

Efectividad y seguridad de la inmunoterapia anti-PD-L1 en el tratamiento adyuvante del melanoma

HERRERO-POCH L. ¹, VÁZQUEZ-BLANCO S. ¹, FORTES-GONZÁLEZ M. S. ¹, GONZÁLEZ-FREIRE L. ², GARCÍA-BELOSÓ N. ¹, MESTRE-RIBOT M. M. ¹

1. Servicio de Farmacia, Hospital Ribera Povisa, Vigo, España.

2. Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra, España.

Fecha de recepción: 29/10/2024 Fecha de aceptación: 27/11/2024

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2025000300002>

RESUMEN

Objetivo:

Evaluar la efectividad y seguridad de los anti-PD-L1, nivolumab y pembrolizumab, en el tratamiento adyuvante del melanoma.

Método:

Estudio observacional retrospectivo de pacientes diagnosticados de melanoma con afectación ganglionar sometidos a resección completa tratados con anti-PD-L1: nivolumab y pembrolizumab. La variable principal de efectividad fue supervivencia libre de recurrencia (RFS), definida como tiempo desde el inicio del tratamiento y la primera recurrencia o muerte por cualquier motivo. Y como variables secundarias se estudiaron supervivencia global (SG) y supervivencia libre de metástasis a distancia (DMFS). Para la evaluación de seguridad se registraron los efectos adversos, las reducciones de dosis y retrasos o suspensiones de tratamiento.

Resultados:

Se incluyeron 15 pacientes tratados con nivolumab (n=12) y pembrolizumab (n=3). Con una mediana de duración de tratamiento de 10 meses, recibiendo una mediana de 12,8 ciclos, se obtuvo una tasa de RFS para nivolumab a los 12 y 18 meses de 82% y 72% y para pembrolizumab de 67% y 33%. La tasa de DMFS a los 12 y 18 meses fue de 83% y 72% para nivolumab y de 67% y 33% para pembrolizumab. El perfil de toxicidad fue similar para ambos fármacos y los efectos adversos fueron tolerables.

Conclusiones: Los resultados de este estudio con nivolumab y pembrolizumab sugieren que el tratamiento, en la práctica clínica habitual, presenta una efectividad comparable a los ensayos clínicos publicados, con un perfil de toxicidad aceptable.

Palabras clave: nivolumab; pembrolizumab; adyuvancia; melanoma; anti-PD-L1.

Effectiveness and safety of anti-PD-L1 immunotherapy in the adjuvant treatment of melanoma

ABSTRACT

Objective:

To assess the effectiveness and safety of PD-L1 inhibitors, nivolumab and pembrolizumab in adjuvant melanoma.

Method:

Retrospective observational study of patients diagnosed with melanoma with positive lymph node who underwent complete resection treated with PD-L1 inhibitors: nivolumab and pembrolizumab. The primary endpoint of effectiveness was recurrence-free survival, defined as time from the start of treatment to the first recurrence or death for any reason. Overall survival and metastasis-free survival were secondary endpoints. Adverse events, dose reductions and treatment delays or discontinuations were recorded for safety assessment.

Results:

Fifteen patients were included to nivolumab (n=12) or pembrolizumab (n=3). With a median treatment duration of 10 months, receiving a median of 12.8 doses, rate of recurrence-free survival was 82% and 72% at 12 and 18 months in the nivolumab group and 67% and 33% in the pembrolizumab group. Rate of distant metastasis-free survival was 83% and 72% at 12 and 18 months in the nivolumab group, and 67% and 33% in the pembrolizumab group. The safety profile was similar in two groups and adverse events were acceptable.

Conclusions: The results of this study with nivolumab and pembrolizumab suggest that treatment in routine clinical practice, has comparable effectiveness than published clinical trials, with an acceptable toxicity profile.

Keywords: nivolumab, pembrolizumab, adjuvant, melanoma, PD-L1 inhibitors.

INTRODUCCIÓN

El melanoma es el tumor cutáneo con mayor mortalidad. Según datos del informe de la SEOM sobre la situación del cáncer en España, la estimación del número de nuevos casos de melanoma para el 2024 será de 6179¹.

Desde 2010, los conocimientos de la biología molecular del melanoma y la regulación del sistema inmune han llevado a la aprobación de varios fármacos que mejoran la supervivencia de los pacientes con melanoma metastásico. Se trata de terapias dirigidas y/o que actúan regulando los puntos de control inmunitario, las cuales deben administrarse hasta progresión, muerte o toxicidad inaceptable, con el impacto que supone tanto para los pacientes como para el sistema sanitario. Es por ello que trasladar tratamientos eficaces en un escenario metastásico, que son administrados hasta progresión o toxicidad, a un escenario adyuvante, potencialmente curativo y limitado en el tiempo, tiene beneficios desde una perspectiva médica y social².

El melanoma en estadio III tiene un alto riesgo de recaída, por lo que tras la cirugía se recomienda administrar tratamiento adyuvante con inmunoterapia para disminuir dicho riesgo³. Desde la aprobación de los nuevos inhibidores de los puntos de control inmune (anti-PD-L1), el interferón a altas dosis, que era el único tratamiento adyuvante disponible, ha caído en desuso y no lo recomienda ninguna sociedad científica, debido a su alta tasa de toxicidad y su escaso beneficio en términos de supervivencia⁴. Previamente a los anti-PD-L1, el ensayo de la EORTC demostró que ipilimumab a altas dosis (10mg/kg) era superior a placebo, tanto en supervivencia libre de recurrencia (RFS) como en supervivencia global (SG), pero a costa de una elevada toxicidad⁵.

Actualmente las opciones terapéuticas recomendadas en adyuvancia en el melanoma BRAF wild type son los anti-PDL1 (nivolumab o pembrolizumab), mientras que en los BRAF V600 mutados, también podría contemplarse el uso de dabrafenib/trametinib, pero no están financiadas en España⁶.

Tanto nivolumab como pembrolizumab disponen de aprobación en adyuvancia en pacientes con ganglios afectos y tras resección completa⁷.

Ambos demostraron aumentar la supervivencia libre de recurrencia (RFS) en estudios fase III. Nivolumab lo hizo frente a comparador activo (ipilimumab) y pembrolizumab frente a placebo. El seguimiento a largo plazo (últimos datos comunicados a 4 años para nivolumab y 3 años para pembrolizumab)

confirman este beneficio^{8,9}. Los dos fármacos han sido clasificados por la ESMO como ESMO-MCBS v1.1 score A, por lo que se podrían considerar equivalentes en términos de eficacia y toxicidad, dejando su elección a criterios farmacoeconómicos¹⁰.

La aprobación de nivolumab en adyuvancia se basó en el estudio CHECKMATE 238, un estudio fase III, aleatorizado, doble-ciego, en pacientes con melanoma en estadio IIIB, IIIC, IV completamente reseccionados. Fueron incluidos 906 pacientes que se aleatorizaron a recibir nivolumab o ipilimumab. Los pacientes debían presentar resección completa del tumor con márgenes negativos dentro de las 12 semanas previas a la aleatorización. La variable primaria fue la RFS, definida como el tiempo entre la aleatorización y la primera recurrencia o muerte por cualquier causa. Tras un seguimiento de 18 meses, la tasa de RFS a 1 año fue 70,5% para nivolumab versus 60,8% para ipilimumab (HR 0,65, $p < 0,001$). La mediana de RFS no se alcanzó en ninguna rama. El beneficio en RFS fue consistente en los diferentes subgrupos, incluyendo expresión PD-L1, estado de mutación BRAF y estadio de la enfermedad. A los 18 meses la tasa de RFS fue de 66,4% para nivolumab versus 52,7% para ipilimumab¹¹.

La aprobación de pembrolizumab en adyuvancia se basó en el estudio KEYNOTE 054, un estudio fase III, aleatorizado, doble-ciego, en pacientes con melanoma en estadio IIIA-IIIC y completamente reseccionados. La variable primaria de eficacia fue la RFS y los objetivos secundarios la SG y la supervivencia libre de metástasis a distancia (DMFS). Se incluyeron 1019 pacientes que fueron aleatorizados a recibir pembrolizumab ($n=514$) o placebo ($n=505$). Tras un seguimiento de 15 meses, las medianas de RFS no se alcanzaron en ninguno de los dos brazos. Las tasas de RFS a 12 y 18 meses fueron favorables a pembrolizumab: 75,4% y 71,4% respectivamente. El beneficio se mantenía en todos los subgrupos, incluido la población PD-L1 + (HR 0,54) y PD-L1 – (HR 0,47). En la rama de pembrolizumab había un 16,7% de incidencia acumulada de metástasis a distancia, frente a un 29,7% en la rama de placebo (HR 0,53)¹².

Además, tanto nivolumab como pembrolizumab demostraron beneficio estadísticamente significativo en RFS y DMFS frente a placebo en dos ensayos fase III, CHECKMATE 76K y KEYNOTE 716 respectivamente, en pacientes en estadio IIB y IIC completamente reseccionados, con riesgo similar de desarrollar enfermedad metastásica que aquellos con enfermedad en estadio III^{13,14,15}.

En cuanto a la seguridad de nivolumab, los efectos adversos (EA) grado ≥ 3 ocurrieron en el 14% de los pacientes de nivolumab frente a 46% para ipilimumab, con una tasa de discontinuación por EA del 9,7% versus 42,6% respectivamente. Las reacciones adversas reportadas más frecuentemente para nivolumab fueron: fatiga, diarrea, rash, dolor musculoesquelético, prurito, cefalea, náuseas, infecciones del tracto respiratorio superior y dolor abdominal. Las reacciones inmunomediadas más comunes fueron: rash (16%), diarrea/colitis (6%) y hepatitis (3%)¹¹.

Para pembrolizumab, los EA grado ≥ 3 ocurrieron en el 14,7% de los pacientes. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron: fatiga, rash, diarrea, artralgia, náuseas y disnea. Se produjeron reacciones inmunomediadas en el 37,3% de los pacientes, siendo las más frecuentes hipotiroidismo, vitíligo y colitis¹².

Las principales guías de referencia (NCCN, ESMO, SEOM) recomiendan con un nivel de evidencia 1A/2A nivolumab (240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas), y pembrolizumab (200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas), en el tratamiento adyuvante de melanoma avanzado tras resección completa durante un máximo de 1 año^{10,16,17,18}.

El objetivo del estudio es estimar la efectividad y seguridad de nivolumab y pembrolizumab adyuvante en el melanoma.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño

Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y unicéntrico de todos los pacientes con melanoma con afectación de los ganglios linfáticos, que hayan sido sometidos a resección completa, y posteriormente tratados con nivolumab o pembrolizumab en el contexto de la adyuvancia.

Criterios de selección

Criterios de inclusión: pacientes adultos (≥ 18 años), diagnosticados de melanoma cutáneo (estadíos IIB-IIIC) o de origen desconocido, ECOG 0-2, haber recibido al menos un ciclo de tratamiento anti PD-L1 tras resección completa en el ámbito de la adyuvancia. El período de estudio fue desde enero 2019 a noviembre 2023.

Criterios de exclusión: presentar melanoma uveal o mucoso o melanoma metastásico en el contexto de invasión vascular sin márgenes quirúrgicos libres.

El estudio realizado en un hospital de tercer nivel, fue aprobado en mayo de 2023 por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos de Galicia (CEIm-G), con código de registro 2023/164. Se respetaron los principios fundamentales de la Declaración de Helsinki, el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y biomedicina y legislación vigente.

Variables

Variables demográficas: edad, sexo y escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) al inicio del tratamiento.

Variables clínicas: diagnóstico, estadío, afectación márgenes quirúrgicos, ulceración del tumor y número de ganglios afectados.

Variables relacionadas con el fármaco: tratamiento de inmunoterapia, dosis, número de ciclos administrados, expresión PD-L1, mutación BRAF V600, continuidad del tratamiento y motivo de suspensión.

La variable principal de efectividad fue la RFS, definida como tiempo desde el inicio del tratamiento y la primera recurrencia o muerte por cualquier causa; Los objetivos secundarios fueron la SG, descrita como tiempo desde el inicio de tratamiento y muerte por cualquier causa y la DMFS, tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la aparición de la primera metástasis a distancia, estas dos últimas como variables secundarias.

Para la evaluación de la seguridad se registró la toxicidad asociada al tratamiento siguiendo la clasificación Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE V5.0) del National Cancer Institute (NCI)¹⁹. Se describieron los EA, EA inmunorrelacionados (irAE) (tipo, incidencia, gravedad, tiempo hasta aparición) y su manejo (necesidad de reducción de dosis, retrasos y suspensión temporal o definitiva del tratamiento).

Fuentes de información

Como herramientas para la recogida de datos se utilizaron: la historia clínica electrónica y el programa informático Farmis-Oncofarm® versión 4.14.41.76 (programa de validación de tratamiento de pacientes oncológicos).

Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos se realizó mediante el programa IBM SPSS versión 23. Para la descripción de variables cuantitativas no normales se utilizó la mediana y el rango intercuartílico. Las variables cualitativas se describieron con frecuencia y porcentaje. Las variables de supervivencia RFS, SG y DMFS fueron analizadas según el método Kaplan-

Tabla 1. Características basales de los pacientes.

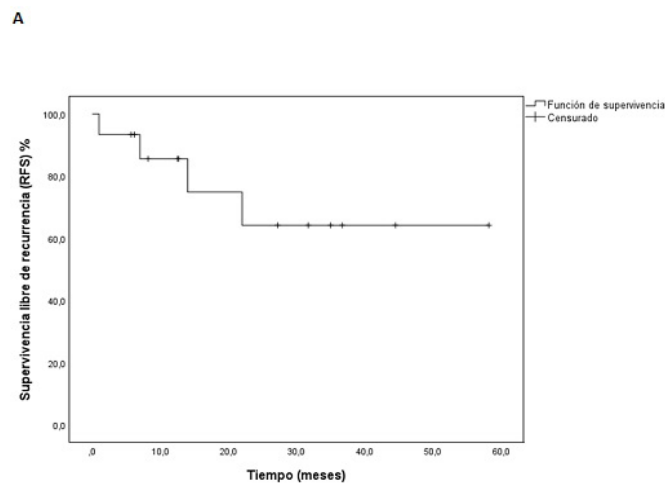
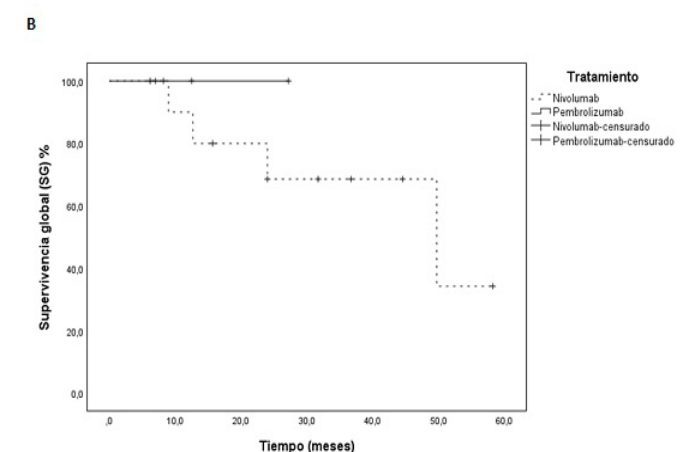
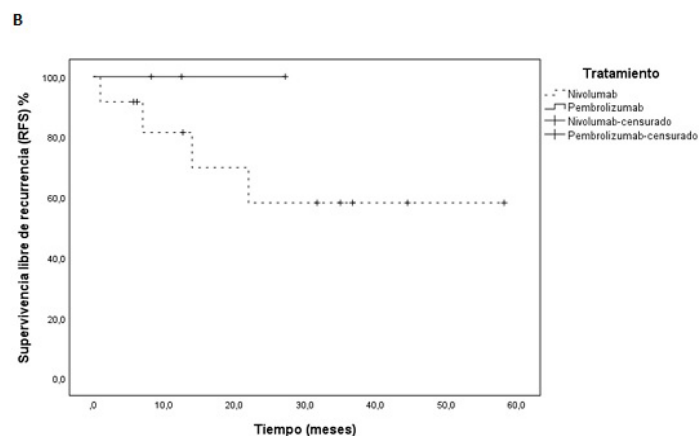
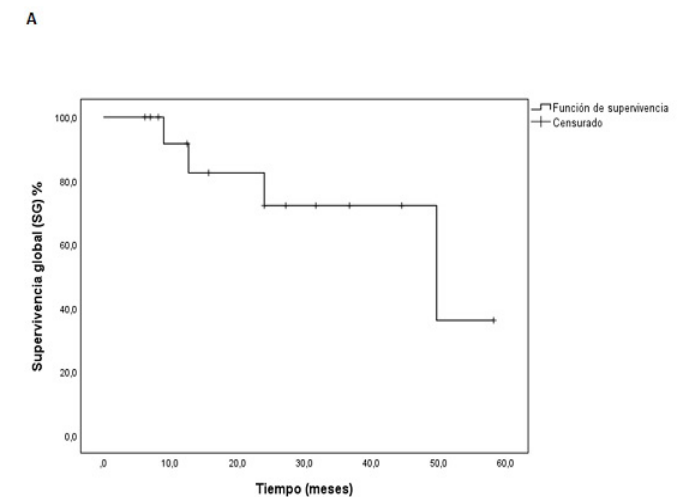
VARIABLE	TOTAL (n=15)	Nivolumab (n=12)	Pembrolizumab (n=3)
Edad, mediana (rango)	61 (41-77)	63 (44-77)	54 (41-70)
Sexo hombre, n (%)	8 (53,3)	7 (58,3)	1 (33,3)
Subtipo de melanoma, n (%)			
Cutáneo	14 (93,3)	11 (91,6)	3 (100)
Desconocido	1 (6,6)	1 (8,3)	0 (0)
Estadío, mediana (rango)			
IIB	1 (6,6)	0 (0)	1 (33,3)
IIIA	3 (20)	2 (16,6)	1 (33,3)
IIIB	1 (6,6)	1 (8,3)	0 (0)
IIIC	10 (66,6)	9 (75)	1 (33,3)
ECOG, n (%)			
0	9 (60)	7 (58,3)	2 (66,6)
1	6 (40)	5 (41,6)	1 (33,3)
Expresión PD-L1, n (%)			
No consta	15 (100)	12 (100)	3 (100)
Expresión Mutación BRAF, n (%)			
No consta	5 (33,3)	4 (33,3)	1 (33,3)
Wild type	7 (46,6)	6 (50)	1 (33,3)
Mutado	3 (20)	2 (16,6)	1 (33,3)
Resección quirúrgica, n (%)			
Márgenes quirúrgicos libres	15 (100)	12 (100)	3 (100)
Ulceración tumor, n (%)			
No consta	5 (33,3)	3 (25)	2 (66,6)
Tumor ulcerado	6 (40)	5 (41,6)	1 (33,3)
Tumor no ulcerado	4 (26,6)	4 (33,3)	0 (0)
Afectación ganglionar, n (%)			
1 ganglios	13 (86,6)	10 (83,3)	3 (100)
2 ganglios	1 (6,6)	1 (8,3)	0 (0)
3 ganglios	1 (6,6)	1 (8,3)	0 (0)
Ciclos, mediana (rango)	12,8 (2-25)	12,8 (2-25)	12,6 (12-14)
Duración tratamiento meses, mediana (rango)	10 (1-22)	10,4 (1-22)	8,6 (8-9)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

Tabla 2: Tasas globales y comparadas de RFS, SG y DMFS a 12 y 18 meses de nivolumab y pembrolizumab.

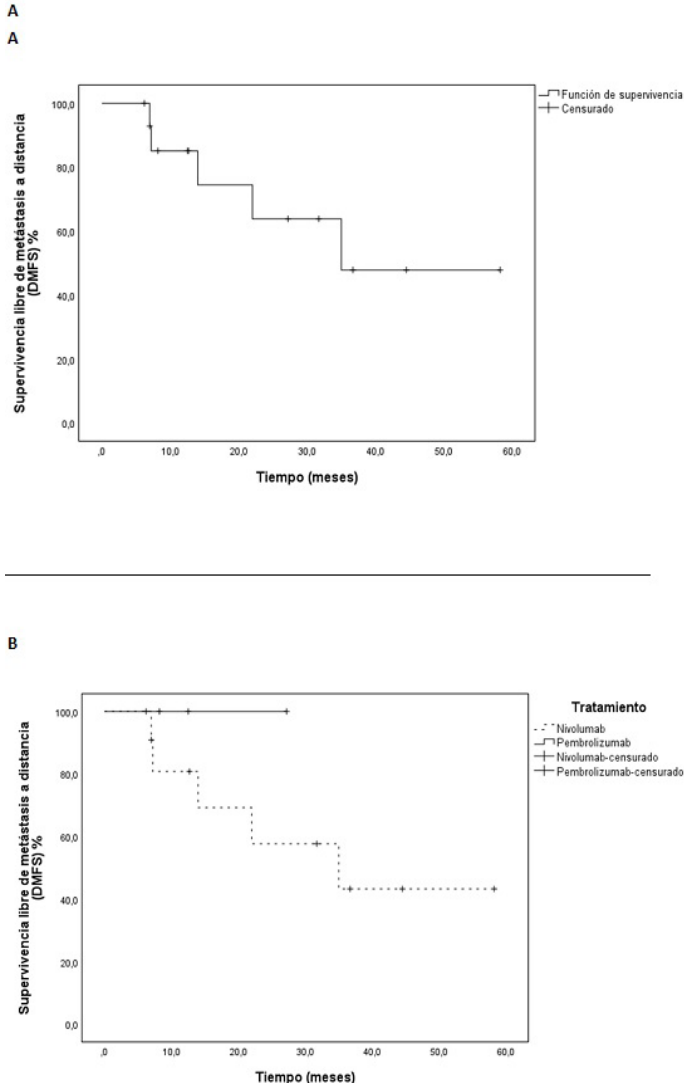
	12 meses			18 meses		
	Global	Nivolumab	Pembrolizumab	Global	Nivolumab	Pembrolizumab
RFS (%)	78	82	67	62	72	33
SG (%)	80	83	67	65	72	33
DMFS (%)	79	83	33	62	72	33

RFS: Supervivencia libre de recurrencia; SG: Supervivencia global; DMFS: Supervivencia libre de metástasis a distancia.

Figura 1. Supervivencia libre de recurrencia (RFS)**Figura 2. Supervivencia global (SG)**

En el análisis de supervivencia libre de recurrencia se muestran por separado A) Mediana de RFS del total de pacientes y B) Mediana de RFS de nivolumab y pembrolizumab.

En el análisis de supervivencia global se muestran por separado A) Mediana de SG del total de pacientes y B) Mediana de SG de nivolumab y pembrolizumab.

Figura 3. Supervivencia libre de metástasis a distancia (DMFS)

En el análisis de supervivencia libre de metástasis a distancia se muestran por separado A) Mediana de DMFS del total de pacientes y B) Mediana de DMFS de nivolumab y pembrolizumab.

Meier. Se utilizó log-Rank test para comparar las curvas de supervivencia empleándose como nivel de significación estadística $p < 0,05$.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio un total de 33 pacientes fueron diagnosticados de melanoma y tratados con anti- PD-L1 (nivolumab y pembrolizumab), de los cuales 18 eran de etiología metastásica y por tanto excluidos del estudio, y 15 en situación de adyuvancia con afectación ganglionar sometidos a resección completa.

La mediana de edad de los pacientes fue de 61 años (Rango Intercuartílico [RI]: 41-77), con un 53,3% de hombres. En el 93,3% de ellos el diagnóstico fue melanoma cutáneo. La mayoría de los pacientes tenían: estadio IIIC (66,6%), ECOG 0 (60%), BRAF wild type (46,6%), 1 ganglio afecto (86,6%) y ulceración del tumor (40%).

Fueron tratados con nivolumab 12 pacientes (80%) y con pembrolizumab 3 (20%). La expresión de PD-L1 no constó en ningún paciente y se consiguió resección completa con márgenes quirúrgicos libres en la totalidad de los mismos. En la tabla 1 se muestran las características basales de los pacientes a estudio.

Efectividad

La mediana de duración de tratamiento fue de 10 meses (RI: 1-22), y recibieron una mediana de 12,8 ciclos (RI: 2-25).

Los fármacos se iniciaron con la posología recogida en ficha técnica: 1 paciente con nivolumab 240 mg una vez al día cada 14 días, 11 pacientes con nivolumab 480 mg una vez al día cada 28 días y 3 pacientes con pembrolizumab 200 mg una vez al día cada 21 días. Posteriormente por un acuerdo interno en la comunidad autónoma, se ajustó la dosis por peso en base a términos de eficiencia.

Del total de pacientes incluidos en el estudio en el momento del análisis el 13,4% continúan recibiendo tratamiento. El 40% completó la adyuvancia y el 46,6% suspendieron por los siguientes motivos: 3 pacientes por progresión de la enfermedad, 1 paciente por infarto agudo de miocardio, 1 paciente por neumonía e insuficiencia renal secundaria a nivolumab, 1 paciente por ictus e insuficiencia cardíaca congestiva tras pembrolizumab y 1 paciente por empeoramiento psiquiátrico con pembrolizumab.

En las figuras 1, 2 y 3 se muestran los objetivos principales del estudio. No se alcanzaron las medianas de RFS, pero sí de SG y DMFS. La mediana de SG fue de 49,7 meses (IC 95% 12,8 – 86,6), y de DMFS 35 meses (IC 95% 10 – 59,9). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables en función del tipo de tratamiento.

Las tasas globales de RFS, SG y DMFS a 12 meses fueron 78%, 80% y 79% y a 18 meses 62%, 65% y 62%. El análisis de cada tratamiento se muestra en la tabla 2.

Seguridad

En todos los pacientes se experimentó al menos un EA relacionado con la administración de nivolumab o pembrolizumab. Y un 80% de los mismos sufrieron al menos dos. La mayoría de los EA fueron grado 1. En la tabla 3 se muestra detalladamente las toxicidades relacionadas con ambos fármacos.

Los EA más frecuentes fueron: astenia (60%), seguido de infecciones (33,3%), hipotiroidismo (16,6%), artralgias (13,3%) y mialgias (13,3%). Y los más graves: meningoencefalitis y neumonía grado 4

en un paciente tratado con nivolumab que requirió hospitalización y se suspendió el tratamiento.

No hubo reducciones de dosis ni retrasos. Tampoco fallecimientos por toxicidad del tratamiento.

DISCUSIÓN

El abordaje terapéutico del melanoma ha experimentado un considerable cambio en los últimos años. La aprobación de los nuevos inhibidores de los puntos de control inmune, anti-PD1 (nivolumab o pembrolizumab), recomendados en el subtipo BRAF wild type, y dabrafenib/trametinib en los BRAFV600 mutados, han desbancado la terapia clásica con el interferon, ya no recomendada por ninguna guía ni sociedad científica⁴.

En nuestro estudio realizamos una revisión retrospectiva de pacientes con melanoma en adyuvancia tratados con nivolumab y pembrolizumab. Aunque no se compararon de forma directa, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en RFS, SG ni DMFS.

En cuanto a nivolumab, encontramos una tasa de RFS a los 12 y 18 meses del 82% y 72%, superior a la demostrada en el CHECKMATE 238 (70,5% y 66,4%)¹¹. Al igual que en el estudio pivotal la mediana de DMFS no fue alcanzada. Las características basales de nuestros pacientes podrían explicar en parte estas diferencias. La mediana de edad en nuestro estudio era ligeramente superior al pivotal (63 versus 56), el 83,3% de nuestros pacientes al diagnóstico estaban en estadio IIIB-IIIC frente al 61% del experimental y también encontramos diferencias en cuanto a la afectación ganglionar (83,3% en los pacientes con un único ganglio afecto versus 25% en el pivotal). Esto último podría explicar que nuestra RFS fuese mejor.

Por otro lado, la tasa de RFS a los 12 y 18 meses para pembrolizumab fue 67% y 33%, frente a 75,4% y 71,4% en el KEYNOTE 054¹². Encontramos divergencia, sobretudo con la tasa de RFS a los 18 meses. En nuestro estudio el 100% de los pacientes tenían un único ganglio afecto, mientras que en el pivotal la muestra estaba más repartida (1 ganglio 44%, 2-3 ganglios 35% y ≥ 4 ganglios 20%). En cuanto al estadio, el 33,3% de nuestros pacientes estaban en II-IB-IIIC frente al 87% del pivotal. Este peor resultado en RFS sólo se puede explicar por el reducido número de pacientes.

Todos los pacientes experimentaron algún acontecimiento adverso, aunque en su mayoría fueron leves y se manejaron con tratamiento de soporte específico. El perfil de toxicidad es comparable al

reportado previamente, aunque difiere en incidencia de algunos EA. Los EA más frecuentes en el caso de nivolumab fueron: astenia (66,6%), infecciones (33,3%), dolor musculoesquelético (16,6%), e hipotiroidismo (16,6%). Y en pembrolizumab: dolor musculoesquelético (66,6%) y astenia (33,3%), lo que podría atribuirse al inicio del fármaco en estadios más avanzados. También detectamos una mayor incidencia de infecciones. Los EA que motivaron la suspensión del tratamiento en la población a estudio fueron: neumonía y fallo renal en un paciente a tratamiento con nivolumab e ictus isquémico agudo y empeoramiento psiquiátrico en dos pacientes tratados con pembrolizumab.

Por otro lado los EA descritos en el estudio CHECKMATE 238 fueron: fatiga, dolor musculoesquelético, infecciones del tracto respiratorio superior diarrea, rash, prurito, cefalea, náuseas, y dolor abdominal. Y las reacciones inmunomediadas más comunes fueron: rash (16%), diarrea/colitis (6%) y hepatitis (3%). Además se observaron 2 muertes, pero estuvieron relacionadas con toxicidad por ipilimumab¹¹. En nuestro estudio no hubo muertes.

Para pembrolizumab, los EA que se detectaron con mayor frecuencia en el estudio KEYNOTE 054 fueron: fatiga, rash, diarrea, artralgia, náuseas y disnea. Y también se produjeron reacciones inmunomediadas (irAE) en el 37,3% de los pacientes, siendo las más comunes: hipotiroidismo, vitíligo y colitis¹².

El diseño retrospectivo hace que el estudio esté sujeto a sesgos de información y podría justificar la infranotificación de algunos EA. Otra importante limitación es el reducido tamaño de muestra, que impide realizar análisis de subgrupos con garantías. Sin embargo, se trata de un estudio en práctica clínica habitual que hace que los resultados puedan ser extrapolados a otros entornos hospitalarios.

Nivolumab y pembrolizumab fueron clasificados por la ESMO como ESMO-MCBS v1.1 score A en los estudios que les dieron las indicaciones: CHECKMATE 238 y KEYNOTE 054 respectivamente, poniéndolos al mismo nivel en términos de eficacia y toxicidad¹⁰.

CONCLUSIONES

En conclusión, los resultados de este estudio con nivolumab y pembrolizumab sugieren que el tratamiento en la práctica clínica habitual presenta unos resultados de efectividad comparables a los de eficacia en los ensayos pivotaes.

Tabla 3: Eventos adversos relacionados con el tratamiento de nivolumab y pembrolizumab.

EVENTOS ADVERSOS, n (%)	Nivolumab (n=12)	Pembrolizumab (n=3)
TOXICIDAD GASTROINTESTINAL		
Estreñimiento	1 (8,3) G1	
TOXICIDAD HEPÁTICA		
Hepatitis	1 (8,3) G1	
TOXICIDAD ENDOCRINA		
Hipotiroidismo	2 (16,6) G1	
Sudoración nocturna		1 (33,3) G1
Anorexia		1 (33,3) G1
TOXICIDAD ENDOCRINA		
Artralgias	1 (8,3) G1	1 (33,3) G1
Mialgias	1 (8,3) G1	1 (33,3) G2
TOXICIDAD CARDIOVASCULAR		
Palpitaciones		1 (33,3) G1
Edema	1 (8,3) G1	
TOXICIDAD HEMATOLÓGICA		
Hematomas		1 (33,3) G1
TOXICIDAD RENAL		
Uropatía obstructiva	1 (8,3) G1	
Insuficiencia renal	1 (8,3) G1	
TOXICIDAD NEUROLÓGICA		
Meningoencefalitis	1 (8,3) G4	
TOXICIDAD INFECCIOSA		
Neumonía	1 (8,3) G4	
Induración axilar enrojecida	1 (8,3) G1	
ITU	1 (8,3) G1	
Celulitis	1 (8,3) G1	
Infección respiratoria		1 (33,3) G1
TOXICIDAD PSIQUIÁTRICA		
Empeoramiento psiquiátrico		1 (33,3) G1
OTROS		
Astenia	8 (66,6) G1	1 (33,3) G2
Nerviosismo	1 (8,3) G1	1 (33,3) G1

G1: gravedad leve; G2: gravedad moderada; G3: gravedad severa; G4: gravedad que amenaza la vida; ITU: infección tracto urinario.

Ambos fármacos presentan perfil de toxicidad aceptable, si bien un alto porcentaje de pacientes presenta algún EA, estos son tolerables, y 1 de cada 5 pacientes ha requerido la suspensión del tratamiento. Tanto en el caso de nivolumab como pembrolizumab, la astenia y dolor musculoesquelético son las principales toxicidades de estos fármacos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España. [último acceso el 27/02/2024]. Disponible en: https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espana_2024.pdf
2. Berrocal A, Arance A, Espinosa E, Castaño AG, Cao MG, Larriba JGL et al. SEOM guidelines for the management of Malignant Melanoma 2015. Clin. Transl. Oncol. Off. Publ. Fed. Span. Oncol. Soc. Natl. Cancer Inst. Mex. 2015;17:1030–35. DOI: 10.1007/s12094-015-1450-4
3. McKean MA, Amaria RN. Multidisciplinary treatment strategies in high-risk resectable melanoma: Role of adjuvant and neoadjuvant therapy. Cancer Treat Rev. 2018;70:144-153. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.08.011
4. Los avances en Melanoma - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica 2019. [último acceso el 07/03/2024]. Disponible en: <https://seom.org/avances-melanoma>
5. Coens C, Suciú S, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD et al. Phase III trial (EORTC 18071/CA184-029) of post-operative adjuvant ipilimumab compared to placebo in patients with resected stage III cutaneous melanoma: Health Related Quality of life (HRQoL) results. Lancet Oncol. 2017;18(3):393-403. DOI: 10.1056/NEJMoa1611299
6. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med. 2015;372:320-30. DOI: 10.1056/NEJMoa1412082
7. Food and Drugs American. [último acceso 07/04/2024]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/125554Orig1s121lbl.pdf
8. Ficha técnica de Opdivo®. [último acceso 07/03/2024]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151014001/FT_1151014001.html
9. Ficha técnica de Keytruda®. [último acceso 07/03/2024]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024002/FT_1151024002.html
10. Michielin O, Akkooi ACJ, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz R. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015; 26 (5): 126-32. DOI: 10.1093/annonc/mdz411
11. Weber JS, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resection stage III or IV melanoma (CHECKMATE 238). N Engl J Med. 2017;377(19):1824-35. DOI: 10.1056/NEJMoa1709030
12. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S et al. Adjuvant Pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (KEYNOTE 054). N Engl J Med. 2018;378(19):1789-801. DOI: 10.1056/NEJMoa1802357
13. Kirkwood JM, Del Vecchio M, Weber JS, Hoeller C, Grob JJ, Mohr P et al. Adjuvant nivolumab in resected stage IIB/IIC melanoma: primary results from the randomized, phase 3 (CHECKMATE 76K) trial. Nature medicine. 2023;(29):2835–28. DOI: 10.1038/s41591-023-02583-2
14. Khattak MA, Luke JJ, Long GV, Ascierto PA, Rutkowski P, Schadendorf D et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected high-risk stage II melanoma: Health-related quality of life from the randomized phase 3 (KEYNOTE-716) study. Eur J Cancer. 2022;176:207-17. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.08.004
15. Poklepovic AS, Luke JJ. Considering adjuvant therapy for stage II melanoma. Cancer. 2020;126(6):1166-74. DOI: 10.1002/cncr.32585
16. IE_Nivolumab_adyuvancia_melanoma.pdf (seom.org). [último acceso 7/04/2024]. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IE_Nivolumab_adyuvanciamelanoma.pdf
17. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma: Cutaneous. V.2.2024. [último acceso 17/04/2024]. Disponible en: <https://www.nccn.org>
18. IEV_pembrolizumab_en_adyuvancia_SEOM.pdf. [último acceso 7/04/2024]. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_pembrolizumab_en_adyuvancia_SEOM.pdf
19. U.S. Department of health and human services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versión 5.0.2017.