADOS

Se debe concretar un sistema de comunicación de los signos y síntomas de posibles EAIR subyacentes. Dicho sistema debe ser ágil y sencillo, de manera que la consulta pueda ser valorada por un especialista con la formación necesaria para poder aconsejar desde acudir a un servicio de urgencias para valoración inmediata del paciente, acordar una visita anticipada al consultorio de su médico tratante habitual, o simplemente discriminar si se trata de signos y síntomas no relacionados con la inmunoterapia y, por tanto, sin necesidad de activar ningún circuito específico de atención médica. En el caso de que fuese necesario acudir a un servicio de urgencias, siempre es recomendable consultar en el hospital donde el paciente recibe el tratamiento. En el caso de que el paciente se encuentre en una situación de emergencia médica y sea atendido en otro hospital diferente, el paciente debe ser instruido sobre la necesidad de llevar consigo la información escrita que le fue entregada sobre el tipo de inmunoterapia que está recibiendo, de manera que el personal que le atienda pueda identificar rápidamente bajo qué tratamiento se han desarrollado los signos y síntomas que han llevado a tener que consultar de manera urgente.

MEDIDAS DE PREVENCIÓN PARA EVITAR EFECTOS ADVERSOS INMUNORRELACIONADOS

Antes de iniciar el tratamiento de inmunoterapia (23,24), se deben evaluar las características cutáneas del paciente, idealmente con el apoyo de un dermatólogo. Se debe aconsejar el uso de crema de protección solar en las zonas fotoexpuestas para evitar reacciones cutáneas de fotosensibilidad. Asimismo, se debe incorporar a las rutinas del paciente el uso de crema hidratante para contrarrestar la xerosis cutánea generada por los IPCI, que se encuentra entre los EAIR cutáneos más frecuentes.

En cuanto a la diarrea, antes de iniciar el tratamiento se recomienda seguir una dieta equilibrada. Si acontece la diarrea, deben seguirse los consejos alimenticios acerca del uso de una dieta astringente. Dado que el grado de la toxicidad se basa en el número de deposiciones diarreicas en un día, es aconsejable instruir al paciente sobre la importancia de llevar un registro del número de deposiciones y la consistencia de las mismas. Se desaconseja el uso de antidiarreicos sin la supervisión del médico tratante. Incorporar el número de comprimidos antidiarreicos usados en 24 horas al registro de las deposiciones es especialmente útil.

Respecto a la hepatotoxicidad, se debe evitar o minimizar la ingesta de bebidas alcohólicas.

MANEJO DE LOS EFECTOS ADVERSOS INMUNORRELACIONADOS GRADOS 1-2

Los EAIR grado 1 no deben impedir continuar con el tratamiento, pero deben poner en alerta al oncólogo tratante, que debe ser capaz de transmitir al paciente a qué debe estar especialmente atento para que, en caso de empeoramiento, la consulta sea lo más rápida posible (19,20,22). Por tanto, es muy importante optimizar el apoyo médico, dependiendo del efecto adverso en cuestión. En el caso de la diarrea, se debe aplicar una dieta astringente exhaustiva, así como se deben prescribir anti-diarreicos una vez descartadas otras causas de diarrea. EAIR dermatológicos requieren una intensificación de las medidas recomendadas como profilaxis, así como el uso de antihistamínicos orales si hubiese picor, o el uso de corticoides tópicos para la erupción máculopapular, si ese fuera el EAIR acontecido.

Otro aspecto clave en el manejo de los EAIR grados 1-2 es la vigilancia activa, lo que requiere un control cercano con visitas frecuentes para valoración de la evolución de los signos o síntomas de los pacientes. En el caso de la hepatitis, se precisan controles analíticos periódicos en una frecuencia mayor a la establecida, que deben variar en función de la evolución de los parámetros analíticos a controlar.

Los EAIR grado 2 suelen requerir una suspensión temporal del tratamiento con inmunoterapia hasta que mejoren hasta grados 0-1, recomendándose iniciar tratamiento con corticoterapia oral, además de todas las medidas de apoyo que se aplican en los casos de EAIR grado 1, e igualmente un seguimiento de la toxicidad aún más frecuente.

El manejo específico de los EAIR grados 1-2, dependiendo del tipo de evento adverso, será tratado en los próximos artículos.

En resumen, la relevancia de la identificación de los EAIR grados 1-2 radica en la frecuencia con la que acontecen, la importancia de evitar que progresen a grados 3-5, y en que el manejo de los EAIR puede ser complejo y específico. Debemos conocer cuál es el perfil de toxicidad de los IPCI, educar al paciente en cómo prevenir dichas toxicidades y, en caso de que acontecieran, cómo detectarlas precozmente y aplicar las recomendaciones específicas para cada evento adverso, dependiendo del grado que en ese momento presente.

¿CRITERIOS irRECIST?

INTRODUCCIÓN

Uno de los criterios de evaluación de respuesta a los tratamientos oncológicos son los de la Organización

Mundial de la Salud (World Health Organization, WHO) (25). Estos criterios definen la carga tumoral sumando un grupo de lesiones individuales. Cada una de estas lesiones es valorada de forma bidimensional: el producto del diámetro mayor por el perpendicular. Los cambios en la suma de estas lesiones determinarán la respuesta al tratamiento. Un aumento de la carga tumoral en un 25% o la aparición de lesiones nuevas definen la progresión de la enfermedad (PE). Una disminución por debajo del 50% o la desaparición de las lesiones corresponden a respuesta parcial (RP) o respuesta completa (RC), respectivamente. Cuando el cambio no es lo suficiente para alcanzar los criterios anteriores se considera la respuesta como enfermedad estable (EE).

Posteriormente, en el año 2000, se publicaron los criterios Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.0 (RECIST v1.0) y se actualizaron en el año 2009 a la versión RECIST v1.1 (26). La principal diferencia con los WHO fue la valoración unidimensional de las lesiones. En estos criterios, el tamaño tumoral se calcula sumando el diámetro mayor de las lesiones, con excepción de las lesiones ganglionares, donde se utiliza el diámetro menor. Otra modificación es el cambio de los umbrales de respuesta. La PE se define como un incremento en un 20% y la RP como una disminución del 30% de la carga tumoral.

Debido a que estas herramientas de evaluación se desarrollaron para valorar las respuestas a la quimioterapia y terapias diana, un incremento del tamaño tumoral y/o la aparición de nuevas lesiones implicaría una PE. De este modo, el término "progresión" se convirtió en sinónimo de fracaso del tratamiento e indicaría su suspensión por falta de beneficio (27).

Sin embargo, con los tratamientos que modulan la respuesta inmune se observó que algunos pacientes obtenían un beneficio clínico más allá del que podían describir los criterios de respuesta tradicionales. Por ejemplo, estudios con citoquinas y vacunas demostraron que pacientes que conseguían criterios de EE o PD por WHO o RECIST podían *a posteriori* reducir el tamaño tumoral (28,29). Por ello, se postuló que la activación inmunitaria que producen estos tratamientos podría conducir a patrones inusuales de respuesta, que no serían caracterizados de forma adecuada por los criterios de valoración convencionales (30).

NECESIDAD DE CARACTERIZAR LA RESPUESTA A LA INMUNOTERAPIA

Por el mecanismo de acción propio de los tratamientos que modulan la respuesta inmune y con el objetivo de optimizar su desarrollo clínico, se consideró necesario adecuar las herramientas que miden su eficacia. Con este fin, en los años 2004 y 2005, aproximadamente 200 oncólogos, inmunólogos y expertos de agencias

reguladoras se reunieron para intercambiar sus experiencias con agentes inmunoterápicos en el tratamiento de pacientes con cáncer (30). Estas discusiones dieron como resultado las siguientes conclusiones:

- La aparición de actividad antitumoral medible puede tardar más tiempo con la inmunoterapia que con las terapias citotóxicas.
- La respuesta de la inmunoterapia puede ocurrir después de una PE medida según criterios convencionales.
- La interrupción de la inmunoterapia puede no ser apropiada en algunos casos, hasta que se confirme la PE (como generalmente se hace para la RP y la RC, según los criterios RECIST o WHO).
- Se recomienda la asignación de unos criterios para definir una PE “clínicamente no significativa” en pacientes con inmunoterapia (por ejemplo, pequeñas lesiones nuevas en presencia de otras lesiones que han respondido).
- La estabilización prolongada puede representar actividad antitumoral.

CRITERIOS DE RESPUESTA INMUNOLÓGICA (iRRC)

Teniendo en cuenta estas consideraciones, Wolchok y cols. reevaluaron de manera exploratoria las respuestas radiológicas de 487 pacientes con melanoma metastásico tratados con ipilimumab en los estudios fase II. Emplearon un nuevo conjunto de criterios de respuesta basados en los criterios WHO, los *Immune-related Response Criteria*, iRRC, con la intención de mejorar la caracterización de los patrones de respuesta observados durante el desarrollo de ipilimumab.

Los criterios iRRC comparten con los criterios WHO la medición bidimensional de las lesiones y los umbrales de los porcentajes de cambio del tamaño tumoral que definen las distintas respuestas. Estos criterios se basan en tres principios:

- *Carga tumoral*: se considera más importante la valoración de la cantidad total de enfermedad, en detrimento de la medida de cada lesión individual.
- *Confirmación de la respuesta*: cualquier respuesta diferente de enfermedad estable precisa ser confirmada con una nueva evaluación, como mínimo, en las 4 semanas siguientes. Si la valoración de respuesta de un paciente es PE, la confirmación por una segunda valoración se debe realizar siempre y cuando no exista un rápido deterioro clínico.
- *Lesiones nuevas*: no necesariamente representan una progresión de la enfermedad. Se deben incluir en la carga tumoral total y su significado estará subordinado a la siguiente evaluación.

Los autores definieron cuatro patrones de respuesta a ipilimumab:

- Respuesta en las lesiones basales sin aparición de lesiones nuevas.

- Estabilización de la enfermedad, aunque en algunos casos seguida de una respuesta lenta.
- Respuesta tras un incremento en la carga tumoral total.
- Respuesta tras la aparición de nuevas lesiones.

Los dos primeros se identifican también con los criterios de respuesta convencionales, mientras que esto no ocurre con los dos siguientes.

El desarrollo de una respuesta tumoral tras una PE inicial se ha denominado pseudoprogresión. Una hipótesis que podría explicar la pseudoprogresión es que el crecimiento inicial de las lesiones podría deberse a una expansión clonal de los linfocitos CD4+ y CD8+ favorecida por el tratamiento, con la consiguiente infiltración del tumor (31). Otra posible explicación que se ha propuesto es que el incremento de tamaño podría deberse a una verdadera progresión entre el inicio del tratamiento y el efecto biológico, en caso de los tumores con un crecimiento rápido. Aunque en esta última situación, más que de una pseudoprogresión se trataría de una progresión transitoria (32).

En el estudio de Wolchok y cols., se observó que un 9,7% de los pacientes podrían cumplir criterios de pseudoprogresión. Cuando se analizó la supervivencia del subgrupo de pacientes con pseudoprogresión, se observó que era similar a la supervivencia de los pacientes que alcanzaron los criterios de enfermedad estable, respuesta parcial y respuesta completa según los criterios WHO.

En otro estudio retrospectivo (33) se evaluaron los patrones de respuestas de 327 pacientes con melanoma metastásico tratados con pembrolizumab mediante iRRC y RECIST v1.1. Se observó que un 7% de los pacientes que experimentaron una PE por criterios RECIST v1.1 no los cumplían por criterios iRRC. Además, aquellos pacientes que no cumplieron criterios de PE por iRRC (pero sí los cumplían por criterios RECIST v1.1) alcanzaron una supervivencia mayor que los pacientes con PE valorada por ambos criterios. Los autores concluyeron que los criterios RECIST v1.1 podrían subestimar el beneficio de pembrolizumab en este grupo de pacientes.

En gran parte de los ensayos clínicos de pacientes con melanoma avanzado tratados con nivolumab o pembrolizumab, se utilizaron los criterios RECIST v1.1 como herramienta principal para la valoración de la respuesta de los objetivos primarios y secundarios (15,34-38). En la mayoría de estos estudios, utilizaron los iRRC o modificaciones específicas de cada protocolo de los criterios RECIST para valorar la respuesta dentro de objetivos exploratorios (33). Estas modificaciones podían, de forma variable, incluir las medidas de las lesiones nuevas en la valoración de la respuesta y evaluar la respuesta tras una progresión definida por los criterios RECIST v1.1 (33,39).

Se han descrito casos aislados de respuesta a tratamiento con inmunoterapia que no cumplían criterios RECIST

en pacientes con cáncer de vejiga (1,5%; 1 de 65 pacientes) (40), cáncer renal de células claras (1,8%; 3 de 168 pacientes) (41) y cáncer de pulmón (5,5%; 16 de 287) (42).

Si bien la pseudoprogresión no es muy frecuente, es una situación difícil de valorar, ya que por un lado podría implicar la suspensión de un tratamiento en un paciente que se podría estar beneficiando del mismo o, por el contrario, podría retrasar el plantear otro tratamiento en un paciente que presente una verdadera PE. Se podría valorar continuar el tratamiento con inmunoterapia una vez identificada una progresión, por criterios tradicionales, hasta su confirmación en los pacientes que se juzgue que están obteniendo un beneficio clínico tras iniciar el tratamiento, mantengan un buen estado general y presenten buena tolerancia (43,44).

Una de las posibles limitaciones para aplicación de los criterios irRC es la forma en la que se miden las lesiones, que está basada en los criterios WHO. La medición bidimensional de las lesiones (producto del diámetro mayor por el perpendicular) precisa mayor tiempo y también podría dar a lugar a una mayor variabilidad interobservador (45). Además, pequeños incrementos podrían ser sobreestimados, pudiendo valorarse como PE cambios no significativos. Es importante destacar que, en la mayoría de ensayos clínicos llevados a cabo en la última década, no se emplearon los criterios WHO, sino criterios RECIST, por lo que esto podría obstaculizar la comparación directa de los resultados con criterios irRC.

CRITERIOS RECIST INMUNORRELACIONADOS (*irRECIST*)

En 2013, Nishino y cols. (46) publicaron los criterios *irRECIST*, basados en la valoración unidimensional de las lesiones y manteniendo una de las características clave de los irRC: las lesiones nuevas se incluyen en el tamaño tumoral total y la PE, ya sea por aparición de lesiones nuevas o por crecimiento de las lesiones basales se debe confirmar en la siguiente valoración. En este estudio evaluaron 57 pacientes con melanoma avanzado tratados dentro un ensayo clínico fase II y se compararon las respuestas utilizando los criterios irRC y los *irRECIST*. Se objetivó que el porcentaje de cambio del tamaño tumoral en las pruebas de evaluación tuvieron una concordancia alta (Spearman r : 0,953-0,965, desde la primera a la cuarta evaluación). Además, la valoración unidimensional de las lesiones fue más reproducible que la bidimensional, encontrándose una menor variabilidad interobservador a favor de los criterios *irRECIST*.

CRITERIOS DE RESPUESTA PARA TERAPIAS INMUNOLÓGICAS (*iRECIST*)

Los resultados del estudio de Nishino y cols. (46) sirvieron de base para el desarrollo de las guías

iRECIST (44) para la evaluación de la respuesta en ensayos clínicos con tratamientos inmunoterápicos. Las guías *iRECIST* también están fundamentadas en los criterios RECIST v1.1, en cuanto a que la valoración de las lesiones es unidimensional. A diferencia de los RECIST v1.1, en los criterios *iRECIST*, la PE requiere confirmación en la siguiente valoración y la aparición de lesiones nuevas no define una PE.

Respecto a los criterios *irRECIST*, los *iRECIST* se diferencian en que en este las lesiones nuevas deben ser medidas y valoradas de forma separada en vez de ser añadidas a las basales, como ocurre en los *irRECIST*.

En los criterios *iRECIST*, en la primera valoración en la que se detecta una PE, la respuesta se considera como PE *no confirmada*. En una segunda valoración, el incremento de tamaño de las lesiones conocidas o de las lesiones nuevas o la aparición de lesiones nuevas adicionales serán las que confirmarán la PE. De nuevo, la situación clínica del paciente debe valorarse cuidadosamente antes de continuar con el tratamiento más allá de la PE.

Las guías *iRECIST* aún no están validadas. El proceso de validación tiene prevista la realización de un almacén de datos, actualmente en curso, recogidos de forma prospectiva a partir de ensayos clínicos de terapias inmunológicas. Posteriormente, se evaluarán estos criterios y se realizarán modificaciones si se consideran necesarias. Las guías *iRECIST* tienen la intención de proveer un marco uniforme para la interpretación de los datos recogidos en los ensayos clínicos con terapias inmunológicas. Su uso en la toma de decisiones en la práctica clínica no está recomendado.

En la tabla IV se muestran las principales similitudes y diferencias de los criterios WHO, RECIST v1.1, irRC, *irRECIST* e *iRECIST*.

LIMITACIONES DE LOS CRITERIOS DE VALORACIÓN DE RESPUESTA INMUNE

Una potencial limitación para todos los criterios de evaluación de la respuesta de tratamientos inmunológicos es el hecho de que se han desarrollado basándose únicamente en el tratamiento con anticuerpos anti-CTLA-4 y anti-PD-1/PD-L1. Actualmente se están desarrollando otros tratamientos inmunoterápicos dirigidos contra otras dianas, y su efecto podría diferir. Por ejemplo, se está estudiando la utilización de anticuerpos monoclonales dirigidos contra CD137, cuyo mecanismo de acción consiste en producir una señal coestimuladora en múltiples tipos de células inmunes (linfocitos T CD4+, linfocitos T CD8+, células dendríticas y células *natural killer*). A diferencia de los anteriores, este mecanismo de acción no induce a una expansión clonal, como se describe con los inhibidores de las proteínas de control inmunológico (47), la cual sería la principal hipótesis que justificaría la *pseudoprogresión*.

TABLA IV
CRITERIOS DE VALORACIÓN DE RESPUESTA

	WHO	irRC	RECIST v1.1	irRECIST	iRECIST
	Criterios bidimensionales		Criterios unidimensionales		
<i>Medida de cada lesión</i>	Producto del diámetro mayor por el perpendicular (mm ²)		Diámetro mayor (mm) en las lesiones no ganglionares. En los ganglios linfáticos diámetro menor		
<i>Criterio de respuesta parcial</i>	Disminución del 50%		Disminución del 30%		
<i>Criterio de progresión</i>	Aumento del 25%, lesiones nuevas o progresión de las lesiones no diana	Aumento del 25%	Aumento del 20% y mayor a 5 mm. Lesiones nuevas o progresión de las lesiones no diana	Aumento del 20% y mayor a 5 mm	
<i>Lesiones nuevas</i>	Definen progresión	No definen progresión, se incluyen en la suma de las medidas	Definen progresión	No definen progresión, se incluyen en la suma de las medidas	Definen progresión no confirmada La progresión se confirmará si existe un crecimiento adicional o aparecen nuevas lesiones en la siguiente valoración. Las lesiones nuevas se registran y miden de forma separada, no se suman a las lesiones basales
<i>Confirmación de la progresión</i>	No es necesaria	Requerida en 4 semanas como mínimo	No es necesaria	Requerida en 4 semanas como mínimo	Requerida en la siguiente valoración, entre 4 y 8 semanas

La decisión terapéutica en el contexto una PE representa una situación compleja. En algunos ensayos clínicos en la última década se ha permitido que los pacientes continúen el tratamiento más allá de la progresión si se consideraba que presentaban un beneficio clínico y la tolerancia era adecuada (48,49). Esta estrategia estuvo sujeta a la discreción de cada investigador, ya que no existen guías objetivas que establezcan cuándo continuar el tratamiento o buscar otras alternativas.

Por último, el avance en el conocimiento de la respuesta inmunorrelacionada ha sido ralentizado por el hecho de que pocos ensayos clínicos utilizaron los criterios irRC o los irRECIST como criterios de respuesta para definir sus objetivos (49-51). La mayoría de los ensayos clínicos continúan utilizando los criterios RECIST v1.1 para definir sus objetivos, aunque algunos estudios incluyeron los criterios irRC, irRECIST o criterios similares modificados como criterios de respuesta para valoración de objetivos exploratorios (36,50-52). Esto es debido a que las agencias regulatorias utilizan los resultados de eficacia valorados por los criterios RECIST v1.1 como base para aprobar nuevos agentes terapéuticos.

CONCLUSIONES

La aparición de los tratamientos inmunoterápicos ha provocado un cambio de paradigma en el tratamiento del melanoma. Estos tratamientos pueden dar como resultado patrones de respuesta no convencionales y, por lo tanto, se requieren herramientas específicas para la valoración de su eficacia. La validación de estas herramientas podría permitir optimizar la evaluación de la eficacia de la inmunoterapia dentro del ámbito de los ensayos clínicos y posiblemente aportar recomendaciones de uso en la práctica clínica habitual.

CORRESPONDENCIA:

Ana Arance
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínic de Barcelona
Carrer de Villarroel, 170
08036 Barcelona
e-mail: AMARANCE@clinic.cat

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2014;371(20):1867-76.
3. Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F, Amatruda T, Senzer N, Chesney J, et al. Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2015;33(25):2780-8.
4. 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(26):2521-32.
5. 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(4):32030.
6. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, et al. Overall survival with combined Nivolumab and Ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2017;377(14):1345-56.
7. Chen TW, Rzak A, Bedard PL, Siu LL, Hansen AR. A systematic review of immune-related adverse event reporting in clinical trials of immune checkpoint inhibitors. *Ann Oncol* 2015;26(9):1824-9.
8. 4.0, C. version. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE). Publish 2009;0-71.
9. Gangadhar TC, Vonderheide RH. Mitigating the toxic effects of anticancer immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11(2):91-9.
10. Marrone KA, Ying W, Naidoo J. Immune-related adverse events from Immune Checkpoint Inhibitors. *Clin Pharmacol Ther* 2016;100(3):242-51.
11. Boutros C, Tarhini A, Routier E, Lambotte O, Ladurie FL, Carbonnel F, et al. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13(8):473-86.
12. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(5):522-30.
13. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* 2017;377(19):1824-35.
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(8):711-23.
15. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer N, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(4):375-84.
16. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(8):908-18.
17. Weber JS, Yang JC, Atkins MB, Disis ML. Toxicities of immunotherapy for the practitioner. *J Clin Oncol* 2015;33(18):2092-9.
18. Villadolid J, Amin A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. *Transl Lung Cancer Res* 2015;4(5):560-75.
19. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: A comprehensive review. *Eur J Cancer* 2016;54:139-48.
20. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol* 2016;27(4):559-74.
21. Fecher LA, Agarwala SS, Hodi FS, Weber JS. Ipilimumab and its toxicities: a multidisciplinary approach. *Oncologist* 2013;18(6):733-43.
22. Kumar V, Chaudhary N, Garg M, Floudas CS, Soni P, Chandra AB. Corrigendum: current diagnosis and management of immune-related adverse events (irAEs) Induced by immune checkpoint inhibitor therapy. *Front Pharmacol* 2017;8:311.
23. Tarhini A. Immune-mediated adverse events associated with ipilimumab ctla-4 blockade therapy: the underlying mechanisms and clinical management. *Scientifica (Cairo)*. 2013;2013:857519.
24. Naidoo J, Page DB, Li BT, Connell LC, Schindler K, Lacouture ME, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol* 2015;26(12):2375-91.
25. World Health Organization; 1979.
26. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228-47.
27. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 2009;15(23):7412-20.
28. van Baren N, Bonnet MC, Dréno B, Khammari A, Dorval T, Piperno-Neumann S, et al. Tumoral and immunologic response after vaccination of melanoma patients with an ALVAC virus encoding MAGE antigens recognized by T cells. *J Clin Oncol* 2005;23(35):9008-21.
29. Kruit WH, van Ojik HH, Brichard VG, Escudier B, Dorval T, Dréno B, et al. Phase 1/2 study of subcutaneous and intradermal immunization with a recombinant MAGE-3 protein in patients with detectable metastatic melanoma. *Int J Cancer* 2005;117(4):596-604.
30. Hoos A, Parmiani G, Hege K, Sznol M, Loibner H, Eggermont A, et al. A clinical development paradigm for cancer vaccines and related biologics. *J Immunother* 2007;30:1-15.
31. 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(7528):568-71.
32. Merlano M, Occelli M, Garrone O. Immune-related response criteria: light and shadows. *ESMO Open* 2016;1(4):e000082.
33. Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, Weber JS, Daud A, Hamid O, et al. Evaluation of immune-related response criteria and RECIST v1.1 in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab. *J Clin Oncol* 2016;34(13):1510-7.
34. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, Kluger HM, Carvajal RD, Sharfman WH, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol* 2014;32(10):1020-30.
35. Weber JS, Kudchadkar RR, Yu B, Gallenstein D, Horak CE, Inzunza HD, et al. Safety, efficacy, and biomarkers of nivolumab with vaccine in ipilimumab-refractory or -naive melanoma. *J Clin Oncol* 2013;31(34):4311-8.
36. Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (Anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med* 2013;369(2):134-44.
37. 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(2):122-33.
38. Robert C, Ribas A, Wolchok JD, Hodi FS, Hamid O, Kefford R, et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet* 2014;384(9948):1109-17.
39. Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and Immune-related response in solid tumors. *J Clin Oncol* 2015;33(3):3541-3.

40. Powles T, Eder JP, Fine GD, Braiteh FS, Loria Y, Cruz C, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature* 2014;515(7528):558-62.
41. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Redman BG, Kuzel TM, Harrison MR, et al. Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2015;33(13):1430-7.
42. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373(17):1627-39.
43. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 2009;15(23):7412-20.
44. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol* 2017;18(3):e143-e152.
45. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Gargano M, Suda M, Ramaiya NH, Hodi FS. Developing a common language for tumor response to immunotherapy: immune-related response criteria using unidimensional measurements. *Clin Cancer Res* 2013;19(14):3936-43.
46. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Gargano M, Suda M, Ramaiya NH, Hodi. Developing a common language for tumor response to immunotherapy: immune-related response criteria using unidimensional measurements. *Clin Cancer Res* 2013;19(14):3936-43.
47. Yonezawa A, Dutt S, Chester C, Kim J, Kohrt HE. Boosting Cancer Immunotherapy with Anti-CD137 Antibody Therapy. *Clin Cancer Res* 2015;21(14):3113-20.
48. Nishino M, Jagannathan JP, Krajewski KM, O'Regan K, Hatabu H, Shapiro G, et al. Personalized tumor response assessment in the era of molecular medicine: cancer-specific and therapy-specific response criteria to complement pitfalls of RECIST. *AJR Am J Roentgenol* 2012;198(4):737-745.
49. Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and immune-related response in solid tumors. *J Clin Oncol* 2015;33(31):3541-3.
50. Lynch TJ, Bondarenko I, Luft A, Serwatowski P, Barlesi F, Chacko R, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2012;30(17):2046-54.
51. 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(2):122-33.
52. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10027):1540-50.

Manejo de los efectos secundarios no dermatológicos de la inmunoterapia para el tratamiento del melanoma

S. HERNANDO POLO

Servicio de Oncología Médica. Fundación Hospital Alcorcón. Alcorcón, Madrid

RESUMEN

La inmunoterapia como tratamiento para el cáncer ha demostrado en los últimos años eficacia frente a un progresivo número de tumores. El melanoma ha sido la primera neoplasia en beneficiarse de estas terapias, logrando modificar la historia natural de esta enfermedad.

Existen dos vías de actuación a nivel del sistema inmune (CTLA4 y PD-1) con efectos secundarios inmunomediados similares, aunque más frecuentes cuando se actúa sobre la primera vía y cuando se combinan las dos.

El perfil de toxicidad de la inmunoterapia difiere mucho del asociado a otros tratamientos oncológicos.

Los efectos secundarios derivan de la activación general del sistema inmunológico y pueden afectar prácticamente a cualquier órgano del cuerpo humano, destacando la toxicidad a nivel cutáneo, digestivo, pulmonar y sistema endocrino.

El tratamiento corticoideo se ha demostrado eficaz para contrarrestar estos efectos secundarios. En casos refractarios, puede ser necesario añadir inhibidores del factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α).

PALABRAS CLAVE: Inmunoterapia. Efectos adversos inmunomediados. Efectos adversos relacionados con la inmunoterapia. Toxicidad. Melanoma.

INTRODUCCIÓN

El melanoma es uno de los tumores que más precozmente se ha beneficiado del tratamiento con inmunoterapia (1), incluyendo incluso combinaciones de dos fármacos (2,3). La introducción de este tipo de tratamientos ha cambiado la historia natural de este tumor, consiguiendo importantes beneficios, pero no sin un coste en toxicidad.

ABSTRACT

Immunotherapy is one of the most investigated treatments in recent years and has substantially improved the prognosis for patients with advanced melanoma and a number of other malignancies.

Melanoma has been the first neoplasm in using this kind of treatments, leading to important improvements in patient outcomes, demonstrating long-term progression free survival.

There are two targets for checkpoint inhibition, PD-1 and CTLA4. Both of them cause similar immune related adverse events (ir-EA), although more frequently with the latter or a combination of both. Despite clinical benefits, immunotherapy is associated with ir-EA that are very different from the spectrum of side effects related to chemotherapy.

The ir-AE can affect any part of the body and are related to general immunologic enhancement. The most common toxicities are dermatologic, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and pulmonary side effects.

Immunosuppression with corticosteroids can be effective as a treatment for these kinds of side effects; in resistant cases, tumor necrosis factor-alpha antagonist must be added.

KEY WORDS: *Immunotherapy. Checkpoint inhibitors immunotherapy. Immunologic related adverse effects. Toxicities. Melanoma.*

Además, el perfil de toxicidad difiere considerablemente del típicamente asociado a la quimioterapia convencional.

TIPOS DE INMUNOTERAPIA Y PERFIL DE TOXICIDAD

La inmunoterapia actúa directamente sobre puntos clave del sistema inmunológico, contrarrestando la tole-

rancia inmunológica generada por las células tumorales. Las dianas terapéuticas inmunológicas son:

- Anticuerpos monoclonales anti-CTLA4, como el ipilimumab (1).
- Inhibidores de la vía PD-1, como nivolumab (4-7) y pembrolizumab (5,6).

Ambos tipos de fármacos producen efectos adversos inmunomediados similares, aunque los anti-CTLA4 tienen una mayor tasa de toxicidad (8,9).

Con ipilimumab se han descrito efectos secundarios en el 60-85% de las personas tratadas, con un 25% de eventos de grado 3-4, 2% grado 5. En el contexto adyuvante, las tasas de toxicidad son superiores, alcanzando hasta el 41,6% para toxicidades grado 3-4.

Con inhibidores de la vía PD-1, se describen efectos adversos de cualquier grado en torno a un 75-85%, con un 12-20% de eventos grado 3-4.

La combinación de ambos tipos de inmunoterápicos aumenta de forma significativa la tasa de toxicidad, ocurriendo hasta en el 95% de los pacientes (55% grado 3-4) (3).

Los efectos inmunomediados pueden afectar a cualquier órgano o tejido, simulando las enfermedades autoinmunes específicas de cada uno de ellos. Su diagnóstico y tratamiento precoz es fundamental para asegurar la reversibilidad de los mismos (10,11). En este contexto, es especialmente importante el trabajo conjunto con otras especialidades.

EVENTO ADVERSO RELACIONADO CON INMUNOTERAPIA

- Existen dos tipos de efectos adversos (12):
- Reacciones infusionales, producidas durante la administración de la terapia, sin relación con su mecanismo de acción.

- Reacciones inmunomediadas: ocurren como consecuencia del mecanismo de acción de la inmunoterapia, ocasionando trastornos autoinmunes. También se llaman efectos adversos relacionados con la inmunoterapia (irEA).

PERFIL TEMPORAL DE APARICIÓN DE LOS EFECTOS ADVERSOS RELACIONADOS CON LA INMUNOTERAPIA

Los distintos efectos no son cíclicos como con la quimioterapia, sino que surgen a lo largo del tiempo de terapia inmunológica y posteriormente, incluso varios meses tras la finalización de la misma (10,13) (Fig. 1).

- *Eventos inmediatos*: reacciones infusionales (infrecuentes y generalmente con las dos primeras infusiones del fármaco).
- *Eventos tempranos*: entre la segunda y la décima semana de tratamiento. Fundamentalmente efectos generales y dermatológicos (14).
- *Eventos intermedios*: entre el tercer y el quinto mes se desarrollan la mayoría de efectos digestivos, pulmonares y del sistema endocrino.

Cuando se emplea una combinación de ipilimumab y anti PD-1, los efectos pueden anticiparse en el tiempo, así como ser más duraderos (9).

RECOMENDACIONES GENERALES DE TRATAMIENTO SEGÚN GRADO DE TOXICIDAD

Excepto para las endocrinopatías, que requieren tratamiento específico, el resto de efectos adversos pueden manejarse de acuerdo con las siguientes recomendaciones generales (15-17,19) (Tabla I):

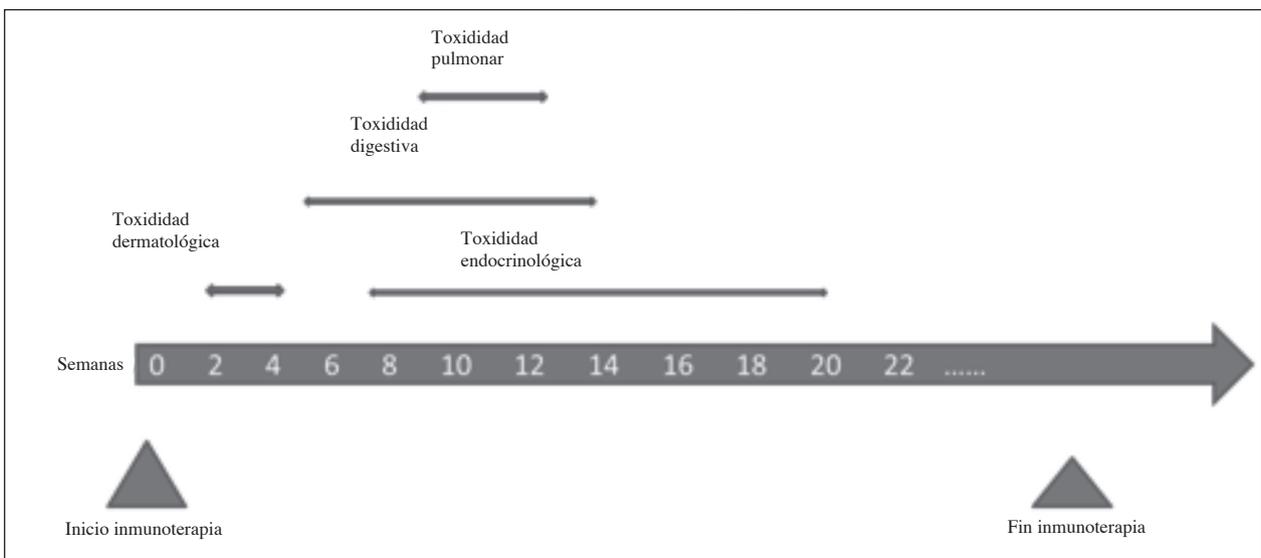


Fig. 1. Patrón temporal de eventos inmunomediados.

TABLA I
RECOMENDACIONES GENERALES DE TRATAMIENTO DE ir-EV

<i>Grado 1</i>	Asintomático-paucisintomático Suspender fármaco a criterio del facultativo Vigilancia estrecha	<p>Una vez iniciado corticoide sistémico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mantener 2 mg/kg/ d 3-5 días y bajar a 1 mg/kg/d - Una vez resuelto o con toxicidad \leq 2 (2 semanas) <ul style="list-style-type: none"> • Iniciar pauta lenta descendente de corticoides (1 mes) • Reiniciar inmunoterapia (< 12 semanas) cuando toxicidad < 1 y dosis de corticoides < 10 mg/día - Asociar trimetoprim-sulfametoxazol profiláctico - Micofenolato: 500 mg-1 g/12 horas vo - Infliximab: 5 mg-1 g/kg iv - Otros: ciclosporina, metotrexato <p>Excepciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Toxicidad cutánea: preferiblemente tópicos (evitar si sobreinfección) - Endocrinopatías: <ul style="list-style-type: none"> • A menudo basta con tratamiento hormonal sustitutivo • Evitar corticoides en diabetes tipo 1 inmunomediada
<i>Grado 2</i>	Síntomas moderados Suspender fármaco de forma transitoria y reiniciar a dosis plenas cuando toxicidad < grado 1 Corticoterapia 0,5-1 mg/kg/día; descenso progresivo en un mes	
<i>Grado 3</i>	Síntomas severos. Hospitalización Suspender fármaco de forma transitoria y valorar reiniciar (según riesgo/beneficio) cuando toxicidad < grado 1 Corticoterapia 1-2 mg/kg/día; descenso progresivo en un mes	
<i>Grado 4</i>	Síntomas severos. Hospitalización Suspender fármaco de forma definitiva Corticoterapia 1-2 mg/kg/día + otro inmunosupresor	

- *Grado 1, leve:* mínimamente sintomático o asintomático, siendo un hallazgo radiológico o de laboratorio. Requiere vigilancia estrecha, cada 3-5 días. No se recomienda suspender la inmunoterapia, salvo a criterio del facultativo. No precisa tratamiento específico. En caso de no mejoría en 1-2 semanas o empeoramiento, tratar como un grado 2.
- *Grado 2, moderado:* sin riesgo vital, pero limita su actividad diaria. Está indicado suspender transitoriamente la inmunoterapia hasta recuperación a grado menor o igual a 1. Valorar añadir corticoterapia (prednisona o equivalente) a dosis de 0,5 mg/kg/día vía oral, sobre todo si la toxicidad no mejora tras 2 semanas sin inmunoterapia. Asociar tratamiento sintomático si precisa.
- *Grado 3, severo:* requiere hospitalización, pero se mantiene estable clínica y termodinamicamente. En general, indicación de suspensión definitiva del tratamiento. Requiere inicio de corticoterapia a dosis de 1 mg/kg/día vía endovenosa (metilprednisolona o equivalente). Si en tres días no hay mejoría, subir dosis hasta 2 mg/kg y si persiste, añadir inmunosupresor (infiximab 5 mg/kg/15 días iv, contraindicado en hepatotoxicidad, sepsis o perforación intestinal; micofenolato 500-1.000 mg iv/12 horas; tacrolimus o ciclosporina).

- *Grado 4, riesgo vital:* situación de inestabilidad clínica-hemodinámica. Suspender inmunoterapia definitivamente. Corticoterapia 1-2 mg/kg/día vía endovenosa. Si en 2-3 días no hay mejoría, subir dosis hasta 2 mg/kg y si persiste, añadir inmunosupresor (misma pauta que en grado 3).

CORTICOTERAPIA

Una vez iniciado el tratamiento con corticoides, este debe mantenerse a dosis altas (1 mg/kg/d) hasta que la toxicidad sea de grado 2 o inferior. A partir de ese momento, se iniciará un descenso lento en no menos de un mes, para evitar efecto rebote (18,19).

El tratamiento inmunoterápico, en los casos indicados, puede reiniciarse si no han pasado más de 12 semanas y siempre que la toxicidad sea inferior a grado 2 y la dosis de corticoide diaria no superior a 10 mg.

PROFILAXIS

Cuando se emplee tratamiento con anti TNF- α o corticoterapia (prednisona o equivalente) a dosis de al menos 20 mg/día durante un mínimo de 4 semanas, se recomienda iniciar profilaxis para *pneumocystis* con cotrimoxazol 480 mg al día, lunes, miércoles y viernes (19).

¿LA INMUNOSUPRESIÓN AFECTA A LA EFICACIA?

La presencia de un irAE ocasiona la suspensión de la inmunoterapia y el inicio de tratamiento inmunosupresor. Series retrospectivas de casos no han objetivado disminución de la eficacia de la inmunoterapia en este contexto (20).

TOXICIDADES ESPECÍFICAS NO DERMATOLÓGICAS. PAUTAS DE TRATAMIENTO

ASTENIA

La astenia es uno de los síntomas más frecuentes en el paciente oncológico. Su origen es habitualmente multifactorial y su tratamiento complejo.

Hay que descartar causas tratables, como son la anemia hemolítica y las endocrinopatías. También es importante descartar progresión de la enfermedad como causa de la astenia, teniendo en cuenta los criterios i-RECIST (criterios RECIST para inmunoterapia) (21).

REACCIÓN INFUSIONAL

Se define como reacción de hipersensibilidad aguda durante la administración de la inmunoterapia. Son infrecuentes y habitualmente leves, por lo que, salvo con avelumab, no se recomienda premedicación sistemática. Se han descrito reacciones severas en menos del 1%.

Cursan con manifestaciones variables e impredecibles, incluyendo síntomas y signos cutáneos (prurito, rash, eritema, angioedema), respiratorios (broncoespasmo, disnea), cardíacos (hipo o hipertensión arterial y alteración de la frecuencia cardíaca), gastrointestinales (dolor abdominal, emesis) y en el caso de reacciones más severas, angina e incluso la muerte.

Existen dos tipos de reacciones infusionales:

- *Reacciones anafilácticas*: mediadas por liberación de sustancias de mastocitos y basófilos. Muy severas, especialmente en caso de reexposición.
- *Reacciones infusionales*: habitualmente reacciones más leves y con buena respuesta a antihistamínicos y corticoides.

Su tratamiento es una urgencia médica y requiere:

- Actocortina 100 mg y dexclorfeniramina 5 mg, ambos en bolo iv.
- Toma de constantes y valorar sueroterapia y oxigenoterapia según cada caso.
- Si se sospecha reacción anafiláctica, adrenalina, ½ ampolla i.m. Repetir, si fuera preciso, cada 5-15 minutos con monitorización continua.

GENERALES

La toxicidad más frecuentemente asociada a la inmunoterapia cursa con cuadro pseudogripal, con astenia,

artromialgias, febrícula y prurito, asociando o no rash cutáneo (22).

No tiene un tratamiento específico, recomendándose el uso paracetamol, hidratación corporal y antihistamínicos como tratamiento sintomático.

Las mialgias y artromialgias (23,24) ocurren hasta en el 2-12% de los pacientes, sobre todo asociados a los inhibidores PD-1. Pueden ser la manifestación de enfermedades reumatológicas autoinmunes como una polimiositis. Se recomiendan analgésicos y AINES (antiinflamatorios no esteroideos) como tratamiento de soporte. En casos más sintomáticos, dosis bajas de corticoides (10-20 mg/día) y en casos severos, corticoides a dosis altas (véase apartado de recomendaciones generales).

DIGESTIVAS

Enterocolitis

La enterocolitis es una de las toxicidades más frecuentes y de mayor potencial gravedad (25). Más común con anticuerpos antiCTLA4 (30% en cualquier grado, 16% grado 3-4, 8-22% colitis); aunque también relativamente frecuente con los inhibidores de la vía PD-1 (6-16% en cualquier grado, 2% en grado 3-4, 1% colitis) (19).

El síntoma más frecuente es la diarrea, seguido de dolor abdominal, hematoquecia, emesis y fiebre. Hay que hacer diagnóstico diferencial con colitis infecciosa, *clostridium difficile* y reactivación de CMV (citomegalovirus) (26-28).

Las pruebas complementarias necesarias para su estudio son:

- Análisis general con reactantes de fase aguda.
- Coprocultivo, estudio de toxina de *clostridium difficile* y calprotectina en heces.
- Colonoscopia con toma de biopsia en casos severos.

Tratamiento según grado de afectación

- *Grado 1*: menos de 4 deposiciones diarias.
 - Tratamiento: hidratación oral y seguimiento estrecho; no se recomienda suspender tratamiento inmunoterápico.
- *Grado 2*: de 4 a 7 deposiciones diarias, afectando a su calidad de vida.
 - Tratamiento: hidratación oral y suspender transitoriamente el tratamiento inmunoterápico; reiniciarlo cuando la enteritis sea de grado 1 o menor. Se puede administrar budesonida rectal y en caso de no mejoría, corticoterapia oral (prednisona o equivalente) a dosis de 0,5 mg/kg/d. Si persiste más de 3 días o empeora, tratar como grado 3.
- *Grados 3-4 y colitis*: más de 7 deposiciones al día, con dolor abdominal y hematoquecia.

En la colitis existe sangrado rectal, importante afectación clínica y confirmación histológica de infiltrado linfocitario en pared intestinal.

- Tratamiento: hidratación endovenosa, suspender tratamiento inmunoterápico de forma permanente. Corticoterapia endovenosa a dosis de 1-2 mg/kg/d. En caso de no respuesta en tres días, asociar tratamiento inmunosupresor (micofenolato 500-1.000 mg/12 horas; infliximab, debiendo evitar este en caso de hepatotoxicidad, perforación intestinal o sepsis; otra alternativa es tacrolimus).

Hepatitis tóxica

Evento adverso frecuente, pero habitualmente como hallazgo analítico (27) (transaminitis en el 25% de los casos), llegando a ocasionar hepatitis grado 3-4 en menos del 1,5%.

Es necesaria la monitorización analítica, con perfil hepático previo a cada ciclo y retrasar su administración en casos en que las transaminasas se eleven más del triple por encima del límite superior de la normalidad (LSN) y/o la bilirrubina más de 1,5 veces (19).

Diagnóstico diferencial: reactivación de CMV, otras hepatitis víricas y otros tóxicos (fármacos, alcohol).

Se recomienda solicitar las siguientes pruebas complementarias:

- Analítica y serologías hepáticas.
- Prueba de imagen (ecografía/TAC [tomografía axial computarizada] abdominal).
- Y biopsia hepática en casos severos.

Tratamiento según grado de afectación

- *Grado 1*: transaminitis < 3 x LSN; hiperbilirrubinemia > 1,5 x LSN.
 - Tratamiento: hidratación oral, seguimiento estrecho. No se requiere suspender el tratamiento inmunoterápico.
- *Grado 2*: transaminitis 3-5 x LSN; hiperbilirrubinemia 1,5-3 x LSN.
 - Tratamiento: hidratación oral, suspender transitoriamente tratamiento inmunoterápico. Puede reiniciarse al volver a grado 1 o menor. Seguimiento estrecho, cada 2-3 días y, si no hay mejoría en 2 semanas, iniciar corticoterapia oral a dosis de 1 mg/kg/d. Si no hay mejoría o empeora, tratar como grado 3-4.
- *Grado 3/4*: transaminitis > 5 x LSN; hiperbilirrubinemia > 3 x LSN.
 - Tratamiento: hidratación endovenosa, suspender tratamiento inmunoterápico, de forma permanente. Corticoterapia endovenosa a dosis de 2 mg/kg/d. En caso de no respuesta tras tres días

de corticoterapia a dosis altas, asociar inmunosupresor (micofenolato 1.000 mg iv/12 horas. En caso de no mejoría, añadir tacrolimus. Evitar uso de infliximab por hepatotoxicidad añadida.

Otras toxicidades digestivas

- *Pancreatitis*, referida en menos del 2% de los casos y que habitualmente cursa como elevación asintomática de enzimas pancreáticas (lipasa, amilasa). No requiere *screening* específico ni tratamiento, salvo que exista un cuadro clínico de pancreatitis, en cuyo caso seguiremos las recomendaciones generales (27).
- *Emesis, epigastralgia y disfagia*, en relación con esofagitis y gastroduodenitis. Predominantemente asociados a tratamientos anti-CTLA4 y descritos hasta en la mitad de los casos en algunas series, aunque con escasa sintomatología clínica (19).

ENDOCRINOPATÍAS

Evento frecuente, referido hasta en el 30% de los casos y que puede afectar a cualquier parte del eje hipotálamo-hipofisario y glándulas periféricas reguladas por el mismo (gónadas, glándula suprarrenal, páncreas y tiroides). La toxicidad más común es la tiroidea y las más graves, la crisis suprarrenal y la hipofisitis (19,25,26).

Las endocrinopatías difieren del resto de eventos inmunomediados: suelen ser leves (grados 1-2), y la reposición de la hormona deficitaria suele ser suficiente para resolver la mayoría de los casos, aunque el déficit hormonal que se produce es permanente. No requiere suspender el tratamiento inmunoterápico, al menos de forma permanente, incluso en grados severos.

Patología tiroidea

Es el efecto adverso endocrinológico más habitual, con frecuencias de presentación en torno al 5-10%, superiores para los inhibidores de la vía PD-1. Se recomienda estudio hormonal tiroideo (TSH y T4 libre) basal y repetirlo periódicamente cada 4 semanas, como *screening*.

Puede desarrollarse patología tiroidea primaria (más común) o secundaria por afectación de la hipófisis o el hipotálamo. En la tabla II se muestra un resumen del manejo (19,29,30).

Hipotiroidismo

Incidencia del 9%, apareciendo *de novo* o tras una fase inicial de hipertiroidismo y/o tiroiditis.

TABLA II
MANEJO DE ENDOCRINOPATÍAS INMUNOMEDIADAS

	<i>Hipofisitis</i>	<i>Tiroiditis</i>	<i>Hipotiroidismo</i>	<i>Hipertiroidismo</i>	<i>Insuf. suprarrenal</i>
P. complementarias	RMN SNC ACTH, cortisol, TSH, T3L, T4L, FSH LH, prolactina, testosterone, estradiol	ECO tiroidea TSH, T3L, T4L	TSH, T3L, T4L	TSH, T3L, T4L	Cortisol, ACTH, aldosterone, renina
Corticoides	1-2 mg/d Descenso en 1 mes	Según gravedad	Habitualmente no	Habitualmente no. Sí en enf. Graves	Hidrocortisona 20- 0-10 mg Fludrocortisona 0,1 mg/d
Hormona sustitutiva	Sí, las que precise		Levotiroxina 1,6 mcg/kg/d TSH cada 4-8s	No	Sí
Suspender inmunoterapia	No, salvo riesgo vital	No, salvo riesgo vital	No, salvo riesgo vital	No habitualmente Sí, enf. graves	No, salvo riesgo vital

El hipotiroidismo primario se define como una disminución de los niveles plasmáticos de hormona tiroidea (T3, T4) en presencia de aumento de su hormona precursora, la TSH. Puede ser asintomático (hipotiroidismo subclínico) o manifestarse como astenia, aumento de peso, estreñimiento, anemia y depresión.

Se recomienda iniciar tratamiento hormonal sustitutivo, cuando la TSH sea mayor de 10 mU/L o ante cualquier elevación de TSH asociado a sintomatología clínica de hipotiroidismo (19).

El tratamiento se realiza con levotiroxina (25-50 µg/día inicialmente, ajustando dosis cada 6-8 semanas). En pacientes ancianos o con cardiopatía deberá iniciarse la tiroxina a mitad de dosis.

Hipertiroidismo

El hipertiroidismo primario se define como el aumento de los niveles plasmáticos de hormona tiroidea (T3, T4) en presencia de disminución de su hormona precursora, la TSH. Puede ser asintomático (hipertiroidismo subclínico) o manifestarse como nerviosismo, temblor, taquicardia y pérdida de peso.

Es una complicación infrecuente y a menudo transitoria, reportado en el 3% de los casos. Habitualmente en grado leve-moderado, sin requerir tratamiento específico, aunque puede necesitar betabloqueantes a dosis bajas (propranolol, atenolol).

En casos graves, especialmente enfermedad de Graves Basedow, debe iniciarse tratamiento antiroideo y corti-

coterapia a dosis altas, trabajando conjuntamente con el servicio de endocrinología.

Pasada la fase aguda del hipertiroidismo, suele quedar un hipotiroidismo residual que puede requerir tratamiento hormonal sustitutivo.

Tiroiditis

Se define como inflamación de la glándula tiroidea, que puede cursar de forma asintomática o con dolor local y síntomas de hipo o hipotiroidismo. Descrito en el 5% de los pacientes que reciben inmunoterapia. Se diagnostica mediante ecografía tiroidea y estudio hormonal.

En casos graves se recomienda corticoterapia, siguiendo las recomendaciones generales. Es frecuente el hipotiroidismo posterior residual.

Insuficiencia suprarrenal

Pérdida de función de la glándula suprarrenal, en relación con adrenalitis de origen autoinmune, descrita hasta en el 3-4% de los pacientes. Los síntomas inicialmente son inespecíficos, cursando con dolor abdominal, náuseas, astenia y fiebre. La sintomatología varía en función de la preservación o no de la función mineralocorticoide y del grado de estrés. Aunque infrecuente, si no se diagnostica de manera temprana, puede desencadenarse una crisis suprarrenal (19).

La reposición hormonal es la base del tratamiento, recomendándose hidrocortisona 20-0-10 mg y fludrocortisona

tisona 0,1 mg/d en los casos leves-moderados. Además, se deben diagnosticar y tratar las posibles alteraciones hidroelectrolíticas asociadas, como son hiponatremia, hiperkaliemia e hipoglucemia.

La crisis suprarrenal se trata de una urgencia vital, que cursa con *shock* hipovolémico y dolor abdominal. Requiere tratamiento en la fase aguda con hidrocortisona endovenosa 100 mg/8 h e hidratación intensiva; posteriormente tratamiento de mantenimiento.

Hipofisitis

Inflamación de origen autoinmune del lóbulo anterior de la hipófisis, presente en el 2-17% de los pacientes tratados con anti-CTLA4. Su sintomatología es inespecífica, cursando con astenia y debilidad muscular. Los casos más severos asocian cefalea y alteraciones visuales (19,25). Debe hacerse diagnóstico diferencial con patología vascular (AVCA) y afectación tumoral del SNC (sistema nervioso central).

La inflamación de la glándula origina un mal funcionamiento de la misma, pudiendo ocasionar déficits en una o varias hormonas del eje hipotálamo-hipofisario (TSH, ACTH, FSH y LH); secundariamente puede desencadenar hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hipogonadismo y diabetes insípida, etc. Es imprescindible un diagnóstico precoz para evitar consecuencias fatales.

Como estudio diagnóstico sería necesario realizar RMN (resonancia magnética nuclear) cerebral y estudio hormonal (ACTH, TSH, FT4, LH, FSH, estradiol en mujeres premenopáusicas, testosterona en los varones, IGF-1 y prolactina).

Tratamiento según el grado de afectación

- *Grado 1*: asintomático o con síntomas vagos (astenia, anorexia...) sin cefalea ni síntomas visuales.
 - Tratamiento: una vez confirmados los déficits hormonales, iniciar su reposición. La hidrocortisona (20-10-10 mg) debe ser la primera hormona en reponerse y esperar una semana para iniciar la reposición tiroidea.
- *Grado 2*: moderadamente sintomático. Cefalea, astenia, pero sin alteración visual, hemodinámica ni electrolítica.
 - Tratamiento: solo con el diagnóstico de sospecha se debe suspender transitoriamente la inmunoterapia e iniciar corticoterapia oral, prednisona o equivalente (0,5 mg/kg/d). Si no mejora en 48 horas, tratar como grados 3-4.
- *Grados 3-4*: muy sintomático. Cefalea intensa, alteración visual, inestabilidad hemodinámica y/o alteraciones hidroelectrolíticas. Solo con el diagnóstico

de sospecha debe suspenderse transitoriamente la inmunoterapia e iniciar corticoterapia endovenosa (metilprednisolona o equivalente) a 1-2 mg/kg/día. Tratamiento de soporte y analgésico.

Estos pacientes deben referirse al servicio de endocrinología y mantener corticoides a dosis bajas, 5 mg/día. Además, reponerse el resto de hormonas deficitarias.

Diabetes mellitus insulino-dependiente

Puede desarrollarse una DM (diabetes mellitus) tipo 1 inducida por inmunoterapia en menos del 1% de los pacientes tratados, más frecuentemente si el tratamiento administrado es antiPD-1 (30).

Debe hacerse diagnóstico diferencial con una DM tipo 2 y una diabetes insípida central, también potenciales efectos del tratamiento inmunoterápico.

Se recomienda monitorización de la glucemia, previa a cada administración del fármaco.

Su tratamiento es superponible al de la diabetes mellitus tipo 1, requiriendo valoración por el servicio de endocrinología, inicio de insulino-terapia y evitar el empleo de corticoides dentro de lo posible. Debe suspenderse transitoriamente la inmunoterapia (19,26).

NEUMOLÓGICAS

Neumonitis: trastorno inflamatorio difuso de la vía aérea inferior. Inicialmente es subclínica, presentándose como un hallazgo radiológico, con patrón en vidrio deslustrado (70%) y/o consolidativo (60%). Tiende a aparecer de forma tardía, a partir del 2.º mes de tratamiento (19).

Su incidencia es de hasta el 4%, siendo la mitad de ellas de grado 3-4. Más frecuente cuando se inhibe la vía PD-1 o con la combinación de ambas vías (31,32).

Debe realizarse diagnóstico diferencial con procesos infecciosos, bacterianos y víricos, TEP (tromboembolismo pulmonar) y progresión tumoral en forma de linfagitis carcinomatosa (24).

Se recomiendan las siguientes pruebas complementarias:

- Prueba de imagen (31): radiografía de tórax, habitualmente no es diagnóstica y TAC tórax.
- Pruebas de función respiratorias.
- FBC (fibrobroncoscopia) con lavado alveolar. Ocasionalmente puede requerir biopsia pulmonar (33).

Tratamiento según grado de afectación

- *Grado 1*: hallazgo radiológico, sin sintomatología ni repercusión funcional.
 - Tratamiento: seguimiento estrecho, valorar anti-tusivo; no requiere suspender tratamiento inmunoterápico.

- *Grado 2*: tos seca y disnea leve, pero con alteración de la difusión.
 - Tratamiento: suspender transitoriamente la inmunoterapia; puede reiniciarse al volver a grado 1 o menor. Iniciar corticoterapia oral a dosis de 0,5 mg/kg/d.
- *Grado 3*: insuficiencia respiratoria y clínica que limita su actividad diaria.
 - Tratamiento: oxigenoterapia, suspensión definitiva del tratamiento inmunoterápico. Corticoterapia endovenosa a dosis de 1-2 mg/kg/d. Se recomienda asociar antibioterapia empírica, por la dificultad habitual para descartar patología infecciosa asociada.
- *Grado 4*: Compromete la vida.
 - Tratamiento: oxigenoterapia/ventilación, suspender tratamiento inmunoterápico de forma permanente. Corticoterapia endovenosa a dosis de 1-2 mg/kg/d. En caso de no respuesta tras tres días de corticoterapia a dosis altas, asociar inmunosupresor (micofenolato 5 mg/kg/15d; ciclofosfamida). En todos los grados, en el caso de la neumonitis, el descenso esteroideo debe ser especialmente lento, en no menos de 6 semanas, para evitar efecto rebote.

OTRAS

Cardiopatía

Frecuencia inferior al 1% y diversos cuadros clínicos (pericarditis, miocarditis, arritmias y disfunción ventricular). Valoración conjunta con cardiología, iniciando corticoterapia y el tratamiento específico cardiológico que precise (24,34).

Nefropatía

Fracaso renal agudo con una frecuencia inferior al 1%. Valoración conjunta con nefrología, iniciando corticoterapia y el tratamiento de soporte que precise, según clínica (25,34,35).

Neurológicas

Se trata de una toxicidad poco frecuente y de aparición tardía (6-13 semanas), descrita en el 1% inicialmente, aunque los últimos estudios han registrado una incidencia de hasta el 4-6%. Puede originar síndromes diversos (Guillain-Barré, Miastenia Gravis, encefalopatía posterior reversible, mielitis transversa, polineuropatía, meningoencefalitis aséptica) (19,24,34).

Se requiere valoración conjunta con neurología (26) e inicio de corticoides 1-2 mg/kg/d, pudiéndose asociar plasmaféresis y/o inmunoglobulinas.

Hematológicas

Las citopenias, aunque infrecuentes, también pueden desencadenarse como efecto de la inmunoterapia. A destacar, la anemia hemolítica inmunomediada (en analítica asocia hiperbilirrubinemia no conjugada, aumento de LDH [lactato deshidrogenasa], reticulocitos y anticuerpos antiglobulina). Su tratamiento requiere corticoterapia prolongada a dosis altas (36,37).

Oftalmológicas

Frecuencia inferior al 1% y diversos cuadros clínicos (epiescleritis, conjuntivitis, uveítis). Tratamiento conjunto con oftalmología, utilizando corticoterapia tópica fundamentalmente (38,39).

SITUACIONES ESPECIALES

Pacientes con antecedente de enfermedad autoinmune y pacientes con antecedente de irEA: puede administrarse el tratamiento inmunoterápico, pero con riesgo aumentado de presentar efecto adverso inmunomediado (40).

Especialmente los pacientes con irEA secundario a inhibidor PD-1, tienen un elevado riesgo de recidiva del EA cuando reciben tratamiento con anti-CTLA4 (41).

CORRESPONDENCIA:
Susana Hernando Polo
Servicio de Oncología Médica
Fundación Hospital Alcorcón
C/ Budapest, 1
28922 Alcorcón, Madrid
e-mail: shernando@fhalcorcon.es

BIBLIOGRAFÍA

1. 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(8):711-23.
2. 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.
3. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2017;377(14):1345-56.
4. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, Topalian SL, Schadendorf D, Larkin J, et al. Safety profile of nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2017;35(7):785-92.
5. 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(26):2521-32.

6. Keytruda® [package insert]. Whitehouse Station, NJ, USA: Merck & Co., Inc.; 2015. [Available from: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo>]
7. Opdivo® [package insert]. Princeton, NJ, USA: Bristol-Myers Squibb Company; 2015. [Available from: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo>].
8. YERVOY™ (ipilimumab) US Prescribing Information: Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS). Princeton, NJ, USA: Bristol-Myers Squibb Company; 2011. [Available from: <http://www.hcp.yervoy.com/>].
9. Boutros C, Tarhini A, Routier E, Lambotte O, Ladirie FL, Carbonnel F, et al. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13(8):473-86.
10. Lebbé C, O'Day SJ, Sileni VC, et al. Analysis of the onset and resolution of immune-related adverse events during treatment with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *Proceedings of the 12th Perspectives in Melanoma*. New York, NY, USA, 2008:abstract 0-015.
11. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol* 2016;27(4):559-74.
12. Prendergast GC, Jaffe EM. *Cancer immunotherapy*. Second edition. US: Academic Press; 2013.
13. Costa R, Costa RB. Analyses of selected safety endpoints in phase I and late-phase clinical trials of anti-PD-1 and PD-L1 inhibitors: prediction of immune-related toxicities. *Oncotarget* 2017;8(40):67782-9.
14. Sibaud V, Meyer N, Lamant L, Vigaros E, Mazieres J, Delord JP. Dermatologic complications of anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Curr Opin Oncol* 2016;28(4):254-63.
15. Van Eeden R, Rapoport BL. Supportive care of patients undergoing immunotherapy. *European Oncology & Haematology* 2016;12(1):25.
16. Ibrahim RA, Berman DB, De Pril V, Humphrey WR, Chen T, Messina M. Ipilimumab safety profile: summary of findings from completed trials in advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2011;29:abstr 8583.
17. Linardou H, Gogas H. Toxicity management of immunotherapy for patients with metastatic melanoma. *Ann Transl Med* 2016;4(14):272.
18. Weber JS, Postow M, Lao CD, Schadendorf D. Management of adverse events following treatment with anti-programmed death-1 agents. *Oncologist* 2016;21(10):1230-40.
19. Haanen J, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(Suppl_4):iv119-iv142.
20. Horvat TZ, Adel NG, Dang TO, et al. Immune-related adverse events, need for systemic immunosuppression, and effects on survival and time to treatment failure in patients with melanoma treated with ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol* 2015;33:3193-8.
21. Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, Weber JS, Daud A, Hamid O, et al. Evaluation of Immune-Related Response Criteria and RECIST v1.1 in Patients With Advanced Melanoma Treated With Pembrolizumab. *J Clin Oncol* 2016;34(13):1510-7.
22. Linardou H, Gogas H. Toxicity management of immunotherapy for patients with metastatic melanoma. *Ann Transl Med* 2016;4(14):272.
23. Calabrese L, Mariette X. The evolving role of the rheumatologist in the management of immune-related adverse events (irAEs) caused by cancer immunotherapy. *Ann Rheum Dis* 2017;0:1-3.
24. Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L, et al. Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Can* 2016;60:210-25.
25. Hofmann L, Forschner A, Loquai C, et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Can* 2016;60:190-209.
26. Seery V. Interprofessional collaboration with immune checkpoint inhibitor therapy: the roles of gastroenterology, endocrinology and neurology. *Semin Oncol Nurs* 2017;33(4):402-14.
27. Collins M, Michot J-M, Danlos F-X, Champiat S, Mussini C, Soularue E, et al. Gastrointestinal immune related adverse events associated with programmed-Death 1 blockade. *J Crohns Colitis* 2017;11(suppl 1):S237.
28. Gupta A, De Felice KM, Loftus EV Jr, Khanna S. Systematic review: colitis associated with anti-CTLA-4 therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42(4):406-17.
29. Torino F, Corsello SM, Salvatori R. Endocrinological side-effects of immune checkpoint inhibitors. *Curr Opin Oncol* 2016;28(4):278-87.
30. Mellati M, Eaton KD, Brooks-Worrell BM, Hagopian WA, Martins R, Palmer JP, et al. Anti-PD-1 and anti-PDL-1 monoclonal antibodies causing type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38(9):e137-e138.
31. Possick JD. Pulmonary toxicities from checkpoint immunotherapy for malignancy. *Clin Chest Med* 2017;38(2):223-32.
32. Nishino M, Sholl LM, Hodi FS, Hatabu H, Ramaiya NH. Anti-PD-1-Related Pneumonitis during Cancer Immunotherapy. *N Engl J Med* 2015;373(3):288-90.
33. Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol* 2017;35:709-17.
34. Kourie HR, Awada G, Awada AH. Rare side-effects of checkpoint inhibitors. *Curr Opin Oncol* 2016;28:295-305.
35. Murakami N, Motwani S, Riella LV. Renal complications of immune checkpoint blockade. *Curr Probl Cancer* 2017;41:100-10.
36. Helgadottir H, Kis L, Ljungman P, et al. Lethal aplastic anemia caused by dual immune checkpoint blockade in metastatic melanoma. *Ann Oncol* 2017;28:1672-3.
37. Palla AR, Kennedy D, Mosharraf H, Doll D. Autoimmune hemolytic anemia as a complication of nivolumab therapy. *Case Rep Oncol* 2017;9:691-697.
38. Antoun J, Titah C, Cochereau I. Ocular and orbital side-effects of checkpoint inhibitors: a review article. *Curr Opin Oncol* 2016; 28: 288-294.
39. Davis ME, Francis E. Cancer therapy with checkpoint inhibitors: establishing a role for ophthalmology. *Seminars in Oncology Nursing*. Article in press.
40. Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, Atkinson VG, Wong ANM, Park JJ, et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann Oncol* 2017;28(2):368-76.
41. Bowyer S, Prithviraj P, Lorigan P, Larkin J, McArthur G, Atkinson V, et al. Efficacy and toxicity of treatment with the anti-CTLA-4 antibody ipilimumab in patients with metastatic melanoma after prior anti-PD-1 therapy. *Br J Cancer* 2016;114(10):1084-9.

Manejo de la toxicidad dermatológica secundaria a inmunoterapia

P. ESPINOSA LARA

Unidad de Dermatología Oncológica. Consulta de efectos adversos por antineoplásicos. Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Infanta Cristina. Madrid

RESUMEN

Con el empleo de la inmunoterapia en el tratamiento del melanoma, se han detectado nuevos efectos adversos no conocidos previamente y que se describen en su mayoría como efectos adversos inmunorrelacionados que afectan a la calidad de vida de los pacientes e incluso pueden obligar a suspender el tratamiento. Los efectos adversos inmunorrelacionados cutáneos como el exantema, el prurito y el vitíligo son los más frecuentes en los pacientes tratados con estos nuevos fármacos. Por esto resulta muy importante reconocer y manejar este tipo de reacciones, evitando interrupciones no justificadas de la terapia. En esta revisión se analizan los efectos cutáneos adversos de la inmunoterapia del melanoma y su manejo terapéutico.

PALABRAS CLAVE: Melanoma. Inmunoterapia. Efectos cutáneos adversos inmunorrelacionados. Exantema. Prurito. Vitíligo.

INTRODUCCIÓN

El desarrollo en los últimos años de la inmunoterapia ha supuesto una revolución en el tratamiento del melanoma irreseccable o metastásico, consiguiéndose cifras de supervivencia superiores a las que se obtenían con los tratamientos previos (1,2). El uso de anticuerpos monoclonales supone un enfoque terapéutico totalmente diferente a la quimioterapia clásica y las terapias dirigidas (1,2). Estas nuevas moléculas ejercen su acción más que con la activación directa del sistema inmune, con el bloqueo de receptores linfocitarios, que inhiben la respuesta inmune frente al tumor (1,2).

De esta forma, en marzo de 2011 la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso de ipilimumab para

ABSTRACT

By using of immunotherapy in the treatment of melanoma, previously unknown adverse effects have been detected and most are described as immune-related adverse events.

These effects negatively impact patients' quality of life and can even make it necessary to suspend treatment. Cutaneous immune-related adverse events such as exanthema, pruritus and vitiligo represent the most common manifestations in patients treated with these new drugs. It is therefore extremely important recognizing and managing these reactions, to avoid the unjustified withdrawal of therapy. In this review article, we analyze cutaneous adverse events of melanoma immunotherapy and its therapeutic management.

KEY WORDS: Melanoma. Immunotherapy. Cutaneous immune-related adverse events. Exanthema. Pruritus. Vitiligo.

el tratamiento del melanoma metastásico o irreseccable, y en 2014 autorizó el empleo de dos nuevos anticuerpos monoclonales: nivolumab y pembrolizumab (2-6).

Con el empleo de estas nuevas terapias, se han descrito nuevos efectos adversos no conocidos previamente, que afectan a la calidad de vida de los pacientes e incluso pueden obligar a suspender el tratamiento (1,2,6). En su mayoría, se describen como efectos adversos inmunorrelacionados (EAir), ya que ocurren como consecuencia de la activación de la respuesta inmunitaria del paciente (1,2,6). Los órganos más frecuentemente implicados son el tracto gastrointestinal, el hígado, la piel y el sistema endocrinológico (1,2,6).

La piel es un órgano dinámico formado por diferentes tipos celulares, algunos de los cuales están implicados en

la respuesta inmunológica innata y adquirida, por lo que ciertos trastornos dermatológicos pueden estar causados por una exacerbación o reducción de la actividad inmune cutánea (1,2). En general, aunque los EAir cutáneos son manejables con tratamiento sintomático, en ocasiones deterioran la calidad de vida del paciente e incluso pueden obligar a reducir o suspender la inmunoterapia (1,2,6). Por este motivo, es importante realizar una evaluación correcta del paciente, un diagnóstico precoz de la posible toxicidad e instaurar los tratamientos necesarios (1,2,6).

En este artículo describiremos los efectos cutáneos adversos de la inmunoterapia del melanoma y su manejo terapéutico.

TOXICIDAD DERMATOLÓGICA DE IPILIMUMAB

Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal (IgG1) con actividad antiantígeno 4 de los linfocitos T citotóxicos (*cytotoxic T-lymphocyte antigen-4* [CTLA-4]) completamente humanizado, que demostró beneficio en la supervivencia de pacientes con melanoma metastásico (2-6).

Por su mecanismo de acción, el ipilimumab está asociado a un elevado número de EAir, que ocurren hasta en el 60-88% de los pacientes, siendo la mayor parte de grado 1 y 2 (2,3,7,8). De todos los EAir, los dermatológicos son los más frecuentes y los primeros en aparecer. La piel se ve afectada en el 43-49% de los pacientes (2,3,7,8), seguida del tracto gastrointestinal en el 29-32% de los pacientes (2,3,7), el hígado y el sistema endocrino (2,3). Respecto al momento de aparición, la toxicidad cutánea se presenta a las 2-3 semanas del inicio del tratamiento, la gastrointestinal en la 5.^a semana, la hepática en la 7.^a semana y la hipofisitis después de una media de 9 semanas de tratamiento (7). No obstante, también es posible la aparición de toxicidad dermatológica después de terminar el tratamiento (1).

Los principales EAir cutáneos descritos con este fármaco son el exantema maculopapular, el prurito y las lesiones vitiligoideas.

EXANTEMA O RASH MACULOPAPULAR

De acuerdo con tres de los principales estudios, entre un 47-68% de los pacientes en tratamiento con ipilimumab desarrollan un exantema maculopapular (2,3,7,9-12) como consecuencia de la activación del sistema inmune (2,7,8). En el metaanálisis realizado en 2013 por Minkis y cols. (13), que englobó 9 ensayos clínicos con 1.208 pacientes tratados con ipilimumab, el exantema maculopapular tuvo una incidencia global del 24,3%. En un 2,4% de los pacientes fue de alto grado (13). En el estudio se incluyeron no solo pacientes con melanoma metastásico sino también con otros tumores (carcinoma urotelial, adenocarcinoma pancreático, carci-

noma renal y cáncer de pulmón no célula pequeña), encontrando que el riesgo de exantema era independiente del tipo de neoplasia (13). Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de exantema de cualquier grado y la dosis a la que se administraba ipilimumab (3 mg/kg vs. 10 mg/kg) (13).

El exantema maculopapuloso producido por ipilimumab no es un efecto de clase, sino que comparte características con el producido por otros medicamentos (antiinflamatorios no esteroideos o antibióticos) (8,14). Aparece entre la tercera y cuarta semana del inicio del fármaco (9,13), aunque en ocasiones ocurre de forma precoz o después de haber finalizado el tratamiento (13). Clínicamente, se caracteriza por pápulas eritematosas, edematosas, con leve descamación y con tendencia a “coalescer”, que se distribuyen en el tronco y extremidades (2,8,9,13) (Fig. 1). La cara, las palmas y las plantas suelen estar respetadas (2,8,9,13). En ocasiones, el exantema coincide con la regresión de metástasis subcutáneas, y es más intenso alrededor de los nevos melanocíticos del paciente, lo que sugiere que la respuesta inflamatoria se dirige directamente contra los melanocitos (2,8). Puede ser asintomático o pruriginoso (2,8,9,13) y con frecuencia ocurre un empeoramiento después de la administración de cada dosis de ipilimumab (13,14). Al igual que en otros procesos dermatológicos como la psoriasis o el liquen plano, puede desarrollarse el fenómeno de Koebner, con la aparición de nuevas lesiones en áreas de rascado o traumatismo (13). En pacientes con dermatosis previas (como eccema o rosácea), puede existir un empeoramiento de estas (13).

El estudio histopatológico del exantema muestra un infiltrado inflamatorio perivascular en dermis superficial y con extensión a epidermis, formado por linfocitos y

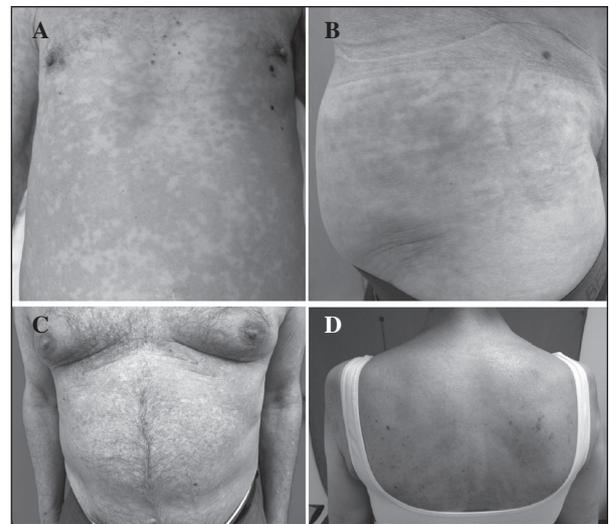


Fig. 1. A-C. Exantema maculopapuloso en pacientes en tratamiento con ipilimumab. D. Xerosis cutánea y múltiples excoriaciones en la espalda de una paciente tratada con ipilimumab.

eosinófilos (2,7-9,13). La inmunohistoquímica muestra que los linfocitos del infiltrado son T CD4 positivo y CD8 positivo (2,7-9,13).

El diagnóstico es clínico y en casos dudosos o con evolución atípica se podrá realizar una biopsia. El diagnóstico diferencial incluye otras dermatosis inflamatorias (dermatitis atópica, dermatitis de contacto), exantemas víricos y toxicodermias por otros fármacos (antinflamatorios no esteroideos o antibióticos, entre los más frecuentes) (1).

En la mayor parte de los casos, el exantema se controla con tratamiento sintomático y se resuelve en 2-3 meses, sin requerir la reducción de dosis ni la suspensión de ipilimumab (3,8,9,13). Debemos informar al paciente de los posibles efectos secundarios dermatológicos antes de iniciar la inmunoterapia, realizar una exploración dermatológica cada 1-2 semanas y, en función de la evolución, modificar la intervención terapéutica (3,8,9,13,15) (Fig. 2A). En todo momento hay que considerar la posibilidad de que exista una sobreinfección bacteriana cutánea y, en este caso, asociar antibioterapia sistémica (Fig. 2A). En pacientes con exantema grado 1 y 2 (16), el tratamiento incluye el uso diario de emolientes (cremas con urea) y productos de higiene sin jabón, corticoides tópicos (potencia media o alta) y antihistamínicos orales (no deben emplearse de forma tópica porque pueden producir reacciones de sensibilización) (3,8,9,13,15) (Fig. 2A). En casos de falta de respuesta después de 1-2 semanas, se valorará el empleo de un ciclo de corticoides orales a dosis bajas (0,5-1 mg/

kg/día de prednisona o equivalente) (3,8,9,13,15) (Fig. 2A). Es importante destacar que la retirada de los corticoides sistémicos debe ser progresiva, en no menos de un mes, con el fin de evitar recaídas (3,8,9,13). Por otra parte, en varios trabajos se indica que el uso de inmunosupresores como los corticoesteroides sistémicos no interfiere con la respuesta antitumoral de la inmunoterapia, ya que disminuirían selectivamente los EAir, lo que sugiere que las reacciones autoinmunes tal vez sean una entidad independiente de la actividad antitumoral (3,9,10,17). En exantemas de grado 3 (16), se retrasará la administración de ipilimumab y se iniciará un ciclo de corticoides sistémicos (1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente) (Fig. 2A) (3,8,9,13,15). Si hubiese una respuesta favorable al tratamiento, se podría continuar ipilimumab cuando el exantema fuera de grado 1 y la dosis de corticoides que toma el paciente de 7,5 mg de prednisona o equivalente al día (Fig. 2A) (3,8,9,13,15). Si hubiese una falta de respuesta al tratamiento, empeoramiento del exantema o imposibilidad de reducir la dosis de corticoesteroides a menos de 7,5 mg de prednisona o equivalente por día, se suspenderá de forma definitiva ipilimumab y se iniciará tratamiento, como en los casos potencialmente mortales (véase más adelante) (3,8,9,13,15) (Fig. 2A). Según la experiencia de algunos autores, el empleo de dosis bajas de acitretina oral, asociado a la aplicación de un corticoide tópico cubierto con un apósito húmedo, puede resultar beneficioso en el tratamiento del exantema (9).

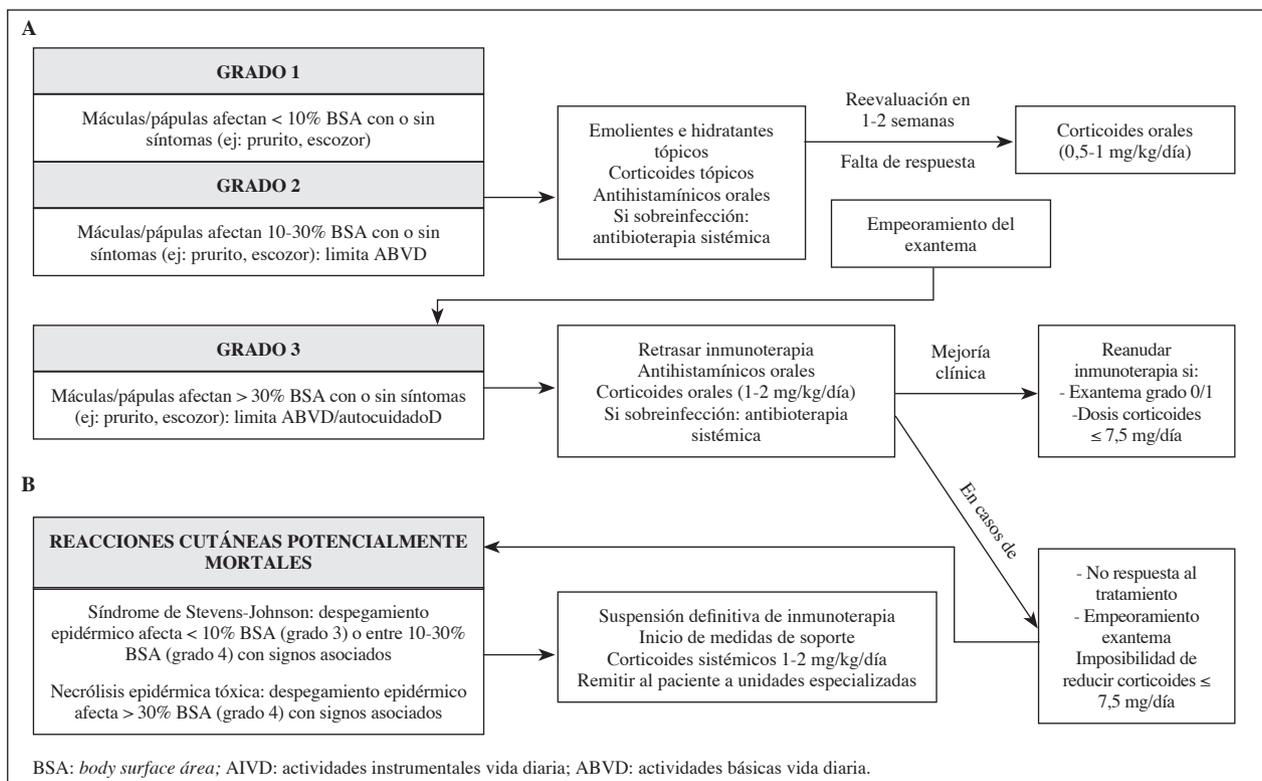


Fig. 2. Manejo del exantema maculopapuloso asociado a anti-CTLA-4 y anti-PD1. B Manejo de la toxicidad dermatológica potencialmente mortal asociado a anti-CTLA-4 y anti-PD1.

EFFECTOS ADVERSOS INMUNORRELACIONADOS CUTÁNEOS GRAVES

Las complicaciones dermatológicas potencialmente mortales, como el síndrome de Steven Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica, aparecen en menos de un 1% de los pacientes tratados con ipilimumab (1-4,7-9). En estos casos, se recomienda la interrupción inmediata y permanente de ipilimumab, remitir al paciente a centros con unidades especializadas, iniciar medidas de soporte y corticoides sistémicos a dosis de 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, disminuyendo de forma progresiva en no menos de 1 mes (3,7-9,13) (Fig. 2B). Otro EAir cutáneo grave descrito es el síndrome de sensibilidad a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS) (18).

PRURITO

Aproximadamente el 31% de los pacientes tratados con ipilimumab presentan prurito, siendo grave en el 1% de ellos (1,9,19). La fisiopatología del prurito se explica como resultado directo de la inhibición de CTLA-4 y posterior activación del sistema inmune en la piel (19). Además, en ocasiones aparece de forma secundaria al exantema maculopapuloso o a la xerosis (2,7-9,19). En la exploración física se pueden encontrar estigmas de rascado (eritema, excoriaciones, erosiones, lesiones de tipo prurigo) (19) (Fig. 1D). La instauración precoz de tratamiento puede ayudar a evitar tener que reducir la dosis del fármaco y a

que se produzca una disminución en la calidad de vida del paciente (interferencias con actividades de la vida diaria o descanso nocturno) (3,8,9,19). En pacientes con prurito de grado 1 (16), las medidas terapéuticas incluyen el uso diario de emolientes y productos de higiene sin jabón (3,8,9) (Fig. 3). En casos de grado 2 (16), se asociarán a las medidas previas corticoides tópicos y antihistamínicos orales (3,8,9) (Fig. 3) y, en grado 3 (16), está justificado el uso de corticoides orales a dosis bajas (prednisona 0,5-1 mg/kg/día o equivalente) y valorar en función de la evolución el empleo de otros fármacos como doxepina, gabapentina, pregabalina, mirtazapina o aprepitant (3,8,9) (Fig. 3).

LESIONES VITILIGOIDEAS

Se calcula que entre el 4 y 11% de los pacientes en tratamiento con ipilimumab desarrollarán lesiones vitiligoideas (7,9,10,20). No obstante, existe gran variabilidad entre los estudios y probablemente su incidencia esté subestimada (21). Esto se explica porque, dado que es una toxicidad cutánea que no produce sintomatología en el paciente, se suele considerar poco importante y no queda reflejada en muchos de los ensayos clínicos; y, por otra parte, porque con frecuencia no se explora la piel del paciente de forma detallada en busca de estas lesiones, pasando desapercibidas (21). Se producen debido a la respuesta inmunitaria antimelanoma, que no solo se dirige a los melanocitos tumorales, sino también a los sanos, como resultado de la expresión compartida de antígenos de diferenciación melanocítica (1,21).

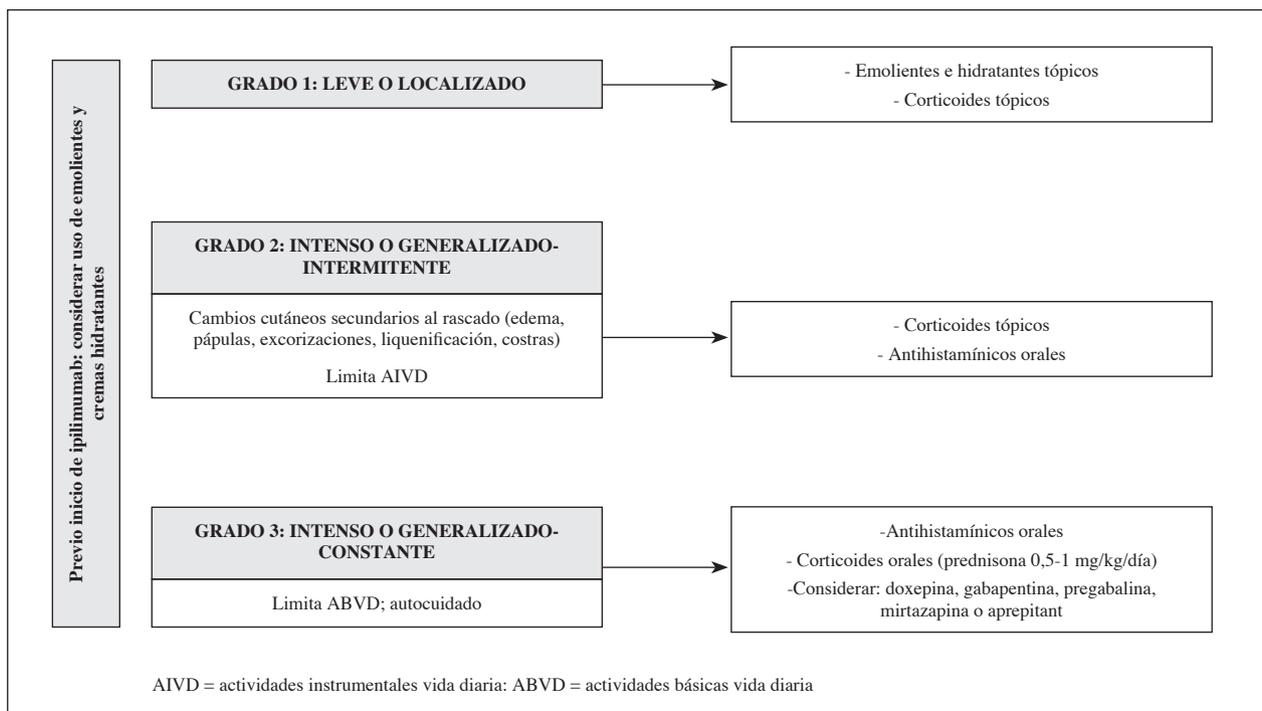


Fig. 3. Manejo del prurito asociado a anti-CTLA-4 y anti-PD1.

Varios estudios han encontrado que la aparición de lesiones vitiligoideas en pacientes con melanoma tratados con anti-CTLA-4 puede ser un marcador predictivo de buen pronóstico y respuesta al tratamiento (1,3,21,22). Clínicamente, aparecen como máculas o manchas acrómicas, asintomáticas, de tamaño variable, en cualquier localización corporal (1,3,9,20) (Fig. 4A). En ocasiones, se afecta el pelo (9,22). El empleo de una lámpara de Wood puede resultar útil para el diagnóstico de lesiones de pequeño tamaño o en pacientes con fototipos bajos, en los que resulta más difícil diferenciar la piel sana de las zonas hipopigmentadas (21). Las lesiones vitiligoideas suelen ser permanentes (3) y no precisan tratamiento específico, salvo informar al paciente del mayor riesgo de quemaduras solares en la piel despigmentada y la importancia del uso de cremas solares con factor de protección alto (3,9).

OTRAS TOXICIDADES DERMATOLÓGICAS

Se han descrito otros efectos adversos cutáneos secundarios a ipilimumab, tales como síndrome de Sweet (23,24), reacción similar a la sarcoidosis (*sarcoidosis-li-*

ke reaction) (25), erupción psoriasiforme (9), alopecia universal (14,20) y radiosensibilidad cutánea con formación de ampollas (9).

TOXICIDAD DERMATOLÓGICA DE NIVOLUMAB Y PEMBROLIZUMAB

Nivolumab y pembrolizumab son anticuerpos monoclonales (IgG4) completamente humano y humanizado, respectivamente, que actúan bloqueando el receptor de la muerte celular programada 1 (*programmed cell death 1* [PD-1]) (1,2,6).

Ambos anticuerpos anti-PD1 tienen un perfil de seguridad muy similar entre ellos y provocan una menor toxicidad global que los anticuerpos anti-CTLA4 (2,9,27-29). Esto podría estar relacionado con que la terapia anti-PD1 actúa a nivel del lecho tumoral, sobre vías más específicas de la activación del sistema inmune, en una fase posterior a la que lo hacen los anti-CTLA4 (9). Al igual que con ipilimumab, la mayor parte de los efectos adversos ocasionados por los anti-PD1 son EAir que afectan a la piel, el hígado, el tracto gastrointestinal y el sistema endocrino (26,30,31). Aunque no se dispone de estudios largos prospectivos o metaanálisis, parece que los EAir más frecuentes son los cutáneos, con una incidencia de más del 40% en los pacientes con melanoma y, en su mayoría, de grados 1-2 (grados 3-4 < 1% en nivolumab y 1,5% en pembrolizumab) (9,26-28,30-32). A pesar de que, como señalamos previamente, la toxicidad global de los anti-PD1 es menor que la de los anti-CTLA4, la incidencia general de los EAir dermatológicos resulta ser similar entre ambos grupos de fármacos (27,28,32). La toxicidad dermatológica suele preceder a la de otros órganos, aunque suele aparecer de forma más tardía (meses) que la de los anti-CTLA4 (mediana de 4-8 semanas para nivolumab y de 23 semanas para pembrolizumab) (26,32).

Dado que pembrolizumab y nivolumab tienen el mismo mecanismo de acción y son estructuralmente similares, sus perfiles de EAir dermatológicos no difieren significativamente (efecto de clase) (32). El exantema maculopapuloso, el prurito y el vitiligo son los EAir cutáneos más frecuentes, pero se han descrito otros más característicos, como la dermatitis liquenoide, exacerbación de psoriasis o afectación mucosas (9,30-32).

EXANTEMA O RASH MACULOPAPULAR

Ocurre en el 13-22% de los pacientes con melanoma tratados con un anticuerpo anti-PD1, y menos del 2% de los casos son de grado 3 o superior (2,27,28,30-33). Sus características clínicas, histopatológicas y medidas de tratamiento son las mismas que las expuestas previamente del exantema maculopapular por ipilimumab.

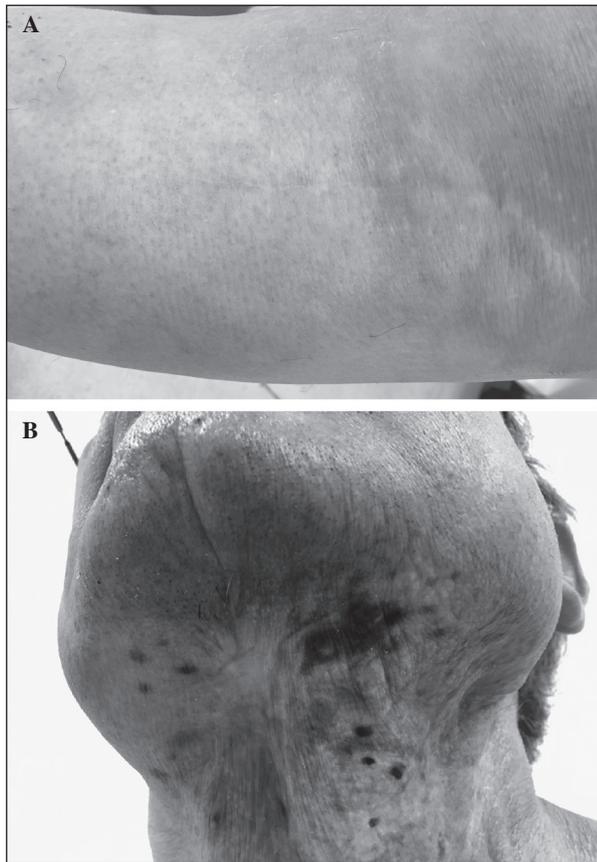


Fig. 4. A. Mancha vitiligoidea en una paciente con melanoma metastásico tratada con ipilimumab. B. Mancha vitiligoidea entorno a metástasis cutáneas de melanoma en un paciente en tratamiento con nivolumab.

EFFECTOS ADVERSOS INMUNORRELACIONADOS CUTÁNEOS GRAVES

Se han descrito dos casos de necrólisis epidérmica tóxica en pacientes con melanoma metastásico tratados con nivolumab (34,35) y dos pacientes que desarrollaron un síndrome de Steven Johnson con el uso de pembrolizumab para tumores no melanoma (36). En estos casos, las medidas de tratamiento son las descritas anteriormente en la figura 2B.

PRURITO

El prurito aparece en un 11-21% de los pacientes con melanoma en tratamiento con nivolumab o pembrolizumab (1,2,9,30-32,37). En la mayor parte de los casos se puede manejar de forma sintomática con las medidas expuestas anteriormente (Fig. 3) y no requiere la suspensión de la inmunoterapia (9,32).

LESIONES VITILIGOIDEAS

Las lesiones vitiligoideas aparecen en el 8-25% de los pacientes con melanoma tratados con un anticuerpo anti-PD1 (9,30-32,37-39). Su frecuencia es mayor con estos fármacos que con otra inmunoterapia, incluyendo ipilimumab (27,28,32). Suelen iniciarse en los primeros meses del tratamiento (30,32,37,39). Pueden afectar al pelo y localizarse en torno a metástasis cutáneas de melanoma (32) (Fig. 4B). No requiere tratamiento específico, salvo el uso de fotoprotector (32). En los últimos años, encontramos estudios monocentro en los que la presencia de lesiones vitiligoideas se relaciona con un mayor beneficio clínico (respuesta objetiva o tasa de supervivencia global) en pacientes tratados con nivolumab (38) y pembrolizumab (30,39). Además, en alguno de ellos (30,38) se plantea similar relación con otros EAir cutáneos, como el exantema. No obstante, son necesarios estudios mayores que confirmen que el vitiligo representa un factor pronóstico positivo en este contexto (9,32,40).

DERMATITIS O REACCIÓN LIQUENOIDE

En los últimos años se han publicado varios trabajos en los que los pacientes tratados con un anticuerpo anti-PD1 desarrollan una reacción o dermatitis (9,32,37,41,42,44). Esta toxicidad no constituye un efecto de clase, sino que comparte características clínicas e histopatológicas con las reacciones liquenoides por otros fármacos (betabloqueantes, antimaláricos, penicilamina, quinina, sales de oro, antihipertensivos inhibidores de bomba de protones, anti-TNFalfa o rituximab, entre otros) (44).

Su incidencia no está bien establecida (9,32). En 2016, Hwang y cols. (37) publican una serie de 82 pacientes con melanoma estadio IIIC o IV en tratamiento con nivolumab o pembrolizumab, en la que 14 de ellos (17%) presentaron una reacción liquenoide. Esta, junto con la aparición de eccema (17%) y el vitiligo (14,6%), fueron los EAir cutáneos más frecuentes. Los autores concluyen que, debido a que en la mayor parte de ensayos no se realiza una exploración dermatológica y el parámetro que se recoge es la aparición o no de un *rash*, es posible que la frecuencia de este tipo de reacción esté infraestimada (37).

El mecanismo por el que se produce esta toxicidad no está aclarado. Podría estar mediado por un antígeno que se encuentra desenmascarado, un neoantígeno creado directamente por el anticuerpo anti-PD1 o por una activación del sistema inmune (44).

Suele presentarse en los primeros tres meses del inicio del tratamiento, aunque hay casos de desarrollo posterior (rango de 1-266 días) (37,41,42,44). Se caracteriza por pápulas eritematosas o violáceas que pueden “coalescer” en placas de mayor tamaño, con o sin descamación asociada y que se localizan en el tronco y, ocasionalmente, en las extremidades (9,32,37,41,42,44). En ocasiones son pruriginosas (32). Hay descritos casos con distribución inversa en la que las lesiones se desarrollan en zonas de pliegues o flexuras (43), y otros con morfología liquenoide ampollosa (9). En la mucosa oral pueden aparecer pápulas o estrías blanquecinas confluentes que se localizan en la lengua (dorso y laterales), los labios, mucosa gingival o paladar duro (32,42). Las lesiones son asintomáticas o causan sensación de escozor o dolor al paciente (32,42). La mucosa genital o perianal también puede estar afectada (32,42).

El estudio histopatológico de las lesiones muestra una dermatitis de interfase liquenoide con un denso infiltrado inflamatorio (*en banda*) de linfocitos T, localizado en la dermis superior, degeneración vacuolar parcial de la basal, hipergranulosis, acantosis, hiperqueratosis y disqueratosis (32,37,41,42,44).

El manejo de la dermatitis liquenoide por anti-PD1 consiste en instaurar medidas sintomáticas y no requiere la disminución de dosis o suspensión de la inmunoterapia (9,32,41,42,44). En casos poco extensos está indicada la aplicación de emolientes, corticoides tópicos de mediana o alta potencia y antihistamínicos orales si existiera prurito asociado (9,32,41,42,44). Por el contrario, en casos más extensos, puede ser necesario un ciclo de corticoesteroides orales con suspensión progresiva (9,32,41,42,44). Cuando hay lesiones en mucosa oral, se pueden emplear fórmulas magistrales que asocien un corticoesteroide y un anestésico local que ayude a mejorar la sintomatología del paciente (por ejemplo, acetónido de triamcinolona 0,1-0,5% y lidocaína 1-2% en orabase o en excipiente adhesivo para mucosa oral).

PSORIASIS

El tratamiento con nivolumab y pembrolizumab se ha asociado a la exacerbación de psoriasis en pacientes con antecedentes personales de esta dermatosis (30,45,46) y a la aparición de lesiones psoriasiformes en casos en los que no hay historia de psoriasis previa (47,48).

Los mecanismos patogénicos de este EAir cutáneo no están aclarados (32). Dado que la psoriasis es una dermatosis que se ha demostrado claramente asociada a los linfocitos T *helper* Th 17 y que, al menos en parte, estos están regulados por la ruta PD-1, al inhibir PD-1 con nivolumab o pembrolizumab, aumentaría la activación de células Th17, induciendo las lesiones psoriásicas (32,45-47).

En los casos publicados, no se requirió la suspensión de la inmunoterapia y respondieron satisfactoriamente con corticoides tópicos, análogos de la vitamina D tópicos (calcipotriol) o retinoides orales (acitrenino) (30,45-48).

PENFIGOIDE AMPOLLOSO

Recientemente se han publicado varios trabajos de aparición de lesiones vesículo-ampollosas en pacientes tratados con anti-PD1, principalmente penfigoide ampolloso (9,49-52), pero también de reacciones liquenoides ampollosas (9) o de eritema multiforme ampolloso (52). Hasta el momento actual, no se ha descrito esta toxicidad dermatológica en pacientes en tratamiento con anti-CTLA4, por lo que podría considerarse un efecto de clase de los anti-PD1 (51).

El penfigoide ampolloso es una de las dermatosis ampollosas autoinmunes más frecuentes, de aparición típica en ancianos (50-52). Está producido por autoanticuerpos dirigidos contra dos proteínas de la membrana basal epidérmica, una citoplásmica, BP230, y una transmembrana, BP180 (50-52). Hay algunos factores que se han relacionado con su aparición, como medicamentos (antibióticos, AINES (antiinflamatorios no esteroideos), diuréticos, antihipertensivos o hipoglucemiantes orales), neoplasias, otros trastornos autoinmunes y enfermedades neurológicas o endocrinológicas (49-52). Los fármacos podrían modificar las propiedades antigénicas de la membrana basal y presentarla al sistema inmune como “desconocida”, provocando una reacción inmunológica (52). Sin embargo, los mecanismos exactos por los que pembrolizumab o nivolumab pueden contribuir a desarrollar este EAir no son muy conocidos (50-52). Algunas hipótesis apuntan a que el bloqueo de la ruta PD1/PD-L1 podría aumentar la producción de anticuerpos contra la proteína BP180, a través de un proceso que está mediado por células T y B (51). En este contexto, se produciría una interacción entre las células B que expresan PD1/PD-L1 y las células T *helper*

foliculares PD-1 beta, facilitando así una respuesta del centro germinal de células B, que favorecería una respuesta humoral más que celular (51).

Por tanto, PD1 podría estar involucrado en la biología no solo de linfocitos T, sino también de los B (9,51).

El tiempo medio de aparición de esta toxicidad tras el inicio de la inmunoterapia es de 69 días (rango 21-113 días) (52). Sin embargo, puede desarrollarse después de suspender el tratamiento (50,51). Esto podría explicarse por la activación inmunitaria continua que perdura con independencia de la suspensión del fármaco (51).

La presentación clínica inicial del penfigoide ampolloso es, en ocasiones, inespecífica o polimorfa, lo que puede conllevar a un retraso en el diagnóstico y el tratamiento (49,51). La aparición de prurito persistente asociado a placas urticariformes (eritematoedematosas) o eccematosas suele preceder en semanas o meses a la formación de ampollas tensas sobre las placas, que evolucionarán a erosiones y costras (49,50) (Fig. 5). A veces, cursa exclusivamente con prurito intenso, y las únicas lesiones apreciables son excoriaciones (49). Por tanto, ante pacientes con lesiones vesículoampollosas y/o prurito continuado o atípico, debe considerarse la posibilidad de un penfigoide ampolloso y solicitar valoración dermatológica (51). En los trabajos publicados hasta el momento no parece que la aparición de estas lesiones se relacione con una mejor respuesta tumoral al fármaco, dado que en muchos de los pacientes con penfigoide ampolloso hubo progresión de la enfermedad (50).



Fig. 5. Penfigoide ampolloso secundario a nivolumab. A. Ampollas y vesículas de contenido claro sobre placas eritematoedematosas. B. Fase más evolucionada en la que se observan ampollas, erosiones y costras.

Para confirmar el diagnóstico, está indicada la realización de una biopsia de las ampollas y de la piel perilesional, que se procesarán para tinción con hematoxilina-eosina e inmunofluorescencia, respectivamente (51). El estudio histopatológico evidencia una ampolla subepidérmica con infiltración moderada a densa de eosinófilos y otras células inflamatorias dentro de la cavidad de la ampolla (49-52). La inmunofluorescencia directa muestra en la práctica totalidad de los casos depósitos lineales de Ig G y C3 en el techo de la ampolla y en la unión dermoepidérmica (49-52).

El manejo del penfigoide ampollosa producido por el tratamiento con anticuerpos anti-PD1 puede resultar complicado, requerir la hospitalización del paciente, disminuir la dosis de la inmunoterapia o, incluso, suspenderla (52). Los corticoides son el tratamiento de primera elección en el penfigoide ampollosa (grado de recomendación A, nivel de evidencia 1) (49,51-53). En pacientes con clínica leve o moderada, está recomendado el uso de corticoides tópicos de alta potencia (propionato de clobetasol 0,5 mg/g, dosis de 10-40 g al día) y, en casos con clínica grave o en los que la terapia tópica no es suficiente, se iniciarán corticoides sistémicos (49,51-53). Los fármacos más utilizados son la prednisona y la prednisolona a dosis de 0,5-0,75 mg/kg/día que, una vez obtenida respuesta clínica, se deben disminuir progresivamente a lo largo de meses (53). El empleo de dosis superiores de corticoides no ha mostrado beneficio clínico, y sí mayores efectos secundarios (53). Debe evitarse la aplicación de corticoides tópicos sobre lesiones infectadas (53). Cabe señalar que, en el año 2002, Joly y cols. realizaron un estudio aleatorizado que demostró mayor eficacia y mejor perfil de seguridad de los corticoides tópicos de alta potencia en el tratamiento del penfigoide ampollosa, frente a los corticoides sistémicos (54). No obstante, la pauta de administración propuesta (propionato de clobetasol, 40 g diarios) se consideró complicada de realizar y no permitía saber cuál era la cantidad real de fármaco absorbido ni predecir su toxicidad sistémica (53). En el año 2009, los mismos autores publicaron un estudio en el que usaron dosis inferiores de clobetasol tópico (10-30 g diarios), y obtuvieron la misma eficacia con menos efectos secundarios (55).

Otros fármacos con menor nivel de evidencia empleados en el tratamiento del penfigoide ampollosa son: azatioprina, metotrexato, sulfona, micofenolato de mofetilo, doxiciclina o nicotinamida (49,53).

En los casos de penfigoide ampollosa por anti-PD1 publicados en la literatura, los autores refieren que el fármaco fue suspendido o se redujo su dosis asociando corticoides tópicos y/o sistémicos (49-52). Aunque en la mayor parte de los pacientes se obtuvo la mejoría clínica (49-52), hay también descritos dos casos en los que continúan teniendo episodios de lesiones ampollosas meses después de suspender la inmunoterapia, como resultado de la persistencia de la activación inmunitaria (51).

Por tanto, los pacientes deben ser monitorizados y se les debe ofrecer un seguimiento dermatológico a largo plazo, con independencia de la suspensión del tratamiento (50,51).

OTRAS TOXICIDADES DERMATOLÓGICAS

Se han descrito otros efectos adversos cutáneos secundarios a nivolumab y pembrolizumab, tales como xerosis (32), xerostomía o disgeusia (32), síndrome de Sweet (32,56), reactivaciones de infecciones por herpes zóster o virus herpes simple (32), alopecia (31), lesiones acneiiformes, rosaceiformes o foliculitis (32,37,56) y radiosensibilidad cutánea (44).

TOXICIDAD DERMATOLÓGICA DE LA TERAPIA COMBINADA

En el año 2015, la FDA aprobó el uso de la combinación de ipilimumab y nivolumab para el tratamiento del melanoma irrecesable o metastásico, después de que en varios ensayos clínicos controlados se obtuviera una tasa de respuesta superior al uso de ambos en monoterapia (6,28,57,58). Sin embargo, la toxicidad global de la combinación es superior al empleo de ambos fármacos por separado (2,28,57-59). En los ensayos clínicos, hasta el 91-96% de los pacientes tuvieron algún efecto adverso, entre el 53-55% de ellos fue de grado 3 o 4, y el porcentaje de discontinuación del tratamiento por toxicidad fue hasta del 30% (2,28,57-59). El perfil de efectos adversos es similar a la monoterapia (2,28,57-59), siendo la diarrea el más frecuente (45%) en los ensayos fase II y III (57,58).

Los EAir cutáneos son más frecuentes con la combinación y se presentan hasta en el 59-71% de los pacientes que reciben la combinación (32,57-59). En los ensayos fase II y III, el exantema aparece en el 40-41% de los pacientes y el prurito en el 33-35% (57,58). El vitíligo se describe en el 11% de los pacientes del ensayo fase II (57). No obstante, el porcentaje de EAir cutáneos grado 3 y 4 continúa siendo muy bajo (1-5%) (57-59). El manejo de la toxicidad dermatológica de la combinación es igual que la explicada en apartados previos (Figs. 2 y 3).

CONCLUSIONES

El empleo en los últimos años de los anticuerpos monoclonales anti-CTLA-4 y anti-PD1 ha cambiado el panorama del tratamiento de pacientes con melanoma en estadios avanzado. El amplio espectro de eventos adversos observado con el uso de estos agentes generalmente se relaciona con su mecanismo de acción antitumoral. De todos ellos, los EAir cutáneos afectan hasta el 49% de los pacientes, siendo los más frecuentes el exantema maculopapuloso, el prurito y el vitíligo.

Aunque lo habitual es que la toxicidad cutánea sea de bajo grado, en ocasiones puede conllevar graves complicaciones (penfigoide ampolloso, Steven Johnson o síndrome DRESS), requiriendo la suspensión de la inmunoterapia. Además, se han ido describiendo nuevos EAir cutáneos, como las reacciones liquenoides, reacciones psoriasiformes o penfigoide ampolloso. Por estos motivos, es necesario realizar una evaluación y monitorización dermatológica de los pacientes que permita diagnosticar y manejar de forma precoz este tipo de reacciones, diferenciando aquellas que pueden ser peligrosas para la vida del paciente y que obliguen a interrumpir el tratamiento de las que no lo son, y evitando de esta forma la innecesaria suspensión o disminución de dosis de la terapia antitumoral. Por lo tanto, es crucial una estrecha colaboración entre dermatólogos y oncólogos en el seguimiento de estos pacientes. Finalmente, queremos señalar qué investigaciones futuras podrían ir encaminadas a crear algoritmos terapéuticos específicos de la toxicidad cutánea producida por los anti-CTLA-4 y anti-PD1, así como realizar estudios que permitan determinar la posible asociación de los EAir cutáneos con el beneficio clínico.

CORRESPONDENCIA:

Pablo Espinosa Lara
 Unidad de Dermatología Oncológica
 Servicio de Dermatología
 Hospital Universitario Infanta Cristina
 Avda. 9 de Junio, 2
 28981 Parla, Madrid
 e-mail: espinosapab@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev* 2016;44:51-60.
- Boutros C, Tarhini A, Routier E, Lambotte O, Ladurie FL, Carbonnel F, et al. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13(8):473-86.
- Fecher LA, Agarwala SS, Hodi FS, Weber JS. Ipilimumab and its toxicities: a multidisciplinary approach. *Oncologist* 2013;18(6):733-43.
- 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(8):711-23.
- 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(26):2517-26.
- Escandell I, Martín JM, Jordá E. Novel Immunologic approaches to melanoma treatment. *Actas Dermosifiliogr* 2017;108(8):708-20.
- Weber JS, Kahler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol* 2012;30(21):2691-737.
- Lacouture ME, Wolchok JD, Yosipovitch G, Kähler KC, Busam KJ, Hauschild A. Ipilimumab in patients with cancer and the management of dermatologic adverse events. *J Am Acad Dermatol* 2014;71(1):161-9.
- Hwang SJ, Anforth R, Carlos G, Fernandez-Peñas P. Cutaneous adverse events of new anti-melanoma therapies. *Actas Dermosifiliogr* 2017;108(1):6-16.
- 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(2):155-64.
- O'Day SJ, Maio M, Chiarion-Sileni V, Gajewski TF, Pehamberger H, Bondarenko IN, et al. Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a multicenter single-arm phase II study. *Ann Oncol* 2010;21(8):1712-7.
- Weber J, Thompson JA, Hamid O, Minor D, Amin A, Ron I, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study comparing the tolerability and efficacy of ipilimumab administered with or without prophylactic budesonide in patients with unresectable stage III or IV melanoma. *Clin Cancer Res* 2009;15(17):5591-8.
- Minkis K, Garden BC, Wu S, Pulitzer MP, Lacouture ME. The risk of rash associated with ipilimumab in patients with cancer: a systematic review of the literature and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2013;69(3):e121-8.
- Jaber SH, Cowen EW, Haworth LR, Booher SL, Berman DM, Rosenberg SA, et al. Skin reactions in a subset of patients with stage IV melanoma treated with anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 monoclonal antibody as a single agent. *Arch Dermatol* 2006;142(2):166-72.
- Yervoy (ipilimumab) [prescribing information]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company; 2011.
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institute; 2009. [Available from: 14-06-2010].
- Amos SM, Duong CP, Westwood JA, Ritchie DS, Junghans RP, Darcy PK, et al. Autoimmunity associated with immunotherapy of cancer. *Blood* 2011;118(3):499-509.
- Voskens CJ, Goldinger SM, Loquai C, Robert C, Kaehler KC, Berkling C, et al. The price of tumor control: an analysis of rare side effects of anti-CTLA-4 therapy in metastatic melanoma from the ipilimumab network. *PLoS One* 2013;8(1):e53745.
- Ensslin CJ, Rosen AC, Wu S, Lacouture ME. Pruritus in patients treated with targeted cancer therapies: Systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2013;69(5):708-20.
- Assi H, Wilson KS. Immune toxicities and long remission duration after ipilimumab therapy for metastatic melanoma: two illustrative cases. *Curr Oncol* 2013;20(2):e165-9.
- Teulings HE, Limpens J, Jansen SN, Zwinderman AH, Reitsma JB, Spuls PI, et al. Vitiligo-like depigmentation in patients with stage III-IV melanoma receiving immunotherapy and its association with survival: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2015;33(7):773-81.
- Pavlick A, Ott PA, Kannan R, Madden KM, Sorlie C, Escano C, et al. Hair depigmentation as an indicator of durable response to CTLA-4 therapy. *J Clin Oncol* 2010;28(15_Suppl):8571.
- Pintova S, Sidhu H, Friedlander PA, Holcombe RF. Sweet's syndrome in a patient with metastatic melanoma after ipilimumab therapy. *Melanoma Res* 2013;23(6):498-501.
- Gormley R, Wanat K, Elenitsas R, Giles J, McGettigan S, Schuchter L, et al. Ipilimumab-associated Sweet syndrome in a melanoma patient. *J Am Acad Dermatol* 2014;71(5):e211-3.
- Reule RB, North JP. Cutaneous and pulmonary sarcoidosis-like reaction associated with ipilimumab. *J Am Acad Dermatol* 2013;69(5):e272-3.
- Eigentler TK, Hassel JC, Berking C, Aberle J, Bachmann O, Grünwald V, et al. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy. *Cancer Treat Rev* 2016;45:7-18.

27. 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(26):2521-32.
28. 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(1):23-34.
29. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(4):375-84.
30. Sanlorenzo M, Vujic I, Daud A, Algazi A, Gubens M, Luna SA, et al. Pembrolizumab cutaneous adverse events and their association with disease progression. *JAMA Dermatol* 2015;151(11):1206-12.
31. Hofmann L, Forschner A, Loquai C, Goldinger SM, Zimmer L, Ugurel S, et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer* 2016;60:190-209.
32. Sibaud V, Meyer N, Lamant L, Vigaros E, Mazieres J, Delord JP. Dermatologic complications of anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Curr Opin Oncol* 2016;28(4):254-63.
33. Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med* 2013;369(2):134-44.
34. Vivar KL, Deschaine M, Messina J, Divine JM, Rabionet A, Patel N, et al. Epidermal anti-programmed cell death-ligand 1 expression in TEN associated with nivolumab therapy. *J Cutan Pathol* 2017;44(4):381-4.
35. Nayar N, Briscoe K, Fernandez-Penas P. Toxic epidermal necrolysis-like reaction with severe satellite cell necrosis associated with nivolumab in a patient with ipilimumab refractory metastatic melanoma. *J Immunother* 2016;39(3):149-52.
36. Saw S, Lee HY, Ng QS. Pembrolizumab-induced Stevens-Johnson syndrome in non-melanoma patients. *Eur J Cancer* 2017;81:237-9.
37. Hwang S, Carlos G, Wakade D, Byth K, Kong B, Chou S, et al. Cutaneous adverse events (AEs) of anti-programmed cell death (PD)-1 therapy in patients with metastatic melanoma: a single-institution cohort. *J Am Acad Dermatol* 2016;74(3):455-61.
38. Freeman-Keller M, Kim Y, Cronin H, Richards A, Gibney G, Weber JS. Nivolumab in resected and unresectable metastatic melanoma: characteristics of immune-related adverse events and association with outcomes. *Clin Cancer Res* 2016;22(4):886-94.
39. Hua C, Boussemart L, Mateus C, Routier E, Boutros C, Cazenave H, et al. Association of vitiligo with tumor response in patients with metastatic melanoma treated with pembrolizumab. *JAMA Dermatol* 2016;152(1):45-51.
40. Lo JA, Fisher DE, Flaherty KT. Prognostic significance of cutaneous adverse events associated with pembrolizumab therapy. *JAMA Oncol* 2015;1(9):1340-1.
41. Joseph RW, Cappel M, Goedjen B, Gordon M, Kirsch B, Gilstrap C, et al. Lichenoid dermatitis in three patients with metastatic melanoma treated with anti-PD-1 Therapy. *Cancer Immunol Res* 2015;3(1):18-22.
42. Schaberg KB, Novoa RA, Wakelee HA, Kim J, Cheung C, Srinivas S, et al. Immunohistochemical analysis of lichenoid reactions in patients treated with anti-PD-L1 and anti-PD-1 therapy. *J Cutan Pathol* 2016;43(4):339-46.
43. Guggina LM, Yanes DA, Choi JN. Inverse lichenoid drug eruption associated with nivolumab. *JAAD Case Rep* 2016;3:7-9.
44. Tetzlaff MT, Nagarajan P, Chon S, Huen A, Diab A, Omar P, et al. Lichenoid dermatologic toxicity from immune checkpoint blockade therapy: a detailed examination of the clinicopathologic features. *Am J Dermatopathol* 2017;39(2):121-9.
45. Matsumara N, Ohtsuka M, Kikuchi N, Yamamoto T. Exacerbation of psoriasis during nivolumab therapy for metastatic melanoma. *Acta Derm Venereol* 2016;96(2):259-60.
46. Kato Y, Otsuka A, Miyachi Y, Kabashima K. Exacerbation of psoriasis vulgaris during nivolumab for oral mucosal melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30(10):e89-e91.
47. Ohtsuka M, Miura T, Mori T, Ishikawa M, Yamamoto T. Occurrence of psoriasiform eruption during nivolumab therapy for primary oral mucosal melanoma. *JAMA Dermatol* 2015;151(7):797-9.
48. Totonchy MB, Ezaldein HH, Ko CJ, Choi JN. Inverse psoriasiform eruption during pembrolizumab therapy for metastatic melanoma. *JAMA Dermatol* 2016;152(5):590-2.
49. Carlos G, Anforth R, Chou S, Clements A, Fernandez-Peñas P. A case of bullous pemphigoid in a patient with metastatic melanoma treated with pembrolizumab. *Melanoma Res* 2015;25(3):265-8.
50. Hwang SJ, Carlos G, Chou S, Wakade D, Carlino MS, Fernandez-Peñas P. Bullous pemphigoid, an autoantibody-mediated disease, is a novel immune-related adverse event in patients treated with anti-programmed cell death 1 antibodies. *Melanoma Res* 2016;26(4):413-6.
51. Naidoo J, Schindler K, Querfeld C, Busam K, Cunningham J, Page DB, et al. Autoimmune bullous skin disorders with immune checkpoint inhibitors targeting PD-1 and PD-L1. *Cancer Immunol Res* 2016;4(5):383-9.
52. Jour G, Glitza IC, Ellis RM, Torres-Cabala CA, Tetzlaff MT, Li JY, et al. Autoimmune dermatologic toxicities from immune checkpoint blockade with anti-PD-1 antibody therapy: a report on bullous skin eruptions. *Cutan Pathol* 2016;43(8):688-96.
53. Fuertes de Vega I, Iranzo-Fernández P, Mascaró-Galy JM. Bullous Pemphigoid: Clinical Practice Guidelines. *Actas Dermosifiliogr* 2014;105(4):328-46.
54. Joly P, Roujeau JC, Benichou J, Picard C, Dreno B, Delaporte E, et al. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med* 2002;346(5):321-7.
55. Joly P, Roujeau JC, Benichou J, Delaporte E, D'Incan M, Dreno B, et al. A comparison of two regimens of topical corticosteroids in the treatment of patients with bullous pemphigoid: a multicenter randomized study. *J Invest Dermatol* 2009;129(7):1681-7.
56. Naidoo J, Page DB, Li BT, Connell LC, Schindler K, Lacouture ME, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol* 2015;26(12):2375-91.
57. 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(2):122-33.
58. 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(21):2006-17.
59. Kourie HR, Klastersky JA. Side-effects of checkpoint inhibitor-based combination therapy. *Curr Opin Oncol* 2016;28(4):306-13.

Largos supervivientes en melanoma metastásico

P. LÓPEZ CRIADO, A. L. RUIZ ECHEVARRÍA

Servicio de Oncología Médica. MD Anderson Cancer Center. Madrid

RESUMEN

En la última década se han producido importantes avances en melanoma metastásico que han dejado atrás la quimioterapia o la inmunoterapia basada en interferón e interleuquina, gracias al desarrollo de terapias dirigidas a la vía de las MAPK (proteínas kinasas activadas por nitrógeno), mutadas en la mitad de los pacientes con MM (melanoma metastásico) con opciones en combinación que muestran beneficios en supervivencia claros. También en pacientes de buen pronóstico por niveles normales de LDH (lactato deshidrogenasa), mantenidos para un 20% más de tres años o los moduladores de los puntos de control inmunes checkpoints, tanto anti-CTLA-4 como anti-PD-1, con claros beneficios en monoterapia y combinación, y aptos para todos los pacientes con MM, sin un factor de selección de terapia más allá de la posible toxicidad. Estos cambios son los que nos permiten hablar de largos supervivientes en MM, que hasta ahora era prácticamente una utopía, y de la que revisamos los aspectos más relevantes.

PALABRAS CLAVE: Melanoma. Checkpoint. BRAF. Tratamiento. PD-1. CTLA-4

INTRODUCCIÓN

El número total de nuevos casos de cáncer en España en 2015 fue de 247.771 (148.827 en varones y 98.944 en mujeres) (1). El melanoma tuvo una incidencia en varones que se encontraba en el 11.º lugar, y en mujeres en el 13.º. La prevalencia de MM estaba en el 7.º lugar, quedando la mortalidad por detrás de estos, por lo que no se había percibido como problema de salud. Globalmente, el porcentaje por año de melanoma se incrementa entre un 2-7%, por lo que cada década la incidencia se duplica (2).

ABSTRACT

Important advances in metastatic melanoma have occurred in the last decade that have left behind chemotherapy or immunotherapy based on interferon and interleukin for the development of therapies directed to the MAPK-kinases pathway mutated in half of patients with MM with options in combination that show clear survival benefits and in some patients, good prognosis patients by normal levels of LDH, maintained for 20% overall survival benefit more than three years; or the modulators of the checkpoint immune control anti-CTLA-4 and anti-PD-1 with clear benefits in monotherapy or in combination and suitable for all patients with MM without a therapy selection factor beyond the possible toxicity. These changes are what allow us to talk about long survivors in MM until now practically an utopia and from which we review the most relevant aspects.

KEY WORDS: Melanoma. Checkpoint. BRAF. Therapy. PD-1. CTLA-4.

Durante las últimas tres décadas se han propuesto diversas definiciones de supervivencia en pacientes con cáncer, el National Cancer Institute (NCI) propone enfocarla en la salud y vida de una persona con historia de cáncer más allá de la fase de diagnóstico y tratamiento (3). Cuando hablamos de melanoma usamos la clasificación de la American Joint Committee on Cancer (TNM) (4) y nos referimos a estadio IV por presencia de metástasis a distancia, o estadio III por afectación ganglionar o metástasis en tránsito, que son los estadios a los que nos referiremos en este estudio.

El tratamiento del MM se ha visto revolucionado desde el año 2010 con sustanciales cambios en la supervivencia de los pacientes respecto a las opciones que contemplábamos hasta la primera década del siglo XXI, derivadas del conocimiento biológico de la enfermedad, así como del desarrollo de terapias específicas activas: reconocimiento de las mutaciones en la vía de MAPK, mutación de BRAF (V600) en aproximadamente el 50% de los MM, NRAS en un subgrupo menor (5%) y el desarrollo de fármacos activos frente a los puntos de control *checkpoint* inmunes, iniciado con antiCTLA4, PD1.

TERAPIAS CLÁSICAS

Antes de 2011 la terapia estaba limitada a dacarbacina (DTIC), interferón alfa-2b (INF) y altas dosis de interleucina 2 (HDIL-2). En monoterapia, la dacarbacina era el mejor fármaco para el tratamiento del MM, con porcentaje de respuesta (RR) en los primeros ensayos clínicos fase II de un 25%, pero que no se confirma en ensayos posteriores, donde las respuestas disminuyen al 5-12%, hasta ensayos en los que no se observa mejoría en la RR o supervivencia (5,6). El INF α ha sido y es uno de los fármacos más estudiados y debatidos en melanoma, el único aprobado en adyuvancia de alto riesgo en 1996 por la FDA (Food and Drug Administration) en Estados Unidos pero no en Europa, con base en los resultados en ensayo ECOG (The Eastern Cooperative Oncology Group) 1684, que mostró beneficios en supervivencia libre y global para estadios III tratados con dosis máximas de INF α (7). Estos resultados han sido ampliamente discutidos y el beneficio en supervivencia muy controvertido. En el metaanálisis publicado en 2011 con INF α y peg-INF α estratificado, y comparado por estadios, pacientes con ulceración y enfermedad ganglionar microscópica, se mostró un significativo beneficio en supervivencia comparado con la afectación macroscópica ganglionar, destacando el estadio III y la ulceración como factores pronósticos relevantes, pero muy limitados a estos grupos de riesgo y asociando una alta incidencia de efectos adversos graves, como fatiga, depresión, hepatotoxicidad y hasta en un 31% de pacientes que tienen que discontinuar el tratamiento (8), lo que sigue cuestionando su papel en adyuvancia.

Por último, la IL-2 citoquina secretada por los linfocitos T-helper que induce proliferación de las células T y formación de células *killer* activadas (LAK), con capacidad de destruir células tumorales directamente y causar apoptosis. En altas dosis (HD-IL2) mostró en estudios fase II respuestas del 16% con un 6% de respuestas completas, pero asociando una alta toxicidad que incluye hipotensión, inmunosupresión, síndrome de fragilidad vascular que puede llevar a fallo pulmonar y/o cardiovascular y hasta un 2% de mortalidad (9); por lo que pese a estar aprobado desde 1998 solo se ha podido recomendar en una pequeña proporción de pacientes y realizarlo en centros con amplia experiencia (Fig. 1).

INHIBIDORES DE BRAF

Uno de los avances más significativos en el tratamiento del melanoma es el reconocimiento de las mutaciones de BRAF una serin/treonin proteína kinasa, componente de la cascada de señalización de las proteínas kinasas activadas por mitógenos (MAPK), que regula importantes funciones celulares que incluyen supervivencia, proliferación, regulación del ciclo celular y apoptosis. Mutaciones en BRAF se han identificado en el exón 15 codón 600 (V600) casi en el 100% de los casos, siendo las más comunes la V600E (75%) y la V600K (25%). Estas mutaciones se han documentado en aproximadamente el 50% de los MM. En 2011 se publican los primeros resultados con una antidiaria para esta mutación, vemurafenib, en el ensayo fase III BRIM3, comparado con dacarbacina con respuestas del 48%, supervivencia libre de progresión (SLP) de 5,3 meses y supervivencia global (SG) de 13,6 meses frente a 5%, 1,6 meses y 9,6 meses para dacarbacina, respectivamente; suponiendo estos resultados una parada precoz del ensayo por el beneficio de vemurafenib y recomendándose el cruzamiento de los pacientes (10). Los eventos adversos (EA) más comunes fueron la fatiga (52%), *rash* (48%), artalgia (38%), keratoacantoma y carcinoma de células escamosas más comunes en pacientes mayores con daño solar crónico normalmente controlados con excisión (11). El segundo inhibidor de BRAF, dabrafenib, presenta resultados similares frente a dacarbacina RR del 50% y SLP de 5,1 meses (12), con EA similares, artralgias (33%), hiperqueratosis (27%) y pirexia (24%) (13), siendo el primer fármaco aprobado en metástasis cerebrales de melanoma BRAF mutado con base en resultados de ensayo fase I (14).

Con los inhibidores de BRAF en monoterapia, prácticamente en todos los pacientes se produce progresión tumoral por distintos mecanismos, siendo uno de los más reconocidos la reactivación de la vía de las MAPK. Otros pueden ser la elevación de los niveles de fosforilación de ERK1/2, debido a la aparición de mutaciones secundarias en NRAS y MEK, o activación de señales redundantes de MAPK a través de la sobreexpresión

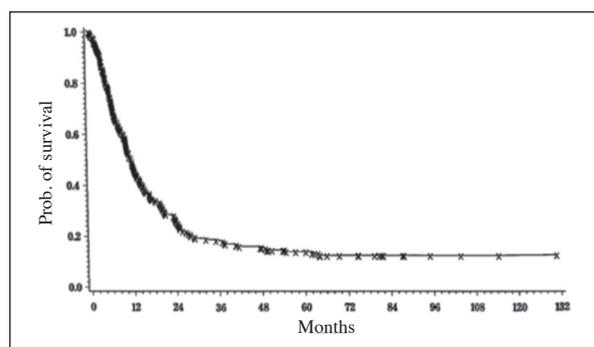


Fig. 1. Tratamiento con altas dosis de IL-2 en MM.

de receptores de tirosina kinasa, que da lugar a una activación de la vía de AKT, y de la señalización de RAS-CRAF-MEK. El estudio de los mecanismos de resistencia da lugar a los ensayos con inhibidores de MEK y a la combinación de inhibidores de BRAF y MEK. De los primeros solo trametenib –inhibidor de MEK– causa parada del ciclo celular, disminuye la proliferación y genera apoptosis en melanoma. Este cuenta con un ensayo fase III que mejora SLP de 4,8 meses frente a 1,5 meses de la quimioterapia (paclitaxel) y SG de 81% frente a 67% para quimioterapia; ventaja obtenida pese al *crossover* de la población, presentando diarrea, fatiga, edema periférico, *rash* y dermatitis acneiforme como principales EA (15), siendo el único aprobado por la FDA (16). Si bien su uso en monoterapia es anecdótico por los resultados de las combinaciones de inhibidores BRAF + MEK, que suponen la aprobación acelerada de la combinación (dabrafenib + trametenib) para melanoma irsecable o metastásico, con mutación V600E o V600K en 2014 (COMBI-V) con SLP de 9,3 meses para la combinación *versus* 8,8 meses para dabrafenib, SG a 5 meses de 93% frente a 85% en la monoterapia con dabrafenib, respuestas de 67% en la combinación frente a 51% monoterapia (17), estos resultados se confirman con los estudios posteriores. Un segundo ensayo fase III (COMBI-D) compara la combinación dabrafenib-trametenib frente a monoterapia con vemurafenib. La SG a 12 meses es del 72% frente al 65% en la rama de vemurafenib, y la mediana de supervivencia no se había alcanzado en el grupo de combinación, comparado con 17,2 meses en el grupo de vemurafenib. La SLP fue de 11,4 meses frente a 7,3 para la combinación, y las respuestas del 64% frente al 51% también favorables a la combinación (18) con EA similares a la monoterapia, con tendencia a mejoría, y mejoría también de los carcinomas escamosos de un 7% en la combinación, frente a un 19% para dabrafenib, siendo la combinación la mejor opción disponible para pacientes con MM BRAAF mutado V600 (19). Hoy disponemos de dos combinaciones más la ya comentada con dabrafenib/trametenib COMBI-D y COMBI V (17,18), a la que añadir vemurafenib/cobimetinib (coBRIM) y encorafenib/binimetinib (COLUMBUS). En el coBRIM, 495 pacientes en primera línea de tratamiento con MM y mutación BRAF V600E se randomizaron a vemurafenib/cobimetinib o a vemurafenib/placebo, con 70% de respuestas para la combinación *vs.* 50% en la monoterapia y SLP 12,3 meses, frente a 7,2 meses o SG de 22,5 meses frente a 17,4 meses; siendo todos estos resultados estadísticamente significativos (20,21), y considerándose la segunda combinación en obtener un beneficio claro en estos pacientes. La última combinación en conocer resultados fue el COLUMBUS, con 577 pacientes, con combinación binimetinib/encorafenib y mejora SLP en 14,9 meses frente a los 9,6 meses del encorafenib o los 7,3 de vemurafenib en monoterapia (22).

INMUNOTERAPIA

El melanoma ha sido el tumor donde más trabajos y aproximaciones relacionadas con la inmunidad se han realizado y sus avances son superponibles al conocimiento del sistema inmune, si bien hasta el año 2010 no ha habido un cambio clínicamente relevante en su desarrollo. Más allá de INF e IL-2, este viene de la mano de los *checkpoints* inmunes (CTLA-4, PD-1), receptores inhibitorios importantes en el mantenimiento de la tolerancia inmunológica vía modulación de la duración y amplitud de la respuesta inmune fisiológica (23).

INHIBICIÓN DE CTLA-4

CTLA-4 inhibe la activación de las células T por las células dentríticas en los ganglios linfáticos, a través del bloqueo de la interacción CD28-CD80/CD86 (23). En el año 2010 se presentaron los resultados del primer estudio fase III, ensayo de tres brazos, que comparaba el anti CTLA-4 ipilimumab frente a la vacuna gp100 y la combinación de ambos en pacientes con MM previamente tratados. Las ramas que contenían ipilimumab mostraron un beneficio en SG de 10,1 meses frente a 6,4 meses para la vacuna sola (24). En un segundo ensayo fase III en primera línea de la combinación ipilimumab (10 mg/kg) dacarbacina (850 mg/m²) frente a dacarbacina/placebo, la supervivencia a 2 años fue del 29% y 18% con una mediana de SG de 11,2 frente a 9,1 meses (25). En el análisis de 1.861 pacientes tratados con ipilimumab, la SG a 3 años fue de 22% (26) tras analizar resultados de estudios fase II y III, así como los 2.985 pacientes del uso expandido, alcanzándose un *plateau* a los 3 años y consolidando el beneficio de ipilimumab en MM tanto en primera como segunda línea con dosis de 3 mg/kg como la más habitual y recomendada (Fig. 2).

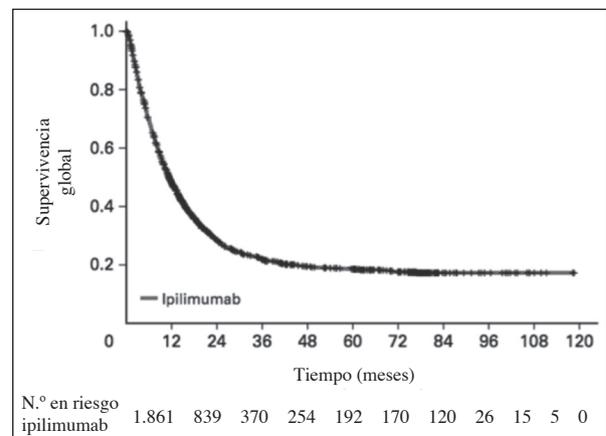


Fig. 2. Supervivencia global de ipilimumab a 3 años de un 22%.

Hay datos comunicados con tremelimumab previos, un anticuerpo monoclonal IgG2 anti-CTLA-4 que, pese a ser inicialmente prometedores, el ensayo fase III no demostró beneficios sobre quimioterapia (27).

INHIBICIÓN DE PD-1

El receptor PD-1 limita la actividad de las células T en el microambiente tumoral, interaccionando con su ligando natural, el ligando de muerte celular programada 1 y 2 (PD-L1 y PD-L2) (23). En primera línea para paciente BRAF nativos, frente a dacarbacina, el anti-PD-1 nivolumab (CheckMate 066) mejora la RG hasta un 43% con mediana de SLP 5,4 meses y SG a 1 y 2 años del 71 y 58% (28); resultados que no se habían obtenido con otros tratamientos previamente y que se confirman con los de pembrolizumab en el KEYNOTE-006 en primera línea, independientemente de mutación BRAF (aunque los pacientes mutados habían recibido terapia dirigida), y con tres ramas usando como brazo comparador ipilimumab a 3 mg/kg (ya no se considera quimioterapia), frente a 10 mg/kg de pembrolizumab cada dos o tres semanas, con RG del 34 y 33% para las dos ramas de pembrolizumab frente a 12% ipilimumab y SLP 5,5 y 4,1 meses vs. 2,8 meses o SG de 55% frente a 43% de ipilimumab. Todos estadísticamente significativos, pese a que los pacientes que reciben ipilimumab posteriormente reciben el anti-PD1 (29,30). La dosis de pembrolizumab, con base en el gran estudio fase 1 que no evidenció diferencias entre 2 o 10 mg/kg y el KEYNOTE-006 entre las dosis. Cada dos o tres semanas se eligió 2 mg/kg como estándar de tratamiento (30,31). El uso en segunda línea y posteriores (tras ipilimumab) de nivolumab (CheckMate 037) o pembrolizumab

(KEYNOTE-002) mejora respuesta y SLP respecto a quimioterapia, aunque los resultados obtenidos en primera línea son mejores (32,33). El escenario, tratamiento en primera línea con ipilimumab para tratar en segunda línea con nivolumab o pembrolizumab, tiende a desaparecer por el beneficio en primera línea de cualquiera de los anti-PD-1.

COMBINACIÓN DE CTLA-4 Y ANTI-PD1

Tanto CTLA-4 como anti-PD1 son *checkpoint* inmunes de células T con mecanismos de inhibición diferentes pero complementarios (34). El estudio CheckMate 067 es un ensayo doble ciego fase III que randomiza pacientes con melanoma avanzado en primera línea a ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas por cuatro dosis, nivolumab 3 mg/kg bisemanal o la combinación de nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg cuatro dosis y mantenimiento de nivolumab, mostrando un beneficio para la combinación en RG de 58,9% comparado con 19% de ipilimumab y mediana de SLP de 11,7 meses para la combinación respecto a 2,9 meses de ipilimumab. El estudio no tiene potencia para comparar la combinación respecto a nivolumab, aunque hay una diferencia numérica a favor de la combinación en RG y SLP. En términos de SG a 3 años, tanto la rama de combinación como la de nivolumab obtiene un beneficio estadísticamente significativo del 58% y 52% respecto a ipilimumab (34%), la mediana de supervivencia no se ha alcanzado a 36 meses en la combinación y fue de 37,6 meses para nivolumab y 19,9 meses para ipilimumab (35,36) (Fig. 3).

La otra combinación también estudiada en ensayo fase Ib con pembrolizumab a dosis estándar de 2 mg/kg hasta

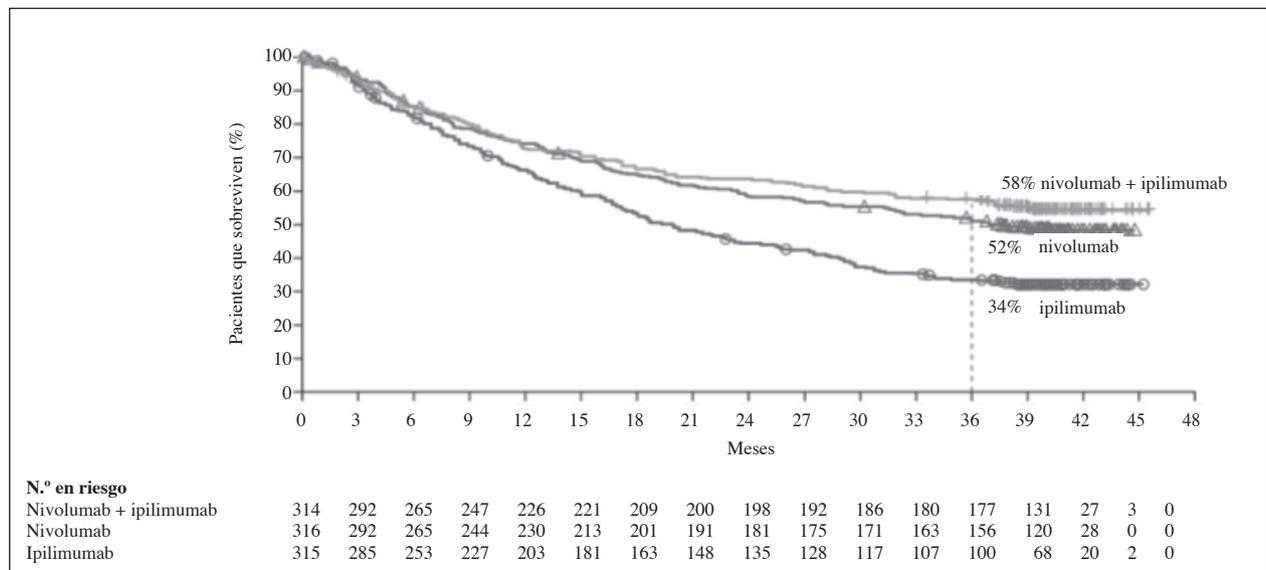


Fig. 3. Supervivencia global a 3 años de la combinación nivolumab + ipilimumab.

dos años con ipilimumab a dosis reducida de 1 mg/kg x 4 dosis, ambos cada 3 semanas y pese a tener objetivos de ensayo de seguridad y tolerabilidad, en los objetivos secundarios también se evidencia un 61 de respuestas con SLP a un año de un 69% en la misma dirección que la combinación con nivolumab (37).

TOXICIDAD E LOS INHIBIDORES CHECKPOINT INMUNES

Tiene efectos secundarios similares tanto los antiCTLA-4 como anti PD-1, con variaciones en frecuencia y gravedad (24,28,29), consecuencias de una respuesta inmune exagerada e inespecífica que incluye prurito, *rash*, diarrea/colitis, hepatitis, neumonitis y endocrinopatías (38,39), que se incrementa en las combinaciones anti-CTLA-4 anti-PD-1, con un 58,5% de toxicidad grado 3 y 4 (35) respecto al 5,8%- 20,8% con anti-PD-1 (28,29) o 22,9%-27,7% con anti-CTLA-4 (24,35). Estas toxicidades se manejan con inmunosupresores, dependiendo de la severidad y órgano afectado, como los corticoides, y puede requerirse infliximab o acetato de mofetilo en situaciones de toxicidad digestiva que no mejoren con corticoides. En la mayoría de pacientes, el tratamiento inmunosupresor se suspenderá tras recuperación clínica. El reemplazamiento hormonal es el tratamiento necesario para las endocrinopatías autoinmunes (39,40) y suele ser permanente.

INTEGRACIÓN DE TERAPIA

No hay una norma clara para elegir la mejor terapia o secuencia en un paciente. No hay una norma, guía o predictor claro para elegir la mejor terapia o secuencia en un paciente. No la hay respecto a inmunoterapia, la mejor opción en MM avanzado BRAF no mutado, tampoco respecto al uso de monoterapia o combinación para este grupo de pacientes, lo que se complica en pacientes BRAF mutados respecto a la primera línea con terapia dirigida con inhibidores o con inmunoterapia y dentro de terapia dirigida cual puede ser el mejor doblete. La mayoría de expertos hacen recomendaciones sometidas a la consideración particular del profesional, pero podríamos considerar en paciente BRAF nativos con mal pronóstico con base en LDH alta, rápida progresión y número de metástasis, el uso combinación de anti-PD-1/anti-CTLA-4 que, pese a su toxicidad, presenta numéricamente mayor actividad y acción más rápida que la monoterapia con anti-PD-1. Para el mismo grupo de pacientes de mal pronóstico pero BRAF V600 mutados, la combinación de inhibidor de BRAF + inhibidor MEK puede ser la mejor primera línea, sabiendo que la progresión es prácticamente la norma, especialmente para pacientes con aumento de LDH de al menos dos veces el valor normal, y sugiriéndose el inicio precoz de inmunoterapia en los pacientes que responden. Esta sugerencia está basada en la consideración particular de profesionales.

Aunque el empleo de la doble combinación de inmunoterapia igual que en pacientes BRAF nativos y tener para el rescate la combinación de inhibidores con mayor RG (41) es una aproximación también seguida en práctica clínica. En estos pacientes mutados parece que la combinación de inmunoterapia aporta mejor resultado en términos de SLP y SG (42) y no está claro si el rescate con inmunoterapia tras progresión a inhibición BRAF-MEK es real, pues datos preclínicos sugieren un microambiente resistente a inmunoterapia tras progresión a inhibidores (43).

Para pacientes de buen pronóstico, LDH normal, baja carga tumoral, la monoterapia con anti-Pd1 podría ser una primera línea apropiada, aunque habría que considerar la doble combinación en estos pacientes si hay una pérdida de expresión de infiltrado inmune/PD-L1 en tejido tumoral (44).

Se necesitan datos reales de secuencias óptimas en distintos grupos de pacientes que nos permitan seleccionar mejor el tratamiento en cada uno de ellos, ganando en términos de supervivencia y mejor tolerancia, para lo que se están desarrollando numerosos ensayos con combinación de inhibidores y anti-PD1 (NCT02224781, NCT02027961, NCT02130466, NCT01656642) o con nuevas estrategias de inmunoterapia (combinaciones de indoleamine 2,3-dioxygenase IDO/anti-PD1, LAG-3/anti-PD1, etc.).

CONCLUSIONES

La expresión de “largos supervivientes” era hasta ahora extraña en MM, ya que los pacientes vivos por encima de dos años eran anecdóticos y siempre estaban asociados a lo que se estimaba una respuesta inmune no bien aclarada. Esto está cambiando, gracias a anti-CTLA-4 y especialmente de anti-PD1, y actualmente ya tenemos datos de supervivencia con ipilimumab a 10 años con SG de 11,4 meses (95% IC, 10,7 a 12,1); las curvas de supervivencia alcanzan un *plateau* alrededor del tercer año con supervivencia de un 22% para toda la población (1.861 pacientes), 26% para los pacientes tratados en primera línea y de un 20% para los previamente tratados (26), que se reproducen en ensayos como el CA184-169, que comparaban dosis de 10 frente a 3 mg/kg con una mediana de seguimiento de 43 meses con SG de 15,7 vs. 11,5 meses a favor de la dosis de 10 mg/kg con un *plateau* en la supervivencia para ambas dosis a partir de 3 años (45).

Disponemos también de resultados con anti-PD-1 a 3 años, con un 40% de SG en el estudio de pembrolizumab 001 con porcentajes de 41% de SG para pacientes ipilimumab pretratados y un 45% para pacientes no previamente tratados (46). Así pues se confirma este beneficio a cuatro años con SG de 37,3% (47), y se alcanza esa imagen de *plateau* sin cambios relevantes en toxicidad. Estos resultados están también avalados por el estudio de pembrolizumab posterior con seguimiento a 3 años frente a ipilimumab (30), lo que supone una mejoría en super-

vivencia que no había sido objetivada con otras terapias hasta el desarrollo de estos fármacos.

La combinación con nivolumab e ipilimumab Chek mate067 es la que dispone de resultados a más largo plazo. Tres años con supervivencia del 58% para la combinación y que alcanza *plateau*, como en estudios en monoterapia (36) (Fig. 3) y, aunque no hay datos con este largo seguimiento, la combinación de pembrolizumab e ipilimumab parece seguir un patrón de respuestas similar, lo que confirma el cambio de pronóstico de estos pacientes y abre un futuro aún por explorar en largos supervivientes de melanoma metastásico.

Aunque con inhibidores de BRAF hay una progresión de un porcentaje en pacientes en torno al 50% a los 12 meses, hay un 20% pacientes libres de progresión a tres años, pacientes con características basales de buen pronóstico especialmente LDH normal, pocas localizaciones metastásicas en la combinación con dabrafenib y trametinib (48) con respuestas mantenidas, y que también alcanzan un *plateau*. Posiblemente se repitan con las otras combinaciones vemurafenib/cobimetinib y encorafenib/binimetinib, aun con seguimientos más cortos.

CORRESPONDENCIA:

Pilar López Criado
Servicio de Oncología Médica
MD Anderson Cancer Center
Calle de Arturo Soria, 270
28033 Madrid
e-mail: lopezcriadopilar@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Las Cifras del Cáncer en España. SEOM; 2017.
- Tronnier M, Mitteldorf C. Treating advanced melanoma: current insights and opportunities. *Cancer Manag Res* 2014;6:349-56.
- Wronski S. Defining cancer survivor and cancer survivorship: the who, what, and when. *Psicooncología* 2015;12(1):7-18.
- Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017;67:472-92.
- Lui P, Cashin R, Machado M, Hemels M, Corey-Lisle PK, Einarson TR. Treatments for metastatic melanoma: synthesis of evidence from randomized trials. *Cancer Treat Rev* 2007;33(8):665-80.
- Garbe C, Eigentler TK, Keilholz U, Hauschild A, Kirkwood JM. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. *Oncologist* 2011;16(1):5-24.
- Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996;14(1):7-17.
- Eggermont AM, Suciú S, Testori A, Kruit WH, Marsden J, Punt CJ, et al. Ulceration and stage are predictive of interferon efficacy in melanoma: results of the phase III adjuvant trials EORTC 18952 and EORTC 18991. *Eur J Cancer* 2012;48(2):218-25.
- Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, Fisher RI, Weiss G, Margolin K, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol* 1999;17(7):2105-16.
- Chapman P, Hauschild A, Robert C, Haanen J, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364(26):2507-16.
- McArthur GA, Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Dummer R, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF (V600E) and BRAF (V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol* 2014;15(3):323-32.
- Long GV, Trefzer U, Davies MA, Kefford RF, Ascierto PA, Chapman PB, et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(11):1087-95.
- Ascierto PA, Minor D, Ribas A, Lebbe C, O'Hagan A, Arya N, et al. Phase II trial (BREAK-2) of the BRAF inhibitor dabrafenib (GSK2118436) in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2013;31(26):3205-11.
- Falchook GS, Long GV, Kurzrock R, Kim KB, Arkenau TH, Brown MP, et al. Dabrafenib in patients with melanoma, untreated brain metastases, and other solid tumours: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet* 2012;379(9829):1893-901.
- Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012;367(2):107-14.
- Lugowska I, Kosela-Paterczyk H, Kozak K, Rutkowski P. Trametinib: a MEK inhibitor for management of metastatic melanoma. *Onco Targets Ther* 2015;8:2251-9.
- 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(20):1877-88.
- Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015;372(1):30-9.
- Gladfelter P, Darwish NHE, Mousa SA. Current status and future direction in the management of malignant melanoma. *Melanoma Res* 2017;27(5):403-10.
- Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Lischkay G, Maio M, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2014;371(20):1867-76.
- McArthur GA, Dreno B, Atkinson V, et al. Efficacy of long-term cobimetinib þ vemurafenib in advanced BRAFV600-mutated melanoma: 3-year follow-up of coBRIM (phase 3) and 4-year follow-up of BRIM7 (phase 1b). Boston, Massachusetts, EE.UU.: Society for Melanoma Research; 2016.
- Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Results of COLUMBUS part 1: a phase 3 trial of encorafenib (ENCO) plus binimetinib (BINI) versus vemurafenib (VEM) or ENCO in BRAF-mutant melanoma. Boston, Massachusetts, EE.UU.: Society for Melanoma Research; 2016.
- Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12(4):252-64.
- 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(8):711-23.
- 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(26):2517-26.
- Schadendorf D, Hodi S, 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(17):1889-94.
- 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(5):616-22.

28. 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(4):320-30.
29. 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(26):2521-32.
30. Schachter J, Ribas A, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet* 2017;390(10105):1853-62.
31. Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med* 2013;369(2):134-44.
32. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(8):908-18.
33. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(4):375-84.
34. Silva IP, Long GV. Systemic therapy in advanced melanoma: integrating targeted therapy and immunotherapy into clinical practice. *Curr Opin Oncol* 2017;29(6):484-92.
35. 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(1):23-34.
36. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, et al. Overall Survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2017;377(14):1345-56.
37. Long GV, Atkinson V, Cebon JS, Jameson MB, Fitzharris BM, McNeil CM, et al. Standard-dose pembrolizumab in combination with reduced-dose ipilimumab for patients with advanced melanoma (KEYNOTE-029): an open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncology* 2017;18(9):1202-10.
38. 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(26):2443-54.
39. Weber JS, Kahler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol* 2012;30(21):2691-7.
40. Bender C, Dimitrakopoulou-Strauss A, Enk A, Hassel JC. Safety of the PD-1 antibody pembrolizumab in patients with high-grade adverse events under ipilimumab treatment. *Ann Oncol* 2016;27(7):1353-4.
41. Long GV, Grob JJ, Nathan P, Ribas A, Robert C, Schadendorf D, et al. Factors predictive of response, disease progression, and overall survival after dabrafenib and trametinib combination treatment: a pooled analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet Oncol* 2017;17(12):1743-54.
42. Larkin JMG, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall survival results from a phase III trial of nivolumab combined with ipilimumab in treatment-naïve patients with advanced melanoma (CheckMate 067). Presented at AACR Annual Meeting; 2017; abstract CT075.
43. Kakavand H, Rowson R, Pupo G, Yang JYH, Manzi AM, Carlino MS, et al. PD-L1 expression and immune escape in melanoma resistance to MAPK inhibitors. *Clin Cancer Res* 2017;23(20):6054-61.
44. Silva IP, Long GV. Systemic therapy in advanced melanoma: integrating target therapy and immunotherapy into clinical practice. *Curr Opin Oncol* 2017;29(6):484-92.
45. Ascierto PA, et al. Abstract 1106O. Copenhagen, Denmark: European Society of Medical Oncology Meeting; 2016.
46. Robert C, Ribas A, Hamid O et al. Three-year overall survival for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *J Clinical Oncol* 2016;34(15_Suppl):9503.
47. Robert C et al. Long-term outcomes in patients (Pts) with advanced melanoma treated with pembrolizumab (Pembro): 4-year overall survival (OS) results from KEYNOTE-001. 7th European Post-Chicago Melanoma/Skin Cancer Meeting. Munich, Germany;2017.
48. Long GV, Eroglu ZE, Infante I, Patel S, Daud A, Johnson DB, et al. Long-Term outcomes in patients with BRAF V600-mutant metastatic melanoma who received dabrafenib combined with trametinib. *J Clin Oncol* 2017;JCO2017741025.

Manejo de las metástasis cerebrales en el melanoma

S. CABEZAS CAMARERO

Unidad de Cáncer de Cabeza y Cuello, Neurooncología y Consejo Genético. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

El melanoma es el cáncer que con mayor frecuencia metastatiza en el sistema nervioso central (SNC). Aunque el incremento en supervivencia logrado por las terapias dirigidas y los inhibidores de *checkpoint* inmunitarios se debe principalmente al mejor control de la enfermedad extracraneal, estos agentes también han demostrado ser capaces de controlar la enfermedad intracraneal. Existe consenso respecto a la indicación de la cirugía o de la radioterapia –holocraneal o radiocirugía- de entrada en caso de lesiones grandes, múltiples o sintomáticas. Sin embargo, dada la morbilidad de los tratamientos locales y tras los resultados de varios estudios, empieza a asentarse la idea de que el tratamiento sistémico debe ser considerado la primera opción de manejo en algunos pacientes, fundamentalmente en aquellos con metástasis asintomáticas o de pequeño tamaño, permitiendo así retrasar o incluso evitar el uso de la terapia local. La combinación de la terapia sistémica con las terapias locales, como la radiocirugía, es también una estrategia prometedora, aunque la mejor secuencia de tratamiento está aún por definir.

PALABRAS CLAVE: Metástasis cerebrales. Cirugía. Radioterapia. Radiocirugía. BRAF. Inmunoterapia.

INTRODUCCIÓN

La avidez del melanoma por el sistema nervioso central (SNC) lo convierte en el cáncer que, en términos relativos, produce con mayor frecuencia metástasis cerebrales. Las series hablan de que hasta un 15% de los melanomas en estadios IIIB y IIIC, y el 20-40% de los melanomas en estadio IV metastatizan al SNC (1,2).

Debido a la elevada incidencia de metástasis cerebrales, la guía de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomienda que a todos los pacientes

ABSTRACT

Melanoma is the cancer that most frequently disseminates to the central nervous system (CNS). Although the survival advantage obtained by targeted therapies and immune checkpoint inhibitors is mainly attributable to the better control of extracranial disease, these agents have shown to control the intracranial disease as well. Upfront surgery or radiotherapy stands as the mainstay of therapy in case of large, symptomatic or multiple cerebral metastases. However, due to the morbidity of local therapies and after recent results of some studies, systemic treatment should be considered the first management option for some patients, mainly those with few, small and asymptomatic CNS disease. This may allow to differ or even to avoid the use of local therapy. Finally, the combination of systemic and local therapy seems promising and is the subject of ongoing research.

KEY WORDS: Brain metastases. Surgery. Radiotherapy. Radiosurgery. BRAF. Immunotherapy.

diagnosticados en estadios III o IV se les realice una resonancia magnética (RM) cerebral para descartar la presencia de metástasis (3).

La mayoría de las metástasis en el SNC producidas por el melanoma son de ubicación supratentorial y el 20% serán infratentoriales, leptomeníngeas o en tallo cerebral. Además de los signos de hipertensión intracraneal o de focalidad neurológica comunes a cualquier tumoración que ocurra en el SNC, las metástasis del melanoma se caracterizan por una tendencia mayor al sangrado espontáneo y a la producción de crisis comiciales (1).

Mientras que, históricamente, el pronóstico de los pacientes con metástasis cerebrales en el melanoma era muy pobre –3 a 4 meses de supervivencia en series de los años 80 y 90– la aparición, primero, de la radioterapia estereotáxica (SRS, por sus siglas en inglés) y, más recientemente, de las terapias dirigidas y de inhibidores de *checkpoint* (CBIs, por sus siglas en inglés), han conseguido triplicar la mediana de supervivencia, con casi un 50% de pacientes vivos al año (4,5). Paradójicamente, el mejor control de la enfermedad extracraneal logrado con estos tratamientos también podría estar condicionando un incremento en la incidencia de metástasis cerebrales, al modificar la historia natural de la enfermedad (1).

El manejo de la diseminación del melanoma al SNC es complejo y requiere de un equipo multidisciplinar que contemple las opciones disponibles, discutiendo cuidadosamente los beneficios y riesgos de cada intervención. En los siguientes apartados se revisará la evidencia disponible para cada una de las modalidades de tratamiento de la diseminación al SNC en el melanoma.

CIRUGÍA

La cirugía se reserva para aquellos pacientes con buen estado general que presentan una o pocas lesiones en zonas accesibles y no elocuentes, para así minimizar el riesgo de secuelas neurológicas.

El desarrollo de las técnicas de neuronavegación y de localización intraoperatoria ha servido para mejorar los resultados neuroquirúrgicos, permitiendo abordar lesiones únicas sintomáticas o lesiones grandes no sintomáticas que, por tamaño, no pueden ser tratadas mediante radiocirugía y donde se busca evitar la radioterapia holocraneal (WBRT, por sus siglas en inglés) dada su toxicidad (4,6).

Para evitar la recaída tras la resección quirúrgica no existe un manejo estándar. No se han llevado a cabo ensayos clínicos aleatorizados comparando la radiocirugía adyuvante, la WBRT adyuvante o la simple observación tras la resección de metástasis cerebrales en el melanoma. La WBRT postquirúrgica parece incrementar el control local frente al seguimiento, y series retrospectivas (7,8) sugieren que la radiocirugía sobre el lecho quirúrgico es capaz de alcanzar tasas de control local similares a las de la WBRT (9,10). Por último, los nuevos tratamientos sistémicos –inhibidores de BRAF/MEK y CBIs–, menos tóxicos que la quimioterapia, y capaces de atravesar la barrera hematoencefálica, podrían llegar a tener un cierto efecto “adyuvante” en aquellos pacientes intervenidos de una metástasis cerebral y que no los hayan recibido aún, permitiendo así evitar el tratamiento adyuvante con radioterapia (RT).

RADIOTERAPIA

La radioterapia estereotáxica (SRS, por sus siglas en inglés), también conocida como radiocirugía, permite

administrar dosis altas de radiación sobre la lesión diana con menor riesgo de dañar el tejido sano circundante. Generalmente se administra en una dosis única, pero también puede administrarse de forma hipofraccionada, es decir, en unas pocas sesiones con menor dosis por fracción (1).

Está especialmente indicada en aquellos pacientes con un máximo de 3 lesiones que no superen los 3 cm de diámetro, contexto en el que ha demostrado una eficacia comparable a la de la cirugía, pero con menos riesgos para el paciente (11,12), aunque más que el número de lesiones a tratar, parece que lo más importante para garantizar el éxito del procedimiento es el volumen de tejido a irradiar y la dosis administrada (13). La radiocirugía consigue por sí sola la respuesta parcial o completa de las lesiones irradiadas en aproximadamente el 50% de los casos, garantizando el control local durante al menos 6 meses en casi el 90% de las lesiones tratadas (8,14).

Si bien la SRS es menos tóxica que la WBRT, no está exenta de secuelas cognitivas y neurológicas que pueden resultar incapacitantes, sobre todo a largo plazo. Además, no se debe olvidar el riesgo siempre existente de radionecrosis, el cual podría verse incrementado por el tratamiento sistémico. Por último, debe tenerse presente el riesgo de aparición de reacciones cutáneas, a veces severas, en la zona irradiada de los pacientes tratados con inhibidores de BRAF (15-17).

Varios ensayos clínicos han estudiado el beneficio de añadir WBRT a la radiocirugía. Su administración de forma secuencial en pacientes no candidatos a cirugía consiguió controlar mejor la enfermedad local que la radiocirugía sola, pero no incrementó la supervivencia global (SG) (18). En comparación con la radiocirugía sola, la adición de WBRT tuvo un impacto negativo en las capacidades cognitivas y de aprendizaje a los 4 meses del tratamiento (19). Esto se debe tener muy en cuenta, especialmente en pacientes de nuevo diagnóstico donde existe la posibilidad, como veremos en el siguiente apartado, de conseguir un buen control de la enfermedad intracraneal solo con tratamiento sistémico.

TRATAMIENTO SISTÉMICO

Si bien solo un 5% de los ensayos clínicos en el melanoma han incluido a pacientes con metástasis cerebrales, en el último lustro hemos ido conociendo los resultados de series retrospectivas y ensayos clínicos diseñados para estudiar la eficacia y seguridad de las nuevas terapias dirigidas y de la inmunoterapia. Al contrario de lo establecido como dogma durante décadas, hoy ya no se considera al SNC ni un órgano inmunoprivilegiado ni un santuario en el que la barrera hematoencefálica protege a las metástasis del efecto del tratamiento sistémico (20).

Existe un sólido racional molecular para el empleo de las modernas terapias biológicas en el manejo de afectación del SNC en el melanoma. Se ha descrito una elevada concordancia en el estatus mutacional de BRAF entre el tumor primario y las metástasis cerebrales. Otros estudios han demostrado que las metástasis cerebrales en el melanoma suelen caracterizarse por la presencia de un importante infiltrado linfocitario (TILs) y por la frecuente expresión de PDL1 y de otros genes inmunorreguladores, sugiriendo que el melanoma es un tumor que permanece “inflamado” cuando disemina al SNC (21-23).

TERAPIAS DIRIGIDAS

Los inhibidores de BRAF y MEK fueron las primeras terapias biológicas de nueva generación que demostraron ser capaces de cambiar la historia natural del melanoma avanzado con mutaciones en BRAF. Se trata de pequeñas moléculas capaces de atravesar la barrera hematoencefálica, y que, como se verá a continuación, han demostrado eficacia en el control de la enfermedad tanto extracraneal como intracraneal.

Un estudio fase I/II publicado en 2012 fue el primero en objetivar la eficacia del tratamiento anti-BRAF con dabrafenib en metástasis cerebrales de melanoma, observando cierta reducción de tamaño en 9 de 10 pacientes (24). Long y cols. (25), comunicaron también en 2012 los resultados del estudio en fase II BREAK-MB, que testó la eficacia de dabrafenib en 172 pacientes con melanoma BRAF mutado y metástasis cerebrales asintomáticas, repartidos en 2 cohortes (A: no tratamiento local previo; B: metástasis en progresión a terapia local previa). La tasa de respuestas (TR) fue del 39% (29/74) en la cohorte A y del 30,8% (20/65) en la cohorte B. Se observó mayor actividad en los casos con mutación V600E que con la V600K.

Otro inhibidor de BRAF, vemurafenib, fue testado en 24 pacientes con metástasis cerebrales sintomáticas en

progresión a una terapia local previa. Con una mediana de supervivencia de 5,3 meses, el 42% respondió tanto a nivel intra como extracraneal, y en el 38% se estabilizó la enfermedad intracraneal, permitiendo la reducción de la dosis de corticoides y mejorando el ECOG (26). En una serie retrospectiva de 22 pacientes, vemurafenib alcanzó un 50% de TR intracraneal (TRI) con una mediana de SG de 7,5 meses y un 30,4% de pacientes vivos a los 12 meses (27). En 2017 se publicaron los resultados de otro estudio, llevado a cabo en 146 pacientes tratados con vemurafenib. En la cohorte 1 (n = 90, con enfermedad cerebral no tratada), la TRI fue del 18% y la TR extracraneal (TRE) alcanzó el 33% en la cohorte 1, y el 23% en la cohorte 2 (n = 56 con enfermedad cerebral previamente tratada). La SG fue de 8,9 meses en la cohorte 1 y 9,6 meses en la cohorte 2 (28).

Por último, la combinación de inhibidores de BRAF y MEK se testó en el estudio COMBI-MB que incluyó a 125 pacientes divididos en 4 cohortes: A) tumores BRAFV600E (+), y metástasis cerebrales asintomáticas no tratadas (n = 76); B) BRAFV600E (+), asintomáticos y con tratamiento local previo (n = 16); C) BRAF no-V600E (+) y asintomáticos (n = 16); y D) BRAF no-V600E (+) sintomáticos (n = 16). La TR intracraneal fue del 58% en la cohorte A, y del 56%, 44% y 59% en las cohortes B, C y D. La SG a los 6 meses en la cohorte A fue del 79%, alcanzando una mediana de 10,8 meses (29) (Tabla I). Un estudio en curso está evaluando la eficacia en el tratamiento adyuvante con vemurafenib y cobimetinib tras la radiocirugía (NCT03430947) (Tabla II).

El papel de la neoadyuvancia en pacientes con melanoma y metástasis de cerebrales reseccables es objeto de estudio en una fase II de 30 pacientes, que recibirán dabrafenib y trametinib antes y después de la cirugía. Este estudio, que finalizó el reclutamiento en 2017, está pendiente de resultados (NCT01978236).

Otras terapias dirigidas, como los inhibidores de ciclinas (abemaciclib) están también siendo testados en estos pacientes (NCT02308020) (Tabla II).

TABLA I

ESTUDIOS CON INHIBIDORES DE CHECKPOINT INMUNITARIOS E INHIBIDORES DE KINASAS EN PACIENTES CON MELANOMA Y METÁSTASIS CEREBRALES, CON RESULTADOS YA COMUNICADOS

ClinicalTrials.gov	Estudio (fase) n	Agente	Diseño	TR	SG
Margolin 2012 (31)	II (n = 72)	Ipilimumab 10 mg/kg	Cohorte A (n = 51): asintom Cohorte B (n = 21): sintom	TCI (A vs. B): 24% vs. 10%	A: 7 m B: 3,7 m
Queirolo 2014 (33)	II (n = 146)	Ipilimumab 3 mg/kg	Asintom	27% (4 RC, 3 RP)	-
Silk 2013 (34)	Serie retrospectiva n = 33	Ipilimumab	SRS (G1) vs. SRS + ipilimumab (G2)	-	G1: 5,3 m G2: 18,3 m
Knisely 2012 (35)	Serie retrospectiva n = 77	Ipilimumab	SRS (G1) vs. SRS + ipilimumab (G2)	-	G1: 4,9 m G2: 21,3 m
Gaudy-Marqueste 2017 (5)	Serie retrospectiva n = 109	Anti-PD1 o ipilimumab	SRS (GKn) + IT	-	12,3 m

(Continúa en la página siguiente)

TABLA I (CONT.)

ESTUDIOS CON INHIBIDORES DE CHECKPOINT INMUNITARIOS E INHIBIDORES DE KINASAS EN PACIENTES CON MELANOMA Y METÁSTASIS CEREBRALES, CON RESULTADOS YA COMUNICADOS

<i>ClinicalTrials.gov</i>	<i>Estudio (fase) n</i>	<i>Agente</i>	<i>Diseño</i>	<i>TR</i>	<i>SG</i>
Gaudy-Marqueste 2017 (5)	Serie retrospectiva n = 109	Anti-PD1 o ipilimumab	SRS (GKn) + IT	-	12,3 m
Goldberg 2016 (36)	II (n = 18)	Pembrolizumab 10 mg/kg/15 d	Asintom, no tto local previo	TCI: 22% (2 RP, 2 RC)	-
Schvartsman 2017 (Serie MDACC) (37)	Serie retrospectiva (n = 324)	Nivolumab	Incidencia y SG en función de presencia de mtx cerebr al diax	Incidencia MC: 26%	No mtx: 3,37 años Si mtx: 2.85 años
Long 2017 (Anti-PD1 Brain Collaboration) (38)	II (n = 66)	Nivolumab +/- ipilimumab	Cohorte A (n = 25): Nivo1 + Ipi3, asintom, no tto. local Cohorte B (n = 25): Nivo3, asintom, no tto local Cohorte C (n = 16): Nivo3, sintom, tto. local	TCI (A vs. B vs. C): 44% (16% RC) vs. 20% (12% RC) (vs. 6%)	SG-6 m: 76% vs. 59% vs. 44%.
Tawbi 2017 (Checkmate-204) (39)	II (n = 75)	Nivo 1 mg/kg + Ipi 3 mg/kg → Nivo 3 mg/ kg/15 d	-	TRI: 56% (RC: 19%, RP 37%)	-
Esteves (16)	Serie retrospectiva (n = 118)	Anti-PD1	RT (WBRT o SRS) concomitante o seguida de anti-PD1		SLP: 24 m SG: 45,8 m
Long 2012 (BREAK-MB) (25)	II (n = 172)	Dabrafenib	Cohorte A (n = 74): asintom, no tto local previo Cohorte B (n = 65): asintom, en PD a tto local	A: 39% B: 30,8%	
Dummer 2014 (26)	Serie retrospectiva (n = 24)	Vemurafenib	Sintom en PD a tto local	42%	5,3 m
Harding 2015 (27)	Serie retrospectiva (n = 22)	Vemurafenib	-	TRI: 50%	7,5 m
McArthur 2017 (28)	II (n = 146)	Vemurafenib	G 1 (n = 90): no tto local previo G 2 (n = 56): si tto local previo	TRI (1): 18%	G1: 8,9 m G2: 9,6 m
Davies 2017 (COMBI-MB) (29)	II (n = 125)	Dabrafenib + Trametinib	A (n = 76): V600E (+), asintom, no tto local B (n = 16): V600E (+), asintom, sí tto local previo C (n = 16): V600D,R,K (+), asintom D (n = 16): V600D, R, K (+), sintom	TR (A vs. B vs. C vs. D): 58%, 56%, 44%, 59%.	SG (A): 10,8 m SG-6 m (A): 79%

Asintom: asintomáticas; G1: grupo 1; G2: grupo 2; Ipi: ipilimumab; m: meses; Mtx: metástasis; Nivo: nivolumab; PD: progresión; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; RT: radioterapia; SG: supervivencia global; Sintom: sintomáticas; SLP: supervivencia libre de progresión; SRS: stereotactic radiosurgery; TCI: tasa de control de la enfermedad intracraneal; TR: tasa de respuesta; TRI: tasa de respuesta intracraneal; Tto: tratamiento; WBRT: RT holocraneal.

TABLA II

ALGUNOS DE LOS ESTUDIOS EN CURSO PARA EL TRATAMIENTO DE LAS METÁSTASIS CEREBRALES EN EL MELANOMA

<i>ClinicalTrials.gov</i>	<i>Nombre</i>	<i>Fase</i>	<i>n</i>	<i>Escenario</i>	<i>Diseño</i>	<i>Estatus</i>
NCT02621515	-	II	70	Sintom	Nivo 3 mg/kg/15 d	Abierto
NCT02460068	NIBIT-M2	III	168	Asintom, CBI-naïve	FTM vs FTM + Ipi vs. Ipi + Nivo	Abierto
NCT03340129	The ABC-X Study	II	155	Asintom	Ipi + Nivo +/- RT (si PD)	Abierto
NCT02716948		I	90	Mtx cerebrales o espinales	Nivo → SRS → Nivo	Abierto
NCT03430947	RadioCoBRIM	II	32	BRAF/MEK-naïve, no tto local previo	SRS → Vemu + Cobi	Abierto
NCT02681549	-	II	20	PD(L)1-naïve, con o sin tto local previo, asintom	Pembro + Beva	Abierto
NCT03175432	BEAT-MBM	II	40	A (n = 25): asintom B (n = 15) sintom	Atezo + Beva	Abierto
NCT02308020	-	II	247	Asintom, con o sin tto local previo (mama, pulmón, melanoma)	Abemaciclib	Abierto
-	CA017-054	II	40	Asintom, no tto local previo, CBI-naïve	Nivo 480 mg/28 d + BMS-986205 (inhibidor de IDO)	Pendiente inicio

Asintom: asintomáticas; *Atezo:* atezolizumab; *Beva:* bevacizumab; *CBI:* Checkpoint-blockade inhibitor; *Cobi:* cobimetinib; *Mtx:* metástasis; *Nivo:* nivolumab; *Pembro:* pembrolizumab; *Sintom:* sintomáticas; *SRS:* radiocirugía; *Tto:* tratamiento; *Vemu:* vemurafenib.

Por último, dada la dificultad que a veces existe para la evaluación de la enfermedad en el SNC, la biopsia líquida en el líquido cefalorraquídeo podría ser de utilidad para la monitorización de la enfermedad BRAF mutada (30).

INMUNOTERAPIA

Agentes anti-CTLA4

En un estudio fase II que testó ipilimumab 10 mg/kg en pacientes con melanoma y metástasis cerebrales y donde se incluyó a 51 pacientes asintomáticos (cohorte A) y a 21 con síntomas neurológicos con < 10 mg/d de prednisona (cohorte B), se alcanzaron tasas de control de la enfermedad intracraneal (TCEI) del 24% y del 10%, y medianas de SG de 7 y 3,7 meses, respectivamente. Dada la dosis empleada, el tratamiento con ipilimumab no estuvo exento de algunos efectos adversos inmunológicos graves, con hasta 7 casos de colitis autoinmune severa, de los cuales uno acabó en muerte (31).

Como ejemplo de la duración de algunas de estas respuestas, en un análisis retrospectivo de 12 pacientes con metástasis cerebrales estables, que estaban siendo tratados dentro de un fase II con ipilimumab 10 mg/kg, 2 pacientes alcanzaron una respuesta parcial y otro una respuesta completa intracraneal, que se mantenían a los 4 años de seguimiento (32). Dentro de un programa de acceso expandido en Italia, se trató con ipilimumab 3 mg/kg cada 21 días a 146 pacientes con metástasis cerebrales asintomáticas, alcanzando a los 4 meses de seguimiento una TCEI del 27%, con 4 respuestas completas y 13 parciales, y una tasa de efectos adversos graves del 6%, siendo por tanto mejor tolerado que a la dosis más alta utilizada en los estudios anteriores (33).

Combinación con radioterapia

Existen varias series retrospectivas de pacientes tratados con RT –generalmente radiocirugía– seguida o precedida de inmunoterapia. En 33 pacientes tratados con SRS e ipilimumab, la SG alcanzó los 18,3 meses frente a los 5,3 meses de los 37 pacientes tratados solo con SRS (34).

En otra serie de 77 pacientes que recibieron SRS entre 2002 y 2010, el 35% que recibió ipilimumab alcanzó una mediana de SG de 21,3 meses frente a los 4,9 meses del brazo de SRS sola (35). En una de las series más amplias, se incluyó a 109 pacientes tratados, al diagnóstico, con Gamma-Knife, y que recibieron CBIs (la mayoría anti-PD1) tras la radiocirugía, para el control de la enfermedad sistémica. La supervivencia fue descendiendo a mayor número metástasis cerebrales, pero globalmente alcanzó 12,3 meses en los pacientes tratados con anti-PD1 tras la radiocirugía (5).

Algunos estudios han comunicado un incremento en la incidencia de radionecrosis (RN) en pacientes tratados con CBIs y que recibieron radiocirugía para las metástasis cerebrales. No queda claro si es un incremento real o una consecuencia del aumento en supervivencia observado en estos pacientes, permitiendo que llegue a desarrollarse un proceso que no tendría tiempo a establecerse si la supervivencia fuera más corta. Skrepnik y cols. (15) comunicaron que en una serie de 71 pacientes con metástasis cerebrales tratadas con SRS 34 de los cuales eran melanomas, la incidencia de RN en los que solo recibieron SRS fue del 8% (4/49) y del 19% (12/63) en los que recibieron SRS seguida de inmunoterapia con CBIs.

En el congreso de ASCO 2017 se presentaron los resultados de una serie retrospectiva de varios centros que tenía el objeto de conocer la incidencia de RN en pacientes tratados con anti-PD1 (en su mayoría con pembrolizumab) durante o después de la RT y que hubieran sobrevivido al menos 1 año desde esta última. En 118 pacientes con una mediana de seguimiento de 24,3 meses, de los cuales el 69% había recibido SRS, un 19% WBRT, y el 12% ambas, la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 24 meses y la de SG alcanzó los 45,8 meses. Globalmente, un 18% de los pacientes desarrolló RN: el 17% de los tratados con SRS, el 9% de los tratados con RT holocraneal y el 36% de los tratados con ambas modalidades de RT. La mediana de tiempo hasta la aparición de síntomas o signos radiológicos de RN fue de 9,8 y 10,8 meses, respectivamente. Nótese que hasta el 30% de los casos recibieron bevacizumab, con mejoría clínica en todos ellos (16).

Agentes anti-PD1

En otro estudio fase II, se testó pembrolizumab 10 mg/kg cada 15 días, en pacientes con melanoma y cáncer de pulmón con metástasis cerebrales asintomáticas y al menos una lesión de entre 5 y 20 mm no previamente tratada. De los 18 pacientes con melanoma, la TRI alcanzó el 22% (2 respuestas parciales y 2 completas), siendo además respuestas especialmente duraderas y con una elevada concordancia con la respuesta extracraneal (36).

Los resultados de un análisis retrospectivo realizado sobre 324 pacientes con melanoma metastásico tratados

con nivolumab entre 2012 y 2016 en el MD Anderson Cancer Center se presentaron en el congreso de ASCO 2017. La mediana de SG fue de 3,37 años en los pacientes sin metástasis cerebrales al inicio del tratamiento, y de 2,85 años en los que sí tenían afectación del SNC al inicio del tratamiento con nivolumab ($p = 0,268$). De los pacientes sin afectación cerebral, el 26% desarrolló metástasis cerebrales durante el tratamiento. Por último, el porcentaje de pacientes que solo progresaron a nivel cerebral fue significativamente mayor entre los que ya tenían metástasis cerebrales antes de iniciar nivolumab (28,6% vs. 4,5%) (37).

Inmunoterápicos en combinación

También en el congreso de ASCO 2017 se presentaron resultados del estudio ABC (The Anti-PD1 Brain Collaboration), en el que se incluyó a 66 pacientes no tratados previamente con inmunoterapia y con metástasis cerebrales de entre 5 y 40 mm, que fueron repartidos en 3 cohortes. En la cohorte A participaron 25 pacientes asintomáticos y sin tratamiento local previo, correspondiéndoles tratamiento con nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg (Nivo + Ipi) durante 4 ciclos, seguidos de mantenimiento con nivolumab 3 mg/kg cada 15 días. En la cohorte B se incluyó a 25 pacientes con el mismo perfil pero tratados con nivolumab 3 mg/kg en monoterapia. En la cohorte C participaron 16 pacientes con progresión a tratamiento local, con síntomas neurológicos o con enfermedad leptomeníngea, correspondiéndoles tratamiento con nivolumab 3 mg/kg. El 44%, 56% y 81% tenían tumores BRAF mutados en las cohortes A, B y C; y habían recibido terapia anti-BRAF el 24%, 24% y 75% de los pacientes, respectivamente. La TRI alcanzó el 44% en los pacientes tratados con Nivo + Ipi frente al 20% de la cohorte B y 6% de la cohorte C. De los pacientes sin tratamiento previo, la TR completas intracraneales fue del 16% para la combinación y del 12% para la monoterapia con nivolumab. La SG a 6 meses fue del 76%, 59% y 44% en las cohortes A, B y C, respectivamente. El estudio demostró una elevada TR en los pacientes sin tratamiento local previo, si bien la respuesta a nivolumab fue escasa en los pacientes pretratados, sintomáticos o con enfermedad leptomeníngea (38).

En el mismo congreso se comunicaron resultados del estudio CHECKMATE-204, una fase II en pacientes con al menos 1 lesión cerebral no irradiada de 5-30 mm y asintomáticos. Los pacientes con tratamiento anti-BRAF previo podían participar. El tratamiento consistía en Nivo 1 mg/kg + Ipi 3 mg/kg durante 4 ciclos, seguido de un mantenimiento con Nivo 3 mg/kg hasta cumplir 2 años. La TRI alcanzó el 56%, con hasta un 19% de respuestas completas. Se observó además una elevada concordancia entre la respuesta intra y extracraneal, siendo esta última del 49% (39) (Tabla I).

Los resultados de estos dos últimos estudios podrían convertir a la inmunoterapia en el nuevo estándar de tratamiento en los pacientes con melanoma y metástasis cerebrales no tratadas y asintomáticas, permitiendo retrasar, o incluso evitar, el tratamiento local.

Siguiendo la estela del desarrollo de nuevas combinaciones de inmunoterápicos, recientemente se ha presentado un estudio en fase II (CA017-054) de seguridad y eficacia de la combinación de nivolumab y un inhibidor de IDO (BMS986205), que incluirá a 40 pacientes con metástasis cerebrales asintomáticas de melanoma o de cáncer de pulmón no microcítico.

Para terminar, al igual que en otros tipos de cáncer, al menos dos estudios están testando la combinación de la inmunoterapia con agentes antiangiogénicos como bevacizumab, en pacientes con melanoma y metástasis cerebrales (NCT03175432, NCT02681549) (Tabla II).

Varias incógnitas permanecen en cuanto al manejo idóneo de los pacientes con melanoma y metástasis cerebrales. No ha habido estudios que comparen la inmunoterapia con los inhibidores de BRAF para el tratamiento de la diseminación al SNC. No se conoce cuál debería ser la secuencia óptima con el tratamiento local, fundamentalmente con la radiocirugía, ni tampoco se conoce bien la toxicidad a largo plazo de la combinación. Por último, tampoco se conoce cuál es la mejor manera de evaluar la respuesta a estos tratamientos en el SNC.

RESUMEN DEL ABORDAJE DE LAS METÁSTASIS CEREBRALES EN EL MELANOMA

El manejo de la diseminación del melanoma al SNC es complejo y requiere de un equipo multidisciplinar que contemple las opciones disponibles, discutiendo cuidadosamente los beneficios y riesgos de cada intervención. Factores a tener en cuenta en esta decisión incluyen la situación funcional, edad y comorbilidades del paciente, la situación y tratamientos previos recibidos para la enfermedad extracraneal, el estatus de BRAF u otros biomarcadores de potencial utilidad (PDL1, etc.), el número, tamaño y localización de las metástasis en el SNC y la presencia o no de clínica neurológica (1).

Aquellos pacientes con lesiones únicas sintomáticas o de gran tamaño, con buen estado general y donde la enfermedad fuera del SNC está controlada o es fácilmente controlable con terapia sistémica, suelen manejarse con cirugía. En caso de varias lesiones intracraneales, especialmente cuando son 3 o menos y su diámetro no supera los 3 cm, podrían ser candidatos a radiocirugía, pero en caso de ser más lesiones o de tener alguna de ellas un gran tamaño, la opción de WBRT o de un abordaje combinado con cirugía y radiocirugía dependerá del ECOG del paciente, y de las perspectivas de control de la enfermedad sistémica. Por último, para pacientes neurológicamente asintomáticos, con una o con pocas lesiones de pequeño tamaño, podría valo-

rarse diferir la terapia local e iniciar un tratamiento sistémico con inmunoterapia o con terapias dirigidas en caso tumores BRAF mutados en pacientes naïve para estas terapias. En caso de diseminación leptomeníngea, ningún tratamiento ha demostrado mucha eficacia para su control, si bien la radioterapia, las terapias dirigidas, la inmunoterapia y la quimioterapia intratecal podrían ser de cierta utilidad según el caso.

CONCLUSIONES

Los avances en el diagnóstico precoz, en las técnicas de radioterapia y en el tratamiento sistémico con los nuevos agentes dirigidos contra BRAF y MEK y con los inhibidores de *checkpoint* inmunitarios, han conseguido alargar de manera muy significativa la esperanza de vida de los pacientes con melanoma y metástasis cerebrales, permitiendo en algunos casos retrasar o incluso evitar el tratamiento local. Sin embargo, aún queda un largo camino hasta poder definir, en cada caso, por qué tratamiento –local y/o sistémico– es mejor empezar, qué opción de tratamiento sistémico es más adecuada, y cómo minimizar su toxicidad en un ámbito especialmente delicado como el del sistema nervioso central. Varios ensayos en curso darán respuesta en un futuro próximo a algunas de estas incógnitas.

CORRESPONDENCIA:

Santiago Cabezas Camarero
Unidad de Cáncer de Cabeza y Cuello, Neurooncología y Consejo Genético
Hospital Clínico San Carlos
C/ Profesor Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: santicc81@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Kuske M, Rauschenberg R, Garzarolli M, Meredyth-Stewart M, Beisert S, Troost EGC, et al. Melanoma brain metastases: local therapies, targeted therapies, immune checkpoint inhibitors and their combinations-chances and challenges. *Am J Clin Dermatol* 2018. DOI: 10.1007/s40257-018-0346-9 [Epub ahead of print].
2. Chiarion-Sileni V, Guida M, Ridolfi L, Romanini A, Del Bianco P, Pigozzo J, et al. Central nervous system failure in melanoma patients: results of a randomised, multicentre phase 3 study of temozolomide- and dacarbazine- based regimens. *Br J Cancer* 2011;104(12):1816-21.
3. National Comprehensive Cancer Network. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf
4. Fife KM, Colman MH, Stevens GN, Firth IC, Moon D, Shannon KF, et al. Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases. *J Clin Oncol* 2004;22(7):1293-300.
5. Gaudy-Marqueste C, Dussouil AS, Carron R, Troin L, Malissen N, Loundou A, et al. Survival of melanoma patients treated with targeted therapy and immunotherapy after systematic upfront control of brain metastases by radiosurgery. *Eur J Cancer* 2017;84:44-54.
6. Paek SH, Audu PB, Sperling MR, Cho J, Andrews DW. Reevaluation of surgery for the treatment of brain metastases: review of 208 patients with single or multiple brain metastases treated

- at one institution with modern neurosurgical techniques. *Neurosurgery* 2005;56(5):1021-34.
7. Bottoni U, Clerico R, Paolino G, Ambrifi M, Corsetti P, Calvieri S. Predictors and survival in patients with melanoma brain metastases. *Med Oncol* 2013;30(1):466.
 8. Mori Y, Kondziolka D, Flickinger JC, Kirkwood JM, Agarwala S, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for cerebral metastatic melanoma: factors affecting local disease control and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;4283:581-9.
 9. Choi CY, Chang SD, Gibbs IC, Adler JR, Harsh GR 4th, Lieberson RE, et al. Stereotactic radiosurgery of the postoperative resection cavity for brain metastases: prospective evaluation of target margin on tumor control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(2):336-42.
 10. Ling DC, Vargo JA, Wegner RE, Flickinger JC, Burton SA, Engh J, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery to the resection cavity for large brain metastases: clinical outcomes, predictors of intracranial failure, and implications for optimal patient selection. *Neurosurgery* 2015;76(2):150-6.
 11. Salvetti DJ, Nagaraja TG, McNeill IT, Xu Z, Sheehan J. Gamma Knife surgery for the treatment of 5 to 15 metastases to the brain: clinical article. *J Neurosurg* 2013;118(6):1250-7.
 12. Rava P, Leonard K, Sioshansi S, Curran B, Wazer DE, Cosgrove GR, et al. Survival among patients with 10 or more brain metastases treated with stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg* 2013;119(2):457-62.
 13. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, Akabane A, Higuchi Y, Kawagishi J, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLKG0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol* 2014;15(4):387-95.
 14. Seleky U, Chang EL, Hassenbusch SJ 3rd, Shiu AS, Lang FF, Allen P, et al. Stereotactic radiosurgical treatment in 103 patients for 153 cerebral melanoma metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59(4):1097-106.
 15. Skrepnik T, Goldbaum T, Suszko JW, Famoso JM, Hurley J, Binks J, et al. Does immunotherapy influence the risk of developing radiation necrosis after radiosurgery of brain metastases? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99(2 Suppl):S160.
 16. Esteves Domingues Pires Da Silva I, Nilanthi Johnpulle RA, Banks PD, Grass GD, Smith JL, Everett AS, et al. Incidence, features and management of radionecrosis (RN) in melanoma patients (pts) treated with cerebral radiotherapy (RT) and anti-PD-1 antibodies (PD1). *J Clin Oncol* 35 2017;15(Suppl):9513.
 17. Anker CJ, Grossmann KF, Atkins MB, Suneja G, Tarhini AA, Kirkwood JM. Avoiding severe toxicity from combined braf inhibitor and radiation treatment: consensus guidelines from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95(2):632-46.
 18. Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, Villà S, Fauchon F, Baumert BG, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol* 2011;29(2):134-41.
 19. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10(11):1037-44.
 20. Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, Eccles JD, Rouhani SJ, Peske JD, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature* 2015;523(7560):337-41.
 21. Hannan EJ, O'Leary DP, MacNally SP, Kay EW, Farrell MA, Morris PG, et al. The significance of BRAF V600E mutation status discordance between primary cutaneous melanoma and brain metastases: the implications for BRAF inhibitor therapy. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(48):e8404.
 22. Berghoff AS, Ricken G, Widhalm G, Rajky O, Dieckmann K, Birner P, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and expression of programmed death ligand 1 (PD-L1) in melanoma brain metastases. *Histopathology* 2015;66(2):289-99.
 23. Harter PN, Bernatz S, Scholz A, Zeiner PS, Zinke J, Kiyose M, et al. Distribution and prognostic relevance of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) and PD-1/PD-L1 immune checkpoints in human brain metastases. *Oncotarget* 2015;6(38):40836-49.
 24. Falchook GS, Long GV, Kurzrock R, Kim KB, Arkenau TH, Brown MP, et al. Dabrafenib in patients with melanoma, untreated brain metastases, and other solid tumours: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet* 2012;379(9829):1893-901.
 25. Long GV, Trefzer U, Davies MA, Kefford RF, Ascierto PA, Chapman PB, et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(11):1087-95.
 26. Dummer R, Goldinger SM, Turtshi CP, Eggmann NB, Michielin O, Mitchell L, et al. Vemurafenib in patients with BRAF(V600) mutation-positive melanoma with symptomatic brain metastases: final results of an open-label pilot study. *Eur J Cancer* 2014;50(3):611-21.
 27. Harding JJ, Catalanotti F, Munhoz RR, Cheng DT, Yaqubie A, Kelly N, et al. A retrospective evaluation of vemurafenib as treatment for BRAF-mutant melanoma brain metastases. *Oncologist* 2015;20(7):789-97.
 28. McArthur GA, Maio M, Arance A, Nathan P, Blank C, Avril MF, et al. Vemurafenib in metastatic melanoma patients with brain metastases: an open-label, single-arm, phase 2, multicentre study. *Ann Oncol* 2017;28(3):634-41.
 29. Davies MA, Saiag P, Robert C, Grob JJ, Flaherty KT, Arance A, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(7):863-73.
 30. Li Y, Pan W, Connolly ID, Reddy S, Nagpal S, Quake S, et al. Tumor DNA in cerebral spinal fluid reflects clinical course in a patient with melanoma leptomeningeal brain metastases. *J Neurooncol* 2016;128(1):93-100.
 31. Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, Lawrence D, McDermott D, Puzanov I, et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(5):459-65.
 32. Weber JS, Amin A, Minor D, Siegel J, Berman D, O'Day SJ. Safety and clinical activity of ipilimumab in melanoma patients with brain metastases: retrospective analysis of data from a phase 2 trial. *Melanoma Res* 2011;21(6):530-4.
 33. Queirolo P, Spagnolo F, Ascierto PA, Simeone E, Marchetti P, Scoppola A, et al. Efficacy and safety of ipilimumab in patients with advanced melanoma and brain metastases. *J Neurooncol* 2014;118(1):109-16.
 34. Silk AW, Bassetti MF, West BT, Tsien CI, Lao CD. Ipilimumab and radiation therapy for melanoma brain metastases. *Cancer Med* 2013;2(6):899-906.
 35. Knisely JP, Yu JB, Flanigan J, Sznol M, Kluger HM, Chiang VL, et al. Radiosurgery for melanoma brain metastases in the ipilimumab era and the possibility of longer survival. *J Neurosurg* 2012;117(2):227-33.
 36. Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A, Chiang AC, Herbst RS, Sznol M, et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):976-83.
 37. Schvartsman G, Ma J, Bassett RL, Haydu LE, Amaria RN, Hwu P, et al. Incidence, patterns of progression and outcomes of melanoma brain metastasis (MBM) during programmed-death 1 inhibitor (PDi) therapy. *J Clin Oncol* 35 2017;15 Supp:9532.
 38. Long GV, Atkinson V, Menzies AM, Lo S, Guminski AD, Brown MP, et al. A randomized phase II study of nivolumab or nivolumab combined with ipilimumab in patients (pts) with melanoma brain metastases (mets): the Anti-PD1 Brain Collaboration (ABC). *J Clin Oncol* 35;15_Suppl:9508.
 39. Tawbi HAH, Forsyth PAJ, Algazi AP, Hamid O, Hodi FS, Moschos SJ, et al. Efficacy and safety of nivolumab (NIVO9 plus ipilimumab (IPI) in patients with melanoma (MEL) metastatic to the brain: results of the phase II study CheckMate 204. *J Clin Oncol* 35 2017;15_Suppl:9507.

Melanoma uveal metastásico

N. PFFEIFER VICENS¹, B. MAROTO RODRÍGUEZ¹, H. FERNÁNDEZ-JIMÉNEZ ORTIZ¹,
S. GARCÍA SÁENZ², M. URBASOS PASCUAL³, N. TOLEDANO FERNÁNDEZ¹

¹Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada, Madrid. ²Servicio de Oftalmología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. ³Servicio de Diagnóstico por Imagen. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada, Madrid

RESUMEN

El melanoma uveal es el tumor primario intraocular maligno más frecuente. La incidencia en países occidentales es de 6 casos por cada millón de habitantes y año, la causa más frecuente mortalidad se debe a diseminación hepática. Los melanomas uveales pueden aparecer en iris, cuerpo ciliar o coroides. El de mayor poder metastásico es el del cuerpo ciliar, aunque la mayoría de los melanomas intraoculares son de origen coroideo. El tipo celular es un elemento predictivo, aunque entre otros factores pronósticos se encuentran el tamaño del tumor, la extensión extraocular y la localización. De estos factores depende el tipo de tratamiento a realizar, que en la actualidad va encaminado a conservar el globo ocular y la agudeza visual. Aproximadamente la mitad de los melanomas uveales metastatizan. Por el momento no existe ningún tratamiento efectivo para el melanoma uveal metastásico.

PALABRAS CLAVE: Uvea. Melanoma. Metástasis hepáticas. Tratamiento.

INTRODUCCIÓN

El melanoma uveal es la neoplasia ocular maligna primaria más frecuente en adultos, representando el 5% del total de los melanomas. El 85% de los melanomas oculares se originan en la úvea, convirtiéndolo en el tumor intraocular primario maligno más frecuente en adultos (1-3).

El ojo y el tejido blando periorbitario derivan de la cresta neuroectodérmica (7). El tracto uveal (iris, cuerpo ciliar y coroides) contiene melanocitos y, por lo tanto, desde esta localización pueden surgir nevus benignos y melanomas (9).

ABSTRACT

Uveal melanoma is the most common primary intraocular cancer in adults. The incidence in western countries is 6 cases per million people per year. The most frequent cause of mortality is due to hepatic dissemination. Uveal melanoma appears in the uveal tract (iris, ciliary body and choroid). The ciliary body melanoma is the one with the worst prognosis, although most intraocular melanomas are choroidal. Predictive elements are the cellular type, tumor size, extraocular extension and localization. Depending on these factors, different type of treatments will be performed, at this time the treatment is aimed at preserving the eyeball and visual acuity. Nearly half of primary uveal melanoma tumors metastasize, but there are currently no effective therapies for metastatic uveal melanoma.

KEY WORDS: Uvea. Melanoma. Liver metastases. Therapy.

La localización más frecuente de este tipo de tumores es la coroides (80% del total), seguida del cuerpo ciliar (12%) e iris (8%). Es una neoplasia que posee un alto poder metastásico fatal para la mayoría de los pacientes. La localización con peor pronóstico metastásico es el melanoma de cuerpo ciliar, seguido del melanoma de coroides, en cambio, el melanoma de iris tiene una baja probabilidad de extensión extraocular (8).

El tipo celular es un elemento predictivo, aunque otros factores pronósticos son el tamaño del tumor, la extensión extraocular y la localización. De estos factores depende el tipo de tratamiento a realizar, que en la actualidad va encaminado a conservar el globo ocular y

la agudeza visual. Se han descrito alteraciones cromosómicas y mutaciones en el 50% de los melanomas uveales, las alteraciones genéticas aumentan significativamente el riesgo de metástasis (10).

El tratamiento para pacientes asintomáticos con tumores pequeños (< 10 mm de diámetro y < 2 mm de altura) puede ser la observación, dada la escasa agresividad de estos tumores. Para pacientes sintomáticos y aquellos con tumores más grandes se recomienda la radioterapia, bien sea braquiterapia o radioterapia externa. La enucleación se reserva para tumores muy grandes, en los que la radioterapia no vaya a conseguir control de la enfermedad, tumores con extensión extraescleral o glaucoma neovascular (13).

El riesgo de metástasis es del 40% en los primeros 10 años desde el diagnóstico de melanoma uveal. El sitio más común de diseminación metastásica inicial es el hígado, seguido del pulmón y tejidos blandos. Dado que el tracto uveal es una estructura vascular sin canales linfáticos, el tumor se disemina principalmente por extensión local y a través del torrente sanguíneo. La diseminación linfática es poco frecuente, pero se puede presentar después de la diseminación local hacia la conjuntiva y sus vasos linfáticos.

A pesar de los avances en el tratamiento del tumor primario, el pronóstico para el melanoma uveal metastásico es pobre, con una mortalidad global de 1 año en el 80-87% de los pacientes, aumentando al 92% a los 2 años (11,12).

A pesar de que existen muchos ensayos de terapias biológicas y quimioterapéuticas, el melanoma uveal metastásico sigue siendo inalcanzable a los tratamientos utilizados hasta la fecha. Sin embargo, existe la esperanza de que las terapias basadas en los factores moleculares recientemente descubiertos en el melanoma uveal sean efectivas (14).

DESARROLLO Y DISCUSIÓN

EPIDEMIOLOGÍA

Incidencia

El melanoma del tracto uveal, a pesar de su escasa frecuencia, es la neoplasia maligna ocular primaria más común en los adultos (1).

La incidencia estimada es de 4-5 casos por millón de habitantes y año en Estados Unidos, y de 5-7,4 casos en estudios europeos (2,3). En España, no hay datos publicados de incidencia global pero la incidencia estimada es de 4 por millón de habitantes y año según datos procedentes de 11 registros españoles de tumores (4).

Sexo y edad

Se diagnostica generalmente en la sexta década de la vida, siendo la edad media de aparición alrededor de

los 55 años en la mayor parte de las series, observándose una incidencia mayor con el aumento de la edad y alcanzándose un pico máximo a los 70 años (5). Respecto al sexo, ambos están afectados de manera similar, con leve predominancia por el sexo masculino (6), salvo en Israel y España, donde se observa una tendencia a ser más elevada en mujeres (4).

Factores de riesgo

Más del 95% de los casos se presentan en raza blanca en las series publicadas, considerándose la *piel clara*, el *pelo rubio* y los *ojos claros* como factores de riesgo para el desarrollo de melanoma. Respecto a factores ambientales, teniendo en cuenta que la incidencia es menor en razas más pigmentadas y que la latitud se correlaciona con la pigmentación de la piel en población nativa, se explica por qué la incidencia es mayor en *países más alejados del ecuador*, con poblaciones de menor pigmentación. Se ha descrito un aumento de la incidencia de melanoma del 8% cada 10 grados de latitud en el hemisferio norte (15). No se ha encontrado predisposición genética. La mayoría de los melanomas uveales proceden de *nevus coroideos ya existentes*, estimándose que la tasa de transformación de nevus a melanoma uveal es de 1 cada 8.500 aproximadamente (16).

En una serie retrospectiva grande de un centro único, que incluyó a 2.514 pacientes consecutivos con nevus coroideos, las tasas de progresión a melanoma a 5, 10 y 15 años fueron de 8,6, 12,8 y 17,3%, respectivamente (11).

La causa más frecuente de mortalidad se debe a diseminación hepática, que suele aparecer tardíamente, en un 40% de los pacientes, a partir de los 10 años desde el diagnóstico del tumor primario (29).

CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

La mayoría de los melanomas uveales son completamente asintomáticos al principio. Cuando producen síntomas, como la corectopia o el desprendimiento de retina, se encuentran en fases avanzadas.

El examen minucioso por parte de un médico con experiencia continúa es la prueba más importante para determinar la presencia de un melanoma ocular. Tras una buena historia clínica, se debe realizar una *exploración exhaustiva del fondo de ojo*. En manos expertas, los melanomas uveales de tamaño mediano/grande pueden ser diagnosticados mediante oftalmoscopia indirecta y ecografía con una fiabilidad de hasta un 99,7% de los casos (17). No es posible distinguir un melanoma uveal pequeño de un nevus. A menudo, es necesario un seguimiento minucioso para observar el crecimiento de lesiones uveales pequeñas para diagnosticar un melanoma.

Los hallazgos clínicos que pueden ayudar a identificar un melanoma son los siguientes:

- Tumor de más de 2 mm de grosor.
- Líquido subretiniano.
- Síntomas visuales.
- Pigmento anaranjado en la superficie tumoral (lipofucsina).
- Un margen tumoral que afecta el disco óptico.

Las pruebas auxiliares de diagnóstico, como la *angiografía con fluoresceína*, *eco doppler color*, *tomografía de coherencia óptica*, *resonancia magnética* y *ecografía*, pueden ser extremadamente valiosas para establecer o confirmar el diagnóstico (18,19).

Los melanomas de coroides son los más frecuentes y aparecen como una masa subretiniana en forma de cúpula, de color marrón o gris, moteado o amelanótico. Al crecer adquiere forma de hongo, indicando ruptura de la membrana de Bruch. Frecuentemente asocia desprendimiento de retina exudativo, glaucoma secundario, uveítis, pliegues coroides y hemovítreo. La ecografía ayuda al diagnóstico diferencial con hemangioma de coroides, desprendimiento corioideo y otras tumoraciones intraoculares, así como para descartar extensión extraescleral del tumor. La angiografía con fluoresceína y la resonancia magnética (RM) ayudan al diagnóstico en casos dudosos. Sin embargo, a pesar de todo a veces es necesaria la biopsia transretiniana con aguja 25G (20) (Tabla I y Figs. 1-8).

La *biopsia diagnóstica* tiene como principal objetivo confirmar o excluir la sospecha clínica de tumor maligno cuando las técnicas no invasivas fracasan en establecer un diagnóstico. Una biopsia debe planearse cuidadosamente, procurando que la muestra sea representativa y suficiente para el diagnóstico definitivo (21). Dada la escasa frecuencia de las metástasis ganglionares, no se realizan biopsias del ganglio linfático centinela de los nódulos sin compromiso clínico como parte del procedimiento de estadificación (28).

Muchos centros realizan un *screening sistémico* a todos los pacientes con melanoma uveal, aunque no hay unanimidad en cuanto al manejo antes del tratamiento del tumor primario. Dado que el porcentaje de metástasis en el momento del diagnóstico es del 3%, hay autores que defienden realizar estudio sistémico únicamente cuando existe alto riesgo de metástasis. Se considera que una *ecografía abdominal* junto a un *test de función hepática* es adecuada, aunque habitualmente se prefiere realizar un *TAC o PET/TAC* (22).

El curso clínico de los pacientes con melanoma uveal es altamente dependiente de la progresión de la enfermedad en el hígado (24,29). La mediana de supervivencia después del diagnóstico de pacientes con metástasis hepáticas es de aproximadamente 4-6 meses, con una supervivencia de un año de aproximadamente 10-15%.

TABLA I

CARACTERÍSTICAS EN RNM DE DIFERENTES TUMORES COROIDEOS

<i>Tipo de tumor</i>	<i>Secuencia T1</i>	<i>Secuencia T2</i>	<i>Contraste con gadolinio</i>
Melanoma melanótico	Hiperintenso	Hipointenso	Realce moderado y difuso
Melanoma amelanótico	Hipointenso	Hiperintenso	
Metastasis corioidea	Hiperintenso	Hiperintenso	Realce moderado y difuso
Hemangioma corioideo	Hiperintenso	Hiperintenso ++	Realce intenso
Osteoma corioideo	Hiperintenso ++	Hipointenso	Realce en T1



Fig. 1. Melanoma corioideo melanótico peripapilar en ojo derecho. Presenta desprendimiento exudativo peritumoral.

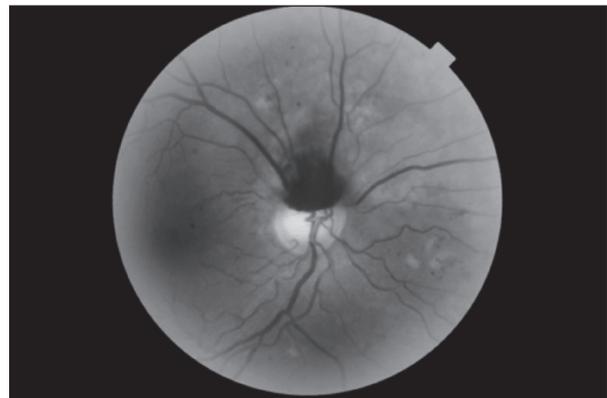


Fig. 2. Aspecto angiográfico del tumor corioideo de la figura 1.

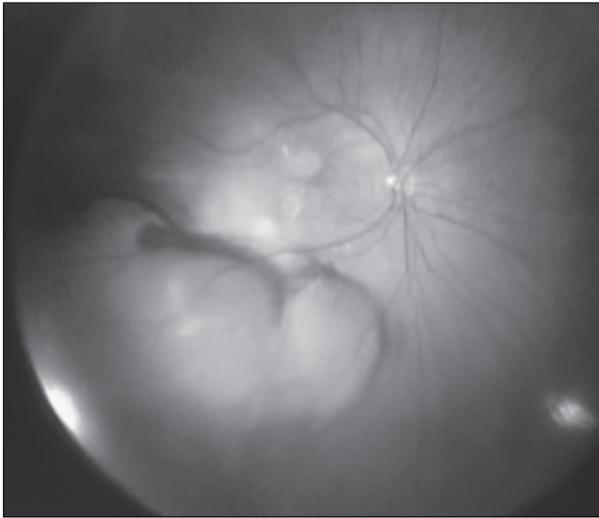


Fig. 3. Melanoma coroidal amelanótico en ojo derecho, con importante levantamiento exudativo peritumoral.

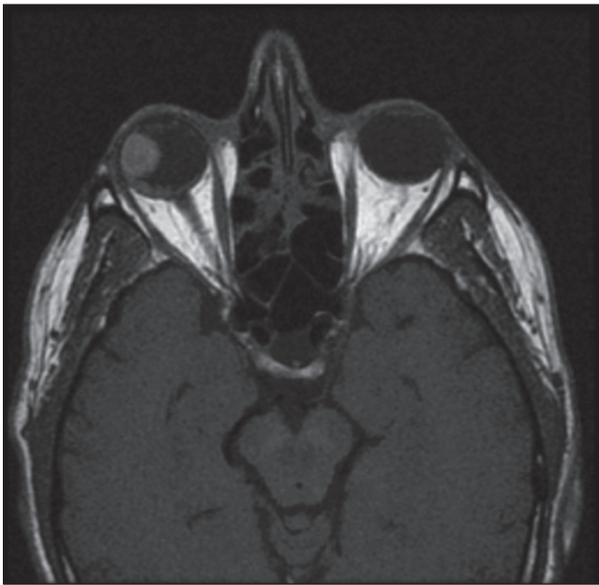


Fig. 4. Imagen axial en RNM de melanoma melanótico de coroides en ojo derecho, con desprendimiento de retina exudativo asociado. Secuencia T1 con hiperintensidad.

Los pacientes con metástasis que no afectan al hígado tienen una mediana de supervivencia de aproximadamente 19-28 meses, con una supervivencia de un año alrededor del 76%.

FACTORES PRONÓSTICOS

La diseminación extraocular, la recidiva y la metástasis se relacionan con un pronóstico extremadamente precario y no se puede esperar una supervivencia a lar-

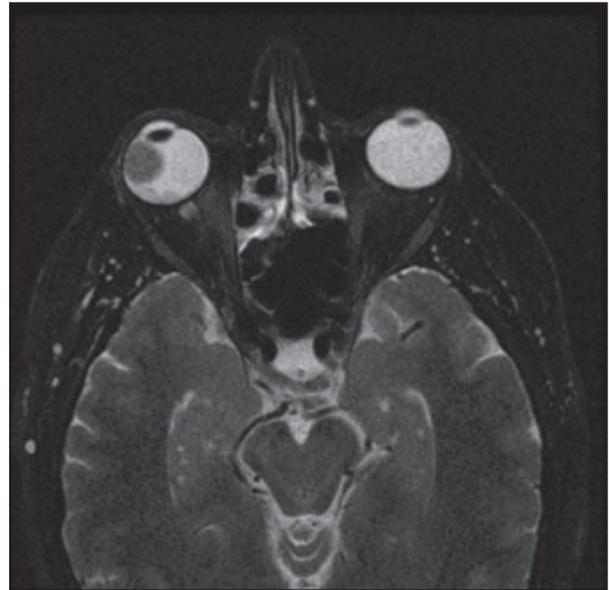


Fig. 5. Imagen axial en RNM del melanoma melanótico de coroides de la figura 4, con desprendimiento de retina exudativo asociado. Secuencia T2 con hipointensidad.

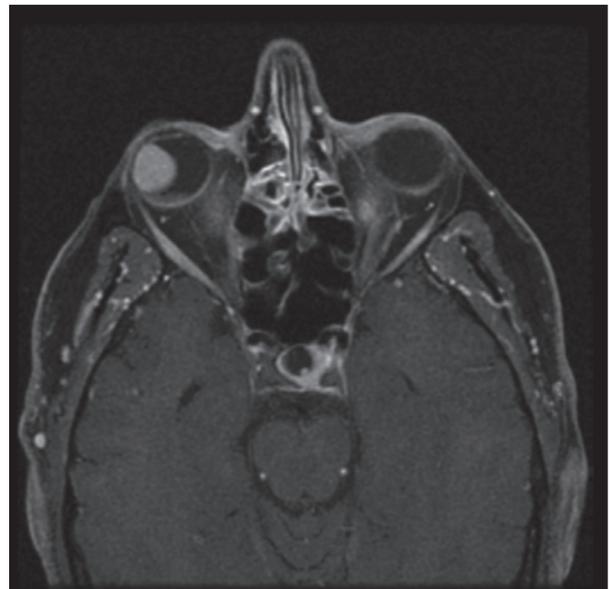


Fig. 6. Imagen axial en RNM del melanoma melanótico de coroides de la figura 4, con desprendimiento de retina exudativo asociado. Captación homogénea tras administración de gadolinio.

go plazo. Las metástasis sistémicas son evidentes en el 3% de los pacientes en el momento del diagnóstico de un melanoma ocular primario. La tasa de mortalidad a 5 años, relacionada con una metástasis del cuerpo ciliar. Un melanoma coroidal es de 30%, en comparación con una tasa de 2 a 3% para los melanomas del iris (26,29).



Fig. 7. Imagen axial en RNM de hemangioma coroideo en ojo izquierdo. Secuencia T1 discretamente hiperintensa.

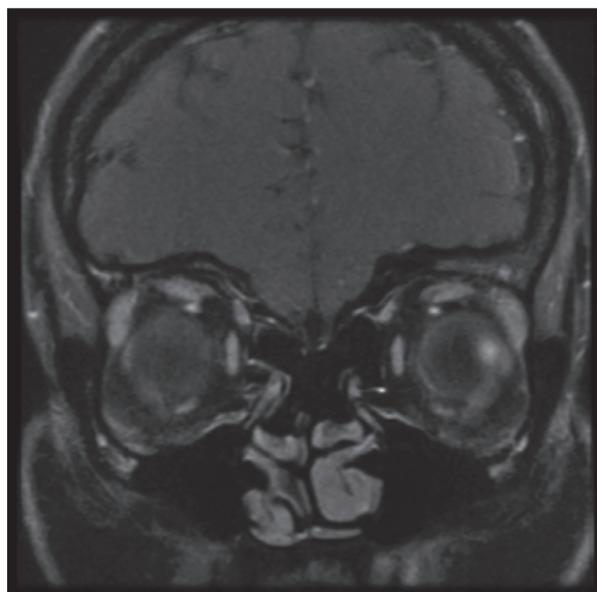


Fig. 8. Imagen coronal en RNM del hemangioma coroideo de la figura 8. Captación intensa con gadolinio.

Las metástasis asientan con más frecuencia en hígado (89%), pulmón (29%), hueso (17%), tejidos blandos (12%) y nódulos linfáticos (11%)(8).

Se han descrito factores pronósticos anatómicos, histológicos y moleculares:

– *Factores pronósticos anatómicos.* El tamaño del melanoma, la localización (iris, cuerpo ciliar, coroides) e invasión del cuerpo ciliar son importantes factores pronósticos que se deben tener en cuenta. Se deben registrar las medidas de base y altura, el grado de afectación del cuerpo ciliar, así como la forma nodular, en champiñón o infiltrativa difusa. Los melanomas con mayor poder metastásico son aquellos situados en cuerpo ciliar, seguidos de los de coroides. En cambio, los melanomas del iris tienen un bajo poder de extensión extraocular (23). Tanto la clasificación por tamaños propuesta por el Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) (30) como la de Tumor Node Metastasis (TNM) (Fig. 1) (31) demuestran el valor del tamaño como factor pronóstico. Cualquiera que sea la clasificación utilizada, el pronóstico del paciente empeora cuanto mayor sea el tamaño tumoral y la afectación del cuerpo ciliar (32) (Tabla II).

– *Factores pronósticos histológicos.* Los melanomas oculares primarios se originan en los melanocitos del tracto uveal. Se reconocen cuatro tipos celulares distintos de melanoma ocular (clasificación revisada de Callender) (25):

- *Células fusiformes de tipo A:* células en forma de huso con núcleos delgados y sin nucléolos visibles.
- *Células fusiformes de tipo B:* células en forma de huso con núcleos más grandes y nucléolos definidos.

- *Células epitelioides:* células poligonales más grandes, con uno o más nucléolos prominentes.
- *Células intermedias:* similares a las células epitelioides, pero más pequeñas.

La mayoría de los melanomas oculares primarios contienen proporciones variables de células epitelioides fusiformes de tipos A y B (melanomas de células mixtas). Los melanomas primarios puros de células epitelioides no son frecuentes (cerca de 3% de los casos). En el Collaborative Ocular Melanoma Study, predominaron los melanomas del tipo de células mixtas (86% de los casos) (13).

El tipo celular continúa siendo el factor pronóstico del desenlace que se utiliza con mayor frecuencia después de la enucleación; los melanomas de células fusiformes de tipo A tienen el mejor pronóstico y los melanomas de células epitelioides el pronóstico menos favorable. No obstante, la mayoría de los tumores contienen una mezcla de tipos celulares y no hay un consenso claro con respecto a la proporción de células epitelioides que permita clasificar el tumor como mixto o epitelioides (27).

– *Factores pronósticos citogenéticos y moleculares.*

A pesar del gran desconocimiento inicial sobre el desarrollo del melanoma uveal, varios grupos han demostrado a través de diferentes metodologías, incluida la proteómica, que la mayoría de los factores distintivos del cáncer se pueden aplicar a la patogénesis del melanoma uveal. Cabe destacar las mutaciones en el gen supresor del tumor BAP1, asociadas con el desarrollo de metástasis y en las subunidades alfa de las proteínas G asociadas a receptor, los GPCR GNAQ y GNA11 que son muy frecuentes en los melanomas uveales (33).

TABLA II

AJCC (7ª EDICIÓN) CLASIFICACIÓN DE TAMAÑO DE TUMORES PRIMARIOS PARA MELANOMA UVEAL POSTERIOR (22)

<i>Tumor primario</i>	<i>Tamaño del tumor</i>
T1	Tumor con base > 3-9 mm y altura < o = 6 mm Tumor con base 9,1-12 mm y altura < o = 3 mm
T1a	Tumor con tamaño de categoría 1 sin afectación del cuerpo ciliar ni extensión extraocular
T1b	Tumor con tamaño de categoría 1 con afectación del cuerpo ciliar
T1c	Tumor con tamaño de categoría 1 sin afectación del cuerpo ciliar pero con extensión extraocular < o = a 5 mm
T1d	Tumor con tamaño de categoría 1 con afectación del cuerpo ciliar y extensión extraocular < o = a 5 mm de diámetro
T2	Tumor con base < 9 mm y altura de 6 -9 mm Tumor con base 9,1-12 mm y altura de 3,1- 9 mm Tumor con base 12,1-15 mm y altura < o = a 6 mm Tumor con base 15,1-18 mm y altura < o = a 3 mm
T2a	Tumor con tamaño de categoría 2 sin afectación del cuerpo ciliar ni extensión extraocular
T2b	Tumor con tamaño de categoría 2 con afectación del cuerpo ciliar
T2c	Tumor con tamaño de categoría 2 sin afectación del cuerpo ciliar pero con extensión extraocular < o = a 5 mm
T2d	Tumor con tamaño de categoría 2 con afectación del cuerpo ciliar y extensión extraocular < o = a 5 mm de diámetro
T3	Tumor con base 3,1- 9 mm y altura de 9,1-12 mm Tumor con base 9,1-12 mm y altura de 9,1- 15 mm Tumor con base 12,1-15 mm y altura de 6,1-15 mm Tumor con base 15,1-18 mm y altura de 3,1-12 mm
T3a	Tumor con tamaño de categoría 3 sin afectación del cuerpo ciliar ni extensión extraocular
T3b	Tumor con tamaño de categoría 3 con afectación del cuerpo ciliar
T3c	Tumor con tamaño de categoría 3 sin afectación del cuerpo ciliar pero con extensión extraocular < o = a 5 mm
T3d	Tumor con tamaño de categoría 3 con afectación del cuerpo ciliar y extensión extraocular < o = a 5 mm de diámetro
T4	Tumor con base 12,1- 15 mm y altura > 5 mm Tumor con base 15,1-18 mm y altura > 12 mm Tumor con base > 18 mm y cualquier altura
T4a	Tumor con tamaño de categoría 4 sin afectación del cuerpo ciliar ni extensión extraocular
T4b	Tumor con tamaño de categoría 4 con afectación del cuerpo ciliar
T4c	Tumor con tamaño de categoría 4 sin afectación del cuerpo ciliar pero con extensión extraocular < o = a 5 mm
T4d	Tumor con tamaño de categoría 4 con afectación del cuerpo ciliar y extensión extraocular < 5 mm de diámetro
T4e	Tumor de cualquier tamaño con extensión extraocular > 5 mm de diámetro

Existen características citogenéticas de las células tumorales que tienen un gran valor pronóstico. La anomalía más notable es la pérdida total o parcial del cromosoma 3, esta alteración reduce la probabilidad de supervivencia a 5 años de aproximadamente del 100% al 50% (34). Si además se asocian polisomías de los cromosomas 1, 6 y 8 o pérdidas de cromosomas 1, 6, 8 y 9 empeora el pronóstico (35).

Los estudios basados en perfiles de expresión génica dividen el melanoma uveal en Clase 1 y Clase 3, siendo

el primero de muy buen pronóstico y el segundo de muy mal pronóstico (36).

TRATAMIENTO

En las últimas décadas el tratamiento ha ido evolucionando; si bien antes el tratamiento estándar era la enucleación, este ha dado paso a otras terapias más conservadoras, cuyos objetivos son la destrucción del tumor, la

preservación del globo ocular y, si es posible, mantener la función visual (36). La braquiterapia epiescleral es la más ampliamente utilizada, y los isótopos más usados son el yodo 125 y el rutenio 1062. Existen otros tratamientos conservadores, como radioterapia externa con protones o la resección local, pero se utilizan en un bajo porcentaje de casos (38).

En la actualidad el control de los melanomas oculares se ha conseguido en un gran porcentaje gracias a diferentes técnicas. Para mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes es necesario combinar el control local de la enfermedad con la detección y tratamiento de la enfermedad micrometastásica, hacia donde van encaminados los estudios sobre técnicas inmunológicas antitumorales, angiogénesis del tumor, genética del crecimiento tumoral que en un futuro determinarán las pautas de actuación a seguir en la enfermedad (39).

Tratamiento de los melanomas de iris y cuerpo ciliar

- *Observación y seguimiento.* Aquellas lesiones melánicas tanto de iris como de cuerpo ciliar sospechosas de crecimiento deben ser revisadas periódicamente con controles fotográficos y ecoográficos. Siempre que se detecten cambios sugestivos de malignidad deben ser tratados. En algunos trabajos se ha propuesto la biopsia incisional o excisional (40).
- *Tratamiento quirúrgico.* Se incluyen en este apartado la iridectomía, la iridociclectomía, la resección completa de la pared ocular y la enucleación (tratamiento estándar en tumores grandes y aquellos que asocian glaucoma secundario) (41).
- *Tratamiento conservador.* Radioterapia, braquiterapia (el 125I fue el isótopo elegido para el estudio COMS), la teleterapia (radiación con haz de protones) y la radioterapia con partículas cargadas (protones o iones de hierro) (42).

Tratamiento de los melanomas de coroides

- *Observación y seguimiento.* La observación del tumor es una opción a considerar en pequeños melanomas cuyo crecimiento permanece estable durante un largo periodo de tiempo, especialmente en situaciones de afectación importante de la agudeza visual, en enfermos de edad avanzada o con mal estado general. EL COMS recoge un crecimiento del 31% de estas lesiones a los 5 años (14).
- *Tratamiento conservador.* En este apartado se incluyen técnicas como la termoterapia transpupilar, la braquiterapia epiescleral y la radioterapia.

La *braquiterapia* con placas de Yodo¹²⁵ o Rutenio¹⁰⁶ se emplea en melanomas coroides medianos con el

propósito de administrar en el vértice del tumor 8.500 cGy, durante un periodo de 3 a 7 días (37). Es un procedimiento complejo y se recomienda que se realice en centros especializados con un equipo de personal con experiencia y formación. Se considera un tratamiento eficaz con baja morbilidad en los melanomas de tamaño mediano y pequeño. Es una alternativa a la enucleación segura y eficaz con respecto a la supervivencia y al control local de la enfermedad, y proporciona una alta probabilidad de conservar el globo ocular y visión útil. Las complicaciones derivadas del tratamiento incluyen fallo del mismo con recidiva del tumor, vasculopatía por radiación, formación de cataratas, hemorragia vítrea, neuropatía óptica y diplopía secundaria al manejo de la musculatura extraocular durante el implante y extracción de la placa (38).

La *termoterapia transpupilar* mediante un láser de diodo infrarrojo produce energía térmica sobre las células tumorales, dando lugar a necrosis celular de las mismas, al no producirse necrosis coagulativa tiene la ventaja teórica de no dañar el tejido sano adyacente (43). La limitada penetración de la luz de 810 nm a una profundidad de 4 mm, permite el tratamiento de tumores primarios pequeños y planos o de pequeñas recidivas. También puede emplearse como tratamiento adyuvante a la braquiterapia. Algunas cuestiones que se plantean con este tratamiento son la eficacia y la seguridad a largo plazo, debidas a su limitada capacidad de penetración en los tejidos y la alta incidencia de invasión tumoral escleral observada en los melanomas coroides de mediano tamaño (44). También se ha cuestionado su papel en tumores amelanóticos.

La *radioterapia con haz externo inducido por partículas* suministra radiación dirigida de manera precisa al tumor, a través de marcadores de tantalio implantados quirúrgicamente en la esclera para localizar el tumor. La dosis de radiación se distribuye homogéneamente por el tumor con escasa dispersión de la misma a los tejidos adyacentes. Se emplea en melanomas coroides medianos. Las principales complicaciones derivadas de este tratamiento son glaucoma neovascular, cataratas y queratoconjuntivitis (43).

La *radioterapia fraccionada estereotáctica* es otra opción terapéutica que ha proporcionado resultados satisfactorios en el control de melanomas coroides yuxtapapilares cuando otras opciones terapéuticas no se consideraban apropiadas (45).

- *Tratamientos quirúrgicos.* La enucleación fue la técnica más utilizada en el pasado, sin embargo, con la incorporación de diferentes alternativas de tratamiento conservadoras ha ido adquiriendo cada vez un menor protagonismo. Actualmente se indica en aquellos melanomas no susceptibles a tratamiento conservador o el fracaso de los mismos, invasión del nervio óptico, ojos ciegos dolorosos o extensión extraescleral (46).

El COMS evaluó el uso de radioterapia previa a la enucleación en melanomas coroideos grandes sin que se encontrara mejoría en la tasa de supervivencia (37).

Tratamiento de la enfermedad sistémica

El melanoma uveal se disemina hasta en un 40% de los pacientes durante la primera década tras el diagnóstico y dicha diseminación es casi exclusiva por vía hematogena con especificidad a hacer metástasis en el hígado. La mayoría de los tratamientos sistémicos son extrapolaciones de la experiencia en melanoma cutáneo.

Los tratamientos dirigidos a la enfermedad sistémicos son:

- **Quimioterapia.** El melanoma uveal es quimiorresistente, como lo demuestra la tasa de respuesta que va de 0 a 15% en los pocos estudios fase II realizados. Los agentes quimioterapéuticos más utilizados han sido la dacarbacina, fotemustina y temozolamida (47,55).
- **Terapia dirigida.** Las alteraciones genéticas más frecuentes en el melanoma uveal son las mutaciones en GNAQ/GNA11 que están presentes en hasta un 80% de los pacientes (48). Estas mutaciones activan de forma mantenida la vía MAPK (proteínas kinasas activadas por mitógenos) y, en consecuencia, se produce un aumento de la proliferación celular. Se han realizado estudios con selumetinib, un inhibidor de la fosforilación de las MAPK, se disponen resultados de un ensayo en fase II en el que los pacientes fueron aleatorizados a selumetinib frente a quimioterapia. El 49% de los pacientes presentaron regresión tumoral y al menos en el 30% se alcanzó reducción tumoral. Estos resultados prometedores se han visto truncados tras declararse recientemente que en el estudio SUMIT ensayo fase III que debía confirmar estos resultados son negativos para encontrar diferencias (48). Otras terapias dirigidas exploradas en el melanoma uveal son el sunitinib, bevacizumab, sorafenib, trametinib e imatinib. Todos ellos con resultados pobres que no aseguran estudios posteriores.
- **Inmunoterapia.** La inmunoterapia con nuevos agentes inmunomoduladores con anticuerpos que bloquean el antígeno 4 de los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) o muerte programada 1 (PD1) son ya estándar en el tratamiento de melanoma cutáneo diseminado. En el melanoma uveal la evidencia del uso de inmunoterapia con inhibidores de los *checkpoints* muestra datos contradictorios con ipilimumab y es inexistente con los inhibidores de PD1 y PD-L1, por lo que únicamente se pueden recomendar en el contexto de ensayo clínico (49,51).
- **Tratamiento local de las metástasis hepáticas.** Las terapias hepáticas centrales descritas engloban la

resección quirúrgica, la ablación por radiofrecuencia, la perfusión hepática aislada hipertérmica, la quimioembolización hepática y la quimioinfusión arterial hepática (50-52). En diferentes series clínicas se han evidenciado largas supervivencias mediante la resección de metástasis hepáticas. Se recomienda en pacientes con largo tiempo de evolución desde el diagnóstico del tumor primario hasta el desarrollo de metástasis, en metástasis hepáticas únicas o bajo número en un mismo lóbulo y de pequeño tamaño.

CONCLUSIONES

El melanoma uveal es el tumor intraocular maligno más frecuente. Este tumor tiene una alta capacidad de diseminación por vía hematogena y suele darse a distancia del lugar de origen del tumor primario, principalmente en el hígado (53).

Los factores pronósticos en el melanoma uveal son multifactoriales e incluyen características clínicas, morfológicas y genéticas. Desde el aspecto anatomopatológico, deben registrarse el tamaño (base y altura), la afectación del cuerpo ciliar, el tipo celular (clasificación modificada de Callender), el número de mitosis, la presencia de patrones vasculares en red y la presencia de extensión extraocular (tamaño y presunción de tejido residual en la órbita) (*nivel de evidencia 1. Grado de recomendación A*).

El mejor método de *screening* del melanoma uveal metastásico es la combinación de ecografía hepática y test de función hepática cada 6-12 meses (22). No hay evidencias de que el TAC supere a la ecografía en el diagnóstico precoz de las metástasis hepáticas (*nivel de evidencia 3*).

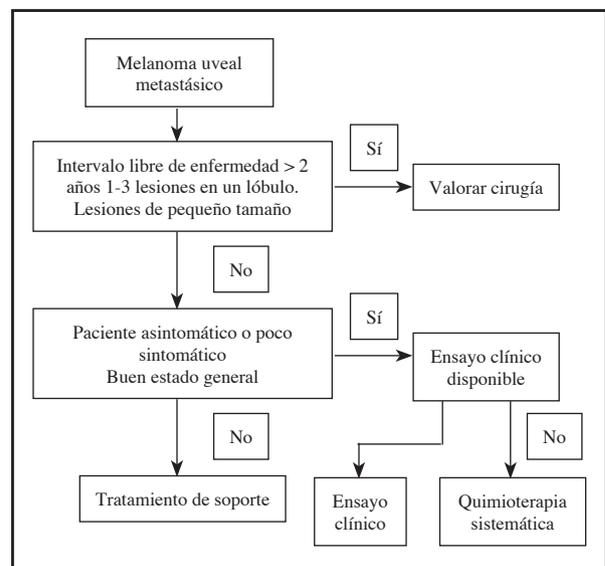


Fig. 9. Algoritmo tratamiento sistémico del melanoma uveal metastásico.

Grado de recomendación B). El seguimiento sistémico se recomienda que sea de por vida, ya que el riesgo de metástasis persiste pasados 20 años del tratamiento (*nivel de evidencia 4. Grado de recomendación D*) (53).

No existe ningún tratamiento que haya demostrado incremento en la supervivencia global para el melanoma uveal diseminado (12). Por esa razón, la primera opción de tratamiento debería ser el ensayo clínico si está disponible (*nivel de evidencia 1. Grado de recomendación A*). En ausencia de ensayo clínico, la mayoría de pacientes serían tributarios de tratamiento sistémico con quimioterapias similares a las utilizadas en el melanoma cutáneo (54), como son dacarbacina o fotemustina (*nivel de evidencia 2a. Grado de recomendación 2*). Tamezolamida ha sido explorada como monoterapia en un único ensayo clínico y no se objetivó ni una sola respuesta parcial, por lo que no la contemplamos como opción en el momento actual.

La inhibición de las vías de las MAPK ha fracasado hasta el momento. No existe tratamiento dirigido contra dianas moleculares efectivo, por lo que cualquier opción tendría que ser dentro de ensayo clínico (*nivel de evidencia 1a. Grado de recomendación A*). La evidencia del uso de inmunoterapia con inhibidores de los *checkpoints* muestra datos contradictorios con ipilimumab y es inexistente con inhibidores de PD1 y PD-L1, por lo que únicamente se pueden recomendar en el contexto de ensayo clínico (*nivel de evidencia 2a. Grado de recomendación B*) (48,49).

A falta de un ensayo clínico randomizado, y en vista de la larga supervivencia evidenciada en series clínicas de resección de metástasis hepáticas, la resección quirúrgica de las metástasis puede ser valorada en pacientes con tiempo largo desde el tratamiento del tumor primario hasta la recidiva sistémica, metástasis hepáticas únicas o bajo número en un mismo lóbulo, y de pequeño tamaño (*nivel de evidencia 3. Grado de recomendación C*) (50).

Otros tratamientos locales hepáticos han demostrado superior supervivencia libre de progresión, pero nunca aumento en supervivencia global, por lo que no pueden ser recomendados fuera del contexto de un ensayo clínico (*Nivel de evidencia 1a. Grado de recomendación A*) (51).

CORRESPONDENCIA:

Nicolás Toledano Fernández
Servicio de Oftalmología
Hospital Universitario de Fuenlabrada
Camino del Molino, 2
28942 Fuenlabrada, Madrid
e-mail: nicolastol@yahoo.com

BIBLIOGRAFÍA

- Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology* 2011;118(9):1881-5.
- Singh AD, Topham A. Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973-1997. *Ophthalmology* 2003;110(5):956-61.
- Inskip PD, Devesa SS, Fraumeni JF Jr. Trends in the incidence of ocular melanoma in the United States, 1974-1998. *Cancer Causes Control* 2003;14(3):251-7.
- Perucha J, Sanchez MJ, Martinez C. Grupo de registros de cáncer de población Española. Melanoma maligno de úvea en 11 registros de cáncer de población española. *Gac Sanit* 2006;11:149.
- Singh AD, Bergman L, Seregard S. Uveal melanoma: epidemiologic aspects. *Ophthalmol Clin North Am* 2005;18 (1):75-84.
- Harris RB, Griffith K, Moon TE. Trends in the incidence of nonmelanoma skin cancers in southeastern Arizona, 1985-1996. *J Am Acad Dermatol* 2001;45(4):528-36.
- Malignant melanoma of the uvea. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer; 2010. p. 547-59.
- Klintworth GK, Scroggs MW. The eye and ocular adnexa. In: Sternberg SS (Ed.). *Diagnostic Surgical Pathology*. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 994-6.
- Albert DM, Kulkarni AD. Intraocular melanoma. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. *Cancer: principles and practice of oncology*. 9th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 2090-8.
- Weis E, Shah CP, Lajous M, Shields JA, Shields CL. The association between host susceptibility factors and uveal melanoma: a meta-analysis. *Arch Ophthalmol* 2006;124(1):54-60.
- Shields CL, Furuta M, Berman EL, Zahler JD, Hoberman DM, Dinh DH, et al. Choroidal nevus transformation into melanoma: analysis of 2514 consecutive cases. *Arch Ophthalmol* 2009;127(8):981-7.
- Gragoudas ES, Egan KM, Seddon JM, Glynn RJ, Walsh SM, Finn SM, et al. Survival of patients with metastases from uveal melanoma. *Ophthalmology* 1991;98(3):383-9.
- Hawkins BS. The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma: IV. Ten-year mortality findings and prognostic factors. COMS report number 24. *Am J Ophthalmol* 2004;138:936-51.
- Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, Caldwell R, Cumming K, Earle JD, et al. Development of metastatic disease after enrollment in the COMS trials for treatment of choroidal melanoma: Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report No. 26. *Arch Ophthalmol* 2005;123(12):1639-43.
- Isager P, Østerlind A, Engholm G, Heegaard S, Lindegaard J, Overgaard J, et al. Uveal and conjunctival malignant melanoma in Denmark, 1943-97: incidence and validation study. *Ophthalmic Epidemiol* 2005;12(4):223-32.
- Singh AD, Kalyani P, Topham A. Estimating the risk of malignant transformation of a choroidal nevus. *Ophthalmology* 2005;112(10):1784-9.
- Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Histopathologic characteristics of uveal melanomas in eyes enucleated from the Collaborative Ocular Melanoma Study. COMS report No6. *Am J Ophthalmol* 1998;125(6):745:66.
- Romani A, Baldeschi L, Genovesi-Ebert F, Gremigni E, Ragone MC, Rizzo S, et al. Sensitivity and specificity of ultrasonography, fluorescein videoangiography, indocyanine Green videangiography in the diagnosis of primary choroidal malignant melanoma. *Ophthalmologica* 1998;212 Suppl 1:44-6.
- Asencio M, Marín B, García A, Piñeiro A, Blanco MJ, García PS. Tumores oculares del adulto. En: Arbizu A, Sánchez M, editors. *Diagnóstico por imagen en patología ocular y orbitaria*. Sociedad Española de Oftalmología; 2017.
- Yap-Veloso MI, Simmons RB, Simmons RJ. Iris melanomas: diagnosis and management. *Int Ophthalmol Clin* 1997;37(4):87-100.
- Eide N, Walaas L. Fine needle aspiration biopsy and other biopsies in suspected intraocular malignant disease: a review. *Acta Ophthalmol* 2009;87(6):588-601.
- Damato BE. Developments in the management of uveal melanoma. *Clin Exp Ophthalmol* 2004;32(6):639-47.

23. Eye and ocular adnexa. In: Rosai J (Ed). *Ackerman's Surgical Pathology*. 8th ed. St. Louis, Mo: Mosby; 1996. p. 2449-508.
24. Malignant melanoma of the uvea. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer; 2010. p. 547-59.
25. Mortality in patients with small choroidal melanoma. COMS report no. 4. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. *Arch Ophthalmol* 1997;115(7):886-93.
26. Shields CL, Cater J, Shields JA, Singh AD, Santos MC, Carvalho C. Combination of clinical factors predictive of growth of small choroidal melanocytic tumors. *Arch Ophthalmol* 2000;118(3):360-4.
27. Histopathologic characteristics of uveal melanomas in eyes enucleated from the Collaborative Ocular Melanoma Study. COMS report no. 6. *Am J Ophthalmol* 1998;125 (6):745-66.
28. Malignant melanoma of the uvea. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer; 2010. p. 547-59.
29. Dithmar S, Diaz CE, Grossniklaus HE. Intraocular melanoma spread to regional lymph nodes: report of two cases. *Retina* 2000;20(1):76-9.
30. Diener-West M, Hawkins BS, Markowitz JA, Schachat AP. A review of mortality from choroidal melanoma. II. A meta-analysis of 5 year mortality rates following enucleation 1966 through 1988. *Arch Ophthalmol* 1992;110(2):245-50.
31. Edge SD, Byrd DR, Carducci MA, Compton CC, editors. *AJCC Cancer Staging Manual* (7th edition). New York, NY: Springer; 2009.
32. McLean IW, Saraiva VS, Burnier MN Jr. Pathological and prognostic features of uveal melanomas. *Can J Ophthalmol* 2004;39(4):343-50.
33. Coupland SE, Lake SL, Zesching M, Damato BE. Molecular pathology of uveal melanoma. *Eye (Lond)* 2013;27(2):230-42.
34. Van den Bosch T, van Beek JGM, Vaarwater J, Verdijk RM, Naus NC, Paridaens D, et al. Higher percentage of FISH-determined monosomy 3 and 8q amplification in uveal melanoma cells relate to poor patient prognosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(6):2668-74.
35. Nathan P, Cohen V, Coupland S, Curtis K, Damato B, Evans J, et al. Uveal melanoma national guidelines (UK). *Eur J Cancer* 2015;51(16):2404-12.
36. Kujala E, Damato B, Coupland SE, Desjardins L, Bechrakis NE, Grange JD, et al. Staging of ciliary body and choroidal melanomas based on anatomic extent. *K Clin Oncol* 2013;31(22):2825-31.
37. The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma II: initial mortality findings. COMS report no. 10. *Am J Ophthalmol* 1998;125(6):779-96.
38. Diener-West M, Earle JD, Fine SL, Hawkins BS, Moy CS, Reynolds SM, et al. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, III: initial mortality findings. COMS Report No. 18. *Arch Ophthalmol* 2001;119(7):969-82.
39. Damato B, Duke C, Coupland SE, Hiscott P, Smith PA, Campbell I, et al. Cytogenetics of uveal melanoma: a 7-year clinical experience. *Ophthalmology* 2007;114(10):1925-31.
40. Augsburger JJ, Vrabec TR. Impact of delayed treatment in growing posterior uveal melanomas. *Arch Ophthalmol* 1993;111(10):1382-6.
41. Klauber S, Jensen PK, Prause JU, Kessing SV. Surgical treatments of iris and ciliary body melanoma: follow-up of 25 year series of patients. *Acta Ophthalmol* 2012;90(2):122-6.
42. Shields CL, Naseripour N, Shields JA, Freire J, Cater J. Custom-designed plaque radiotherapy of nonresectable iris melanoma in 38 patients: tumor control and ocular complications. *Am J Ophthalmol* 2003;135(5):648-56.
43. Verma V, Abdel-Rahman M, Christopher B, Cebulla C, Davidorf F. Monosomy 3 status of metastatic uveal melanomas is associated with rapidly aggressive, therapy-resistant tumors. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52 ARVO E Abstract 5383-0.
44. Mashayekhi A, Shields CL, Roshi P, Atalay HT, Pellegrini M, McLaughlin JP, et al. Primary transpupillary thermotherapy of choroidal melanoma in 391 cases. Importance of risk factors in tumor control. *Ophthalmology* 2015;122(3):600-9.
45. Egger E, Goitein G. *Radiotherapy of intraocular and Orbital tumors*. 2nd Revised Edition. Berlin: Springer; 2003. p. 68.
46. Seddon JM, Albert DM, Lavin PT, Robinson N. A prognostic factor study of disease-free interval and survival following enucleation for uveal melanoma. *Arch Ophthalmol* 1983;101(12):1894-9.
47. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Assessment of metastatic disease status at death in 435 patients with large choroidal melanoma in the Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS): COMS report no. 15. *Arch Ophthalmol* 2001;119(5):670-6.
48. Onken MD, Worley LA, Ehlers JP, Harbour JW. Gene expression profiling in uveal melanoma reveals two molecular classes and predicts metastatic death. *Cancer Res* 2004;64(20):7205-9.
49. Tijani LA, Luadadio M, Mastrangelo MJ, Sato T. Final results of a pilot study using sunitinib malate in patients with stage IV uveal melanoma. *J. clinical Oncol* 2010;28(15_Suppl):8577.
50. Frenkel S, Nir I, Hendler K, Lotem M, Eid A, Jurim O, et al. Long-term survival of uveal melanoma patients after surgery for liver metastases. *Br J Ophthalmol* 2009;93(8):1042-6.
51. Aoyama T, Mastrangelo MJ, Berd D, Nathan FE, Shields CL, Shields JA, et al. Protracted survival after resection of metastatic uveal melanoma. *Cancer* 2000;89(7):1561-8.
52. Augsburger JJ, Correa ZM, Trichopoulos N. Surveillance testing for metastasis from primary uveal melanoma and effect on patient survival. *Am J Ophthalmol* 2011;152(1):5-9.e1.
53. Rietschel P, Panageas KS, Hanlon C, Patel A, Abramson DH, Chapman PB. Variates of survival in metastatic uveal melanoma. *J Clin Oncol* 2005;23(31):8076-80.
54. Moser JC, Pulido JS, Dronca RS, McWilliams RR, Markovic SN, Mansfield AS. The Mayo Clinic experience with the use of kinase inhibitors, ipilimumab, bavazizumab, and local therapies in the treatment of metastatic uveal melanoma. *Melanoma Res* 2015;25(1):59-63.