



ACADEMIA ESPAÑOLA  
DE DERMATOLOGÍA  
Y VENEREOLOGÍA

# ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at  
[www.actasdermo.org](http://www.actasdermo.org)



## CARTA CIENTÍFICO-CLÍNICA

### [Artículo traducido] Efectos adversos inmunomediados en el tratamiento con inmunoterapia de pacientes con melanoma metastásico vs. régimen de adyuvancia: estudio de práctica real



#### Immune-Mediated Adverse Effects in the Immunotherapy Treatment of Patients With Metastatic Melanoma Versus Adjuvant Regimen: A Study in a Daily Practice Setting

Sr. Director,

Los inhibidores del punto de control inmunitario (CI), utilizados para potenciar el sistema inmune, han mejorado sustancialmente el pronóstico de los pacientes con melanoma avanzado<sup>1,2</sup>. Sin embargo, están asociados a un único espectro de efectos secundarios: efectos adversos inmunomediados (IRAE), que son importantes de reconocer y tratar de inmediato<sup>3</sup>. A pesar de los ensayos clínicos relacionados con los IRAE, seguimos careciendo de comparación en la vida real entre los IRAE, cuando se utilizan los CI en la enfermedad metastásica (EM) o como terapia adyuvante (TA). Por tanto, realizamos un estudio de cohorte retrospectivo y observacional para evaluar la frecuencia, tipo y severidad de los IRAE en los pacientes con melanoma que recibieron TA, en comparación con aquellos que recibieron un régimen para EM (REM). Además, exploramos cualquier factor clínico relacionado con la aparición de IRAE o la correlación entre tratamiento y efectividad. Incluimos a todos los pacientes con melanoma tratados con un régimen estándar de CI en condiciones de la práctica diaria durante al menos 3 meses.

Nuestra cohorte incluyó 49 pacientes tratados con nivolumab ( $n=23$ ), pembrolizumab (16), ipilimumab ( $n=8$ ) o ipilimumab + nivolumab ( $n=2$ ). Las características basales se incluyen en la [tabla 1](#). De entre ellos, el 51,9% ( $n=27$ ) siguieron TA y el 42,3% ( $n=22$ ) REM. Encontramos que el

46,9% de los pacientes experimentó un IRAE. Normalmente estos tenían intensidad de leve a moderada, siendo severos (grado 3 de los criterios terminológicos comunes para efectos adversos<sup>3</sup>) en el 18,2% de los pacientes, resolviéndose la mayoría con corticosteroides tópicos/orales ([tabla 1](#)). Al comparar TA y REM, la frecuencia de los IRAE, el tipo o el manejo fueron similares en ambos grupos ([tabla 1](#)). La severidad de los IRAE difirió estadísticamente, con menor puntuación en el grupo TA. Estos datos podrían tener importancia a la hora de decidir la iniciación del tratamiento en un contexto diferente al del estadio III al que nos enfrentamos en la práctica clínica. Los IRAE causaron la discontinuación del tratamiento en 4 pacientes ( $n=1$ , TA;  $n=3$ , REM) no reportándose muertes relacionadas con los CI. En términos de progresión de la enfermedad, los pacientes con IRAE tuvieron menor probabilidad de progresar, y reflejaron una supervivencia libre de enfermedad más prolongada. Por último, la ulceración del melanoma guardó también relación con un número más elevado de IRAE ([tablas 1 y 2](#) [tabla 2](#)). La ulceración es una entidad biológica, habiendo identificado los investigadores a lo largo de los años diversas características vinculadas al fenotipo ulcerado del melanoma tales como: incremento de la vascularidad tumoral, pérdida de adhesión celular, así como incremento de la densidad de diversas células inmunitarias y neutrófilos que se infiltran en el tumor, células dendríticas, macrófagos e incremento del número de células tumorales positivas PD-L1. Esto podría explicar la respuesta más fuerte al tratamiento con interferón alfa en este subconjunto de melanoma, pudiendo contribuir a una mayor tasa de IRAE<sup>4-6</sup>. Como se ha publicado previamente, este análisis reveló que la primera aparición de la mayoría de IRAE tuvo lugar al principio del tratamiento ([tabla 2](#))<sup>4,5</sup>. De igual modo, los efectos más frecuentemente reportados fueron de tipo dermatológico, endocrino, gastrointestinal y hepático ([tabla 1](#))<sup>3</sup>.

Dada la disponibilidad actual de diversas opciones terapéuticas en el contexto del tratamiento del melanoma, es preciso comprender el ratio beneficio/riesgo en la práctica clínica para adoptar decisiones terapéuticas. Nuestro análisis de seguridad con nivolumab, pembrolizumab o/u ipilimumab fue consistente con los perfiles de seguridad establecidos publicados previamente para TA y REM<sup>2,4,7-10</sup>. Sin embargo, se observaron menores tasas de discontinuación en el análisis del conjunto de datos en nuestra cohorte (8,3%) en comparación con TA-ipilimumab (35-53%), que ya no es considerada como primera opción de TA)<sup>2</sup>, o con

Véase contenido relacionado en DOI:  
<https://doi.org/10.1016/j.ad.2023.01.016>

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2023.10.002>

0001-7310/© 2023 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Tabla 1** Características basales de los pacientes. Comparación entre grupos de pacientes en terapia adyuvante o regímenes de enfermedad metastásica

Variable	Categoría	TA		REM		Total		Valor de p
		N.º	Porcentaje	N.º	Porcentaje	N.º	Porcentaje	
Sexo	M	12	44,4	9	40,9	21	42,9	0,804
	V	15	55,6	13	59,1	28	57,1	
Fármaco CI	Ipilimumab (I)	6	22,2	2	9,1	8	16,3	0,205
	Nivolumab (N)	11	40,7	12	54,5	23	46,9	
	N+I	0	0,0	2	9,1	2	4,1	
	Pembrolizumab	10	37,0	6	27,3	16	32,7	
Estadio AJCC	IIIB	10	37,0	0	0,0	10	20,4	0,001*
	IIIC	17	63,0	0	0,0	17	34,7	
	IV	0	0,0	22	100,0	22	44,9	
Melanoma primario	SSM	4	14,8	8	36,4	12	24,5	0,300
	ALM	12	44,4	6	27,3	18	36,7	
	NM	1	3,7	1	4,5	2	4,1	
	AM	10	37,0	6	27,3	16	32,7	
	Primario desconocido	0	0,0	1	4,5	1	2,0	
Ulceración	No	10	43,5	2	14,3	12	3,4	Fisher 0,084
	Sí	13	56,5	12	85,7	25	67,6	
Mitosis	No	5	21,7	5	35,7	10	27,0	Fisher 0,454
	Sí	18	78,3	9	64,3	27	73,0	
EA previa	No	27	100,0	21	95,5	48	98,0	Fisher 0,449
	Sí	0	0,0	1	4,5	1	2,0	
IT previa	No	23	85,2	19	86,4	42	85,7	Fisher 0,999
	Sí	4	14,8	3	13,6	7	14,3	
IT previa, tipo	Interferón	3	75,0	2	66,7	5	71,4	0,350
	Ipilimumab	1	25,0	0	0,0	1	14,3	
	Nivolumab	0	0,0	1	33,3	1	14,3	
EA, no irAE	No	13	48,1	12	54,5	25	51,0	0,656
	Sí	14	51,9	10	45,5	24	49,0	
No irAE, tipo	Amenorrea	1	6,7	0	0,0	1	4,3	0,333
	Dizziness	2	13,3	0	0,0	2	8,7	
	Fatiga	10	66,7	8	100,0	18	78,3	
	Xerostomía	2	13,3	0	0,0	2	8,7	
irAE	No	15	55,6	11	50,0	26	53,1	0,698
	Sí	12	44,4	11	50,0	23	46,9	
irAE, tipo	No	15	51,7	12	52,2	27	51,9	0,495
	Artritis	1	3,4	1	4,3	2	3,8	
	Dermatológicos	8	27,6	4	17,4	12	23,1	
	Enterocolitis	0	0,0	2	8,7	2	3,8	
	Hipotiroidismo	3	10,3	1	4,3	4	7,7	
	Sarcoidosis	2	6,9	1	4,3	3	5,8	
	Uveítis	0	0,0	1	4,3	1	1,9	
	Insuficiencia adrenal	0	0,0	1	4,3	1	1,9	
	Severidad de los irAE (G1-G4)	G1	10	71,4	3	27,3	13	
G2		4	28,6	3	27,3	7	28,0	
G3		0	0,0	5	45,5	5	20,0	
Tratamiento de los irAE	CS orales	3	27,3	4	36,4	7	31,8	0,845
	Reemplazo hormonal	3	27,3	2	18,2	5	22,7	

**Tabla 1** (continuación)

Variable	Categoría	TA		REM		Total		Valor de p
		N.º	Porcentaje	N.º	Porcentaje	N.º	Porcentaje	
	Otra IS	1	9,1	2	18,2	3	13,6	
	CS tópicos	4	36,4	3	27,3	7	31,8	
Discontinuación del tratamiento de irAE	No	11	91,7	8	72,7	19	82,6	Fisher 0,317
	Sí	1	8,3	3	27,3	4	17,4	
Progresión de la enfermedad	No	16	59,3	3	13,6	19	38,8	0,001*
	Sí	11	40,7	19	86,4	30	61,2	
Situación en el seguimiento	Exitus	6	22,2	18	81,8	24	49,0	0,001*
	Libre de enfermedad	12	44,4	2	9,1	14	28,6	
	Estable	7	25,9	2	9,1	9	18,4	
	Estable con iBraf/iMek	2	7,4	0	0,0	2	41,0	

A menos que se exprese lo contrario, las pruebas Chi-cuadrado ( $\chi^2$ ) de independencia se realizan para las variables cualitativas, y las pruebas t de Student para las cuantitativas.

AE: efectos adversos; ALM: melanoma lentiginoso acral; AM: melanoma amelanótico; CI: inhibidores del punto de control; CS: corticosteroides; EA: enfermedad autoinmune; G: grado; irAE: efecto adverso inmunomediado; IS: inmunosupresión; IT: inmunoterapia; M: mujer; MDR: regímenes de enfermedad metastásica; n: número de pacientes; NM: melanoma nodular; SSM: melanoma de extensión superficial; TA: terapia adyuvante; V: varón.

\* p < 0,001 hallazgo de diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla 2** Comparación entre los grupos de pacientes que tuvieron/no tuvieron efectos adversos relacionados con la respuesta inmune

Variable	Categoría	IRAE NO		IRAE Sí		Total (n)		Valor de p
		N.º	Porcentaje	N.º	Porcentaje	N.º	Porcentaje	
Sexo	M	10	38,5	11	47,8	21	42,9	0,509
	V	16	61,5	12	52,2	28	57,1	
Fármaco CI	Ipilimumab (I)	6	23,1	2	8,7	8	16,3	0,270
	Nivolumab (N)	9	34,6	14	60,9	23	46,9	
	N + I	1	3,8	1	4,3	2	4,1	
	Pembrolizumab	10	38,5	6	26,1	16	32,7	
Estadio AJCC	IIIB	5	19,2	5	21,7	10	20,4	0,841
	IIIC	10	38,5	7	30,4	17	34,7	
	IV	11	42,3	11	47,8	22	44,9	
Primer melanoma	SSM	8	30,8	4	17,4	12	24,5	0,120
	ALM	7	26,9	11	47,8	18	36,7	
	NM	0	0,0	2	8,7	2	4,1	
	AM	11	42,3	5	21,7	16	32,7	
	Primario desconocido	0	0,0	1	4,3	1	2,0	
Ulceración	No	3	16,7	9	47,4	12	32,4	0,046
	Sí	15	83,3	10	52,6	25	67,6	
Mitosis	No	3	16,7	7	36,8	10	27,0	Fisher 0,167
	Sí	15	83,3	12	63,2	27	73,0	
EA previa	No	26	100,0	22	95,7	48	98,0	Fisher 0,469
	Sí	0	0,0	1	4,3	1	2,0	
IT previa	No	23	88,5	19	82,6	42	85,7	Fisher 0,692
	Sí	3	11,5	4	17,4	7	14,3	
IT previa, tipo	Interferón	1	33,3	4	100,0	5	71,4	0,155
	Ipilimumab	1	33,3	0	0,0	1	14,3	

Tabla 2 (continuación)

Variable	Categoría	IRAE NO		IRAE Sí		Total (n)		Valor de p
		N.º	Porcentaje	N.º	Porcentaje	N.º	Porcentaje	
AE, no irAE	Nivolumab	1	33,3	0	0,0	1	14,3	0,032
	No	17	65,4	8	34,8	25	51,0	
	Sí	9	34,6	15	65,2	24	49,0	
Grupo	TA	15	57,7	12	52,2	27	55,1	0,698
	MDR	11	42,3	11	47,8	22	44,9	
Severidad de los irAE (G1-G4)	G1	0	0,0	12	57,1	12	54,5	0,095
	G2	0	0,0	6	28,6	6	27,3	
	G3	1	100,0	3	14,3	4	18,2	
Tratamiento de los irAE	CS orales	0	0,0	7	38,9	7	36,8	0,515
	Reemplazo hormonal	0	0,0	3	16,7	3	15,8	
	Otra IS	0	0,0	3	16,7	3	15,8	
	CS tópicos	1	100,0	5	27,8	6	31,6	
Discontinuación del tratamiento de los irAE	No	1	100,0	15	78,9	16	80,0	Fisher 1,000
	Sí	0	0,0	4	21,1	4	20,0	
Progresión de la enfermedad	No	5	19,2	14	60,9	19	38,8	0,003**
	Sí	21	80,8	9	39,1	30	61,2	
Situación en el seguimiento	Exitus	15	57,7	9	39,1	24	49,0	0,030**
	Libre de enfermedad	3	11,5	11	47,8	14	28,6	
	Estable	6	23,1	3	13,0	9	18,4	
	Estable con iBraf/iMek	2	7,7	0	0,0	2	4,1	
Variables cuantitativas		N.º	Media (DE)	N.º	Media (DE)	N.º	Media (DE)	
Edad (a)		26	60,7 (15,2)	23	61,7 (10,2)	49	61,1 (13)	0,778
Breslow		18	6,5 (6,7)	19	3,1 (2)	37	4,7 (5,1)	0,051
Tiempo hasta el inicio del efecto inmunomediado (s)		1	12	21	12,1 (5,3)	22	12,0 (5,2)	0,972
Tiempo hasta la resolución del efecto inmunomediado (s)		0	NA	5	3,0 (1,7)	5	3,0 (1,7)	NA
Progresión del melanoma tras la iniciación de CI (s)		25	27,6 (29,6)	17	30,4 (24)	42	28,7 (27,2)	0,752
Duración del tratamiento de CI (s)		26	21,6 (25,2)	23	19,0 (14,4)	49	20,4 (20,7)	0,653
Tiempo de seguimiento hasta la última dosis de CI (s)		26	17,7 (32,4)	23	10,3 (12,5)	49	61,1 (13)	0,289

A menos que se exprese lo contrario, las pruebas Chi-cuadrado ( $\chi^2$ ) de independencia se realizan para las variables cualitativas, y las pruebas t de Student para las cuantitativas.

a: años; AE: efectos adversos; ALM: melanoma lentiginoso acral; AM: melanoma amelanótico; CI: inhibidores del punto de control; CS: corticosteroides; DE: desviación estándar; EA: enfermedad autoinmune; G: grado; irAE: efecto adverso inmunomediado; IS: inmunosupresión; IT: inmunoterapia; M: mujer; MDR: regímenes de enfermedad metastásica; n: número de pacientes; NA: no aplicable; NM: melanoma nodular; s: semanas; SSM: melanoma de extensión superficial; TA: terapia adyuvante; V: varón.

\*p < 0,001 hallazgo de diferencias estadísticamente significativas.

TA-pembrolizumab (13-14,8%),<sup>10</sup> similar al compararse con TA-nivolumab (7,7%)<sup>7,8</sup>. Además, nuestros resultados confirmaron que los IRAE seleccionados en los contextos TA/REM son manejables utilizando guías de seguridad establecidas<sup>3</sup>. Como se observa con TA-pembrolizumab<sup>4</sup>, y no todavía con otros fármacos en TA<sup>5</sup>, los IRAE estuvieron asociados a un mejor pronóstico.

Las limitaciones incluyen la naturaleza retrospectiva y el pequeño tamaño muestral del estudio, lo cual nos empujó a analizar los datos en conjunto. Sin embargo, a nuestro saber, este informe constituye el mayor análisis comparativo hasta la fecha del perfil de seguridad de los CI en términos e TA y REM, en la práctica diaria.

En general, estos hallazgos se añaden a la comprensión del perfil beneficio/riesgo de la inmunoterapia en los

pacientes con melanoma reseado de alto riesgo o avanzado, pudiendo servir de guía, en último caso, a los clínicos.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): A randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:522-30.

2. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, Topalian SL, Schadendorf D, Larkin J, et al. Safety profile of nivolumab monotherapy: A pooled analysis of patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol.* 2017;35:785–92.
  3. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO 3rd, Brogdon C, Dadu R, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: Consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer.* 2017;5:95.
  4. Eggermont AMM, Kicinski M, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, et al. Association between immune-related adverse events and recurrence-free survival among patients with stage III melanoma randomized to receive pembrolizumab or placebo: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2020;6:519–617.
  5. Mandala M, Larkin J, Ascierto PA, del Vecchio M, Gogas H, Cowey CL, et al. Adjuvant nivolumab for stage III/IV melanoma: evaluation of safety outcomes and association with recurrence-free survival. *J Immunother Cancer.* 2021;9:e003188.
  6. Eggermont AMM, Rutkowski P, Dutriaux C, Hofman-Wellenhof R, Dzwilski P, Marples M, et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon-alfa2b vs observation in stage II B/C patients with ulcerated primary: Results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 18081 randomised trial. *Eur J Cancer.* 2020;133:94–103, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2020.04.015>.
  7. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377:1824–35.
  8. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Cowey CL, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19:1480–92.
  9. Nebhan CA, Johnson DB. Pembrolizumab in the adjuvant treatment of melanoma: Efficacy and safety. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2021;21:583–90.
  10. Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol.* 2019;30:582–8.
- L. Martos-Cabrera<sup>a</sup>, T. Gallego<sup>b</sup>, A. Fernandez-Galván<sup>a</sup> y P. Rodríguez-Jiménez<sup>a,\*</sup>
- <sup>a</sup> *Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España*  
<sup>b</sup> *Servicio de Farmacología, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España*
- \* Autor para correspondencia.  
 Correo electrónico: [pedro.rodriguez.jimenez90@gmail.com](mailto:pedro.rodriguez.jimenez90@gmail.com) (P. Rodríguez-Jiménez).