



**UNIVERSITAT
ROVIRA i VIRGILI**

**INMUNOTERAPIA CON INHIBIDORES DEL PUNTO DE
CONTROL INMUNITARIO PARA EL TRATAMIENTO DEL
MELANOMA IRRESECABLE O METASTÁSICO**

Revisión bibliográfica

Alba Terol Guirao

TRABAJO FINAL DE GRADO BIOTECNOLOGÍA

**Tutora académica: Marta Sanchis Talón; Licenciada en Biotecnología y
Doctora en Biomedicina; Departamento de Ciencias Médicas Básicas de
la Universidad Rovira i Virgili; marta.sanchis@urv.cat**

Junio 2022 Tarragona

Yo, Alba Terol Guirao con DNI 49175127-T, soy conocedora de la guía de prevención de plagio de la URV prevención, detección y tratamiento del plagio en la docencia: guía para estudiantes (aprobada en julio de 2017) (<http://www.urv.cat/ca/vida-campus/serveis/crai/que-us-oferim/formació-competencies-nuclears/plagi/>) y afirmo que este TFG no constituye ninguna de las conductas consideradas como plagio por la URV.

Tarragona, 6 de junio de 2022

(Firma)



ÍNDICE

1. Resumen.....	7
2. Introducción.....	8
2.1. Melanoma y sus tipos.....	8
2.2. Estadísticas del melanoma.....	8
2.3. Factores de riesgo.....	10
2.4. Principales mutaciones y vías de señalización afectadas en el desarrollo del melanoma.....	11
2.4.1. Mutaciones <i>BRAF</i>.....	11
2.4.2. Mutaciones <i>NRAS</i>.....	12
2.4.3. Activación de la vía MAPK.....	13
2.4.4. Mutaciones del promotor <i>TERT</i>.....	14
2.4.5. Otras mutaciones y vías de señalización.....	14
2.5. Ciclo inmune del cáncer.....	15
2.6. Inmunoterapia del melanoma metastásico.....	17
2.7. <i>Checkpoints</i> inmunes.....	19
2.8. Inhibidores del punto de control inmunitario.....	21
3. Objetivos.....	23
4. Metodología.....	23
5. Resultados.....	24
5.1. Terapia anti-CTLA-4.....	25
5.2. Terapias anti-PD-1.....	27
5.3. Terapia combinatoria anti-CTLA-4 y anti-PD-1.....	30
5.4. Terapia combinatoria anti-PD-1 y anti-LAG-3.....	31
6. Discusión.....	33
7. Modelos actuales de estudio y perspectivas futuras.....	37
8. Conclusión.....	40
9. Bibliografía.....	41
10. Anexos.....	50
11. Autoevaluación.....	54

Abreviaciones

- SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica)
- UVR (exposición a rayos ultravioleta)
- UV (rayos ultravioleta)
- ROS (especies reactivas de oxígeno)
- GEF (factores de intercambio de nucleótidos de guanina)
- GAP (proteínas activadoras de GTPasa)
- CDs (células dendríticas)
- PRRs (receptores que reconocen patrones)
- MHC-II (complejo mayor de histocompatibilidad de clase II)
- MHC-I (complejo mayor de histocompatibilidad de clase I)
- CPA (célula presentadora de antígenos)
- TCR (receptor específico del linfocito T)
- IDO (indoleamina 2,3-dioxigenasa)
- LAK (células asesinas activadas por linfoquinas)
- TIL (linfocitos infiltrantes de tumores)
- ICIs (inhibidores del punto de control inmunitario)
- CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4)
- PD-1 (programmed cell death 1)
- LAG-3 (lymphocyte activation gene-3)
- BRAF (B-Raf protooncogén, serina/treonina cinasa)
- NRAS (protooncogén NRAS, GTPasa)
- TERT (transcriptasa inversa de telomerasa)
- MAPK (vía de la proteína quinasa activada por mitógenos)
- GNAQ (la subunidad alfa q de la proteína G)
- GNA11 (subunidad alfa 11 de la proteína G)
- PTEN (homólogo de fosfatasa y tensina supresor de tumores)
- DAMPs (patrones moleculares asociados al peligro)
- SG (supervivencia global)
- FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos)
- CTLA-4 (de cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4)
- PD-1 (de programmed cell death 1)
- LAG-3 (de lymphocyte activation gene-3),

- LDH (lactato deshidrogenasa sérica)
- SLP (supervivencia libre de progresión)
- HR (Hazard ratio)
- IC (intervalo de confianza)
- GEMM (modelos de ratón modificados genéticamente)
- TME (microambiente tumoral)

1. RESUMEN

El melanoma metastásico es la forma más peligrosa y mortal de cáncer de piel. A pesar del mal pronóstico de los pacientes afectados por esta enfermedad, se ha visto que los puntos de control inmunitario son un objetivo terapéutico que ha mostrado resultados satisfactorios entre los pacientes afectados. Esto ha despertado un gran interés en la comunidad científica por desarrollar nuevas terapias en las que se vean implicados estos puntos de control inmunitario. No obstante, existen algunos contratiempos como la aparición de eventos adversos o pacientes refractarios que hacen que se limite la aplicación de esta terapia. Es por ello que el objetivo de este trabajo ha sido el de realizar una revisión bibliográfica de los diferentes tratamientos de inmunoterapia con inhibidores del punto de control inmunitario que han sido aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para el tratamiento del melanoma irresecable o metastásico, dado que se trata de un tema muy actual y con una gran perspectiva de futuro. Además, también se discutirá acerca de algunos modelos de estudio actuales del melanoma y cuáles son las perspectivas futuras de esta prometedora terapia.

Palabras clave:

- | | |
|--------------------------------------|-----------------------|
| - Melanoma irresecable o metastásico | -Terapia combinatoria |
| - Inmunoterapia | -Monoterapia |
| - Inhibidores del punto de control | - Nivolumab |
| - CTLA-4 | -Ipilimumab |
| - PD-1 | -Pembrolizumab |
| - LAG-3 | - Relatlimab |

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Melanoma y sus tipos

El melanoma es un cáncer que se origina por la transformación maligna de los melanocitos, que son las células presentes en la melanina de la piel, los ojos, los epitelios de las mucosas y las meninges, que son responsables de la pigmentación y la fotoprotección (Ahmed *et al.*, 2020; Carr *et al.*, 2020; Lo & Fisher, 2014a). De manera general, esta enfermedad se clasifica en función de si la zona de afección es cutánea o no. Si la presentación es cutánea, existen 4 subtipos principales de melanoma:

- Melanoma de extensión superficial (70%): el tipo de melanoma más común. Experimenta un crecimiento lateral (radial) antes de que ocurra un crecimiento vertical (invasivo). Se origina normalmente en un lunar existente.
- Melanomas nodulares (15%-30%): lesiones elevadas o polipoides de rápido crecimiento que a menudo son azules o negras y muestran una fase temprana de crecimiento vertical.
- Melanoma lentigo maligno (4%-10%): ocurre con mayor frecuencia en pacientes mayores con piel expuesta al sol de forma crónica. Por lo general, comienza como una pequeña mácula parecida a una peca. Con el tiempo crece, se vuelve más oscuro, asimétrico y exhibe una fase de crecimiento vertical.
- Melanoma lentiginoso acral (<5%): las lesiones surgen con mayor frecuencia en las palmas de las manos, las plantas de los pies, las superficies subungueales y, en ocasiones, las mucosas.

No obstante, de manera menos frecuente, el melanoma también puede desarrollarse en cualquier sitio no cutáneo donde normalmente se encuentran los melanocitos, incluidos los lugares ocular, gastrointestinal, genitourinario y nasofaríngeo (Carr *et al.*, 2020).

2.2. Estadísticas del melanoma

La incidencia global de melanoma ha ido en aumento en todo el mundo, particularmente en los Estados Unidos, los países europeos y otros países con una población predominantemente caucásica (Carr *et al.*, 2020) (Figura 1). Debido al aumento considerable, el melanoma representa un problema de salud pública significativo a nivel mundial (Egeler *et al.*, 2020).

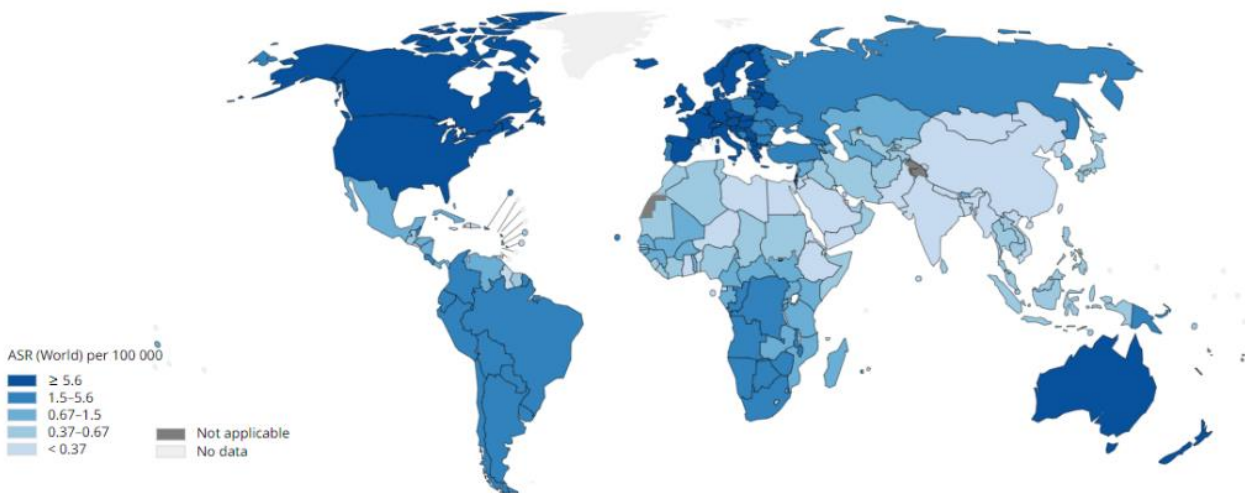


Figura 1. Tasas estimadas de incidencia estandarizadas por edad en 2020, melanoma de piel, ambos sexos, todas las edades (Bray *et al.*, 2018).

La incidencia de esta enfermedad varía según la raza de los individuos, ya que se ha visto que los caucásicos tienen un riesgo asociado 10 veces mayor a desarrollar melanoma cutáneo en comparación con aquellos individuos que presentan pigmentación de la piel oscura. Sin embargo, los datos disponibles indican que los melanomas no cutáneos son más comunes en la población no caucásica (Carr *et al.*, 2020).

Si analizamos en que rango de edad se diagnostica más comúnmente este tipo de cáncer, la estadística muestra que existe una mayor frecuencia en personas de 65 a 74 años de ambos sexos, estando asociado además este grupo de población a una alta tasa de mortalidad por encima del resto de rango de edades (Melanoma of the Skin — Cancer Stat Facts, n.d.-a).

Por otra parte, se ha visto que el sexo es otro factor que influye en el desarrollo del melanoma entre los rasgos de edad de la población. Entre los 25 y los 40 años, las mujeres tienen más probabilidades de desarrollar melanoma que los hombres, pero después de los 75 años, son los hombres los que tienen 3 veces más probabilidades de desarrollarlo en comparación con las mujeres (Carr *et al.*, 2020).

Tabla 1. Comparación del melanoma con otro tipos de cáncer en EE. UU. Nuevos casos y muertes estimadas para 2022.

Rango	Tipos comunes de cáncer	Nuevos casos estimados 2022	Muertes Estimadas 2022
1.	Cáncer de mama (mujer)	287.850	43.250
2.	Cáncer de próstata	268.490	34.500
3.	Cáncer de pulmón y bronquios	236.740	130.180
4.	Cáncer colorrectal	151.030	52.580
5.	Melanoma de la piel	99.780	7.650
6.	Cáncer de vejiga	81.180	17.100
7.	No linfoma de Hodgkin	80.470	20.250
8.	Cáncer de riñón y pelvis renal	79.000	13.920
9.	Cáncer uterino	65.950	12.550
10	Cáncer de páncreas	62.210	49.830

En comparación con otros tipos de cáncer, el melanoma de la piel es bastante común a nivel mundial. Para 2022 se estima que en EE. UU. aparecerán unos 99.780 nuevos casos de melanoma, los cuales representan un 5,2% de todos los nuevos casos de cáncer en este país. Además, se estima que 7.650 personas morirán a causa de esta enfermedad (Melanoma of the Skin — Cancer Stat Facts, n.d.-a) (Tabla 1).

En España, según la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), se estima que el número de nuevos casos de melanoma de la piel ascenderá a 7.474, la cifra más alta en los últimos años (El Cáncer En Cifras - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019, n.d.).

2.3. Factores de riesgo de melanoma

Se ha postulado que el melanoma, como la mayoría de las neoplasias, tiene una etiopatogenia multifactorial que precisa de la interacción de factores genéticos y ambientales (Avilés & Lázaro, 2006).

Los factores de riesgo del melanoma más comunes son los antecedentes familiares, los lunares múltiples, la inmunosupresión y la exposición a rayos ultravioleta (UVR) (Lo & Fisher, 2014a). Además, se ha determinado que tener la piel clara también resulta ser un factor de riesgo para el desarrollo del melanoma ya que en este caso las células de la piel producen menos melanina, que es un pigmento protector contra el daño de los rayos ultravioleta (UV). Otros factores de riesgo fenotípicos adicionales incluyen tener pecas y cabello de color más claro (Wagstaff *et al.*, 2022).

Los estudios epidemiológicos han demostrado que la exposición intermitente intensa a los rayos UV y las quemaduras solares graves durante la infancia confieren el mayor riesgo, ya que la UVR tiene múltiples efectos en la piel, incluidos cambios genéticos, inducción de especies reactivas de oxígeno (ROS), alteraciones en la función inmunitaria cutánea y producción de factores de crecimiento (Lo & Fisher, 2014a).

Por todo ello, se recomienda que las personas con múltiples factores de riesgo se sometan a exámenes físicos de rutina para localizar y rastrear nevos sospechosos, ya que la detección temprana es fundamental para poder disminuir la mortalidad en las personas que desarrollan este tipo de enfermedad (Carr *et al.*, 2020).

2.4. Principales mutaciones y vías de señalización afectadas en el desarrollo del melanoma

El melanoma es el resultado de la acumulación de múltiples mutaciones en el genoma de los melanocitos, que llevan a que se produzca una alteración del ciclo celular y proliferación desmedida, evasión de la respuesta inmunitaria, invasión del tumor y metástasis. A continuación, se nombran las principales mutaciones y vías de señalización afectadas en el desarrollo del melanoma.

2.4.1. Mutaciones *BRAF*

El gen *BRAF* (*B-Raf* protooncogén, serina/treonina cinasa) codifica una cinasa citoplásmica, serina/ treonina, la cual es un efector clave de la vía de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK). Este tipo de mutaciones se producen en su mayoría en el exón 15, que codifica el dominio catalítico de la proteína. Las sustituciones de valina en la posición 600 (V600), representan el 95% de las mutaciones puntuales reportadas en el melanoma; la más común en los melanomas humanos sería *BRAF*^{V600E} en la que se sustituye la valina por un ácido glutámico (75%). Otra menos común sería la de la sustitución de la valina por lisina, V600K (20%) (Mutaciones de *KIT*, *NRAS* y *BRAF* En Melanoma | Revista de La Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, n.d.) (Pérez-Guijarro *et al.*, 2017).

Este *BRAF* constitutivamente activo no sólo está implicado en la proliferación y supervivencia de las células tumorales, sino que también está asociado con una mayor invasión de tejidos, migración celular, metástasis y evasión de la respuesta inmune

(Figura 2). Además, estas mutaciones tienden a encontrarse en tumores que surgen en la piel que no ha sufrido daño crónico inducido por el sol (Wagstaff *et al.*, 2022).

2.4.2. Mutaciones *NRAS*

Las mutaciones en *NRAS* (protooncogén *NRAS*, GTPasa), una pequeña GTPasa, se encuentran en alrededor del 20% de todos los melanomas con *BRAF* de tipo salvaje (Wagstaff *et al.*, 2022). La mutación más común del gen *NRAS* ocurre en el codón 61 del exón 3 (Q61K), la cual resulta en el reemplazo del residuo de glutamina por lisina o, en algunos casos, por arginina (Q61R) (Mutaciones de *KIT*, *NRAS* y *BRAF* En Melanoma | Revista de La Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, n.d.). Esto conduce a una actividad GTPasa defectuosa que da lugar a una acumulación de RAS-GTP debido a la inhabilidad para hidrolizar GTP. Además, se genera una insensibilidad a la regulación fisiológica por factores de intercambio de nucleótidos de guanina (GEF) y proteínas activadoras de GTPasa (GAP) (Figura 2) (Wagstaff *et al.*, 2022) .

Se ha visto que el hecho de que los melanomas con mutaciones *NRAS* tengan un inicio temprano de la fase de crecimiento vertical, podría estar relacionado con una mayor agresividad y malignidad del tumor. Por otra parte, los pacientes con esta variedad de melanoma tienden a ser mayores de 55 años y tienen antecedentes de exposición crónica a los rayos UV (Wagstaff *et al.*, 2022).

Con respecto a las mutaciones en *BRAF*, se ha visto que casi siempre son mutuamente excluyentes, es decir cuando una está presente la otra no lo está. Por tanto, no es común encontrar en un paciente tanto mutaciones en *NRAS* como en *BRAF* (Mutaciones de *KIT*, *NRAS* y *BRAF* En Melanoma | Revista de La Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, n.d.).

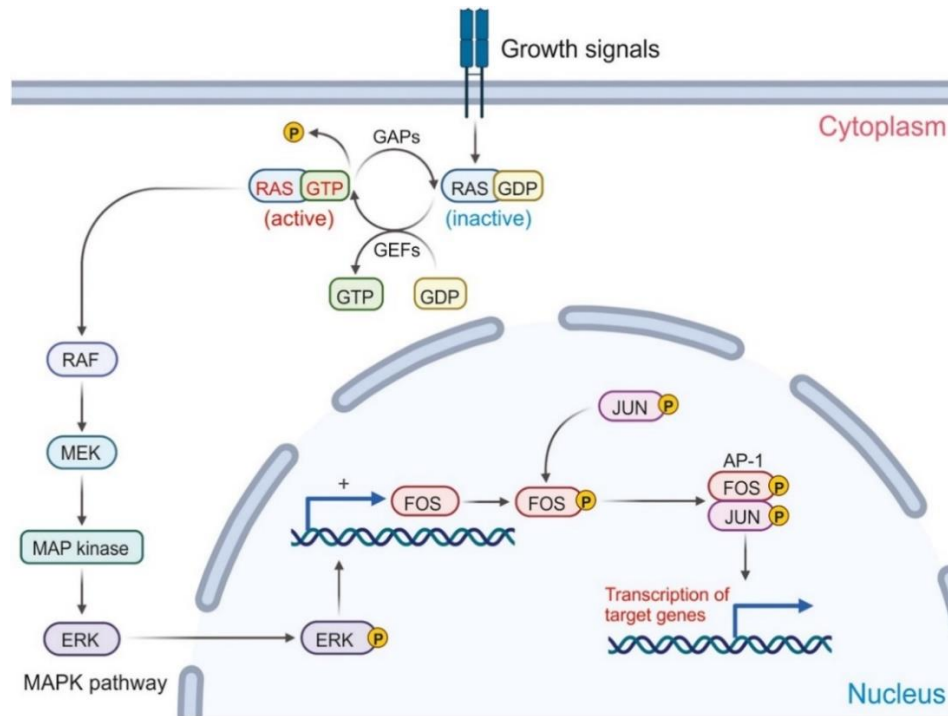


Figura 2. Los componentes de la vía MAPK. La cascada de señalización comienza con la unión de un mitógeno o señal de crecimiento en un receptor de superficie celular. Este proceso de unión permite que RAS intercambie GTP por GDP, continuando así la cascada de fosforilación en el citoplasma hasta que ERK se traslada al núcleo (Wagstaff *et al.*, 2022).

2.4.3. Activación de la vía MAPK

La proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) es una vía de transducción de señales involucrada en una variedad de programas fisiológicos como la proliferación, diferenciación, desarrollo, migración, apoptosis y transformación celular y, además, es la más relevante en el desarrollo del melanoma (Teixido *et al.*, 2021a).

La señalización de MAPK en melanomas con mutación *NRAS* es ligeramente diferente de la señalización de MAPK a través de melanomas con mutación *BRAF* (Figura 2). En el caso de los melanomas mutados en *NRAS*, se ha visto que estos dependen de la señalización CRAF en lugar de la señalización BRAF. Esto se produce a través de dos mecanismos diferentes. El primer mecanismo implica la inactivación de *BRAF* a través de un bucle de retroalimentación negativa en el que ERK limita la señalización de BRAF a través de la fosforilación. Con respecto al segundo mecanismo, se ha visto que se previene la inactivación de *CRAF* al desregular la PKA a través de una mayor expresión de fosfodiesterasa IV. A pesar de depender de una isoforma RAF diferente, los efectores aguas abajo MEK y ERK siguen siendo los mismos (Wagstaff *et al.*, 2022).

2.4.4. Mutaciones del promotor *TERT*

Las mutaciones en el promotor *TERT* (transcriptasa inversa de telomerasa) se encuentran en alrededor del 70% de los melanomas. Estas son probablemente inducidas directamente por el daño UV y generan motivos de unión para los factores de transcripción ETS que aumentan la actividad transcripcional de *TERT* (Wagstaff *et al.*, 2022). El aumento de la actividad transcripcional provoca un aumento de la producción de telomerasa, que finalmente da como resultado la inducción de la tumorigénesis, presumiblemente mediante la estabilización del envejecimiento celular, el recambio y la senescencia (Aoude *et al.*, 2015). De esta manera, la activación aberrante de *TERT* puede contribuir a la inmortalidad en las células transformadas.

Debido a que la expresión de *TERT* es significativamente mayor en las células tumorales que en las células normales, los científicos consideran que es una posible diana terapéutica muy prometedora que estudiar. No obstante, apuntar a la telomerasa con el propósito de encontrar un futuro tratamiento resulta una tarea muy difícil. Esto es debido a que existe un largo periodo de tiempo para que estos tratamientos surtan efecto, de modo que este tiempo de retraso podría permitir que otras mutaciones como *BRAF* o *NRAS*, tomen el control e impulsen la carcinogénesis (Wagstaff *et al.*, 2022).

2.4.5. Otras mutaciones y vías de señalización

Aparte de los que se han explicado, se han identificado otros genes mutados que son clave en el desarrollo del melanoma. Algunos de ellos son *NF1*, *C-KIT*, la subunidad alfa q de la proteína G (GNAQ) y la subunidad alfa 11 de la proteína G (GNA11). Además, se ha visto que todos estos también participan al igual que *BRAF* y *NRAS* en la vía RAS/MAPK (Kiuru & Busam, 2017).

Por otra parte, también se ha visto implicada en el melanoma la vía de PI3K-AKT, la cual tiene reguladores negativos para controlar cualquier activación persistente y a largo plazo. Un regulador importante de la señalización de PI3K-AKT es el homólogo de fosfatasa y tensina supresor de tumores (PTEN), que antagoniza la actividad de PI3K a través de su actividad intrínseca de fosfatasa lipídica, convirtiendo PIP3 nuevamente en PIP2. Se ha demostrado que la pérdida de PTEN provoca la activación constitutiva de AKT y se ha asociado en gran medida con el desarrollo de tumores en el melanoma maligno (Teixido *et al.*, 2021a).

2.5. Ciclo inmune del cáncer

Dentro de las habilidades del sistema inmune, se encuentra la capacidad de detectar y eliminar células en alguna de las múltiples etapas del proceso de carcinogénesis. Este mecanismo se conoce como inmunovigilancia y se ha sustentado gracias a evidencias provenientes de estudios con modelos animales de ratón inmunodeficientes y de pacientes con trastornos en la actividad del sistema inmunológico (de León & Pareja, 2018).

Para que se produzca una respuesta inmune eficaz contra el tumor que lleve a la eliminación de las células cancerígenas, se deben iniciar una cascada de eventos que, en su conjunto se denominan "ciclo inmune del cáncer" (Figura 3). En el primer paso, las células dendríticas (CDs) deben poder identificar los antígenos tumorales y procesarlos para su posterior presentación. Este paso requiere de la producción de patrones moleculares asociados al peligro (DAMPs) y de la expresión de receptores que reconocen patrones (PRRs) en las células del sistema inmune próximas al tumor para una correcta maduración de las CDs, en un proceso que implica la expresión en membrana del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (MHC-II) y CD80/86 (Chen & Mellman, 2013; INMUNO-ONCOLOGÍA. ASPECTOS CIENTÍFICOS, CLÍNICOS, BIOÉTICOS Y LEGALES. - Fundación Merck Salud, n.d.).

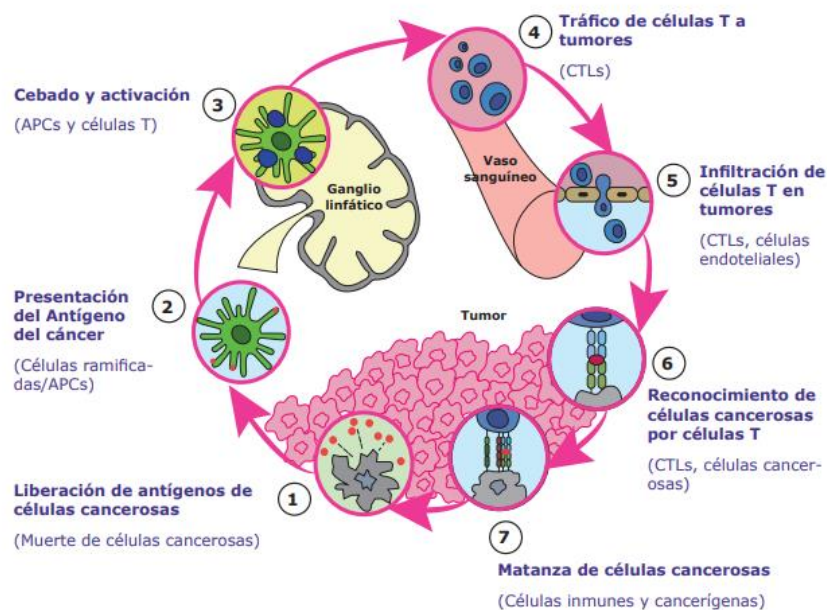


Figura 3. Ciclo inmune del cáncer (INMUNO-ONCOLOGÍA. ASPECTOS CIENTÍFICOS, CLÍNICOS, BIOÉTICOS Y LEGALES. - Fundación Merck Salud, n.d.).

A continuación, se produce la migración de las CD4 al ganglio linfático más próximo para poder llevar a cabo la presentación del antígeno tumoral ya procesado al receptor específico del linfocito T (TCR) de las células CD4 vírgenes o naive. En otras ocasiones, las CD8 presentan directamente a CD4 naive ocasionando lo que se conoce como presentación cruzada, en la que la presentación se lleva a cabo a partir del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (MHC-I). Sin embargo, en ambos contextos de presentación, las CD8 emiten señales coestimuladoras (citoquinas y la interacción CD80/86 con CD28, entre otros, en el linfocito T) que son necesarias para definir la especificidad y la activación del linfocito T CD 4 y CD 8 (Chen & Mellman, 2013; INMUNO-ONCOLOGÍA. ASPECTOS CIENTÍFICOS, CLÍNICOS, BIOÉTICOS Y LEGALES. - Fundación Merck Salud, n.d.).

Una vez se ha producido la activación, proliferación y diferenciación funcional de las células T efectoras activas, se produce la migración de estas desde el ganglio linfático hasta los vasos sanguíneos, así como su extravasación mediada por gradiente de citoquinas en la proximidad del tumor. A continuación, las células T CD8 reconocen de manera específica, a través del TCR, el antígeno tumoral unido a MHC-I, para eliminar las células tumorales (Chen & Mellman, 2013; INMUNO-ONCOLOGÍA. ASPECTOS CIENTÍFICOS, CLÍNICOS, BIOÉTICOS Y LEGALES. - Fundación Merck Salud, n.d.).

Cuando se produce la destrucción de la célula cancerígena, se liberan antígenos adicionales asociados al tumor para aumentar la amplitud y profundidad de las respuestas subsiguientes del ciclo. No obstante, los tumores utilizan una serie de vías para evitar la detección inmune y así, poder escaparse del sistema inmunitario. Se ha visto que los mecanismos de expresión y presentación de antígenos pueden suprimirse mediante la disminución de la expresión del MHC-I para así, evitar el reconocimiento mediado por TCR, el cual es imprescindible para la respuesta antitumoral mediada por CD8. Los tumores también pueden limitar una respuesta inmunitaria al liberar mediadores para crear los inmunosupresores que incluyen adenosina, factor de crecimiento transformante β , factor de crecimiento endotelial vascular A e indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO) para suprimir la activación de las células T. Se ha visto también que tienen la capacidad de limitar las citoquinas presentes en el microambiente que gobiernan los procesos de quimiotaxis de los T citotóxicos que modifican las moléculas de adhesión del endotelio circundante para evitar la extravasación de los CD8 para así,

atraer células inmunosupresoras tales como macrófagos de tipo dos, células supresoras derivadas de la médula, fibroblastos modificados y células B y T reguladoras entre otras (Gyorki *et al.*, 2013).

Para llevar a cabo la activación de la respuesta inmunitaria y así poder eliminar las células malignas, debe existir un equilibrio crítico entre la proporción de células T efectoras frente a las células T reguladoras (inmunosupresoras) que son clave para el resultado final de la respuesta inmunitaria (INMUNO-ONCOLOGÍA. ASPECTOS CIENTÍFICOS, CLÍNICOS, BIOÉTICOS Y LEGALES. - Fundación Merck Salud, n.d.). En este proceso de regulación de la respuesta inmune, intervienen moléculas coactivadoras y coinhibitorias que son fundamentales para mantener la tolerancia a autoantígenos y evitar problemas de autoinmunidad (Prieto Martn *et al.*, 2005). No obstante, se ha visto que las células cancerosas tienen la capacidad de escapar de la respuesta inmunitaria interfiriendo en este proceso de coestimulación/coinhibición, activando las vías inhibitorias de las células T, mediante la sobreexpresión de moléculas mediadoras de la inhibición sobre los linfocitos T como CTLA-4, PD-1, LAG-3 o TIM-3 (Casanovas *et al.*, 2019).

Estas moléculas son utilizadas como mecanismos de control inmunitario (*immune checkpoints* en inglés) con el fin de evitar respuestas exacerbadas o inapropiadas. Tras ver la estrategia que seguían las células tumorales para evadir la respuesta inmune, los científicos consideraron que el bloqueo de estos puntos de control sería un gran enfoque terapéutico para el desarrollo de una futura terapia. Este nuevo enfoque es lo que se conoce como inmunoterapia de los puntos de control inmunitarios y resulta ser una gran promesa para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer.

2.6. Inmunoterapia del melanoma metastásico

Hasta hace relativamente poco, el cáncer sólo podía tratarse localmente con cirugía, radioterapia y quimioterapia. Sin embargo, gracias a los avances en el conocimiento del complejo sistema inmunitario y los éxitos cosechados en diferentes estudios preclínicos se ha abierto un nuevo horizonte en el tratamiento del cáncer (LA INMUNOLOGÍA CONTRA EL CÁNCER | NPunto, n.d.). Y es que, en el caso del melanoma, una serie de observaciones clínicas han proporcionado una fuerte evidencia de que el sistema inmunitario puede reaccionar de forma natural y destruir o controlar el melanoma, lo

que justifica el uso de inmunoterapias para manipular o mejorar la respuesta inmunitaria (Maio, 2012).

Este novedoso tratamiento denominado inmunoterapia se ha ido desarrollando y estudiando en diferentes ensayos clínicos desde 2010 hasta ahora y se basa en la estimulación de las defensas naturales del cuerpo para combatir el cáncer (LA INMUNOLOGÍA CONTRA EL CÁNCER | NPunto, n.d.).

No obstante, la inmunoterapia no consiste exclusivamente en el estudio del bloqueo del punto de control inmunitario, sino que existen otros elementos importantes como el uso de medicamentos biológicos como citocinas, interferones y factores estimulantes de colonias de granulocitos y monocitos, estrategias de vacunación basada en péptidos, en la proteína completa, en virus, en ADN o en CD y el uso de la terapia celular adoptiva, que consiste en el uso de las llamadas células asesinas activadas por linfoquinas (LAK), linfocitos infiltrantes de tumores (TIL) y otros linfocitos específicos (Ralli *et al.*, 2020).

Sin embargo, para el tratamiento del melanoma, el estándar de atención reside en el tratamiento con inhibidores de puntos de control inmunitarios (ICIs), ya sea solos o en combinación con otros ICIs o con inhibidores específicos de las quinasas BRAF^{V600E} y MEK en la vía MAPK. Actualmente, el resto de las inmunoterapias estudiadas siguen siendo opciones para un subconjunto de pacientes (Patton *et al.*, 2021a).

Este innovador tratamiento se administra principalmente en etapas avanzadas de la enfermedad, es decir cuando el melanoma se ha diseminado a nivel local o, a través del sistema linfático, a un ganglio linfático regional cercano al lugar donde se originó el cáncer o a un sitio de la piel en el recorrido hacia un ganglio linfático, lo cual se denomina "metástasis en tránsito, metástasis satélite, o tumores microsátélites". En este caso, se trataría de un melanoma en estadio III, el cual se puede dividir en 4 subgrupos, A, B, C o D, en función del tamaño del melanoma y la cantidad de ganglios linfáticos afectados entre otras observaciones. Por el contrario, se dice que un melanoma se encuentra en fase IV cuando este se ha diseminado a través del torrente sanguíneo a otras partes del cuerpo, como lugares distantes en la piel o el tejido blando, los ganglios linfáticos alejados u otros órganos como el pulmón, el hígado, el cerebro, los huesos, o el tracto gastrointestinal. Al igual que el melanoma en estadio III, el melanoma en estadio IV se puede dividir en 4 subgrupos denominados M1a, M1b, M1c y M1d en

función de la ubicación de la metástasis distante (Melanoma: Estadios | Cancer.Net, n.d.).

Recientemente, se ha estudiado la aplicabilidad de los ICIs en el tratamiento del melanoma tanto resecable como irresecable en estadio III o IV. Se ha visto que, en el caso de que el melanoma sea operable, los pacientes han demostrado un alto riesgo de recurrencia del tumor, por lo que se planteó el uso de ICIs como terapia adyuvante del melanoma (Tratamiento Del Melanoma (PDQ®)–Versión Para Profesionales de Salud - NCI, n.d.). Por el contrario, cuando se trata de un melanoma inoperable, se ha determinado que el uso de la monoterapia o terapia combinatoria de ICIs para el tratamiento de esta enfermedad muestra satisfactorios resultados en términos de supervivencia global (SG) del melanoma en fases avanzadas (Ralli *et al.*, 2020).

De todos los puntos de control inmunológico descubiertos hasta ahora, se ha determinado que los que tienen mayor relevancia clínica actualmente son CTLA-4 (de cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) y PD-1 (de programmed cell death 1), ya que han sido los más estudiados. No obstante, actualmente también se están viendo las implicaciones clínicas de LAG-3 (de lymphocyte activation gene-3), otro punto de control con el que se están llevando a cabo diferentes estudios.

2.7. Checkpoints inmunes

A continuación, se describirán los principales puntos de control con implicaciones clínicas que han mostrado resultados satisfactorios cuando han sido bloqueados.

CTLA-4

El antígeno 4 asociado a los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4, CD152) es un receptor inhibitorio expresado principalmente por las células T que funciona para amortiguar la actividad de estas. Se descubrió inicialmente mediante el cribado de bibliotecas de ADNc como uno de los miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas y se observó que era una molécula co-inhibidora expresada en las células T. Además, se ha visto que tiene aproximadamente un 30% de homología de secuencia con CD28, que es una molécula coestimuladora crítica expresada constitutivamente en las células T (Shin & Ribas, 2015a).

Cuando una célula T naive se encuentra con su antígeno asociado, para activarse requiere no sólo la estimulación a través de TCR, sino que también una segunda señal de coestimulación. La segunda señal se transmite cuando el CD28 de las células T se une al B7.1/CD80 o al B7.2/CD86 de las células presentadoras de antígenos (CPA). Una vez que se induce la señalización del TCR, las moléculas CTLA-4 almacenadas intracelularmente se dirigen a la superficie celular, donde pueden unirse y competir por los mismos ligandos que CD28, pero con mayor afinidad (10-40 veces), amortiguando de esta manera la coestimulación. Las señales inhibitorias llevan entonces a la célula T a un estado de reposo (Bagchi *et al.*, 2021).

También se ha informado de que CTLA-4 se expresa de forma constitutiva en las T reguladoras, que desempeñan un papel importante en la tolerancia periférica a través de la actividad supresora sobre las células T citotóxicas (Shin & Ribas, 2015a).

Gracias a los estudios preclínicos realizados en varios modelos tumorales animales, entre los que se encontraba el melanoma, se logró evidenciar que la terapia con anticuerpos bloqueadores de CTLA-4 podía dar lugar a una actividad antitumoral significativa al potenciar las células T inducidas de forma natural o por una vacuna de GM-CSF, lo que llevó a probarlo en un entorno clínico (Shin & Ribas, 2015a).

PD-1 y PD-L1

La muerte celular programada-1 (PD-1, CD279) es un receptor transmembrana de tipo I miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas, expresado por los linfocitos T activados (Shin & Ribas, 2015a). Aunque la PD-1 se expresa en la superficie de la mayoría de las células inmunitarias activadas, como los macrófagos, las células dendríticas, las células de Langerhans, las células B y las células T, su expresión está más regulada en las células T agotadas (Bagchi *et al.*, 2021).

Este receptor tiene la capacidad de unirse a dos ligandos, PD-L1 (B7-H1, CD274) y PD-L2 (B7-DC, CD273), ambos pertenecientes a la superfamilia de las inmunoglobulinas B7. PD-L1 se expresa en múltiples tejidos normales y células malignas, mientras que PD-L2 se expresa principalmente en las células presentadoras de antígenos. El papel crítico de PD-1 en la función reguladora del sistema inmune ha sido demostrado por la inhibición de la fase efectora de las células T principalmente dentro del microambiente tumoral, así como por el desarrollo de la enfermedad autoinmune específica de la cepa de ratón con larga latencia en un modelo de ratón knockout de PD-1. Dadas las señales

inmunosupresoras selectivas que emite el cáncer, se predijo que el bloqueo de la vía PD-1/PD-L1 tendría una mayor actividad antitumoral y menos efectos secundarios en comparación con el bloqueo de CTLA-4 (Shin & Ribas, 2015a).

LAG-3

El gen de activación de linfocitos 3 (LAG-3, CD223) es otra molécula de superficie de la superfamilia de las inmunoglobulinas, que se expresa en las células T activadas, las células NK, las células B y las células dendríticas plasmocitoides (Shin & Ribas, 2015a). Al igual que PD-1 y CTLA-4, LAG-3 no se expresa en células T vírgenes, pero su expresión se puede inducir en células T CD4⁺ y CD8⁺ tras la estimulación con un antígeno (Maruhashi *et al.*, 2020).

Se ha visto que no sólo desempeña un papel importante en la regulación negativa de la proliferación de las células T a través de la unión al MHC-II con alta afinidad, sino que también es necesario para la función óptima de las Treguladoras. Por otra parte, se ha demostrado que su coexpresión con PD-1 en los linfocitos infiltrantes de tumores en ciertos tumores malignos se correlaciona con una función deteriorada de las células T efectoras CD8⁺ (Shin & Ribas, 2015a).

A diferencia de PD-1 y CTLA-4, la deficiencia de LAG-3 en sí misma no causa autoinmunidad en cepas de ratones no autoinmunes. No obstante, se ha visto que los ratones con deficiencia compuesta de LAG-3 y PD-1 desarrollan miocarditis autoinmune letal en fondos BALB/c, C57BL/6 y B10.D2, lo que indica que LAG-3 actúa sinérgicamente con PD-1 para prevenir la autoinmunidad (Maruhashi *et al.*, 2020). De esta manera, se ha sugerido que la inhibición dual de LAG-3 y PD-1 podría potenciar la actividad de los efectores T y la actividad antitumoral. Además, basándose en que la expresión concurrente de PD-1 y LAG-3 se limita en gran medida a los linfocitos infiltrados en el tumor, se esperaba que tuviese menos toxicidad que el bloqueo de CTLA-4 (Shin & Ribas, 2015a).

3.8. Inhibidores del punto de control inmunitario

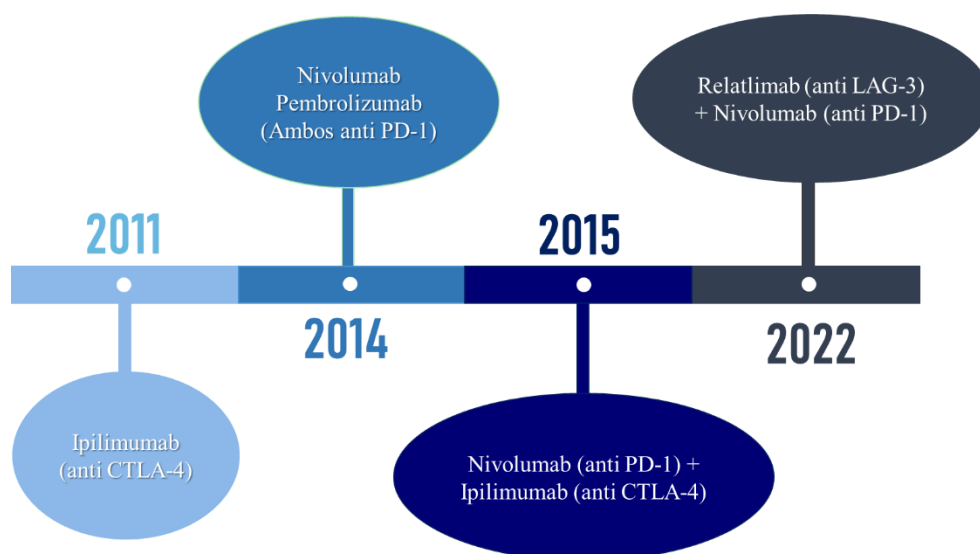
Tras la observación preclínica de *checkpoints* inmunes con capacidad de influir notablemente en la progresión de un tumor, se pusieron en marcha diferentes estudios clínicos en los que se estudió como influían diferentes fármacos en el tratamiento del melanoma metastásico.

La primera terapia que mejoró significativamente la supervivencia general (SG) en pacientes con melanoma avanzado en un ensayo de fase III fue gracias al empleo de un anticuerpo monoclonal anticitotóxico del antígeno 4 de los linfocitos T (anti-CTLA-4), el cual se conoce como ipilimumab (Yervoy®). Desde su aprobación en 2011, se transformó el punto de referencia para la supervivencia en pacientes con melanoma avanzado (Ascierto *et al.*, 2020) (Esquema 1).

Respecto a PD-1, la FDA aprobó 2 anticuerpos monoclonales en 2014 ya que se demostró que su administración tenía efectos significativos en los pacientes con melanoma metastásico. Estos son nivolumab (Opdivo®) y pembrolizumab (Keytruda®).

No obstante, más adelante se decidió llevar a cabo la combinación de diferentes ICIs para lograr resultados más eficaces. Esto llevó a los investigadores a combinar de forma sinérgica la inhibición tanto de CTLA-4 como PD-1, lo que dio lugar a la aprobación de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab (Yervoy®).

Finalmente, de manera más reciente se ha llevado a cabo la combinación de nivolumab con un inhibidor LAG-3, denominado relatlimab. Esta nueva combinación, aunque reciente, ha mostrado claros signos de convertirse en uno de los tratamientos en primera línea más efectivos para el tratamiento del melanoma irreseccable o metastásico. La comercialización de este fármaco se realizará bajo la marca Opdualag™.



Esquema 1. Cronología de las aprobaciones de tratamiento de inmunoterapia con inhibidores del punto de control inmunitario por la FDA para pacientes con melanoma avanzado.

4. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica de los diferentes tratamientos de inmunoterapia con inhibidores del punto de control inmunitario utilizados hasta ahora para el tratamiento del melanoma irreseccable o metastásico. La aprobación de una nueva terapia para esta enfermedad requiere de diversos estudios y ensayos clínicos en los que se evalúan entre otros aspectos la eficacia del tratamiento y la toxicidad que se pueda llegar a ocasionar tras su administración.

No obstante, también se discutirán algunos de los modelos de estudio actuales del melanoma y las futuras perspectivas de las diferentes terapias disponibles.

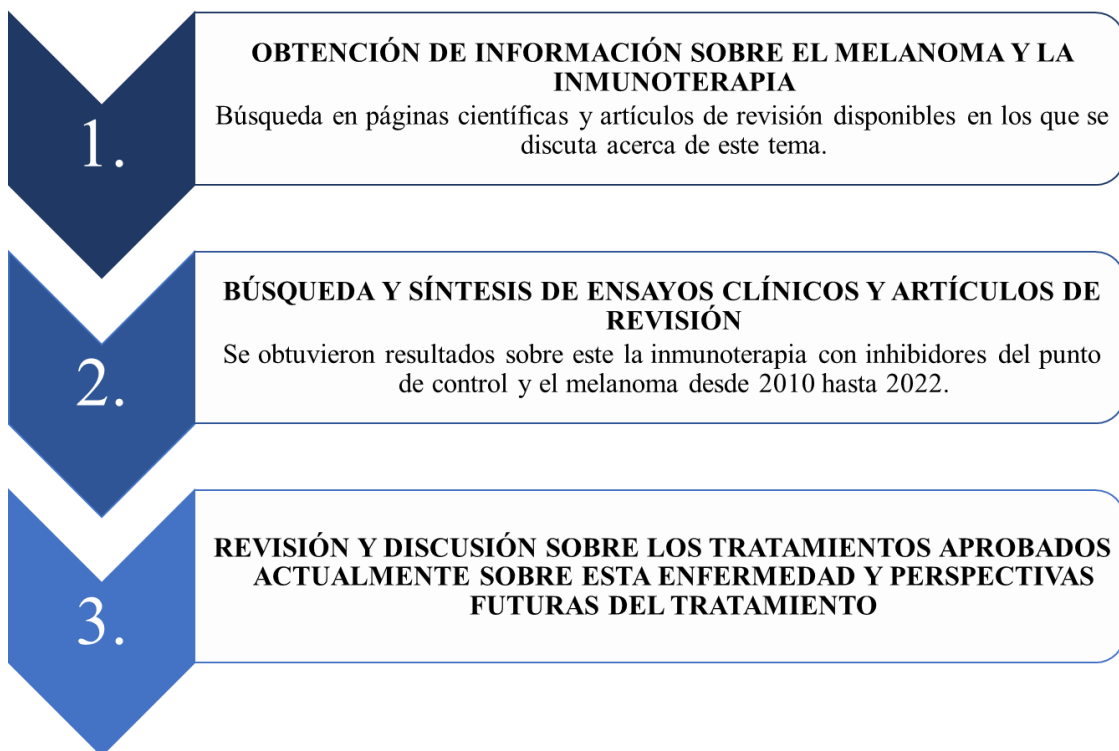
5. METODOLOGÍA

Para cumplir con los objetivos propuestos en este trabajo, se realizó una búsqueda de información en la base de datos *PubMed* de los últimos 12 años sobre el melanoma y los datos disponibles con el uso de la inmunoterapia (Esquema 2). Algunas de las revistas consultadas fueron *The New England Journal of Medicine*, *ScienceDirect* y *Nature Reviews*.

Tras observar las implicaciones de la inmunoterapia y el melanoma se llevó a cabo una búsqueda de diferentes ensayos clínicos en los que se hubiesen evaluado diferentes inhibidores del punto de control inmunitario en el melanoma irreseccable o metastásico, ya que a partir de los resultados que se obtienen en estos ensayos se puede afirmar si el tratamiento estudiado es óptimo o no. Para poder obtener esta información se llevó a cabo una estratégica búsqueda en *PubMed* como se ha comentado anteriormente, acotándose la búsqueda a los ensayos clínicos publicados. Finalmente, se hizo una búsqueda avanzada en la que se relacionó el melanoma avanzado con el uso de inmunoterapia de inhibidores del punto de control. Es importante descartar aquellos casos en los que se evalúe un tratamiento adyuvante, ya que en estos casos el tratamiento estudiado es para melanoma resecable, así como también se descartaron aquellos ensayos en los que no se evaluase una inmunoterapia que no fuese con el bloqueo de los puntos de control.

Durante la revisión de los ensayos clínicos realizados hasta ahora se realizó una síntesis de los aspectos más importantes de cada ensayo, entre los que se determinó tanto la supervivencia general y libre de progresión que habían experimentado los pacientes que habían sido sometidos a un tratamiento de inmunoterapia, como los diferentes eventos adversos que habían podido experimentar.

Finalmente, también se llevó a cabo una búsqueda de los diferentes modelos de estudio actuales del melanoma y se determinaron algunas de las perspectivas futuras de la inmunoterapia con los inhibidores del punto de control y el melanoma avanzado.



Esquema 2. Resumen del proceso realizado para lograr los objetivos.

6. RESULTADOS

Tras la búsqueda realizada en el *PubMed*, se encontraron diferentes ensayos clínicos en los que se evaluaban diferentes ICIs tanto como monoterapia como terapia combinatoria (Tabla 2 Anexo).

En estos ensayos clínicos se tuvieron en cuenta factores pronósticos relacionados con el melanoma metastásico irresecable y el tratamiento, ya que se ha visto que estos pueden tener un importante impacto en la supervivencia a largo plazo de los pacientes

(Bedikian *et al.*, 2008). Algunos de estos factores son: el número de metástasis viscerales, en las que se ha determinado que los pacientes con metástasis a distancia en la piel, el tejido subcutáneo o los ganglios linfáticos a distancia (M1a) tienen mejor pronóstico que los pacientes con metástasis en el pulmón (M1b) o con metástasis en cualquier otro órgano (M1c) (Bedikian *et al.*, 2008); los niveles de lactato deshidrogenasa sérica (LDH), que serían un fuerte factor pronóstico en el melanoma en estadio IV y se utilizan en la clasificación del estadio IV del American Joint Committee on Cancer (AJCC) en combinación con la localización de metástasis (Bedikian *et al.*, 2008); el estado de PD-L1 y la presencia o ausencia de la mutación BRAF, ya que se ha evidenciado que la presencia de esta mutación resulta ser un factor de mal pronóstico en los pacientes con melanoma avanzado, principalmente la mutación V600K (González *et al.*, 2008). También se ha visto que otros factores como el sexo o la edad tienen un papel relevante en el pronóstico (Nagore Enguñados *et al.*, 2005).

No obstante, el efecto de los diferentes tratamientos no siempre tiene porque estar relacionado con estos factores, es decir hay veces que las respuestas a los inhibidores no dependen directamente de estos factores.

A continuación, se muestran los diferentes tratamientos que han sido aprobados por la FDA para el melanoma irreseccable en fase III o IV, entre los que se determinará la eficacia del tratamiento y los posibles efectos adversos que se pueden ocasionar.

5.1. Terapia anti-CTLA-4

En pacientes con melanoma no resecable o metastásico, los ensayos clínicos de fase III de ipilimumab, un anticuerpo monoclonal IgG1 completamente humano que inhibe CTLA-4, demostraron una mejora significativa en la supervivencia libre de progresión (SLP) y la SG en comparación con una vacuna gp100 (Hodi *et al.*, 2010a) o dacarbazina ChT (Robert *et al.*, 2011a). Esto supuso un antes y un después en el tratamiento del melanoma ya que fue la primera inmunoterapia aprobada por la FDA para el tratamiento de esta enfermedad (Yervoy (Ipilimumab) FDA Approval History - Drugs.Com, n.d.).

En el ensayo clínico donde se comparaba el ipilimumab con una vacuna gp100, se seleccionaron un total de 676 pacientes HLA-A*0201 positivos con melanoma irreseccable en estadio III o IV, cuya enfermedad había progresado mientras recibían tratamiento para la enfermedad metastásica. Estos pacientes fueron asignados al azar, en una proporción de 3:1:1, para recibir ipilimumab más gp100 (403 pacientes),

ipilimumab solo (137) o gp100 solo (136). Se administró ipilimumab, a una dosis de 3 mg por kilogramo de peso corporal, con o sin gp100 cada 3 semanas hasta completar los cuatro tratamientos de la terapia (inducción) (Hodi *et al.*, 2010a; Pérez Gago *et al.*, 2017).

Se realizó un seguimiento de los pacientes durante un máximo de 55 meses, con una mediana de tiempo de seguimiento para la supervivencia de 27,8 meses en el grupo ipilimumab solo. Los análisis mostraron que las tasas de supervivencia de los pacientes de SG tratados sólo con ipilimumab fueron de un 45,6% a los 12 meses, 33,2% a los 18 meses, y 23,5% a los 24 meses post-tratamiento. Además, el grupo tratado sólo con ipilimumab fue el que tuvo una mediana de SG más alta, 10,1 meses, frente a 10 meses en el grupo de ipilimumab/gp100 y 6,4 meses para gp100 solo (hazard ratio [HR]: 0,68; $p < 0,001$). Por otra parte, se determinó que el efecto de este fármaco sobre la SG era independiente de la edad, el sexo, los niveles basales de LDH, el estadio de metástasis de la enfermedad y la recepción o no de terapia previa con interleucina-2.

Se determinó también que, el mayor porcentaje de pacientes con respuesta terapéutica o enfermedad estable estuvo en el grupo tratado sólo con ipilimumab, en el que 9 de cada 15 pacientes (60%) mantuvieron una respuesta terapéutica durante al menos 2 años.

No obstante, ipilimumab provocó reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario debido a la activación y proliferación de células T. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 5\%$) en pacientes fueron: fatiga (41%), diarrea (32%), prurito (31%), sarpullido (29%) y colitis (8%).

Aunque no muy comunes, también se detectaron reacciones adversas inmunomediadas graves más frecuentes como enterocolitis, hepatitis, dermatitis (incluida la necrólisis epidérmica tóxica), neuropatía y endocrinopatía.

En el otro ensayo clínico de fase III, se incluyeron 502 pacientes con melanoma avanzado, que no habían recibido tratamiento previo para enfermedad metastásica. Estos fueron asignados al azar en una proporción 1:1 para recibir ipilimumab a 10 mg/kg más dacarbazina (250) o placebo más dacarbazina (252). Este ensayo demostró una mediana de SG de 11,2 meses para ipilimumab más dacarbazina, en comparación con 9,1 meses en el brazo de dacarbazina. La tasa de mejor respuesta general (es decir,

una respuesta completa o parcial) fue del 15,2% en el grupo de ipilimumab-dacarbazina y del 10,3% en el grupo de dacarbazina ($p=0,09$) (Robert *et al.*, 2011a).

Se realizó un seguimiento mínimo de 5 años, en el que se demostró que el tratamiento con dacarbazina más ipilimumab era de un 18,2% frente a un 8,8% en el de dacarbazina en monoterapia.

No obstante, se observó que para el grupo que había obtenido mejores tasas de supervivencia (ipilimumab-dacarbazina) también había sido el que había presentado una mayor tasa de efectos adversos. Algunos de ellos fueron la elevación de los niveles de alanina aminotransferasa (33,2%), elevación de los niveles de aspartato aminotransferasa (29,1%), diarrea (36,4%), prurito (29,6%) y erupción cutánea (24,7%). Además, este grupo también fue el que recogió una mayor tasa de eventos adversos de grado 3 o 4 (56,3%) en comparación con el grupo de la dacarbazina (27,5%).

Los resultados de estos dos ensayos clínicos no sólo muestran un beneficio de supervivencia duradero con ipilimumab en melanoma avanzado, sino que también allanó el camino para el desarrollo de otros ICIs (Maio *et al.*, 2015).

5.2. Terapias anti-PD-1

Aunque en los datos publicados de diferentes estudios clínicos se había demostrado que las terapias anti-CTLA-4 otorgaban una mejora significativa de la SG, el campo de la investigación durante los últimos años ha continuado la búsqueda de otros puntos de control con el fin de buscar un tratamiento aún más efectivo y con menos efectos secundarios. Dentro de esa búsqueda la FDA ha logrado aprobar 2 inhibidores del punto de control, el pembrolizumab y el nivolumab los cuales bloquean PD-1.

El pembrolizumab se evaluó por primera vez en el gran estudio de fase I, en el que participaron 411 pacientes con melanoma avanzado. Después de una mediana de seguimiento de 18 meses, la tasa de respuesta fue del 34%, la respuesta se mantuvo en el 81% de esos pacientes y la mediana de SG fue 25,9 meses (Ribas *et al.*, 2015). Por otra parte, un ensayo de fase II confirmó el beneficio de pembrolizumab en comparación con la quimioterapia en pacientes que tuvieron progresión de la enfermedad durante o después de la terapia con ipilimumab (Dummer *et al.*, 2015).

De esta manera, para determinar si pembrolizumab presentaba unos resultados más satisfactorios que los obtenidos con ipilimumab, se decidió realizar un ensayo clínico en el que se comparaban ambos tratamientos. En este ensayo de fase III, aleatorizado y controlado, se incluyeron 834 pacientes con melanoma avanzado, que en su mayoría no habían recibido tratamiento previo. En una proporción de 1:1:1 los pacientes recibieron pembrolizumab (en una dosis de 10 mg por kilogramo de peso corporal) cada 2 semanas o cada 3 semanas o cuatro dosis de ipilimumab (a 3 mg por kilogramo de peso corporal) cada 3 semanas (Robert, Schachter, *et al.*, 2015a).

Las tasas estimadas de SLP a los 6 meses fueron del 47,3% para los pacientes que recibieron pembrolizumab cada 2 semanas, del 46,4% para los que recibieron pembrolizumab cada 3 semanas y del 26,5% para los que recibieron ipilimumab. Estos datos mostraron el evidente beneficio para la SLP en todos los subgrupos preespecificados para los dos grupos de pembrolizumab.

Después de una mediana de seguimiento de 57,7 meses en los pacientes supervivientes, la mediana de SG fue de 32,7 meses en los grupos combinados de pembrolizumab y 15,9 meses en el grupo ipilimumab ([HR] 0,73, 95% IC 0,61–0,88, $p=0,00049$) (Figura 4 Anexo). La mediana de SLP fue de 8,4 meses (intervalo de confianza [IC] del 95 % 6,6–11,3) en los grupos de pembrolizumab combinados versus 3,4 meses (2,9–4,2) en el grupo de ipilimumab ([HR] 0,57, 95% IC 0,48–0,67, $p<0,0001$) (Robert *et al.*, 2019a) (Figura 5 Anexo).

Las tasas de respuesta completa fueron del 5,0% para el grupo en el que se administró pembrolizumab cada 2 semanas, del 6,1% para el grupo en el que se administró pembrolizumab cada 3 semanas y del 1,4% para el grupo que recibió ipilimumab.

Aunque la mayor tasa de eventos adversos de grado 3 o 4 fueron mayores en el grupo de ipilimumab (19,9%), en los grupos tratados con pembrolizumab también se observaron algunos eventos de estos grados (13,3% en pacientes en los que se administró pembrolizumab cada 2 semanas y 10,1% en pacientes en los que se administró pembrolizumab cada 3 semanas).

Por otra parte, el estado *BRAF V600* no pareció afectar a la eficacia de pembrolizumab sobre ipilimumab en este estudio.

Los efectos adversos relacionados con el tratamiento más comunes de cualquier grado que ocurrieron en los grupos de pembrolizumab fueron fatiga (20,9% en el grupo en el que se administró este fármaco cada 2 semanas y 19,1% en el grupo en el que se administró cada 3 semanas), diarrea (16,9% y 14,4%, respectivamente), erupción (14,7% y 13,4%, respectivamente) y prurito (14,4% y 14,1%, respectivamente). Para ipilimumab, los eventos adversos más frecuentes fueron prurito (25,4%), diarrea (22,7%), fatiga (15,2%) y erupción cutánea (14,5%); estos eventos fueron de grado 3 o 4 en menos del 1% de los pacientes, excepto en el caso de diarrea (3,1%) y fatiga (1,2%).

Aunque no hubo diferencias significativas aparentes en la eficacia entre los dos regímenes de pembrolizumab probados en este estudio, sí que se demostró que no solo existe una mejora de la SG con el uso de pembrolizumab, sino que también se observa que los efectos secundarios son ligeramente menores que en caso de ipilimumab. Esto supuso un cambio a la hora de administrar un ICI en monoterapia.

En el caso del nivolumab, en un estudio de fase III en el que participaron pacientes con melanoma metastásico refractario a ipilimumab, se observó que este fármaco se asociaba con tasas más altas de respuesta terapéutica que la quimioterapia (Weber *et al.*, 2015). Más tarde, se llevó a cabo su aprobación tras observar los resultados satisfactorios de un ensayo clínico de fase III en el que los pacientes con melanoma avanzado de tipo salvaje *BRAF* tratados con nivolumab presentaron una mediana de SG de 37,2 meses (95% IC, 25,5 meses, no alcanzada [NR]) frente a 10,8 meses (95% IC, 9,6-13,0 meses) para dacarbazina (cociente de riesgos instantáneos, 0,46; 95% IC, 0,36-0,59; $p < 0,001$) (Ascierto *et al.*, 2019). Los pacientes fueron seguidos durante un mínimo de 60 meses desde el último paciente asignado al azar (mediana de seguimiento, 32,0 meses para nivolumab y 10,9 meses para dacarbazina). Las tasas de SG a cinco años fueron del 39% con nivolumab y del 17% con dacarbazina (Robert *et al.*, 2020a).

La aparición de efectos adversos relacionados con el tratamiento de cualquier grado de la enfermedad fue similar en el grupo tratado con nivolumab y el grupo tratado con dacarbazina (74,3% y 75,6%, respectivamente). Sin embargo, los efectos adversos de grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento administrado se detectaron con menos frecuencia en el grupo de nivolumab que en el grupo de dacarbazina (11,7% frente a 17,6%) (Robert, Long, *et al.*, 2015a).

La eficacia del bloqueo de PD-1 por parte de nivolumab también se vio reflejada en los resultados de un ensayo clínico en el que también se evaluó la eficacia de la terapia combinatoria de bloqueo de CTLA-4 y PD-1 de forma sinérgica frente a la monoterapia. Este ensayo se explicará a continuación.

5.3. Terapia combinatoria anti-CTLA-4 y anti-PD-1

Aunque los tratamientos de monoterapia para el melanoma irresecable o metastásico han demostrado una evidente mejora, algunos pacientes han seguido sin responder a la terapia, por ello se han realizado estudios posteriores en los que los investigadores han evaluado la combinación del bloqueo de CTLA-4 y PD-1 de forma sinérgica para activar una respuesta inmunitaria más potente contra las células cancerosas (Teixido *et al.*, 2021a) . La aprobación de esta terapia se basó en un ensayo clínico, en el que, además, se demostró la eficacia de la monoterapia de nivolumab frente a la de ipilimumab.

Este ensayo realizó un estudio de doble ciego de fase III en el que 945 pacientes, previamente no tratados para el melanoma irresecable en estadio III o IV, se asignaron al azar en una proporción de 1:1:1 para recibir uno de los siguientes regímenes: 3 mg de nivolumab por kilogramo de peso corporal cada 2 semanas (más placebo equivalente a ipilimumab); 1 mg de nivolumab por kilogramo cada 3 semanas más 3 mg de ipilimumab por kilogramo cada 3 semanas para 4 dosis, seguido de 3 mg de nivolumab por kilogramo cada 2 semanas para el ciclo 3 y posteriores; o 3 mg de ipilimumab por kilogramo cada 3 semanas por 4 dosis (más placebo equivalente a nivolumab). Tanto nivolumab como ipilimumab se administraron mediante infusión intravenosa (Larkin *et al.*, 2015).

La SG fue mayor en los dos grupos que contenían nivolumab que en el grupo de ipilimumab. La SG fue de más de 60,0 meses (mediana no alcanzada; 95% IC, 38,2 a no alcanzado) en el grupo de nivolumab más ipilimumab, 36,9 meses (95% IC, 28,2 a 58,7) en el grupo de nivolumab y 19,9 meses (95% IC, 16,8 a 24,6) en el grupo de ipilimumab. A los 5 años, la SG fue del 52 % en el grupo de nivolumab más ipilimumab y del 44 % en el grupo de nivolumab, en comparación con el 26 % en el grupo de ipilimumab (Figura 6 Anexo). En cuanto a la SLP, esta fue de 11,5 meses (95% IC, 8,7 a 19,3) en el grupo de nivolumab más ipilimumab, de 6,9 meses (95% IC, 5,1 a 10,2) en

el grupo de nivolumab y de 2,9 meses (95% IC, 2,8 a 3,2) en el grupo ipilimumab (Figura 7 Anexo) (Larkin *et al.*, 2019).

La tasa de respuesta terapéutica entre los pacientes que estaban recibiendo la terapia de prueba fue del 58% en el grupo de nivolumab más ipilimumab, del 45% en el grupo de nivolumab y del 19% en el grupo de ipilimumab.

El tratamiento con nivolumab solo o con la combinación de nivolumab e ipilimumab resultó en una SLP significativamente más larga y tasas de respuesta terapéutica más altas que el tratamiento con ipilimumab solo. En los dos grupos en los que se administraba nivolumab, en comparación con ipilimumab, estos resultados se observaron independientemente del estado del tumor PD-L1, el estado de mutación *BRAF* o el estadio de la metástasis.

No obstante, se produjeron eventos adversos de cualquier grado relacionados con el tratamiento en el 82,1% de los pacientes del grupo de nivolumab, el 95,5% de los del grupo de nivolumab más ipilimumab y el 86,2% de los del grupo de ipilimumab. Los más comunes en el grupo de nivolumab más ipilimumab fueron diarrea (44,1%), fatiga (35,1%) y prurito (33,2%). La incidencia de eventos adversos de grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento también fue mayor en el grupo de nivolumab más ipilimumab (55,0%) que en el grupo de nivolumab (16,3%) o el grupo de ipilimumab (27,3%).

Los eventos adversos relacionados con el tratamiento de cualquier grado que condujeron a la interrupción en la administración del fármaco del estudio ocurrieron en el 7,7% de los pacientes del grupo de nivolumab, el 36,4% de los del grupo de nivolumab más ipilimumab y el 14,8% de los del grupo de ipilimumab, siendo los eventos más comunes diarrea (en 1,9%, 8,3% y 4,5%, respectivamente) y colitis (en 0,6%, 8,3% y 7,7%, respectivamente).

5.4. Terapia combinatoria anti-PD-1 y anti-LAG-3

Este mismo año, la FDA ha aprobado la primera combinación de anticuerpos bloqueadores de LAG-3 y PD-1 para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico. La aprobación de esta nueva inmunoterapia denota la importancia de la investigación en el bloqueo de los puntos de control para el tratamiento de este tipo de cáncer.

Esta aprobación se basa en los resultados de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, global de fase II/III, en el que se evaluó relatlimab y nivolumab como una combinación de dosis fija en comparación con nivolumab solo en pacientes con melanoma metastásico o irresecable no tratado previamente (Tawbi *et al.*, 2022).

La mediana de SLP fue de 10,1 meses (95% IC, 6,4 a 15,7) con relatlimab-nivolumab en comparación con 4,6 meses (95% IC, 3,4 a 5,6) con nivolumab (índice de riesgo de progresión o muerte, 0,75 [95% IC, 0,62 a 0,92]; $p=0,006$ por la prueba de rango logarítmico). El éxito terapéutico del tratamiento con relatlimab-nivolumab se observó independientemente del estado de mutación *BRAF* de los pacientes, es decir, sin que importase si esta estaba presente o no esta mutación en los pacientes.

Se produjeron efectos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3 o 4 en el 18,9% de los pacientes del grupo de relatlimab-nivolumab y en el 9,7 % de los del grupo de nivolumab. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3 o 4 más comunes en el grupo relatlimab-nivolumab incluyeron niveles elevados de lipasa (en el 1,7 % de los pacientes), alanina aminotransferasa (en el 1,4 %) y aspartato aminotransferasa (en el 1,4 %), así como fatiga (en el 1,1%).

Las categorías más comunes de eventos adversos inmunomediados que ocurrieron en el grupo de relatlimab-nivolumab fueron hipotiroidismo o tiroiditis (en el 18,0 % de los pacientes), erupción cutánea (en el 9,3 %) y diarrea o colitis (en el 6,8 %).

Los pacientes con características que típicamente se asocian con un peor pronóstico, como metástasis viscerales, alta carga tumoral, niveles elevados de LDH sérica o melanoma mucoso o acral, tuvieron mejores resultados con relatlimab-nivolumab que con nivolumab. También se observó un beneficio de relatlimab-nivolumab sobre nivolumab en los subgrupos de mutantes *BRAF* y de tipo salvaje. En cuanto a la evaluación de seguimiento de la supervivencia y el beneficio a largo plazo de este ensayo, siguen en curso por lo que no hay datos actuales sobre estos.

No obstante, los datos que se conocen hasta ahora respaldan aún más el beneficio adicional de la inhibición de doble punto de control sobre la monoterapia, agregan otra combinación de punto de control inmunitario al arsenal terapéutico y establecen el relatlimab-nivolumab como una posible nueva opción de tratamiento para pacientes con melanoma metastásico o irresecable no tratado previamente.

6. DISCUSIÓN

Históricamente, la media de SG para el melanoma en etapas muy avanzadas ha sido de 8 a 10 meses, con una tasa de supervivencia máxima de 5 años (<10 %) (Robert *et al.*, 2020a). Pocos pacientes experimentaban un beneficio clínico duradero con terapias aprobadas antes del 2011 (Schadendorf *et al.*, 2015). No obstante, tras la aparición de nuevos tratamientos de inmunoterapia, se ha producido un drástico cambio en el panorama del tratamiento, las tasas de respuesta a este y otros resultados en el melanoma avanzado.

Dentro de los avances más importantes, se incluyen las monoterapias y terapias combinatorias de diferentes ICIs, en las que se incluyen ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab y relatlimab (Shah *et al.*, 2019). Estos han logrado una mejora en la supervivencia general entre los pacientes con melanoma metastásico, que hasta ahora había sido un objetivo difícil de alcanzar.

Tras observar los resultados de todos estos ensayos clínicos para el tratamiento melanoma irresecable o metastásico, se pone de manifiesto la cantidad de estudios y terapias que se han llevado a cabo con el fin de poder revertir el mal pronóstico de esta enfermedad para así poder aumentar tanto la calidad como el tiempo de vida de los pacientes.

La primera terapia aprobada por la FDA para el tratamiento del melanoma irresecable o metastásico fue ipilimumab. Este supuso el inicio de una gran revolución en el área del tratamiento médico de este tipo de cáncer. Los resultados obtenidos no sólo sirvieron como base para continuar la investigación de la inhibición de los puntos de control, sino que también se mejoró la SG de los pacientes. No obstante, cómo se trata de una terapia en la que se potencia la respuesta de acción del sistema inmunitario, es muy común la aparición de eventos adversos (Cuevas & Daud, 2018). El problema ocurre cuando estos eventos son tan graves que pueden llegar a poner en riesgo la salud del paciente, dando lugar a la suspensión del tratamiento. Pese a que ipilimumab tuvo ciertas ventajas en comparación con otros tratamientos como fueron la vacuna gp100 (Hodi *et al.*, 2010a) o dacarbazina ChT (Robert *et al.*, 2011a), este fármaco no se utiliza actualmente como primera línea de tratamiento del melanoma irresecable o metastásico. Sin embargo, se ha determinado que sí que tiene aplicabilidad en el tratamiento adyuvante del melanoma metastásico resecable (Eggermont *et al.*, 2016).

Tras diversos estudios en los que se pretendía localizar otros puntos de control que pudiesen tener implicaciones clínicas, la FDA logró aprobar dos fármacos denominados nivolumab y pembrolizumab, ambos anti-PD-1. La aparición de estos podría decirse que fue uno de los avances más emocionantes en la terapéutica del cáncer ya que iluminó el camino hacia una nueva era en el tratamiento de los pacientes.

En los resultados de los ensayos clínicos realizados, ambos mostraron notorias mejoras no sólo en la SG y la SLP, sino que también presentaron menos efectos adversos que los obtenidos con ipilimumab. Esto ha hecho que ambos fármacos se utilicen como primera línea de tratamiento para el melanoma irresecable o metastásico.

Aunque estos ensayos clínicos han determinado que se obtienen resultados más satisfactorios con el bloqueo de PD-1 que con el de CTLA-4, la eficacia de nivolumab y pembrolizumab nunca se ha comparado directamente en pacientes con melanoma metastásico (Teixido *et al.*, 2021a). No obstante, recientemente, se llevó a cabo una comparación de la SG de 888 pacientes con melanoma metastásico tratados con pembrolizumab o nivolumab como primera línea de tratamiento, sin diferencias estadísticas. De esta manera, la elección de un fármaco u otro para el tratamiento de esta enfermedad se lleva a cabo en función del paciente, del proveedor y sobre todo del médico (Moser *et al.*, 2020).

Pese a que ambos anticuerpos mononucleares anti-PD-1 muestran resultados similares, la monoterapia con nivolumab se considera el tratamiento estándar para el melanoma metastásico o irresecable no tratado previamente. De esta manera en los ensayos clínicos seleccionados se utiliza esta terapia para realizar comparaciones con las terapias combinatorias.

Además, nivolumab no sólo muestra resultados satisfactorios en el tratamiento de melanoma irresecable o metastásico, sino que también se ha demostrado que como tratamiento adyuvante no solo tiene un efecto beneficioso a largo plazo, sino que, además, también disminuye el riesgo de recurrencia de la enfermedad durante el seguimiento posterior a su aplicación. Por otra parte, un metaanálisis en red reportó que nivolumab es el agente con mayor probabilidad de beneficio en comparación con pembrolizumab, ipilimumab, la combinación de dabrafenib y trametinib, y vemurafenib en adyuvancia (Toor *et al.*, 2021).

Por otra parte, el enfoque más prometedor de la inmunoterapia con ICIs recae sobre la combinación de diferentes ICIs con el fin de potenciar la respuesta inmune tras la acción sinérgica de diferentes inhibidores. Se ha determinado que, con el uso combinado de anticuerpos para el bloqueo de PD-1 y CTLA-4 se puede llevar a cabo un bloqueo de las señales inhibitorias de la respuesta inmune en diferentes partes o puntos del ciclo de la inmunidad del cáncer, favoreciendo la infiltración de células T en el tumor y promoviendo la actividad citotóxica de las células T antitumorales (M. Atkins, 2015).

Con este objetivo se llevó a cabo un ensayo clínico en el que se estudiaron los efectos de estas combinaciones. Tras observar los resultados, la FDA aprobó su uso ya que se logró el principal objetivo de mejorar la SG de los pacientes, lo cual significó un gran avance y marcó el comienzo de una nueva estrategia terapéutica (Larkin *et al.*, 2015).

No obstante, al potenciar la respuesta inmune, también se produjo un aumento considerable de los eventos adversos. Esto llevó a la utilización de agentes inmunomoduladores, incluidos los agentes tópicos, en el 47,0% de los pacientes del grupo de nivolumab, el 83,4% de los del grupo de nivolumab más ipilimumab y el 55,9% de los del grupo de ipilimumab, con agentes inmunosupresores (p. ej., infliximab) utilizados en el 0,6%, 6,1% y 5,1% de los pacientes, respectivamente (Larkin *et al.*, 2015).

Finalmente, se produjo la interrupción del fármaco del estudio en el 36,4 % de pacientes del grupo de nivolumab más ipilimumab frente al 7,7 % de los pacientes del grupo de nivolumab y al 14,8 % del grupo de ipilimumab, ya que en estos casos la vida de los pacientes se pondría en riesgo si continuase el tratamiento.

Pese a la aparición de estos eventos, se demostró en un ensayo clínico reciente que esta terapia combinatoria presenta mayor eficacia para el tratamiento en primera línea de melanoma con metástasis cerebral que la monoterapia con nivolumab, ya que se ha visto que los pacientes logran una mejor respuesta a largo plazo con esta combinación de inhibidores. Este acontecimiento ha permitido posicionar este tratamiento combinatorio como una nueva estrategia de tratamiento para una enfermedad difícil de tratar como es el melanoma metastásico con metástasis cerebral (Tawbi *et al.*, 2021).

Por otra parte, también se ha demostrado la efectividad de la inmunoterapia con nivolumab e ipilimumab frente a la combinación de terapias dirigidas con dabrafenib y trametinib en pacientes con melanoma metastásicos cuyos tumores tenían la mutación

V600 en el gen *BRAF*. Esto logró evidenciarse en un estudio clínico reciente denominado DREAMseq, en el que después de examinar los datos de 265 pacientes, se determinó que el 72 % de los pacientes que al comienzo se trataron con la combinación de inmunoterapia seguían vivos a los 2 años de empezar el tratamiento, frente al 52 % de los pacientes que habían recibido la combinación de terapias dirigidas (M. B. Atkins *et al.*, 2021).

Sin embargo, esta terapia combinatoria no es la única que existe en la actualidad, ya que recientemente (2022), la FDA ha aprobado una nueva combinación que, aunque todavía es muy pronto para afirmar, se presenta como una opción innovadora de inmunoterapia para los pacientes (Se Aprobó El Uso de Opdualag Para Tratar El Melanoma Avanzado - NCI, n.d.). Esta nueva combinación en la que se produce el bloqueo de LAG-3 con relatlimab junto con nivolumab para bloquear PD-1 ha demostrado ser un gran avance para la comunidad científica ya que brinda a los pacientes otras opciones terapéuticas, más allá de la monoterapia y la terapia combinatoria con nivolumab e ipilimumab (*La FDA Aprueba La Primera Combinación de Anticuerpos Bloqueadores de LAG-3, Opdualag™ (Nivolumab y Relatlimab-Rmbw), Para Pacientes Con Melanoma No Resecable o Metastásico -CancerFax*, n.d.).

Al llevar a cabo una comparación entre la monoterapia con nivolumab frente a esta nueva terapia combinatoria, se observa cómo la SLP es significativamente mayor en la terapia combinatoria (10,1 meses) que en el grupo de nivolumab (4,6 meses). Sin embargo, un 14,6% de los pacientes que recibieron la terapia combinatoria de relatlimab y nivolumab tuvieron que abandonar el tratamiento a causa de los efectos secundarios en comparación con un 6,7% de los pacientes que recibieron únicamente nivolumab (Tawbi *et al.*, 2022).

En comparación con la terapia combinatoria de nivolumab con ipilimumab, los resultados clínicos fueron parecidos a esta nueva terapia salvo por el hecho de que en este nuevo tratamiento con relatlimab y nivolumab se observaron bastantes menos efectos secundarios (18,9%) en comparación con los obtenidos con la terapia de ipilimumab con nivolumab (55%). Estos datos sugieren que el bloqueo de LAG-3 está asociado con un nivel de toxicidad menor que el bloqueo de CTLA-4, lo que supone un gran avance para el estudio y desarrollo de futuras terapias que se basen en el bloqueo de este punto de control.

Tras la observación de esta diferencia en los perfiles de seguridad de estos tratamientos, sería interesante también observar si nivolumab y relatlimab mejora la supervivencia general con el tiempo, en comparación con la combinación de nivolumab e ipilimumab. No obstante, la evaluación de seguimiento de la supervivencia y el beneficio a largo plazo en este ensayo está en curso actualmente (Tawbi *et al.*, 2022).

En el caso del tratamiento del melanoma con metástasis cerebral, son necesarios estudios adicionales para comprender si la eficacia de relatlimab-nivolumab es mejor que el tratamiento en primera línea utilizado actualmente, ya que este tipo de cáncer a menudo se excluye de los ensayos clínicos para el tratamiento del melanoma.

7. MODELOS ACTUALES DE ESTUDIO Y PERSPECTIVAS FUTURAS

La inmunoterapia ha demostrado ser uno de los tratamientos más exitosos para el melanoma metastásico; sin embargo, la falta de modelos de estudio apropiados que puedan usarse para evaluar la eficacia de esta nueva alternativa terapéutica supone un obstáculo clave para el avance y desarrollo de este tipo de terapias. Y es que, entre otros aspectos, recapitular la complejidad de la malignidad humana y la contextura inmune dentro del microambiente tumoral es un gran desafío que aún está por explorar (Olson *et al.*, 2018; Patton *et al.*, 2021a). Aunque no existe un modelo de melanoma ideal que permita capturar por sí solo el complejo panorama de la progresión del melanoma, la existencia de diferentes sistemas modelo se ha convertido en la base fundamental para la comprensión, el diagnóstico y el tratamiento del melanoma (Patton *et al.*, 2021a).

Actualmente los más usados, incluyen modelos de ratón modificados genéticamente (GEMM), modelos singénicos, modelos de xenoinjerto o modelos avanzados *in vitro*.

Para llevar a cabo la creación de los GEMM se utilizan sobre todo ratones C57BL/6J, en los cuales se llevan a cabo manipulaciones genéticas que en algunos casos se combinan con carcinógenos químicos y ambientales para abordar preguntas apremiantes sobre la susceptibilidad y las interacciones entre factores medioambientales y genes que se ha visto que están implicados en la malignidad y progresión tumoral (Pérez-Guijarro *et al.*, 2017a).

Estos modelos no sólo han mejorado en gran medida la comprensión de la genética funcional que subyace a la formación y progresión del melanoma, sino que también, han

servido para delinear las funciones de diferentes oncogenes y genes supresores de tumores en la etiología del melanoma, para así poder investigar el efecto de las alteraciones genéticas en el inicio, la progresión y la metástasis de esta enfermedad (Kuzu *et al.*, 2015; Patton *et al.*, 2021a; Pérez-Guijarro *et al.*, 2017a).

Con respecto a los modelos de tumores singénicos, estos son los modelos preclínicos más antiguos y utilizados para evaluar las terapias contra el cáncer. Mediante el uso de cepas endogámicas como ratones C57BL/6, BALB/c y FVB, es posible aislar líneas celulares tumorales espontáneas con capacidad de poder expandirse *in vitro* para luego ser inoculadas en huéspedes de tipo salvaje y así, lograr establecer un sistema portador de tumores con el objetivo de simular el microambiente tumoral que ocurriría en la clínica humana. Sin embargo, el tejido de ratón trasplantado puede no representar plenamente la complejidad de los tumores humanos en los casos clínicos. Dado que estos modelos son totalmente inmunocompetentes, son especialmente útiles en la evaluación de agentes inmunooncológicos, ya que pueden utilizarse para estudiar la generación de respuestas inmunitarias antitumorales *de novo* y no requieren la transferencia adoptiva de poblaciones inmunitarias (Olson *et al.*, 2018).

Las grandes implicaciones que han tenido estos modelos en el campo de estudio del melanoma, los han llevado a convertirse en determinantes en la investigación de futuras terapias contra esta enfermedad y el cáncer en general.

Por otra parte, el desarrollo de modelos de xenoinjertos fue un gran paso para avanzar hacia modelos tumorales clínicamente más relevantes para el estudio del melanoma. Se han realizado numerosos estudios utilizando el xenoinjerto de ratón como una herramienta para responder a una variedad de preguntas sobre la causa, la prevención y la terapia de diversas neoplasias malignas, entre las que se incluye el melanoma (Patton *et al.*, 2021a).

Dentro de las alternativas para el modelado *in vitro* avanzado sin animales, son importantes los organoides, las reconstrucciones de piel, explantes de tejido y esferoides tridimensionales (3D) (Patton *et al.*, 2021a).

Respecto a la reconstrucción de la piel en 3D, se ha determinado que se trata de un modelo contextualmente representativo muy útil dado que la piel del ratón difiere significativamente de la piel humana debido a la desviación de la arquitectura y fisiología celular, es decir, los melanocitos del ratón se encuentran en los folículos

pilosos, mientras que en la piel humana se encuentran en la epidermis. De esta manera, el modelo de reconstrucción de piel en 3D es una herramienta única para el estudio del comportamiento del melanoma en la piel humana (Rebecca *et al.*, 2020). Sin embargo, el problema que existe con este modelo es que las reconstrucciones de piel no sólo tienen una escalabilidad limitada para procesos multicelulares, sino que también carecen de células inmunitarias u otras células clave del microambiente tumoral (TME) (Patton *et al.*, 2021a).

Todos estos modelos de estudio permiten establecer una base preclínica que permita la identificación de nuevos biomarcadores y dianas terapéuticas que se puedan evaluar en ensayos clínicos con el fin de desarrollar nuevas terapias más efectivas contra el melanoma avanzado.

Actualmente, el abordaje terapéutico de primera línea para el melanoma avanzado consiste en la inmunoterapia con anticuerpos monoclonales o la terapia dirigida con inhibidores de BRAF y MEK. Sin embargo, se están investigando nuevos agentes terapéuticos para el tratamiento inmunomodulador como TIM3, OX-40, CD137, IDO y GITR, ya que hasta la fecha no existe un tratamiento de primera línea ideal que sea óptimo para todos los pacientes y que evite la aparición de eventos adversos (Hammoud *et al.*, n.d.).

En un futuro también se espera poder determinar cuáles son los mecanismos que confieren la resistencia a la inmunoterapia con los inhibidores del punto de control a ciertos pacientes para así, poder encontrar alternativas que permitan tratarlos. No obstante, se han logrado identificar algunos de los mecanismos de resistencia inmune adquirida en pacientes con melanoma que tuvieron una recaída después de más de 6 meses de respuesta a pembrolizumab. Se observaron defectos en dos rutas moleculares implicadas en la señalización del receptor del interferón y en la presentación de antígenos debido a mutaciones en los genes de la cinasa Janus (*JAK1* y *JAK2*) y el gen de la microglobulina beta 2 (*B2M*) (Zaretsky *et al.*, 2016).

Otro enfoque muy prometedor sería determinar si la manipulación del microbioma intestinal podría hacer que pacientes que no responden a la inmunoterapia consigan hacerlo. Esta idea surgió tras observar en modelos preclínicos de ratón que el microbioma intestinal puede llegar a modular la respuesta del tumor a la inmunoterapia de bloqueo de puntos de control (Gopalakrishnan *et al.*, 2018).

También, se espera poder reducir el número de eventos secundarios que puedan ocasionar estas terapias ya que existen casos en los que, debido a la alta toxicidad, se debe interrumpir el tratamiento, sobre todo en las terapias combinatorias.

Finalmente, también se plantea la posibilidad de establecer estrategias terapéuticas especializadas para los subtipos de melanoma como son los melanomas acrales y mucosos ya que estos han sido tratados en base a la evidencia médica disponible para el tratamiento de melanomas cutáneos no acrales (Namikawa & Yamazaki, 2019).

8. CONCLUSIÓN

En los últimos años, el empleo de ICIs ha experimentado un crecimiento exponencial en el campo de la oncología, sobre todo en el tratamiento en primera línea del melanoma irreseccable o metastásico. Esta nueva terapia ha reemplazado los estándares de tratamiento previamente disponibles y se ha posicionado como el nuevo gran enfoque terapéutico para el tratamiento de esta enfermedad, ya que se ha visto que no sólo mejora la SG de los pacientes, sino que también la calidad de vida de estos, en comparación con otras terapias empleadas previamente.

No obstante, la efectividad y seguridad de este tratamiento en determinados grupos de pacientes aún es algo incierta. Por ello, se están estudiando nuevas dianas terapéuticas gracias al uso de modelos preclínicos y diferentes ensayos clínicos con el fin de superar las limitaciones actuales y mejorar la efectividad del tratamiento.

9. BIBLIOGRAFÍA

- Ahmed, B., Qadir, M. I., & Ghafoor, S. (2020). Malignant melanoma: Skin cancer—diagnosis, prevention, and treatment. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*, 30(4), 291–297. <https://doi.org/10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2020028454>
- Aoude, L. G., Wadt, K. A. W., Pritchard, A. L., & Hayward, N. K. (2015). Genetics of familial melanoma: 20 years after CDKN2A. In *Pigment Cell and Melanoma Research* (Vol. 28, Issue 2, pp. 148–160). *Pigment Cell Melanoma Res.* <https://doi.org/10.1111/pcmr.12333>
- Ascierto, P. A., del Vecchio, M., Mackiewicz, A., Robert, C., Chiarion-Sileni, V., Arance, A., Lebbé, C., Svane, I. M., Mcneil, C., Rutkowski, P., Loquai, C., Mortier, L., Hamid, O., Bastholt, L., Dreno, B., Schadendorf, D., Garbe, C., Nyakas, M., Grob, J. J., ... Maio, M. (2020). Overall survival at 5 years of follow-up in a phase III trial comparing ipilimumab 10 mg/kg with 3 mg/kg in patients with advanced melanoma. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 8(1). <https://doi.org/10.1136/jitc-2019-000391>
- Ascierto, P. A., Long, G. v., Robert, C., Brady, B., Dutriaux, C., di Giacomo, A. M., Mortier, L., Hassel, J. C., Rutkowski, P., McNeil, C., Kalinka-Warzocho, E., Savage, K. J., Hernberg, M. M., Lebbé, C., Charles, J., Mihalcioiu, C., Chiarion-Sileni, V., Mauch, C., Cognetti, F., ... Atkinson, V. (2019). Survival Outcomes in Patients with Previously Untreated BRAF Wild-Type Advanced Melanoma Treated with Nivolumab Therapy: Three-Year Follow-up of a Randomized Phase 3 Trial. *JAMA Oncology*, 5(2), 187–194. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4514>
- Atkins, M. (2015). Immunotherapy Combinations With Checkpoint Inhibitors in Metastatic Melanoma: Current Approaches and Future Directions. *Seminars in Oncology*, 42, S12–S19. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2015.10.002>
- Atkins, M. B., Lee, S. J., Chmielowski, B., Ribas, A., Tarhini, A. A., Truong, T.-G., Davar, D., O'Rourke, M. A., Curti, B. D., Brell, J. M., Kendra, K. L., Ikeguchi, A., Wolchok, J. D., & Kirkwood, J. M. (2021). DREAMseq (Doublet, Randomized Evaluation in Advanced Melanoma Sequencing): A phase III trial—ECOG-ACRIN EA6134. *Journal of Clinical Oncology*, 39(36_suppl), 356154–356154. https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.36_suppl.356154
- Avilés, J. A., & Lázaro, P. (2006). Predisposición genética en el melanoma cutáneo. In *Actas Dermo-Sifiliograficas* (Vol. 97, Issue 4, pp. 229–240). Ediciones Doyma, S.L. [https://doi.org/10.1016/S0001-7310\(06\)73390-7](https://doi.org/10.1016/S0001-7310(06)73390-7)
- Bagchi, S., Yuan, R., & Engleman, E. G. (2021). Immune Checkpoint Inhibitors for the Treatment of Cancer: Clinical Impact and Mechanisms of Response and Resistance. In *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* (Vol. 16, pp. 223–249). Annual Reviews Inc. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-042020-042741>

- Bedikian, A. Y., Johnson, M. M., Warneke, C. L., Papadopoulos, N. E., Kim, K., Hwu, W.-J., McIntyre, S., & Hwu, P. (2008). Prognostic Factors That Determine the Long-Term Survival of Patients with Unresectable Metastatic Melanoma. *Cancer Investigation*, 26(6), 624–633. <https://doi.org/10.1080/07357900802027073>
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Carr, S., Smith, C., & Wernberg, J. (2020). Epidemiology and Risk Factors of Melanoma. In *Surgical Clinics of North America* (Vol. 100, Issue 1, pp. 1–12). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.09.005>
- Casanovas, A. P., D’Aloi, K., Elena, G., Recondo, E., Verón, D., Caferri, H., Kaltembach, B., Cosentini, M. L., Espina, B., Hernandez, N., Arbesu, G., Alderete, S., Gómez, S., Bietti, J., Tomasetti, M., & Cafferata, C. (2019). Leucemia mieloide crónica en Pediatría. Una aproximación a la situación actual en la Argentina. *Revista Hematología*, 23(3), 35–40. <https://revistahematologia.com.ar/index.php/Revista/article/view/236>
- Chen, D. S., & Mellman, I. (2013). Oncology meets immunology: The cancer-immunity cycle. In *Immunity* (Vol. 39, Issue 1, pp. 1–10). Immunity. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.07.012>
- Cuevas, L. M., & Daud, A. I. (2018). Immunotherapy for melanoma. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, 37(2), 127–131. <https://doi.org/10.12788/j.sder.2018.028>
- de León, J., & Pareja, A. (2018). Inmunología del cáncer I: bases moleculares y celulares de la respuesta inmune antitumoral. *Horizonte Médico (Lima)*, 18(3), 80–89. <https://doi.org/10.24265/horizmed.2018.v18n3.11>
- Dummer, R., Daud, A., Puzanov, I., Hamid, O., Schadendorf, D., Robert, C., Schachter, J., Pavlick, A., Gonzalez, R., Hodi, F., Cranmer, L. D., Blank, C., O’Day, S. J., Ascierto, P. A., Salama, A. K. S., Li, N. X., Zhou, W., Lis, J., Ebbinghaus, S., ... Ribas, A. (2015). A randomized controlled comparison of pembrolizumab and chemotherapy in patients with ipilimumab-refractory melanoma. *Journal of Translational Medicine*, 13(Suppl 1), O5. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-13-s1-o5>
- Egeler, S. A., Huang, A., Johnson, A. R., Ibrahim, A., Bucknor, A., Peymani, A., Mureau, M. A. M., & Lin, S. J. (2020). Regional incidence of and reconstructive management patterns in melanoma and nonmelanoma skin cancer of the head and neck: A 3-year analysis in the inpatient setting. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*, 73(3), 507–515. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2019.10.017>
- Eggermont, A. M. M., Chiarion-Sileni, V., Grob, J.-J., Dummer, R., Wolchok, J. D., Schmidt, H., Hamid, O., Robert, C., Ascierto, P. A., Richards, J. M., Lebbé, C., Ferraresi, V., Smylie, M., Weber, J. S., Maio, M., Bastholt, L., Mortier, L., Thomas, L., Tahir, S., ... Testori, A. (2016). Prolonged Survival in Stage III

Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *New England Journal of Medicine*, 375(19), 1845–1855. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1611299>

El cáncer en cifras - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019. (n.d.). Retrieved June 3, 2022, from <https://seom.org/prensa/el-cancer-en-cifras>

González, V. M., Díaz Mathé, A., Santos Muñoz, A., Bas, C. A., Cópola, F., Casas, G., & Larralde, M. (2008). Cutaneous manifestations of new oncologic drugs: epidermal growth factor receptor inhibitors and 5-fluorouracil prodrugs. *Dermatología Argentina*, 14(4), 281–287.

Gopalakrishnan, V., Spencer, C. N., Nezi, L., Reuben, A., Andrews, M. C., Karpinets, T. v., Prieto, P. A., Vicente, D., Hoffman, K., Wei, S. C., Cogdill, A. P., Zhao, L., Hudgens, C. W., Hutchinson, D. S., Manzo, T., Petaccia De Macedo, M., Cotechini, T., Kumar, T., Chen, W. S., ... Wargo, J. A. (2018). Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science*, 359(6371), 97–103. <https://doi.org/10.1126/science.aan4236>

Gyorki, D. E., Callahan, M., Wolchok, J. D., & Ariyan, C. E. (2013). The delicate balance of melanoma immunotherapy. *Clinical & Translational Immunology*, 2(8), e5. <https://doi.org/10.1038/cti.2013.5>

Hammoud, S., ... R. K.-A. D., & 2016, undefined. (n.d.). Prediction of the occurrence of melanoma and non-melanoma skin cancer in patients with vitiligo. *Dspace.Library.Uu.Nl*. Retrieved June 4, 2022, from <https://dspace.library.uu.nl/bitstream/handle/1874/344884/4474.pdf?sequence=1>

Hodi, F. S., O'Day, S. J., McDermott, D. F., Weber, R. W., Sosman, J. A., Haanen, J. B., Gonzalez, R., Robert, C., Schadendorf, D., Hassel, J. C., Akerley, W., van den Eertwegh, A. J. M., Lutzky, J., Lorigan, P., Vaubel, J. M., Linette, G. P., Hogg, D., Ottensmeier, C. H., Lebbé, C., ... Urban, W. J. (2010a). Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *New England Journal of Medicine*, 363(8), 711–723. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1003466>

Hodi, F. S., O'Day, S. J., McDermott, D. F., Weber, R. W., Sosman, J. A., Haanen, J. B., Gonzalez, R., Robert, C., Schadendorf, D., Hassel, J. C., Akerley, W., van den Eertwegh, A. J. M., Lutzky, J., Lorigan, P., Vaubel, J. M., Linette, G. P., Hogg, D., Ottensmeier, C. H., Lebbé, C., ... Urban, W. J. (2010b). Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *New England Journal of Medicine*, 363(8), 711–723. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1003466>

INMUNO-ONCOLOGÍA. ASPECTOS CIENTÍFICOS, CLÍNICOS, BIOÉTICOS Y LEGALES. - Fundación Merck Salud. (n.d.). Retrieved June 4, 2022, from <https://www.fundacionmercksalud.com/otra-publicacion/inmuno-oncologia-aspectos-cientificos-clinicos-bioeticos-y-legales/>

Kiuru, M., & Busam, K. J. (2017). The NF1 gene in tumor syndromes and melanoma. In *Laboratory Investigation* (Vol. 97, Issue 2, pp. 146–157). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2016.142>

- Kuzu, O. F., Nguyen, F. D., Noory, M. A., & Sharma, A. (2015). Current State of Animal (Mouse) Modeling in Melanoma Research. *Cancer Growth and Metastasis*, *8s1*, CGM.S21214. <https://doi.org/10.4137/cgm.s21214>
- La FDA aprueba la primera combinación de anticuerpos bloqueadores de LAG-3, OpdualagTM (nivolumab y relatlimab-rmbw), para pacientes con melanoma no resecable o metastásico -CancerFax. (n.d.). Retrieved June 6, 2022, from <https://cancerfax.com/es/La-FDA-aprueba-la-primera-combinaci%C3%B3n-de-anticuerpos-bloqueadores-de-lag-3%2C-opdualag-nivolumab-y-relatlimab-rmbw%2C-para-pacientes-con-melanoma-no-resecable-o-metast%C3%A1sico/>
- LA INMUNOLOGÍA CONTRA EL CÁNCER / NPunto. (n.d.). Retrieved June 3, 2022, from <https://www.npunto.es/revista/22/la-inmunologia-contra-el-cancer>
- Larkin, J., Chiarion-Sileni, V., Gonzalez, R., Grob, J. J., Cowey, C. L., Lao, C. D., Schadendorf, D., Dummer, R., Smylie, M., Rutkowski, P., Ferrucci, P. F., Hill, A., Wagstaff, J., Carlino, M. S., Haanen, J. B., Maio, M., Marquez-Rodas, I., McArthur, G. A., Ascierto, P. A., ... Wolchok, J. D. (2015). Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *New England Journal of Medicine*, *373*(1), 23–34. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1504030>
- Larkin, J., Chiarion-Sileni, V., Gonzalez, R., Grob, J.-J., Rutkowski, P., Lao, C. D., Cowey, C. L., Schadendorf, D., Wagstaff, J., Dummer, R., Ferrucci, P. F., Smylie, M., Hogg, D., Hill, A., Márquez-Rodas, I., Haanen, J., Guidoboni, M., Maio, M., Schöffski, P., ... Wolchok, J. D. (2019). Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine*, *381*(16), 1535–1546. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1910836>
- Lo, J. A., & Fisher, D. E. (2014a). The melanoma revolution: From UV carcinogenesis to a new era in therapeutics. In *Science* (Vol. 346, Issue 6212, pp. 945–949). American Association for the Advancement of Science. <https://doi.org/10.1126/science.1253735>
- Lo, J. A., & Fisher, D. E. (2014b). The melanoma revolution: From UV carcinogenesis to a new era in therapeutics. In *Science* (Vol. 346, Issue 6212, pp. 945–949). American Association for the Advancement of Science. <https://doi.org/10.1126/science.1253735>
- Maio, M. (2012). Melanoma as a model tumour for immuno-oncology. *Annals of Oncology*, *23*(SUPPL.8), viii10–viii14. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds257>
- Maio, M., Grob, J. J., Aamdal, S., Bondarenko, I., Robert, C., Thomas, L., Garbe, C., Chiarion-Sileni, V., Testori, A., Chen, T. T., Tschaika, M., & Wolchok, J. D. (2015). Five-year survival rates for treatment-naïve patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*, *33*(10), 1191–1196. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.6018>
- Maruhashi, T., Sugiura, D., Okazaki, I. M., & Okazaki, T. (2020). LAG-3: from molecular functions to clinical applications. In *Journal for immunotherapy of cancer* (Vol. 8, Issue 2). NLM (Medline). <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001014>

- Melanoma: Estadios* / *Cancer.Net*. (n.d.). Retrieved June 3, 2022, from <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/melanoma/estadios>
- Melanoma of the Skin — Cancer Stat Facts*. (n.d.-a). Retrieved June 3, 2022, from <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>
- Melanoma of the Skin — Cancer Stat Facts*. (n.d.-b). Retrieved June 3, 2022, from <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>
- Moser, J. C., Wei, G., Colonna, S. v., Grossmann, K. F., Patel, S., & Hynstrom, J. R. (2020). Comparative-effectiveness of pembrolizumab vs. nivolumab for patients with metastatic melanoma. *Acta Oncologica*, 59(4), 434–437. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2020.1712473>
- Mutaciones de KIT, NRAS y BRAF en melanoma* / *Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica*. (n.d.). Retrieved June 3, 2022, from <https://revista.asocolderma.org.co/index.php/asocolderma/article/view/1087>
- Nagore Enguádanos, E., Martínez, V. O., Botella Estrada, R., Insa Mollá, A., & Fortea Baixauli, J. M. (2005). Factores pronósticos en el melanoma maligno cutáneo localizado: Estudio de 639 pacientes. *Medicina Clinica*, 124(10), 361–367. <https://doi.org/10.1157/13072569>
- Namikawa, K., & Yamazaki, N. (2019). Targeted Therapy and Immunotherapy for Melanoma in Japan. In *Current Treatment Options in Oncology* (Vol. 20, Issue 1, pp. 1–13). Springer New York LLC. <https://doi.org/10.1007/s11864-019-0607-8>
- Olson, B., Li, Y., Lin, Y., Liu, E. T., & Patnaik, A. (2018). Mouse models for cancer immunotherapy research. In *Cancer Discovery* (Vol. 8, Issue 11, pp. 1358–1365). American Association for Cancer Research Inc. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-0044>
- Patton, E. E., Mueller, K. L., Adams, D. J., Anandasabapathy, N., Aplin, A. E., Bertolotto, C., Bosenberg, M., Ceol, C. J., Burd, C. E., Chi, P., Herlyn, M., Holmen, S. L., Karreth, F. A., Kaufman, C. K., Khan, S., Kobold, S., Leucci, E., Levy, C., Lombard, D. B., ... Merlino, G. (2021a). Melanoma models for the next generation of therapies. In *Cancer Cell* (Vol. 39, Issue 5, pp. 610–631). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.01.011>
- Patton, E. E., Mueller, K. L., Adams, D. J., Anandasabapathy, N., Aplin, A. E., Bertolotto, C., Bosenberg, M., Ceol, C. J., Burd, C. E., Chi, P., Herlyn, M., Holmen, S. L., Karreth, F. A., Kaufman, C. K., Khan, S., Kobold, S., Leucci, E., Levy, C., Lombard, D. B., ... Merlino, G. (2021b). Melanoma models for the next generation of therapies. In *Cancer Cell* (Vol. 39, Issue 5, pp. 610–631). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.01.011>
- Pérez Gago, M. C., Saavedra Santa Gadea, O., & de la Cruz-Merino, L. (2017). Nuevos avances de tratamiento inmunobiológico en el melanoma avanzado. In *Actas Dermo-Sifiliograficas* (Vol. 108, Issue 8, pp. 721–728). Elsevier Doyma. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2017.01.016>

- Pérez-Guijarro, E., Day, C. P., Merlino, G., & Zaidi, M. R. (2017a). Genetically engineered mouse models of melanoma. In *Cancer* (Vol. 123, Issue Suppl 11, pp. 2089–2103). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/cncr.30684>
- Pérez-Guijarro, E., Day, C.-P., Merlino, G., & Zaidi, M. R. (2017b). Genetically engineered mouse models of melanoma. *Cancer*, 123(S11), 2089–2103. <https://doi.org/10.1002/cncr.30684>
- Prieto Martn, A., Barbarroja Escudero, J., Monserrat Sanz, J., & Ivarez-Mon Soto, M. (2005). Regulaci?n y desarrollo de la respuesta inmune. *Medicine - Programa de Formaci?N M?Dica Continuada Acreditado*, 9(33), 2189–2198. [https://doi.org/10.1016/s0211-3449\(05\)73620-1](https://doi.org/10.1016/s0211-3449(05)73620-1)
- Ralli, M., Botticelli, A., Visconti, I. C., Angeletti, D., Fiore, M., Marchetti, P., Lambiase, A., de Vincentiis, M., & Greco, A. (2020). Immunotherapy in the Treatment of Metastatic Melanoma: Current Knowledge and Future Directions. In *Journal of Immunology Research* (Vol. 2020). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2020/9235638>
- Rebecca, V. W., Somasundaram, R., & Herlyn, M. (2020). Pre-clinical modeling of cutaneous melanoma. In *Nature Communications* (Vol. 11, Issue 1, pp. 1–9). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15546-9>
- Ribas, A., Wolchok, J. D., Robert, C., Kefford, R., Hamid, O., Daud, A., Hwu, W.-J., Weber, J. S., Joshua, A. M., Gangadhar, T. C., Patnaik, A., Hersey, P., Dronca, R., Zarour, H., Gergich, K., Lindia, J. A., Giannotti, M., Li, X. N., Ebbinghaus, S., ... Hodi, F. S. (2015). P0116 Updated clinical efficacy of the anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) in 411 patients with melanoma. *European Journal of Cancer*, 51, e24. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.06.072>
- Robert, C., Long, G. v., Brady, B., Dutriaux, C., di Giacomo, A. M., Mortier, L., Rutkowski, P., Hassel, J. C., McNeil, C. M., Kalinka, E. A., Lebbé, C., Charles, J., Hernberg, M. M., Savage, K. J., Chiarion-Sileni, V., Mihalcioiu, C., Mauch, C., Arance, A., Cognetti, F., ... Atkinson, V. (2020a). Five-year outcomes with nivolumab in patients with wild-type BRAF advanced melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, 38(33), 3937–3946. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00995>
- Robert, C., Long, G. v., Brady, B., Dutriaux, C., di Giacomo, A. M., Mortier, L., Rutkowski, P., Hassel, J. C., McNeil, C. M., Kalinka, E. A., Lebbé, C., Charles, J., Hernberg, M. M., Savage, K. J., Chiarion-Sileni, V., Mihalcioiu, C., Mauch, C., Arance, A., Cognetti, F., ... Atkinson, V. (2020b). Five-year outcomes with nivolumab in patients with wild-type BRAF advanced melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, 38(33), 3937–3946. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00995>
- Robert, C., Long, G. v., Brady, B., Dutriaux, C., Maio, M., Mortier, L., Hassel, J. C., Rutkowski, P., McNeil, C., Kalinka-Warzocho, E., Savage, K. J., Hernberg, M. M., Lebbé, C., Charles, J., Mihalcioiu, C., Chiarion-Sileni, V., Mauch, C., Cognetti, F., Arance, A., ... Ascierto, P. A. (2015a). Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation . *New England Journal of Medicine*, 372(4), 320–330. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1412082>

- Robert, C., Long, G. v., Brady, B., Dutriaux, C., Maio, M., Mortier, L., Hassel, J. C., Rutkowski, P., McNeil, C., Kalinka-Warzocho, E., Savage, K. J., Hernberg, M. M., Lebbé, C., Charles, J., Mihalcioiu, C., Chiarion-Sileni, V., Mauch, C., Cognetti, F., Arance, A., ... Ascierto, P. A. (2015b). Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation . *New England Journal of Medicine*, 372(4), 320–330. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1412082>
- Robert, C., Ribas, A., Schachter, J., Arance, A., Grob, J. J., Mortier, L., Daud, A., Carlino, M. S., McNeil, C. M., Lotem, M., Larkin, J. M. G., Lorigan, P., Neyns, B., Blank, C. U., Petrella, T. M., Hamid, O., Su, S. C., Krepler, C., Ibrahim, N., & Long, G. v. (2019a). Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology*, 20(9), 1239–1251. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30388-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30388-2)
- Robert, C., Ribas, A., Schachter, J., Arance, A., Grob, J. J., Mortier, L., Daud, A., Carlino, M. S., McNeil, C. M., Lotem, M., Larkin, J. M. G., Lorigan, P., Neyns, B., Blank, C. U., Petrella, T. M., Hamid, O., Su, S. C., Krepler, C., Ibrahim, N., & Long, G. v. (2019b). Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology*, 20(9), 1239–1251. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30388-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30388-2)
- Robert, C., Schachter, J., Long, G. v., Arance, A., Grob, J. J., Mortier, L., Daud, A., Carlino, M. S., McNeil, C., Lotem, M., Larkin, J., Lorigan, P., Neyns, B., Blank, C. U., Hamid, O., Mateus, C., Shapira-Frommer, R., Kosh, M., Zhou, H., ... Ribas, A. (2015a). Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine*, 372(26), 2521–2532. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1503093>
- Robert, C., Schachter, J., Long, G. v., Arance, A., Grob, J. J., Mortier, L., Daud, A., Carlino, M. S., McNeil, C., Lotem, M., Larkin, J., Lorigan, P., Neyns, B., Blank, C. U., Hamid, O., Mateus, C., Shapira-Frommer, R., Kosh, M., Zhou, H., ... Ribas, A. (2015b). Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine*, 372(26), 2521–2532. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1503093>
- Robert, C., Thomas, L., Bondarenko, I., O’Day, S., Weber, J., Garbe, C., Lebbe, C., Baurain, J.-F., Testori, A., Grob, J.-J., Davidson, N., Richards, J., Maio, M., Hauschild, A., Miller, W. H., Gascon, P., Lotem, M., Harmankaya, K., Ibrahim, R., ... Wolchok, J. D. (2011a). Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. *New England Journal of Medicine*, 364(26), 2517–2526. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1104621>
- Robert, C., Thomas, L., Bondarenko, I., O’Day, S., Weber, J., Garbe, C., Lebbe, C., Baurain, J.-F., Testori, A., Grob, J.-J., Davidson, N., Richards, J., Maio, M., Hauschild, A., Miller, W. H., Gascon, P., Lotem, M., Harmankaya, K., Ibrahim, R., ... Wolchok, J. D. (2011b). Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated

- Metastatic Melanoma. *New England Journal of Medicine*, 364(26), 2517–2526. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1104621>
- Schadendorf, D., Hodi, F. S., Robert, C., Weber, J. S., Margolin, K., Hamid, O., Patt, D., Chen, T. T., Berman, D. M., & Wolchok, J. D. (2015). Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, 33(17), 1889–1894. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.2736>
- Se aprobó el uso de Opdualag para tratar el melanoma avanzado - NCI.* (n.d.). Retrieved June 6, 2022, from <https://www.cancer.gov/espanol/noticias/temas-y-relatos-blog/2022/fda-aprueba-opdualag-melanoma-avanzado>
- Shah, S., Raskin, L., Cohan, D., Hamid, O., & Freeman, M. L. (2019). Treatment patterns of melanoma by *BRAF* mutation status in the USA from 2011 to 2017: a retrospective cohort study. *Melanoma Management*, 6(4), MMT31. <https://doi.org/10.2217/mmt-2019-0013>
- Shin, D. S., & Ribas, A. (2015a). The evolution of checkpoint blockade as a cancer therapy: What's here, what's next? In *Current Opinion in Immunology* (Vol. 33, pp. 23–35). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2015.01.006>
- Shin, D. S., & Ribas, A. (2015b). The evolution of checkpoint blockade as a cancer therapy: What's here, what's next? In *Current Opinion in Immunology* (Vol. 33, pp. 23–35). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2015.01.006>
- Tawbi, H. A., Forsyth, P. A., Hodi, F. S., Algazi, A. P., Hamid, O., Lao, C. D., Moschos, S. J., Atkins, M. B., Lewis, K., Postow, M. A., Thomas, R. P., Glaspy, J., Jang, S., Khushalani, N. I., Pavlick, A. C., Ernstoff, M. S., Reardon, D. A., Kudchadkar, R., Tarhini, A., ... Margolin, K. A. (2021). Long-term outcomes of patients with active melanoma brain metastases treated with combination nivolumab plus ipilimumab (CheckMate 204): final results of an open-label, multicentre, phase 2 study. *The Lancet Oncology*, 22(12), 1692–1704. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00545-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00545-3)
- Tawbi, H. A., Schadendorf, D., Lipson, E. J., Ascierto, P. A., Matamala, L., Castillo Gutiérrez, E., Rutkowski, P., Gogas, H. J., Lao, C. D., de Menezes, J. J., Dalle, S., Arance, A., Grob, J.-J., Srivastava, S., Abaskharoun, M., Hamilton, M., Keidel, S., Simonsen, K. L., Sobiesk, A. M., ... Long, G. v. (2022). Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine*, 386(1), 24–34. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2109970>
- Teixido, C., Castillo, P., Martínez-Vila, C., Arance, A., & Alos, L. (2021a). Molecular markers and targets in melanoma. In *Cells* (Vol. 10, Issue 9). MDPI. <https://doi.org/10.3390/cells10092320>
- Teixido, C., Castillo, P., Martínez-Vila, C., Arance, A., & Alos, L. (2021b). Molecular markers and targets in melanoma. In *Cells* (Vol. 10, Issue 9). MDPI. <https://doi.org/10.3390/cells10092320>

- Toor, K., Middleton, M. R., Chan, K., Amadi, A., Moshyk, A., & Kotapati, S. (2021). Comparative efficacy and safety of adjuvant nivolumab versus other treatments in adults with resected melanoma: a systematic literature review and network meta-analysis. *BMC Cancer*, *21*(1). <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07538-1>
- Tratamiento del melanoma (PDQ®)–Versión para profesionales de salud - NCI.* (n.d.). Retrieved June 3, 2022, from <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/piel/pro/tratamiento-melanoma-pdq>
- Wagstaff, W., Mwamba, R. N., Grullon, K., Armstrong, M., Zhao, P., Hendren-Santiago, B., Qin, K. H., Li, A. J., Hu, D. A., Youssef, A., Reid, R. R., Luu, H. H., Shen, L., He, T.-C., & Haydon, R. C. (2022). Melanoma: Molecular genetics, metastasis, targeted therapies, immunotherapies, and therapeutic resistance. *Genes & Diseases*. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2022.04.004>
- Weber, J. S., D'Angelo, S. P., Minor, D., Hodi, F. S., Gutzmer, R., Neyns, B., Hoeller, C., Khushalani, N. I., Miller, W. H., Lao, C. D., Linette, G. P., Thomas, L., Lorigan, P., Grossmann, K. F., Hassel, J. C., Maio, M., Sznol, M., Ascierto, P. A., Mohr, P., ... Larkin, J. (2015). 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. *The Lancet Oncology*, *16*(4), 375–384. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70076-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70076-8)
- Yervoy (ipilimumab) FDA Approval History - Drugs.com.* (n.d.). Retrieved June 5, 2022, from <https://www.drugs.com/history/yervoy.html>
- Zaretsky, J. M., Garcia-Diaz, A., Shin, D. S., Escuin-Ordinas, H., Hugo, W., Hu-Lieskovan, S., Torrejon, D. Y., Abril-Rodriguez, G., Sandoval, S., Barthly, L., Saco, J., Homet Moreno, B., Mezzadra, R., Chmielowski, B., Ruchalski, K., Shintaku, I. P., Sanchez, P. J., Puig-Saus, C., Cherry, G., ... Ribas, A. (2016). Mutations Associated with Acquired Resistance to PD-1 Blockade in Melanoma. *New England Journal of Medicine*, *375*(9), 819–829. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1604958>

10. ANEXOS

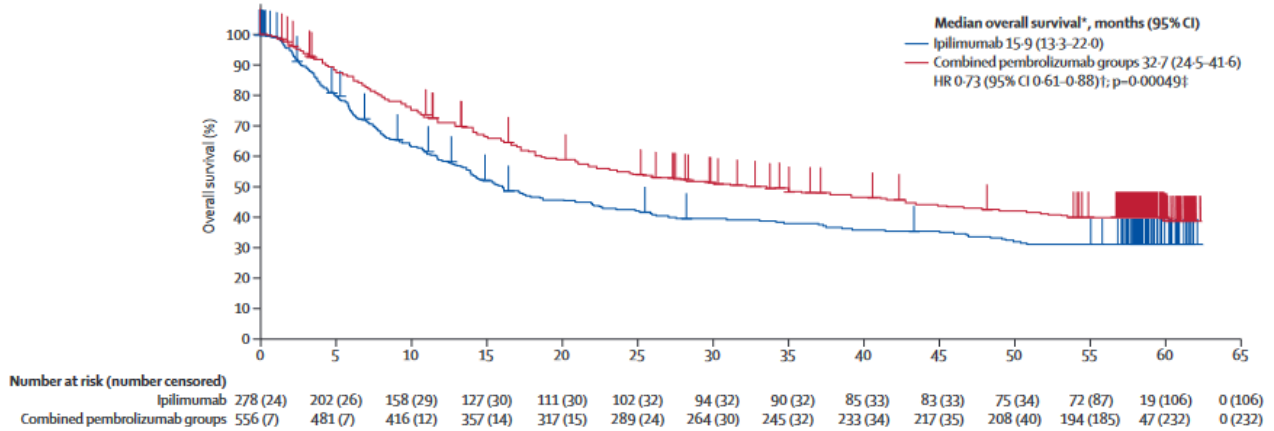


Figura 4. SG en la población total del estudio. Después de una mediana de seguimiento de 57,7 meses en los pacientes supervivientes, la mediana de SG fue de 32,7 meses en los grupos combinados de pembrolizumab y 15,9 meses en el grupo ipilimumab ([HR] 0,73, 95% IC 0,61–0,88, p=0,00049) (Robert *et al.*, 2019a).

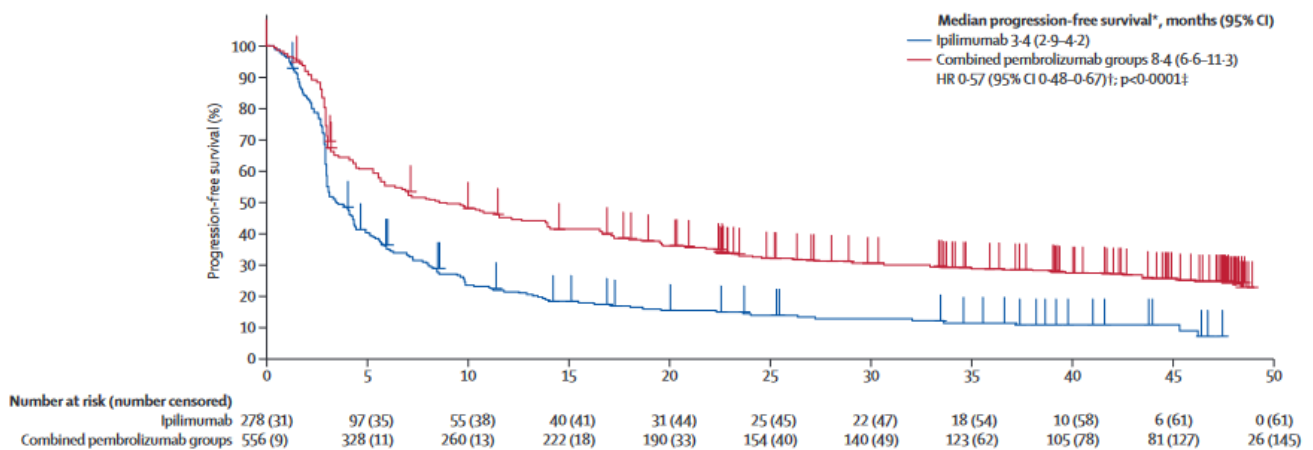


Figura 5. SLP en la población total del estudio según los criterios de respuesta relacionada con el sistema inmunitario según la revisión del investigador. La mediana de SLP fue de 8,4 meses (intervalo de confianza [IC] del 95 % 6,6–11,3) en los grupos de pembrolizumab combinados versus 3,4 meses (2,9–4,2) en el grupo de ipilimumab ([HR] 0,57, 95% IC 0,48–0,67, p<0,0001) (Robert *et al.*, 2019a).

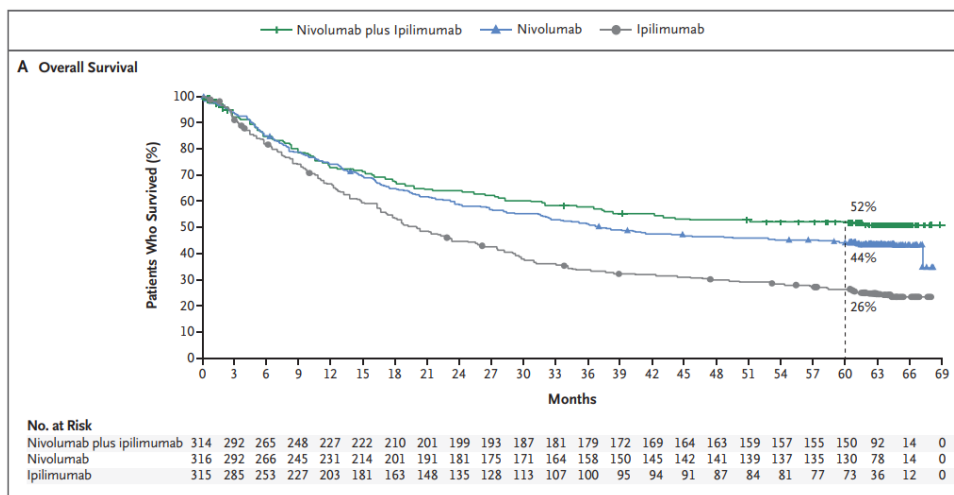


Figura 6. SG en la población total de estudio. La SG fue de más de 60,0 meses (mediana no alcanzada; 95% IC, 38,2 a no alcanzado) en el grupo de nivolumab más ipilimumab, 36,9 meses (95% IC, 28,2 a 58,7) en el grupo de nivolumab y 19,9 meses (95% IC, 16,8 a 24,6) en el grupo de ipilimumab. A los 5 años, la SG fue del 52 % en el grupo de nivolumab más ipilimumab y del 44 % en el grupo de nivolumab, en comparación con el 26 % en el grupo de ipilimumab (Larkin *et al.*, 2019).

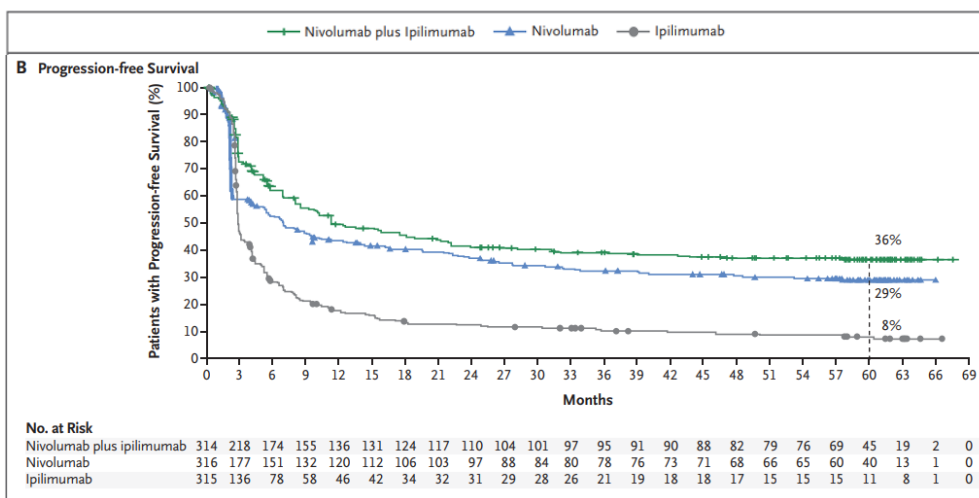


Figura 7. SLP en la población total del estudio según los criterios de respuesta relacionada con el sistema inmunitario según la revisión del investigador. La SLP fue de 11,5 meses (95% IC, 8,7 a 19,3) en el grupo de nivolumab más ipilimumab, de 6,9 meses (95% IC, 5,1 a 10,2) en el grupo de nivolumab y de 2,9 meses (95% IC, 2,8 a 3,2) en el grupo ipilimumab. A los 5 años la SLP fue del 36% en el grupo de nivolumab más ipilimumab y del 29% en el grupo de nivolumab, en comparación con el 8% en el grupo de ipilimumab (Larkin *et al.*, 2019).

Tabla 2. Ensayos clínicos para el estudio del melanoma irreseccable en estadio III o IV.

Objetivo	Fármaco	Condición	Régimen de tratamiento	Tratamiento en el grupo de control	Tasa de respuesta terapéutica	Tasa de respuestas completas	Supervivencia promedio (meses)	Supervivencia libre de progresión (meses)	Eventos adversos de grado 3-4	Participantes tratados (y controles)	Referencia
CTLA-4	Ipilimumab (IgG1)	Melanoma (Fase III/IV)	3 mg/kg/3 semanas	(vs. pembrolizumab)	11,9%	1,4%	15,9	3,4	19,9%	278 315	(Robert, Schachter, <i>et al.</i> , 2015a)
			3 mg/kg/3 semanas	(vs. gp100 o en combinación)	10,9%	12,5%	10,1	2,86	10-15%	137	(Hodi <i>et al.</i> , 2010a)
			3 mg/kg/3 semanas	(vs. combinación con nivolumab)	19%	2,2%	19,9	2,9	27,3%	311	(Larkin <i>et al.</i> , 2015)
			10 mg/kg + dacarbazine	(vs. dacarbazine)	15,2% (10,3% control)	1,6% (0,8% control)	11,2 (9,1 control)	n. d.	56,3% (27,5%)	250 (252 control)	(Robert <i>et al.</i> , 2011a)
PD-1	Nivolumab (IgG4a)	Melanoma (Fase III/IV)	3 mg/kg/2 semanas	(vs. combinación con ipilimumab)	43,7%	8,9%	36,9	6,9	16,3%	316	(Larkin <i>et al.</i> , 2015)
			3 mg/kg/2 semanas+ placebo equivalente a dacarbazina/3 semanas	(vs. dacarbazina)	40%	7,6%	37,2	5,1	11,7%	210	(Robert, Long, <i>et al.</i> , 2015a)
			480 mg/4 semanas	(vs. Combinación con relatlimab)	n. d.	n. d.	n. d.	4,6	9,7%	359	(Tawbi <i>et al.</i> , 2022)
			10 mg/2 semanas o 3 semanas	(vs. ipilimumab)	33,7-32,9%	5,0-6,1%	32,7	8,4	13,3-10,1%	279-277	(Robert, Schachter, <i>et al.</i> , 2015a)
Terapia combinatoria (CTLA-4 y PD-1)	Nivolumab (IgG4a) + ipilimumab (IgG1)	Melanoma (Fase III/IV)	3 mg/kg/2 semanas nivolumab 3 mg/kg/3 semanas ipilimumab	(vs. monoterapia)	57,6%	11,5%	60	11,5	55%	314	(Larkin <i>et al.</i> , 2015)
Terapia combinatoria (PD-1 y LAG-3)	Nivolumab (IgG4a) + relatlimab (IgG4)	Melanoma (Fase III/IV)	(480 mg nivolumab+ 160 mg relatlimab)/ 4 semanas	(vs. nivolumab)	n. d.	n. d.	n. d.	10,1	18,9%	355	(Tawbi <i>et al.</i> , 2022)

Abreviaciones: n. d., no disponible.

ANNEX 2

FITXA DE SEGUIMENT DEL TUTOR/A del TFG

Nom i Cognoms de l'Alumne/a: ALBA TEROL GUIRAO

Nom i Cognoms del Tutor/a: MARTA SANCHIS TALÓN

Data de la entrevista amb l'alumne: 14/03/2022 y 29/04/2022

Recomanacions durant el seguiment:

Observacions:

La alumna durant la realització del seu treball de TFG ha mostrat un alt grau d'iniciativa i implicació durant la realització del treball. També ha mostrat gran capacitat d'anàlisi, síntesi i raonament del treball i el gran capacitat d'organització i planificació.

Observacions Darrera revisió:

La tutora de Alba Terol Guirao expressa que l'alumna ha superat amb escreix les expectatives que s'havien depositat en ella, tant a nivell personal com professional.

Signatura del Tutor/a



Signatura del Alumne/a



Tarragona a 27 de MAYO 2022

11. AUTOEVALUACIÓN

Actualmente, prácticamente todo el mundo ha escuchado hablar sobre la radioterapia o quimioterapia para el tratamiento del cáncer; sin embargo, son pocos los que conocen acerca de la inmunoterapia como alternativa a estos tratamientos. Este desconocimiento se debe en cierto modo a la “reciente” aplicación de esta nueva terapia en el campo de la oncología. Al tratarse de un tema novedoso y con gran perspectiva de futuro para el tratamiento del cáncer, pensé que sería perfecto hacer una revisión bibliográfica sobre los diferentes tratamientos de inmunoterapia con inhibidores del punto de control inmunitario que han sido aprobados por la FDA para el tratamiento del melanoma irsecable o metastásico, ya que este tipo de cáncer es uno de los que ha mostrado mejores resultados tras la administración de este tipo de terapia.

Este trabajo no solo me ha permitido ampliar mis conocimientos sobre la inmunoterapia y el melanoma, sino que también me ha permitido poder poner en práctica algunas habilidades como son la búsqueda de artículos científicos y la síntesis de la información seleccionada con el fin de poder llevar a cabo un correcto desarrollo del trabajo.

Finalmente, dado que me gustaría orientar mi futuro hacia el campo de estudio de la biomedicina me ha parecido una gran oportunidad poder realizar el trabajo final de grado sobre un tema que está estrechamente relacionado con este ámbito. Además, me ha parecido muy interesante y de gran utilidad hacerlo sobre una terapia que se presenta como la gran revolución del tratamiento de una enfermedad tan presente en nuestra sociedad como es el cáncer. En general estoy contenta con el resultado final del trabajo ya que considero que he cumplido los objetivos que me propuse desde un principio. Aun así, este trabajo no lo podría haber llevado a cabo sin la ayuda de mi tutora a la que le agradezco el tiempo invertido y la ayuda que me ha proporcionado en todo momento.

