



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Novedades en inmunología del melanoma



I. Escandell*, J.M. Martín y E. Jordá

Servicio de Dermatología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Universidad de Valencia, Valencia, España

Recibido el 18 de mayo de 2016; aceptado el 31 de enero de 2017
Disponible en Internet el 18 de mayo de 2017

PALABRAS CLAVE

Melanoma;
Oncología clínica;
Inmunología;
Inmunoterapia

KEYWORDS

Melanoma;
Clinical oncology;
Immunology;
Immunotherapy

Resumen Desde la introducción de la inmunoterapia el tratamiento del melanoma ha sufrido una revolución, consiguiéndose cifras de supervivencia superiores a las que se alcanzaban con los tratamientos previos. Los fármacos inmunomoduladores disponibles actualmente van dirigidos principalmente frente a las moléculas de superficie CTLA-4 y PD-1, que ejercen un efecto inhibitor sobre la respuesta inmune antitumoral. Se trata de un tratamiento en pleno proceso de expansión, y la investigación se dirige hacia el descubrimiento de nuevas moléculas, las combinaciones de los fármacos disponibles o la identificación de biomarcadores que permitan seleccionar a los pacientes idóneos para cada terapia.

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

Novel Immunologic Approaches to Melanoma Treatment

Abstract Approaches to treating melanoma have changed radically since the introduction of immunotherapy, and survival figures are now higher than possible with earlier therapies. The immunomodulators currently available mainly block CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated molecule-4) and PD-1 (programed cell death protein 1) translocated to the cell surface, where they inhibit the antitumor immune response. Treatments blocking these molecules are being more widely used. Research now seeks new molecular targets, the best combinations of available drugs, and biomarkers that can identify ideal candidates for each one.

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

Introducción

El melanoma es el 8.º cáncer en frecuencia y supone un 5% de los casos nuevos de cáncer, con un incremento mantenido en la incidencia^{1,2}. En la población española el melanoma cutáneo tiene una tasa de incidencia de 8,7 por cada 100.00 habitantes³. La tasa de supervivencia en estadios

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: iescandell@gmail.com (I. Escandell).

precoces es superior al 95%, sin embargo en las formas diseminadas el pronóstico empeora considerablemente, con una supervivencia inferior al 20% a los 5 años². El tratamiento con quimioterapia era la opción más aceptada en fases avanzadas, sin embargo las tasas de respuesta son inferiores al 15% y muestra escasa repercusión en la supervivencia⁴.

En la búsqueda de alternativas terapéuticas un campo fundamental ha sido el descubrimiento de la inmunoterapia. Desde hace décadas se conoce la relación que existe entre el sistema inmune y las células neoplásicas, y en este aspecto el melanoma cutáneo es probablemente uno de los tumores más inmunogénicos que existen. Sin embargo, la interacción entre el sistema inmune y el melanoma es dinámica, y las células tumorales poseen diversos mecanismos que les permiten evadir el reconocimiento y destrucción mediada por el sistema inmune, lo que favorece la progresión de la enfermedad⁵.

Durante años, las estrategias terapéuticas fueron dirigidas a incrementar la respuesta inmune mediante vacunas y bioquimioterapia, pero con resultados desalentadores^{6,7}. Recientemente se ha recibido con entusiasmo el abordaje mediante una nueva estrategia: el uso de anticuerpos monoclonales frente a inhibidores de la respuesta inmune⁸.

Evidencia de la respuesta inmune en el melanoma

A diferencia de otros tumores, en el caso del melanoma existen diversos hallazgos evidentes, tanto clínica como histológicamente, que demuestran la respuesta del sistema inmune frente al tumor⁹.

En la mayoría de los melanomas es habitual observar la presencia de un infiltrado inflamatorio tanto intra como peritumoral, y puede acompañarse de regresión tumoral. Los fenómenos de regresión aparecen hasta en un 35% de los casos de melanoma, y es una manifestación 6 veces más frecuente en el melanoma que en otros tumores¹⁰.

Otra característica descrita recientemente es la correlación entre la densidad de vénulas de endotelio alto y la densidad linfocitaria, asociadas a una mayor regresión del melanoma¹¹. Además, la presencia de regresión se asocia a melanomas con un índice mitótico más bajo; es decir, a melanomas con una tasa de proliferación menor y por tanto mejor pronóstico¹² (fig. 1).

El fenómeno de halo que aparece alrededor de los nevos es otra manifestación de autoinmunidad que puede llegar a producir la desaparición completa del nevus. También puede observarse la aparición de vitíligo en un 2-7% de los casos de melanoma avanzado tras la terapia sistémica, y se ha relacionado con una mejora del pronóstico¹³.

Aunque estos hechos solamente permiten formular hipótesis, numerosas investigaciones han demostrado la participación del sistema inmune en estos procesos: El infiltrado tumoral está compuesto fundamentalmente por linfocitos T, que son los mediadores de la respuesta inmune innata¹⁴. También, en los melanomas que presentan una regresión extensa se ha comprobado una amplificación oligoclonal de los linfocitos T¹⁵, y además, la transferencia celular adoptiva de linfocitos T aislados a partir de melanomas en regresión posee actividad citolítica frente a melanomas autólogos¹⁶.

Sin embargo, el desarrollo del melanoma supone un fracaso de la capacidad defensiva del sistema inmunitario. En dicho fracaso participan tanto factores propios de las células tumorales, como alteraciones del sistema de defensa en el que disminuye la capacidad para llevar a cabo su función efectora.

La activación subóptima de los linfocitos T específicos por una expresión escasa o ausente de antígenos en las células del melanoma es un hecho conocido que conduce al fracaso en la respuesta inmune¹⁷. También hay una disminución de la expresión de moléculas de adhesión endotelial en el tumor y además, ciertas células presentes en el infiltrado tumoral, como los macrófagos, secretan factores de crecimiento, citoquinas y factores supresores de la respuesta inmune^{18,19}.

Por tanto, la respuesta inmune antitumoral de manera aislada no es suficiente para producir la eliminación de las células neoplásicas, pero sí facilitará la respuesta al tratamiento con inmunoterapia.

Antígenos frente a los que se desencadena la respuesta inmune

Para la activación del linfocito T son necesarias 2 señales. El receptor de la célula T (TCR) reconoce el antígeno presentado por las células dendríticas a través del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Por otro lado, el *cluster of differentiation 28* (CD28) de la célula T, mediante la unión a sus ligandos B7-1 o B7-2, produce una señal coactivadora. En ausencia de esta segunda señal, la célula T no respondería ante el estímulo desencadenante y se produciría anergia²⁰.

Estas células activadas deben migrar hasta la región del tumor y producir una respuesta de destrucción tumoral²¹. Sin embargo, es frecuente que estos linfocitos intratumorales tengan una capacidad de proliferación, producción de citoquinas y citólisis disminuida; aunque fuera del microambiente tumoral estas células demuestran una respuesta específica potente. Estos hechos sugieren que existen ciertas señales al nivel del microambiente tumoral que inhiben la función linfocitaria²².

La activación del TCR también produce señales que estimulan mediadores inhibitorios. El antígeno citotóxico de los linfocitos T (*cytotoxic T-lymphocyte antigen* [CTLA-4]) y la molécula muerte celular programada (*programmed cell death 1* [PD-1]) son 2 receptores celulares de superficie implicados en la regulación de las células T activadas. Pertenecen a la superfamilia B7/CD28 y al unirse a sus ligandos, desencadenan vías inhibitorias que amortiguan la actividad de las células T²³.

Antígeno citotóxico de los linfocitos T

Tras la activación de los linfocitos T, estos expresan CTLA-4. Este receptor se expresa entre 24-48 horas después de la activación, y se une a B7 con una mayor afinidad que CD28, causando una señal supresora en las células T²⁴.

Es un potente coinhibidor implicado en el desarrollo de tolerancia desde etapas tempranas. Como demostraron los ensayos con ratones CTLA-4^{-/-}, la falta de esta molécula producía un infiltrado masivo de linfocitos autoinmunes en diversos tejidos, provocando la muerte en las primeras 2 o 3 semanas^{25,26} (fig. 2).

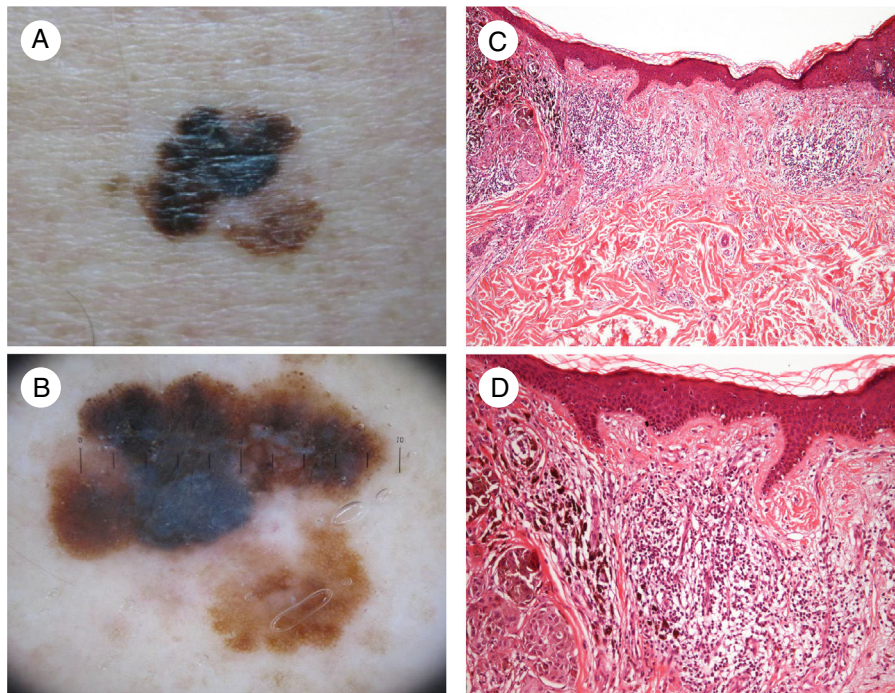


Figura 1 Imagen de regresión en un melanoma. A. Imagen clínica en la que se aprecia una zona central con pérdida de pigmento. B. Dermatoscopia de la lesión que muestra un patrón multicomponente con un área blanca central. C y D. Imágenes histológicas donde se aprecia infiltrado linfocitario denso en la dermis sin alteración epidérmica, melanofagia y fibrosis de la dermis (hematoxilina-eosina, C [10x] y D [20x], aumentos de microscopio óptico).

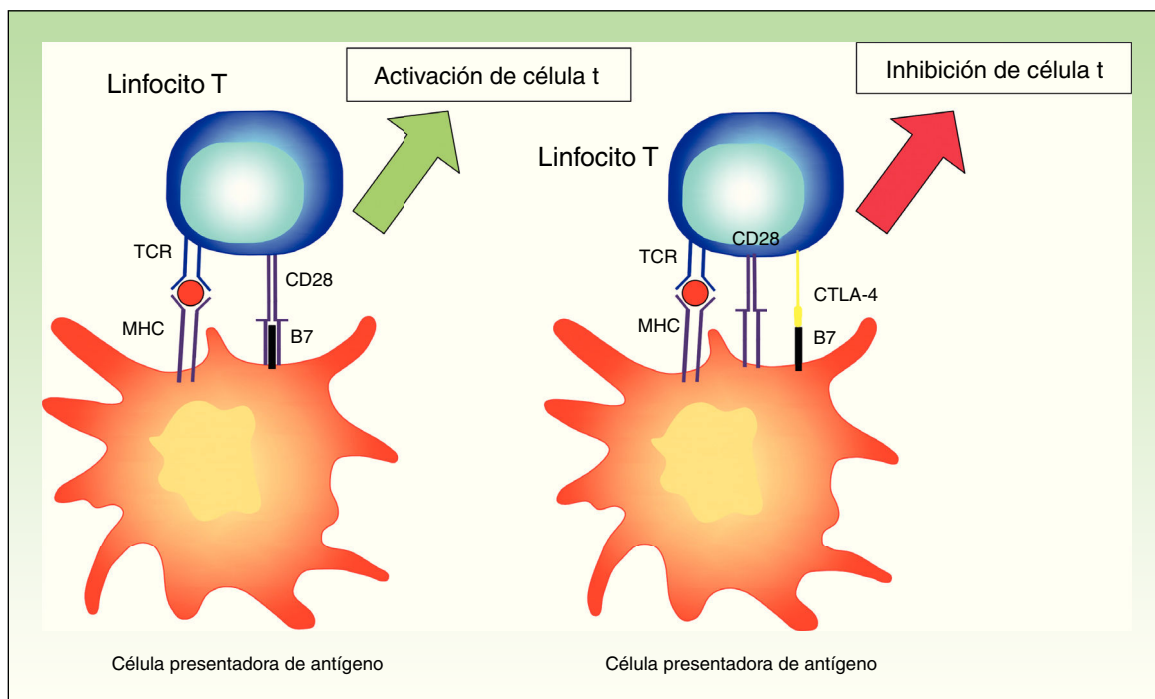


Figura 2 Imagen esquemática de la activación de la célula T. Activación de la célula T tras la interacción entre el receptor de la célula T y el HLA y entre las moléculas coestimuladoras B7 y CD28 (izquierda). Inhibición de la respuesta tras la unión del CTLA-4 a B7 (derecha).

MHC: complejo mayor de histocompatibilidad; TCR: receptor de célula T.

Molécula de muerte celular programada 1 (PD1) y ligando de la molécula de muerte programada 1 (PD-L1)

PD-1 es un receptor transmembrana de la familia CD28 que normalmente se expresa en linfocitos CD4+ y CD8+ activados²⁷. Tiene una función inmunosupresora, que en condiciones normales evita una respuesta inmune excesiva frente a células propias. La expresión de PD-1 es inducida por la activación de los linfocitos T, y deja de expresarse cuando la respuesta inmune ha eliminado el antígeno. Sin embargo, si la respuesta no es eficaz, la expresión de PD-1 se mantiene y genera un fenotipo de linfocitos T ineficaces²⁸.

PD-1 tiene 2 ligandos: PD-L1 (también B7-H1 o CD274) y PD-L2 (B7-DC o CD273), siendo el primero el que se expresa en un mayor número de células. Cuando PD-L1 se expresa en la superficie de las células tumorales y se une a PD-1 de las células T, se activa una cascada de señalización que inactiva la respuesta del TCR, y por tanto impide la secreción de factores de crecimiento y señales de supervivencia²⁹. En definitiva, la unión del PD-1 de los linfocitos a su ligando desempeña un papel fundamental al bloquear la respuesta inmune. (fig. 3).

Mecanismo de acción de los inmunomoduladores

Desde los años 80 se han diseñado múltiples fórmulas terapéuticas dirigidas a estimular la respuesta inmune antitumoral con un éxito limitado¹⁶. Sin embargo, en los últimos años ha surgido una nueva estrategia basada, más que en la activación directa del sistema inmune, en el bloqueo de los receptores que inhiben la respuesta inmune frente al tumor. Los anticuerpos empleados en estos tratamientos no se unen a las células tumorales, sino a los linfocitos, con el fin de activar su respuesta.

Inhibición de antígeno citotóxico de los linfocitos T

Dos o 3 días después de la activación de los linfocitos T se expresa CTLA-4 en su superficie, y produce una disminución de la actividad linfocitaria³⁰. Por tanto, el bloqueo de este receptor permitiría el mantenimiento de la actividad de los linfocitos T específicos.

Este hecho se ha podido demostrar con la producción de anticuerpos monoclonales completamente humanos frente a CTLA-4, como el ipilimumab. Al interferir en la unión de CTLA-4 con B7 desaparece el estímulo inhibitorio y la actividad del linfocito se mantiene³¹. Con esta interacción se mantiene la actividad inmune frente a las células tumorales. Sin embargo, también se producen reacciones de tipo autoinmunitario frente a células no tumorales (fig. 4).

Inhibición de la molécula y el ligando de muerte celular programada (PD-1 y PD-L1)

Para poder ejercer su efecto inhibitorio, PD1 necesita unirse a sus ligandos. La mayoría de los tejidos, incluyendo células tumorales, expresan PD-L1. Por otro lado, PD-L2 únicamente se expresa en las células dendríticas, macrófagos, mastocitos y linfocitos B³². La expresión de PD-L1 en las

células tumorales puede producirse por procesos oncogénicos secundarios a mutaciones activadoras, o por activación mediada por el interferón liberado por las células T específicas que infiltran el tumor^{33,34}. Sin embargo, lo que parece claro es que la presencia previa de linfocitos T que expresan PD-1 es necesaria para inducir la expresión de PD-L1, y esto se conoce como «resistencia inmunitaria adquirida»³⁵ (fig. 5).

La inhibición de esta vía se puede hacer mediante el bloqueo de PD-1, de forma que se inhibe su unión tanto a PD-L1 como a PD-L2, o mediante el bloqueo de PD-L1, que únicamente impide la interacción PD-1 con PD-L1.

Los ratones que carecen de PD-1 y PD-L1 no fallecen de forma temprana (a diferencia de los *knocked-out* para CTLA-4), sino que desarrollan múltiples enfermedades de origen autoinmune de forma progresiva^{36,37}. Esto explica el abanico de efectos secundarios que se produce en los pacientes tratados con estos agentes.

Virus oncolíticos

La terapia con virus es una nueva herramienta que ha demostrado eficacia frente a múltiples tumores sólidos, entre ellos el melanoma³⁸. Los mejores resultados se han obtenido con el herpes simple tipo 1. Se trata de un virus intensamente oncolítico modificado genéticamente que presenta especificidad para la infección y replicación en las células tumorales, mientras que respeta a las células sanas³⁹.

Fármacos inmunomoduladores

Anti-antígeno citotóxico de los linfocitos T

Ipilimumab

El ipilimumab fue el primer fármaco inmunomodulador que demostró beneficio en la supervivencia de pacientes con melanoma metastásico^{31,40}. Su uso fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en 2011 y pocos meses después por la Agencia Europea del Medicamento⁴¹ (tabla 1).

El estudio comparativo aleatorizado entre el ipilimumab y la dacarbazina demostró una mayor supervivencia global del grupo tratado con el ipilimumab⁴². La mediana de supervivencia es de 9,5 meses, pero de forma llamativa hasta un 22% de los pacientes sobreviven a largo plazo⁴³.

Por su mecanismo de acción el ipilimumab está asociado a un elevado número de efectos adversos, la mayoría de los cuales son de tipo autoinmune y ocurren aproximadamente en el 60% de los pacientes⁴⁴. Los más frecuentes son: diarrea, colitis, dermatitis, hipofisitis y tiroiditis. Únicamente un 10-15% de estos efectos son de carácter moderado/grave (grado 3 o 4) y suelen resolverse entre 4 y 6 semanas con corticoides u otros inmunosupresores en poco tiempo⁴⁵ (tabla 2).

Una característica común al uso de inmunomoduladores es la aparición de pseudoprogresión tras la introducción del fármaco. Se trata de un efecto derivado de la activación linfocitaria y la liberación de citoquinas, que producen quimiotaxis de mediadores de la inflamación, edema e incluso necrosis a nivel local, y esto genera un aumento transitorio del volumen de la lesión⁴⁴. Este efecto es

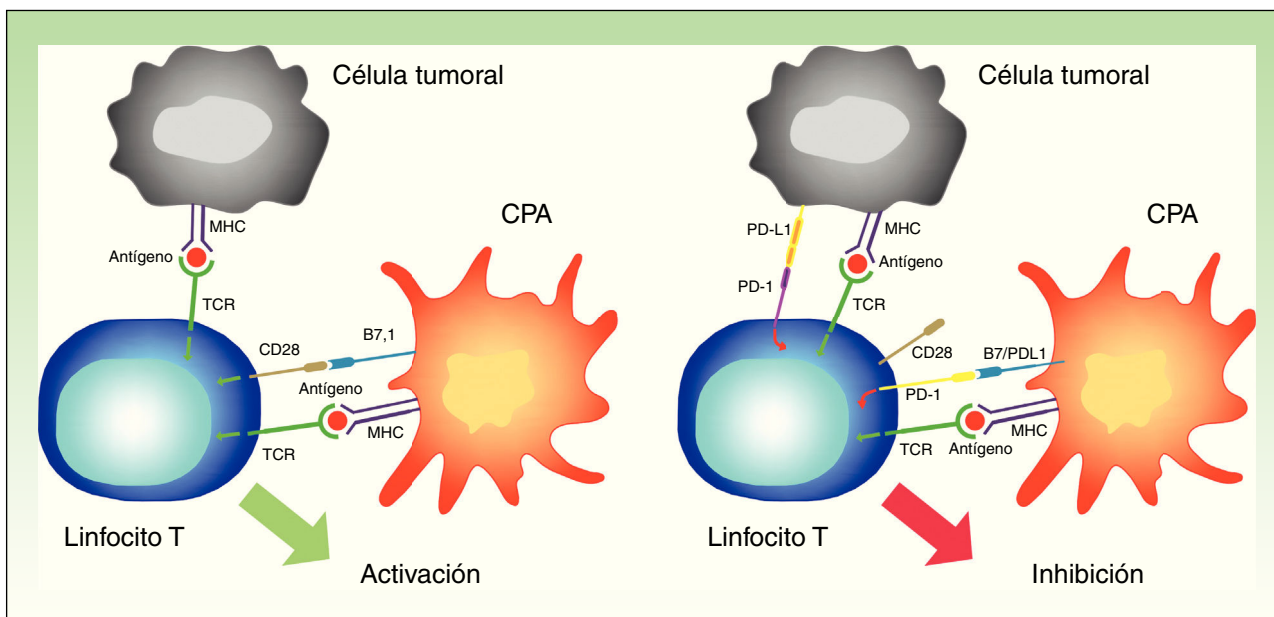


Figura 3 Imagen esquemática de la actividad de PD-1 y PD-L1. A la izquierda activación de la célula T por interacción entre las moléculas activadoras y coactivadoras. A la derecha inhibición de la célula T tras la unión de PD-1 a PD-L1. CPA: célula presentadora de antígenos; MHC: complejo mayor de histocompatibilidad; TCR: receptor del linfocito T.

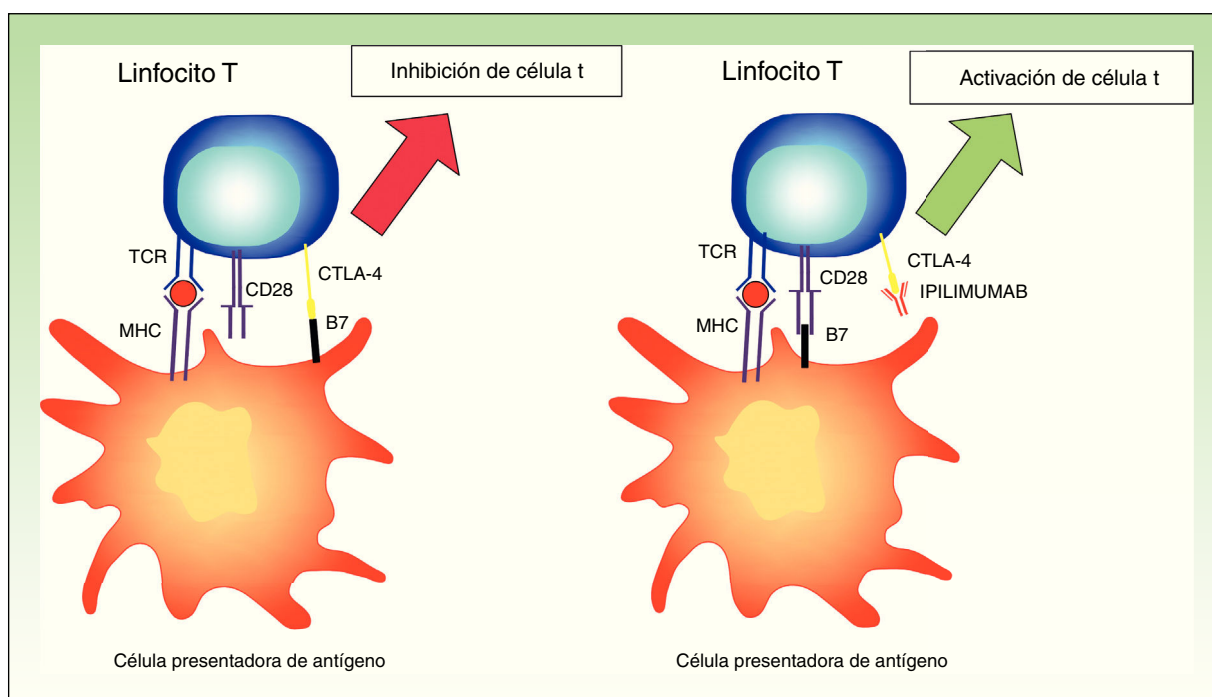


Figura 4 Imagen esquemática sobre la actividad del ipilimumab. A la izquierda inhibición del linfocito T por la unión entre CTLA-1 y B7. A la derecha activación del linfocito T por el bloqueo del CTLA-4 gracias a su unión al anticuerpo monoclonal (ipilimumab). MHC: complejo mayor de histocompatibilidad, TCR: receptor de célula T.

más frecuente en el melanoma que en otros tumores, y es fundamental conocer esta posibilidad para evitar la interrupción del tratamiento en ciertos pacientes en los que inicialmente se observa un aumento del volumen tumoral, pero que posteriormente podrían beneficiarse de la terapia.

Sin embargo, este efecto también limitaría la administración de estos fármacos a pacientes con enfermedad metastásica avanzada en localizaciones de alto riesgo, como son aquellos con metástasis en el sistema nervioso central. Un incremento de volumen tumoral, incluso transitorio, supone un riesgo vital en estos casos.

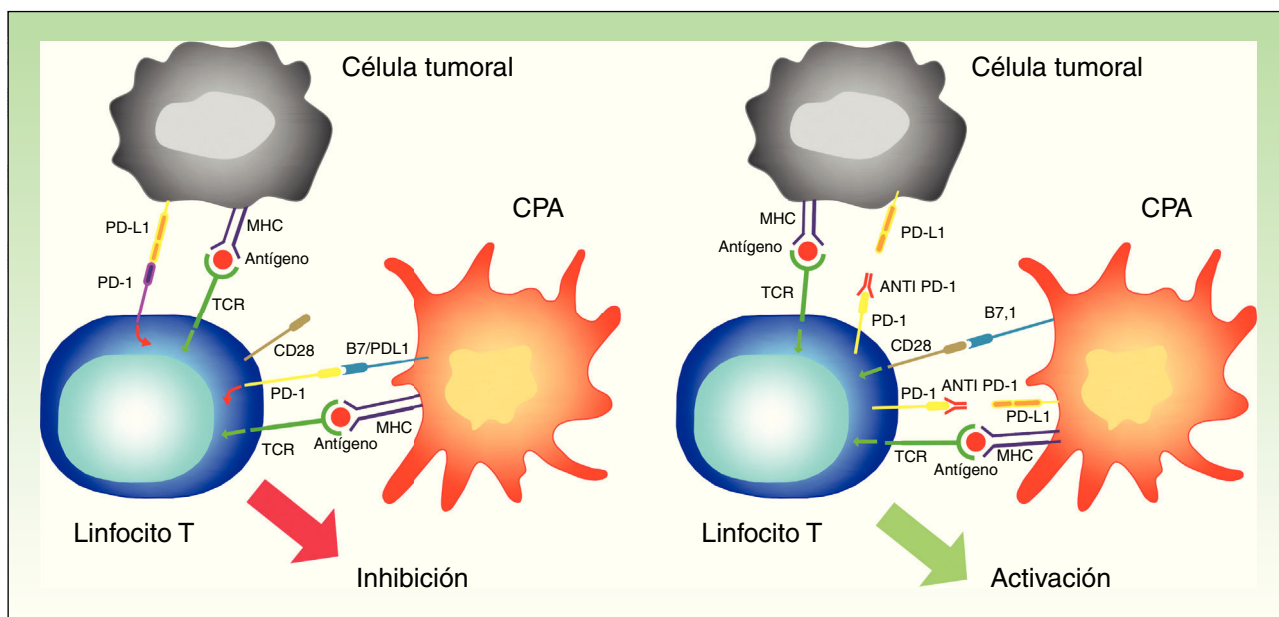


Figura 5 Interacción entre PD-1 y PD-L1 que produce inhibición de la célula T (izquierda). Unión de los fármacos anti PD-1 como nivolumab o pembrolizumab al PD-1 de la superficie de los linfocitos que permite la activación del mismo, y por tanto la generación de una respuesta antitumoral (derecha).

CPA: célula presentadora de antígenos; MHC: antígeno mayor de histocompatibilidad; TCR: receptor de la célula T.

Tabla 1 Datos comerciales, características y forma de administración de los fármacos inmunomoduladores disponibles en la actualidad

| Agente | Nombres previos | Nombre comercial | Laboratorio | Diana terapéutica | Tipo de molécula | Vía de administración | Dosis |
|--------------------------|--|------------------|----------------------|-------------------|---------------------------------------|------------------------------|---|
| Ipilimumab | MDX-010 MDX-101 | Yervoy® | Bristol-Myers Squibb | CTLA-4 | Anticuerpo IgG1 recombinante humano | Intravenosa | 3 mg/kg cada 3 semanas hasta 4 dosis |
| Nivolumab | MDX-1106, ONO-4538 BMS-936558 | Opdivo® | Bristol-Myers Squibb | PD1 | Anticuerpo IgG 4 completamente humano | Intravenosa (durante 60 min) | 3 mg/kg cada 2 semanas |
| Pembrolizumab | MK-3475, Lambrolizumab | Keytruda® | Merk | PD1 | Anticuerpo IgG4 humanizado | Intravenosa | 2 mg/kg cada 3 semanas |
| Pidilizumab | CT-011 | - | Medivation | PD1 | Anticuerpo IgG1 humanizado | Intravenosa | 1,5 mg/kg |
| Atezolizumab | MPDL-3280A | - | Roche | PD-L1 | Anticuerpo IgG1 humanizado | Intravenosa | 15 mg/kg cada 3 semanas |
| Talimogene laherparepvec | JS1/34.5-47-/(GM-CSF); Onco-Vex ^{GM-CSF} | Imlygic® | Amgen | Células tumorales | VHS1 atenuado | Subcutánea | 1.ª visita: vial de 10 ⁶ UFP/ml Visitas sucesivas: vial 10 ⁸ UFP/ml (máximo 4 ml/visita) |

Tabla 2 Clasificación por grados de los efectos adversos al tratamiento farmacológico según la versión 4.0 de los criterios para la terminología común sobre efectos adversos elaborada por el National Cancer Institute

| Grado | Categoría | Descripción |
|-------|-----------|---|
| I | Leve | Asintomático o síntomas leves. No requiere tratamiento |
| II | Moderado | Sintomático, limita las actividades de la vida diaria ^a . Requiere tratamiento local o sistémico no invasivo |
| III | Grave | No pone en peligro inmediato la vida del paciente pero limita las actividades básicas de la vida diaria ^b . Requiere hospitalización |
| IV | Muy grave | Efectos adversos que ponen en peligro la vida del paciente. Requiere intervención urgente |
| V | Muerte | Muerte relacionada con la administración del fármaco |

^a Actividades de la vida diaria: tales como comprar/preparar comida o ropa, usar el teléfono, administrar dinero.

^b Actividades básicas de la vida diaria: tales como vestirse y desvestirse, alimentarse, aseo personal, deambulación independiente. Fuente: National Cancer Institute⁴⁵.

Tremelimumab

Es un anticuerpo IgG2 dirigido frente al CTLA-4. A pesar del éxito en las primeras fases, el ensayo en fase III no demostró diferencias significativas respecto a la quimioterapia, por lo que no está disponible para su uso⁴⁶.

Anti-PD-1

Nivolumab

Nivolumab fue el primer anti-PD1 que demostró buena tolerancia y respuesta significativa en varios pacientes con tumores sólidos⁴⁷. Fue aprobado para el uso en nuestro país a finales de 2015, y está disponible desde febrero de 2016 para pacientes con melanoma irreseccable o metastásico, independientemente de la mutación BRAF. Es un anticuerpo monoclonal que se une con alta afinidad a PD-1 e inhibe la interacción con PD-L1 y PD-L2, aumentando la proliferación y secreción de citoquinas de las células T específicas^{47,48}.

El primer ensayo publicado en fase III demostró superioridad frente a la quimioterapia, confirmada en los ensayos posteriores^{48,49} (tabla 3). Las principales toxicidades asociadas al tratamiento son fatiga, diarrea, náuseas, anorexia y fiebre. Prácticamente todos los efectos adversos se resuelven espontáneamente o con la administración de corticoides sistémicos. Por otro lado, entre los efectos secundarios de tipo autoinmune destacan la afectación cutánea (exantema, prurito o vitiligo), gastrointestinal (diarrea o colitis), aumento de las enzimas hepáticas, hipo o hipertiroidismo y pneumonitis⁵¹. Por este motivo, aunque la frecuencia de estos efectos es baja, es necesaria una monitorización cuidadosa de estos pacientes y la instauración de tratamiento en los casos necesarios.

Pembrolizumab

Es el anticuerpo monoclonal con la mayor afinidad por PD1 de los fármacos disponibles. Los resultados de los estudios de fase I y fase II favorecieron la aprobación acelerada del fármaco en pacientes con melanoma avanzado sin respuesta a ipilimumab^{52,53}. Tanto la tasa de respuesta al fármaco como la supervivencia son superiores a las obtenidas con quimioterapia y con ipilimumab⁵⁴⁻⁵⁶. Los efectos secundarios más frecuentes son astenia, erupción cutánea, prurito y diarrea^{52,55} (tabla 3).

Desde enero de 2016 tanto nivolumab como pembrolizumab están aprobados por la Agencia Española del Medicamento para el uso en pacientes con melanoma avanzado (irreseccable o metastásico)^{57,58}.

El pidilizumab, otro anti PD1, demostró resultados inferiores a los obtenidos con nivolumab o pembrolizumab, por lo que no se encuentra aprobado para esta indicación⁵⁹.

Anti PD-L1

Atezolizumab

Los primeros resultados del tratamiento de pacientes con este anticuerpo anti PD-L1 han demostrado respuestas hasta en el 29% de los pacientes con melanoma. Además, en combinación con vemurafenib ha demostrado tasas de respuesta objetiva (completas y parciales) del 76%⁶⁰.

BMS-936559

Es un anticuerpo tipo IgG4 completamente humano dirigido frente a PD-L1. En los estudios iniciales ha demostrado tasas de respuesta superiores al 17% y con un porcentaje bajo de efectos adversos (9%)⁶¹.

MED14736

Anticuerpo IgG1 humanizado frente a PD-L1. Actualmente se encuentra en estudio combinado con dabrafenib + trametinib. Los datos provisionales muestran respuestas superiores al 65% con aparición de efectos adversos graves en un 35-40% de los pacientes⁶².

Virus oncolíticos

Talimogene laherparepvec

Desde finales de 2015 está aprobado el talimogene laherparepvec para el tratamiento de pacientes con melanoma irreseccable y metástasis regionales o a distancia (estadios IIIB, IIIC e IVM1a) sin afectación visceral⁶³. Es un VHS-1 atenuado, producido mediante recombinación génica, diseñado para replicarse de forma específica en el interior de las células tumorales y para producir factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos humano (GM-CSF), y de esta manera estimula la respuesta antitumoral sistémica.

Tabla 3 Esquema resumen en el que se muestran algunos de los ensayos clínicos más significativos y los resultados en cuanto a tasa de respuesta, supervivencia y efectos adversos

| Estudio | Fármaco | Fase | Población | Pacientes | Brazos | Tasa de respuesta | SLP (meses) | Efectos secundarios (Grado \geq 3) |
|--|---------------|------|---|-----------|---|--|--|--|
| Hodi et al. (2010) ⁴⁰ | Ipilimumab | III | Melanoma avanzado previamente tratado | 676 | Ipilimumab + vacuna gp100 Ipilimumab Vacuna gp100 | Combinación: 5% Ipilimumab: 10,9% Vacuna gp100: 1,5% | SLP combinación: 10 SLP ipilimumab: 10,1 SLP vacuna gp100: 6,4 SLP > 11,1 | Ipilimumab y combinación: 10-15% Vacuna gp100: 3% |
| Topalian et al. (2012) ⁴⁸ | Nivolumab | I | Melanoma avanzado | 104 | Nivolumab en monoterapia | 28% | SLP > 11,1 | 14% |
| Robert et al. (2015) ⁴⁹ | Nivolumab | III | Melanoma avanzado sin tratamiento previo, BRAF-WT | 418 | Nivolumab DCZ | Nivolumab: 40% DCZ: 13,9% | SLP: 5,1 | Nivolumab: 11,7% DCZ: 17,6% |
| Weber et al. (2015) ⁵⁰ [Checkmate-037] | Nivolumab | III | Melanoma avanzado tras ipilimumab o anti BRAF | 405 | Nivolumab Quimioterapia .DCZ .Paclitaxel | Nivolumab: 31,7% -QT: 10'6% | SLP Nivolumab: 4,7 SLP QT: 4,2 | Nivolumab: 9% QT: 31% |
| Hamid et al. (2013) ⁵² | Pembrolizumab | I | Melanoma avanzado | 135 | Pembrolizumab en monoterapia | 38% | SLP > 7 | 13% |
| Ribas et al. (2015) ⁵⁵ [Keynote-002] | Pembrolizumab | II | Melanoma avanzado en pacientes resistentes a ipilimumab | 540 | Pembrolizumab 0,2 mg/kg 0,10 mg/kgQT | Pembrolizumab: 21% (25% 10 mg/kg) QT: 4% | SLP pembrolizumab: 5,4 (5,8 en 10 mg/kg) SLP QT: 3,6 | Pembrolizumab: 11% (14% 10 mg/kg) QT: 26% |

Tabla 3 (continuación)

| Estudio | Fármaco | Fase | Población | Pacientes | Brazos | Tasa de respuesta | SLP (meses) | Efectos secundarios (Grado \geq 3) |
|---|------------------------|------|--|-----------|---|--|---|---|
| Robert et al. (2015) ⁵⁶ [Keynote-006] | Pembrolizumab | III | Melanoma avanzado | 834 | Pembrolizumab Ipilimumab | Pembrolizumab: 33/ Ipilimumab: 12% | SLP pembrolizumab: 5,5 SLP ipilimumab: 2,8 | Pembrolizumab: 10% Ipilimumab: 20% |
| Andtbacka et al. (2015) ⁶⁴ | T-VEC | III | Melanoma avanzado | 436 | T-VEC intralesional -GM-CSF subcutáneo | T-VEC: 26% GM-CSF: 5,7 | SLP T-VEC: 8,2 SLP GM-CSF: 2,9 | T-VEC: 36% (2% grado > 3) GM-CSF: 21% |
| Wolchok et al. (2013) ⁶⁷ | Ipilimumab + nivolumab | I | Melanoma avanzado | 53 | Ipilimumab + Nivolumab Tratamiento secuencial | Combinación: 40% Secuencial: 20% | SLP combinación > 5 SLP secuencial > 2 | Combinación: 53% Secuencial: 18% |
| Postow et al. (2015) ⁶⁸ | Ipilimumab + nivolumab | I | Melanoma avanzado sin tratamiento previo | 142 | Ipilimumab + Nivolumab Ipilimumab solo | Combinación: 60% (22% respuesta completa) Ipilimumab: 11% (No RC) | SLP combinación > 11 (punto de corte del estudio) BRAF-WT/8,5 BRAF+ SLP ipilimumab: 4,4 BRAF-WT/2,7 BRAF+ | Combinación: 54% Ipilimumab: 24% |
| Larkin et al. (2015) ⁶⁹ | Ipilimumab + nivolumab | III | Melanoma avanzado sin tratamiento previo | 945 | Ipilimumab + nivolumab Ipilimumab Nivolumab | Combinación: 57,6% Ipilimumab: 19% Nivolumab: 43,7% | SLP combinación: 11,9 SLP ipilimumab: 2,9 SLP nivolumab: 6,9 | Combinación: 55% Ipilimumab: 27,3% Nivolumab: 16,3% |

BRAF+: pacientes con mutación en BRAF; BRAF-WT: pacientes sin mutación en BRAF (wild type); DCZ: dacarbazina; QT: quimioterapia; RC: Respuesta completa; SLP: supervivencia libre de progresión; T-VEC: talimogene laherparepvec.

Bajo los autores del estudio, entre corchetes, el nombre de identificación del estudio.

La administración del fármaco es subcutánea, y debe realizarse directamente sobre las lesiones cutáneas de melanoma. En caso de ser múltiples deben tratarse primero las de mayor tamaño.

El tratamiento con talimogene laherparepvec ha demostrado tasas de respuesta del 26%, con un perfil de efectos adversos favorable y aumento de la supervivencia a largo plazo⁶⁴. Además, en comparación con el ipilimumab y el vemurafenib, la supervivencia global ha demostrado ser comparable o ligeramente superior con este fármaco, especialmente en los pacientes sin metástasis viscerales⁶⁵.

Combinación de fármacos

CTLA-4 y PD-1 ejercen una función inhibitoria a través de vías diferentes, y por tanto el bloqueo de ambos favorecería la destrucción tumoral por el sistema inmune. Este hecho fue comprobado inicialmente en modelos animales⁶⁶ y posteriormente en humanos. Hasta el momento se han realizado ensayos controlados combinando nivolumab e ipilimumab, con una tasa de respuesta superior a la que se consigue con monoterapia⁶⁷⁻⁶⁹. Sin embargo, la toxicidad grave aparece en más de la mitad de los pacientes tratados. Los efectos severos más frecuentes son colitis, diarrea y elevación de enzimas hepáticas, que en la mayoría de los casos requieren el uso de glucocorticoides sistémicos^{68,69}.

La combinación de nivolumab e ipilimumab se encuentra aprobada desde septiembre de 2015 por la FDA y pendiente de aprobación por la Agencia Europea del Medicamento.

Indicadores de respuesta

Tras el éxito de las terapias inmunomoduladoras, la investigación se ha dirigido a la identificación de los posibles marcadores que permitan identificar a los pacientes con mayor probabilidad de respuesta al fármaco.

La expresión de PD-L1 en las muestras tumorales previas al tratamiento es la que se ha asociado de forma más clara, con un incremento en la tasa de respuesta a los anti PD-1 y anti PD-L1^{34,70,71}. Por el contrario, en el tratamiento combinado con ipilimumab y nivolumab no se ha observado relación entre la expresión de PD-L1 y la tasa de respuesta⁶⁸.

Por otro lado, la expresión de PD-L1 tiene varios inconvenientes para poder considerarse un biomarcador adecuado. Se trata de un marcador cuya expresión es muy variable, incluso en piezas de un mismo paciente. Además, aunque se observa mayor beneficio clínico en los pacientes PD-L1+, también existe un número considerable de pacientes PD-L1- con respuesta a los tratamientos^{60,70}.

Otro efecto de confusión es que la liberación de interferón por las células CD8+, que infiltran el margen y el parénquima tumoral, induce la expresión de PD-L1 en las células tumorales, lo que se conoce como resistencia inmune adaptativa. Por ello, la expresión de PD-L1 es un marcador indirecto de activación de linfocitos T antígeno específicos. Los tumores con mayor cantidad de PD-L1 y PD-1 son los que presentan una mejor respuesta, pero es necesaria la presencia previa de linfocitos CD8+ específicos⁷².

De forma general, para predecir la respuesta a cualquier inmunomodulador, el mejor indicador disponible

actualmente sigue siendo la presencia de CD8+ en el margen del tumor⁷².

Perspectivas futuras

Combinaciones futuras

Actualmente existen múltiples ensayos en marcha que combinan los inmunomoduladores entre sí y con otras terapias para el uso en pacientes con melanoma avanzado.

Tanto CTLA-4 como PD-1 inhiben la respuesta inmune por diferentes vías, y por tanto es fundamental considerar su utilización de una forma sinérgica. En cuanto a las terapias diana o tras el tratamiento con virus oncolíticos, los antígenos que se liberan como resultado de la muerte de las células tumorales son presentados a los linfocitos por las células presentadoras de antígenos, además de determinadas citocinas y quimiocinas. Todo esto induce una respuesta inmune antitumoral, y en este sentido los fármacos anti BRAF, los virus oncolíticos o las vacunas peptídicas podrían favorecer la respuesta a los inmunomoduladores⁷³.

Terapia adyuvante

El tratamiento preventivo de los pacientes con mayor riesgo metastásico es uno de los retos fundamentales en el manejo del melanoma. Hasta este momento la cirugía, la biopsia de ganglio centinela y el interferón α son los métodos empleados para controlar los tumores localmente avanzados. Sin embargo, la posibilidad de tratar eficazmente a estos pacientes con otros agentes podría cambiar el progreso de esta enfermedad y el manejo de la misma por los dermatólogos.

En octubre de 2015 la FDA, gracias a los resultados de un ensayo, aprobó el uso de ipilimumab como tratamiento adyuvante en pacientes con melanoma localmente avanzado. Es aplicable a pacientes con melanoma en estadio III, con metástasis ganglionares > 1 mm y resección ganglionar completa⁷⁴. Los datos a 5 años de este mismo estudio demuestran una tasa del 40,8% de pacientes libres de recurrencia a los 5 años frente a un 30,3% en el grupo tratado con placebo⁷⁵. Sin embargo, hasta un 45% de los pacientes tratados presentaban efectos adversos de grado 3 o 4, aunque con un manejo adecuado se reduce notablemente la gravedad de los mismos. Los efectos adversos más frecuentes con esta terapia son la diarrea, la colitis, los efectos endocrinológicos (hipofisitis con hipopituitarismo, hipo o hipertiroidismo, disfunción adrenal), vitíligo, exantemas, prurito y fatiga.

Además del ipilimumab, en este momento existen múltiples estudios en marcha que emplean fármacos inmunomoduladores de forma adyuvante en tumores de alto riesgo tras la resección completa, y cuyos resultados se publicarán en los próximos años⁷⁶.

Conclusión

Desde la introducción de los tratamientos inmunoterapéuticos, hace apenas un lustro, el panorama del tratamiento del melanoma ha sufrido una revolución, consiguiéndose cifras

de supervivencia muy superiores a las que se alcanzaban con los tratamientos anteriores.

Sin embargo, el descubrimiento de nuevas terapias también trae consigo la necesidad de realizar nuevos estudios que permitan conocer mejor el mecanismo de acción de estos fármacos. La investigación en este campo debe ir dirigida a seleccionar qué pacientes son los más adecuados para el tratamiento y con qué fármacos o combinación de los mismos se espera una mayor respuesta. Además, la combinación con otros tratamientos, como las terapias diana o los virus oncolíticos, podría mejorar la eficacia del tratamiento.

En definitiva, el estímulo de la respuesta inmune es un elemento fundamental en el tratamiento frente al melanoma, y probablemente formará parte de todos los esquemas terapéuticos que vayan surgiendo frente a este tumor.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Queremos agradecer a la Dra. Isabel Pinazo y al Dr. Carlos Monteagudo su colaboración en la realización de esta revisión.

Bibliografía

- American Cancer Society. Cancer Statistics Center (consultado 20 Nov 2016). Disponible en: <http://cancerstatisticscenter.cancer.org>. LASR.
- Guy G, Thompson T, Watson M, Massetti GM, Richardson LC. Vital signs: melanoma incidence and mortality trends and projections-United States, 1982-2030. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64:591-6.
- Tejera-Vaquero A, Descalzo-Gallego MA, Otero-Rivas MM, Posada-García C, Rodríguez-Pazos L, Pastushenko I, et al. Skin cancer incidence and mortality in Spain: A systematic review and meta-analysis. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107:318-28.
- Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol*. 2000;18:158-66.
- Hoenicke L, Zender L. Immune surveillance of senescent cells: biological significance in cancer- and non-cancer pathologies. *Carcinogenesis*. 2012;33:1123-6.
- Legha SS, Ring S, Eton O, Bedikian A, Buzaid AC, Plager C, et al. Development of a biochemotherapy regimen with concurrent administration of cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interferon alfa, and interleukin-2 for patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 1998;16:1752-9.
- Eton O, Legha SS, Bedikian AY, Lee JJ, Buzaid AC, Hodges C, et al. Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: Results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol*. 2002;20:2045-52.
- Wieder T, Brenner E, Braumüller H, Röcken M. Immunotherapy of melanoma: Efficacy and mode of action. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016;14:28-36.
- Finn OJ. Cancer immunology. *N Engl J Med*. 2008;358:2704-15.
- High WA, Stewart D, Wilbers CRH, Cockerell CJ, Hoang MP, Fitzpatrick JE. Completely regressed primary cutaneous malignant melanoma with nodal and/or visceral metastases: A report of 5 cases and assessment of the literature and diagnostic criteria. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:89-100.
- Avram G, Sánchez-Sendra B, Martín JM, Terrádez L, Ramos D, Monteagudo C. The density and type of MECA-79-positive high endothelial venules correlate with lymphocytic infiltration and tumour regression in primary cutaneous melanoma. *Histopathology*. 2013;63:852-61.
- Shen S, Wolfe R, McLean CA, Haskett M, Kelly JW. Characteristics and associations of high-mitotic-rate melanoma. *JAMA Dermatol*. 2014;150:1048-55.
- Teulings H-E, Limpens J, Jansen SN, Zwinderman AH, Retisma JB, Spuls PL, et al. Vitiligo-like depigmentation in patients with stage III-IV melanoma receiving immunotherapy and its association with survival: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2015;33:773-81.
- Mackensen A, Ferradini L, Carcelain G, Triebel F, Faurel F, Viel S, et al. Evidence for in situ amplification of cytotoxic T-lymphocytes with antitumor activity in a human regressive melanoma. *Cancer Res*. 1993;53:3569-73.
- Ferradini L, Mackensen A, Genevée C, Bosq J, Duviard P, Avril MF, et al. Analysis of T cell receptor variability in tumor-infiltrating lymphocytes from a human regressive melanoma. Evidence for in situ T cell clonal expansion. *J Clin Invest*. 1993;91:1183-90.
- Rosenberg SA, Restifo NP, Yang JC, Morgan RA, Dudley ME. Adoptive cell transfer: A clinical path to effective cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2008;8:299-308.
- Marincola FM, Jaffee EM, Hicklin DJ, Ferrone S. Escape of human solid tumors from T-cell recognition: Molecular mechanisms and functional significance. *Adv Immunol*. 2000;74:181-273.
- Anichini A, Vegetti C, Mortarini R. The paradox of T-cell-mediated antitumor immunity in spite of poor clinical outcome in human melanoma. *Cancer Immunol Immunother*. 2004;53:855-64.
- Allavena P, Sica A, Solinas G, Porta C, Mantovani A. The inflammatory micro-environment in tumor progression: The role of tumor-associated macrophages. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;66:1-9.
- Smith-Garvin JE, Koretzky GAJM. T cell activation. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:591-619.
- Mahoney KM, Freeman GJ, McDermott DF. The next immune-checkpoint inhibitors: PD-1/PD-L1 blockade in melanoma. *Clin Ther*. 2015;37:764-82.
- Harlin H, Kuna TV, Peterson AC, Meng Y, Gajewski TF. Tumor progression despite massive influx of activated CD8(+) T cells in a patient with malignant melanoma ascites. *Cancer Immunol Immunother*. 2006;55:1185-97.
- Greenwald RJ, Freeman GJ, Sharpe AH. The B7 family revisited. *Annu Rev Immunol*. 2005;23:515-48.
- Perkins D, Wang Z, Donovan C, He H, Mark D, Guan G, et al. Regulation of CTLA-4 expression during T cell activation. *J Immunol*. 1996;156:4154-9.

25. Tivol EA, Borriello F, Schweitzer AN, Lynch WP, Bluestone JA, Sharpe AH. Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. *Immunity*. 1995;3:541-7.
26. McCoy KD, Le Gros G. The role of CTLA-4 in the regulation of T cell immune responses. *Immunol Cell Biol*. 1999;77:1-10.
27. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J*. 1992;11:3887-95.
28. Vibhakkar R, Juan G, Traganos F, Darzynkiewicz Z, Finger LR. Activation-induced expression of human programmed death-1 gene in T-lymphocytes. *Exp Cell Res*. 1997;232:25-8.
29. Freeman GJ, Long a J, Iwai Y, Bourke A, Chernova T, Nishimura H, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med*. 2000;192:1027-34.
30. Lindsten T, Lee KP, Harris ES, Petryniak B, Craighead N, Reynolds PJ, et al. Characterization of CTLA-4 structure and expression on human T cells. *J Immunol*. 1993;151:3489-99.
31. Phan GQ, Yang JC, Sherry RM, Hwu P, Topalian SL, Schatzentruber DJ, et al. Cancer regression and autoimmunity induced by cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:8372-7.
32. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Targeting the PD-1/B7-H1(PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. *Curr Opin Immunol*. 2012;24:207-12.
33. Parsa AT, Waldron JS, Panner A, Crane CA, Parney IF, Barry JJ, et al. Loss of tumor suppressor PTEN function increases B7-H1 expression and immunoresistance in glioma. *Nat Med*. 2007;13:84-8.
34. Taube JM, Klein A, Brahmer JR, Xu H, Pan X, Kim JH, et al. Association of PD-1, PD-1 Ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy. *Clin Cancer Res*. 2014;20:5064-74.
35. Ribas A. Adaptive immune resistance: How cancer protects from immune attack. *Cancer Discov*. 2015;5:915-9.
36. Okazaki T, Tanaka Y, Nishio R, Mitsuiye T, Mizoguchi A, Wang J, et al. Autoantibodies against cardiac troponin I are responsible for dilated cardiomyopathy in PD-1 deficient mice. *Nat Med*. 2003;9:1477-83.
37. Nishimura H, Nose M, Hiai H, Minato N, Honjo T. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity*. 1999;11:141-51.
38. Freeman AI, Zakay-Rones Z, Gomori JM, Linetsky E, Rasooli L, Greenbaum E, et al. Phase I/II trial of intravenous NDV-HUJ oncolytic virus in recurrent glioblastoma multiforme. *Mol Ther*. 2006;13:221-8.
39. Hu JCC, Coffin RS, Davis CJ, Graham NJ, Groves N, Guest PJ, et al. A phase I study of OncoVEXGM-CSF, a second-generation oncolytic herpes simplex virus expressing granulocyte macrophage colony-stimulating factor. *Clin Cancer Res*. 2006;12:6737-47.
40. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363:711-23.
41. About the center for drug evaluation and research. Ipilimumab. U.S. Food and Drug Administration. 27 Nov 2015 [consultado 12 May 2016]. Disponible en: <http://www.fda.gov/aboutfda/centersoffices/officeofmedicalproductsandtobacco/cder/ucm248478.htm>
42. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2011;364:2517-26.
43. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2015;33:1889-94.
44. Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and immune-related response in solid tumors. *J Clin Oncol*. 2015;33:3541-3.
45. National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events. Version 4.9. 20 mayo, 2009 [consultado 10 May 2016]. Disponible en: [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE.4.03.2010-06-14.QuickReference.5\(7\).pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE.4.03.2010-06-14.QuickReference.5(7).pdf)
46. Ribas A, Kefford R, Marshall MA, Punt CJ, Haanen JB, Marmol M, et al. Phase III randomized clinical trial comparing tremelimumab with standard-of-care chemotherapy in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2013;31:616-22.
47. Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, Powder JD, Picus J, Sharfman WH, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: Safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol*. 2010;28:3167-75.
48. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:2443-54.
49. Robert C, Long GV, Brady B, Dutiriaux C, Mario M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015;372:320-30.
50. Weber JS, Kudchadkar RR, Gibney GT, DeConti RC, Yu B, Wang W, et al. Phase I/II trial of PD-1 antibody nivolumab with peptide vaccine in patients naive to or that failed ipilimumab. *ASCO Meet Abstr*. 2013;31 15 Suppl:9011.
51. Larkin J, Lao CD, Urba WJ, McDermott DF, Horak C, Jiang J, et al. Efficacy and safety of nivolumab in patients with BRAF V600 mutant and BRAF wild-type advanced melanoma: A pooled analysis of 4 clinical trials. *JAMA Oncol*. 2015;1:433-40.
52. Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med*. 2013;369:134-44.
53. Robert C, Ribas A, Wolchok JD, Hodi FS, Hamid O, Kefford R, et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: A randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet (London, England)*. 2014;384:1109-17.
54. Ribas A, Hamid O, Daud A, Hodi FS, Wolchok JD, Kefford R, et al. Association of pembrolizumab with tumor response and survival among patients with advanced melanoma. *JAMA*. 2016;315:1600.
55. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): A randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:908-18.
56. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372:2521-32.
57. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Nuevos medicamentos: nivolumab, 19 de junio de 2015 [consultado 10 May 2016]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-nivolumab-Opdivo.pdf>
58. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Nuevos medicamentos: pembrolizumab, 19 de junio de 2015 [consultado 10 May 2016]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-pembrolizumab-Keytruda.pdf>
59. Atkins MB, Kudchadkar RR, Sznol M, McDermott DF, Lotem M, Schachter J, et al. Phase 2 multicenter, safety and efficacy study of pidilizumab in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2014;32 Suppl (Abstr 9001).
60. Hamid O. Preliminary clinical safety, tolerability and activity of atezolizumab (anti-PD-L1) combined with Zelboraf in

- BRAFv600 metastatic melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2015;28:778.
61. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQM, Hwu WJ, Topalian SL, Hwu P, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:2455–65.
 62. Ribas A, Butler M, Lutzky J, Lawrence DP, Robert C, Miller W, et al. Phase I study combining anti-PD-L1 (MEDI4736) with BRAF (dabrafenib) and/or MEK (trametinib) inhibitors in advanced melanoma. *ASCO Meet Abstr.* 2015;33 15 Suppl:3003.
 63. About the center for drug evaluation and research. Imlygic. U.S. Food and Drug Administration, 27 Oct 2015 [consultado 12 May 2016]. Disponible en: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/ucm469411.htm>
 64. Andtbacka RHI, Kaufman HL, Collichio F, Amatruda T, Senzer N, Chesney J, et al. Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol.* 2015;33:2780–8.
 65. Quinn C, Ma Q, Kudlac A, Palmer S, Barber B, Zhao Z. Indirect treatment comparison of talimogene laherparepvec compared with ipilimumab and vemurafenib for the treatment of patients with metastatic melanoma. *Adv Ther.* 2016;33:643–57.
 66. Curran MA, Montalvo W, Yagita H, Allison JP. PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107:4275–80.
 67. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2013;369:122–33.
 68. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015;372:2006–17.
 69. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015;373:23–34.
 70. Ribas A, Hodi FS, Kefford R, Hamid O, Daud A, Wolchok JD, et al. Efficacy and safety of the anti-PD-1 monoclonal antibody MK-3475 in 411 patients (pts) with melanoma (MEL). *ASCO Meet Abstr.* 2014.
 71. Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M, Fine GD, Hamid O, Gordon MS, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature.* 2014;515:563–7.
 72. Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, Shintaku IP, Taylor EJ, Robert L, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature.* 2015;515:568–71.
 73. Sumimoto H, Imabayashi F, Iwata T, Kawakami Y. The BRAF-MAPK signaling pathway is essential for cancer-immune evasion in human melanoma cells. *J Exp Med.* 2006;203:1651–6.
 74. Eggermont AMM, Chiarion-sileni V, Grob J, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): A randomised, double-blind, phase 3 trial. 2015;2045(Eortc 18071):1-9.
 75. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med.* 2016;375:1845–55.
 76. Adjuvant immunotherapy melanoma (consultado 15 Ene 2017). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/>