

Experiencia clínica con ipilimumab en el tratamiento de melanoma metastásico o irresecable en el Instituto Nacional de Cancerología (Bogotá, Colombia) (serie de casos)

Experiencia con ipilimumab en el tratamiento de melanoma metastásico o irresecable

Clinical experience with ipilimumab in the treatment of metastatic or unresectable melanoma at the National Institute of Cancerology (Bogotá, Colombia) (case series)

► Paola Andrea Pinilla¹, Ricardo Elías Brugés Maya², Ricardo Sánchez Pedraza³

¹ Oncóloga clínica, División Posgrados y Formación Avanzada, Facultad de Medicina, Universidad El Bosque, Instituto Nacional de Cancerología (Bogotá, D.C., Colombia).

² Coordinador y jefe de Programa de Oncología Clínica, División Posgrados y Formación Avanzada, Facultad de Medicina, Universidad El Bosque.

³ Coordinador del Área de Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología (Bogotá, D.C., Colombia). Coordinador del Área de Epidemiología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología.

Resumen

Objetivo: el presente estudio pretende describir las características clínicas, progresión y mortalidad de pacientes con melanoma metastásico o irresecable tratados con ipilimumab en el Instituto Nacional de Cancerología entre enero de 2013 y junio de 2015.

Métodos: se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de melanoma metastásico o irresecable en tratamiento con ipilimumab durante enero de 2013 a junio de 2015 en el Instituto Nacional de Cancerología en Bogotá (Colombia). Se efectuó análisis descriptivo de las variables cuantitativas por medidas de tendencia central y de dispersión, y de las variables cualitativas por medio de frecuencias y porcentajes. Se llevó a cabo análisis de comparación de supervivencia con los datos (Kaplan-Meier).

Resultados: se identificaron un total de 22 pacientes, con una edad promedio de 60,7 años (DE 15,2). Un 27,3% recibió el manejo como primera línea; el 59%, como segunda línea; y el 13,6%, como tercera línea. El 59% terminó los cuatro ciclos de tratamiento y el 40,9% tuvo un esquema incompleto, dado por toxicidad limitante en el 18,2%, progresión de la enfermedad en el 9,1% y muerte en el 9,1%. Se encontró una tasa de mortalidad del 0,0106/100 mil pacientes al mes [IC95% 6,15-18,2] y una mediana de supervivencia postratamiento de 6 meses [IC95% 3,78-8,21].

Conclusiones: este estudio descriptivo retrospectivo sugiere que el uso de ipilimumab en nuestra población tiene una eficacia y seguridad inferior a la reportada en estudios internacionales de aprobación de la molécula, por lo cual se hace necesario ampliar los datos nacionales, con la colaboración interinstitucional, para conocer el comportamiento a nivel país de la enfermedad, y con ello también se debe proponer un análisis de costo-efectividad ajustado a nuestra población.

Palabras clave: ipilimumab, melanoma, neoplasia metastásica.

Abstract

Objective: This study aims was to describe the clinical characteristics, progression and mortality of patients with metastatic or unresectable melanoma treated with ipilimumab at the National Cancer Institute between January 2013 and June 2015.

Methods: We performed a retrospective descriptive study of patients older than 18 years with metastatic or unresectable melanoma on treatment with ipilimumab during January 2013 to June 2015 at the National Cancer Institute in Bogotá (Colombia). A descriptive analysis of the quantitative variables was carried out by measures of central tendency and dispersion and qualitative variables by means of frequencies and percentages. A comparison of survival (Kaplan-Meier) was performed.

Results: A total of 22 patients were identified, with a mean age of 60.7 years (SD 15.2). 27.3% received management as first line, 59% as second line and 13.6% as third line. 59% completed the 4 treatment cycles and 40.9% had an incomplete treatment, given by limiting toxicity in 18.2%, disease progression in 9.1%, and death in 9.1%. We found a mortality rate of 0.0106/100,000 patients per month [95%CI 6.15-18.2] and a post-treatment survival of 6 months [95%CI 3.78-8.21].

Conclusions: This retrospective descriptive study suggests that the use of ipilimumab in our population has an efficacy and safety lower than that reported in international studies of approval of the molecule, so it should be expanded national data, with inter-institutional collaboration to know the behavior at the country level of the disease, and a cost and affection analysis should also be proposed to our population.

Key words: ipilimumab, melanoma, neoplasm metastasis.

Recibido: 5 de diciembre de 2017; Aceptado: 8 de marzo de 2019

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Paola Andrea Pinilla. Dirección: Avenida carrera 9 # 103A-36 consultorio 304
Teléfono: 310 877 1363. Correo electrónico: paopini@hotmail.com

Abreviaciones

AJCC: American Joint Committee on Cancer

CTL-4: linfocito citotóxico asociado a proteína 4

CD80/CD86: clúster de diferenciación 80/clúster de diferenciación 86

DE: desviación estándar

ECOG: escala de la Eastern Cooperative Oncology Group

HR: tasa de riesgo

IC95: intervalo de confianza percentil 95

IgG1: inmunoglobulina G1

INC: Instituto Nacional de Cancerología

LDH: deshidrogenasa láctica

PCR: proteína C reactiva

SNC: sistema nervioso central

TGO: transaminasa glutámico-oxalacética

TGP: transaminasa glutámico-pirúvica

TNM: sistema de clasificación de tumores malignos basado en tamaño/nódulos/metástasis

Introducción

El melanoma maligno es el sexto cáncer, de acuerdo con su incidencia (casos nuevos) en los Estados Unidos (25,2/100 mil habitantes)¹. En Colombia, se estima una tasa de incidencia anual ajustada por edad para hombres de 3,0 por 100 mil habitantes y en mujeres de 2,7 por 100 mil habitantes². Durante el período 2008-2012, el Registro Poblacional de Cáncer de Cali reporta una incidencia estandarizada por edad de 2,7/100 mil en hombres y 2,5/100 mil en mujeres³. El registro por departamentos muestra la mayor incidencia en Bogotá, con 120 hombres y 160 mujeres en el período de 2007 a 2011; seguidos por el Valle del Cauca, con una incidencia de 70 hombres y 97 mujeres; y, en tercer lugar, Cundinamarca, con 40 hombres y 41 mujeres⁴.

El melanoma deriva de células neuroectodérmicas a partir de melanocitos y tiene diferentes patrones de presentación que son específicos por edad, con vías etiológicas distintas, manifestando heterogeneidad en su presentación. Datos de los Estados Unidos, Australia y otros países anglosajones informan que el subtipo más común en estas regiones es el de extensión superficial, correspondiendo aproximadamente al 70% de los casos, con una edad media de presentación de 40 años. Un estudio conducido en el INC en 2012 encontró que el melanoma lentiginoso acral es el subtipo más frecuente en la población colombiana², datos similares a estudios internacionales que reportan tasas de aparición del 35-60% en pacientes de tez morena (asiáticos, afroamericanos e hispanos)⁵. Las mutaciones halladas en los pacientes con melanoma lentiginoso acral son en KIT y PDGFRA, a diferencia de pacientes con extensión superficial⁶. Esta variación en subtipo conlleva un comportamiento molecular, terapéutico y de evolución de enfermedad diferente en nuestra población.

Se han propuesto distintos factores que pueden influenciar el pronóstico del melanoma metastásico, como el sitio inicial de metástasis⁷⁻⁹, los valores de LDH [HR 1,97, IC95% 1,59-2,40 (p <0,00001)]¹⁰, un

pobre estado funcional, género masculino, número de sitios metastásicos, tiempos cortos libres de enfermedad, hipoalbuminemia, neutrofilia pretratamiento y leucocitosis¹¹⁻¹⁴.

En el melanoma metastásico o irreseccable, el pilar del tratamiento es la terapia sistémica; sin embargo, la cirugía tiene un papel especial en los pacientes cuyas expectativas de vida así lo permitan. En la actualidad, la inmunoterapia con diferentes agentes, como monoterapia o combinaciones terapéuticas, hace parte de las recomendaciones de las guías internacionales de tratamiento^{15,16}.

El ipilimumab es un anticuerpo monoclonal IgG1, que bloquea la señal inhibidora de un antígeno de superficie, el CTL-4. El ipilimumab evita la unión de CTLA-4 a sus ligandos CD80/CD86 y con ello aumenta la activación y proliferación de células T efectoras que infiltran el tumor desde los ganglios linfáticos¹⁷. La inhibición de la señalización inducida por CTLA-4 también puede reducir la función de las células T reguladoras, lo que puede contribuir a un aumento general de la respuesta inmune antitumor¹⁸. Estudios fase 3 han demostrado la eficacia de esta inhibición, con una incidencia global de eventos adversos del 72% [IC95% 65-79]¹⁹. El presente estudio busca describir las características clínicas, progresión y mortalidad de pacientes con melanoma metastásico o irreseccable tratados con ipilimumab en el Instituto Nacional de Cancerología (INC), en Bogotá (Colombia).

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, tipo serie de casos, en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de melanoma metastásico o irreseccable en tratamiento con ipilimumab durante enero de 2013 a junio de 2015 en el INC en Bogotá (Colombia). Se excluyeron aquellos pacientes a los que no se les hizo el seguimiento en la institución o que tenían antecedente de trasplante de órgano. Se midieron variables

como edad, género, ECOG, tipo de melanoma y subtipo, estadio tumoral (TNM de la AJCC), reseccabilidad, compromiso metastásico, LDH, albúmina, PCR, TGO, calcio sérico, hemograma pre y postratamiento, hallazgos histológicos, CD8+, tratamientos previos, incluyendo terapia neoadyuvante, cirugía y líneas anteriores cuando aplicase, inicio de ipilimumab, número de aplicaciones, suspensión del tratamiento, causa de esta y respuesta alcanzada, progresión de la enfermedad, sitio de progresión, eventos adversos y muerte. Las anteriores fueron escogidas previo cruce de variables por la revisión de la literatura, identificando aquellas que pudieran influir en los resultados para evitar hacer correlaciones espurias.

Los datos fueron obtenidos por medio de revisión de historias clínicas en una base de datos digitalizada y protegida con contraseña. La recolección de datos fue controlada con el sistema de monitoría a la investigación institucional para garantizar un control de calidad.

Dentro de las variables propuestas para estudio, estaba la medición de CD8+ en las patologías disponibles de los pacientes de la serie, no obstante, por motivos técnicos en las tinciones de inmunohistoquímica, esta variable no pudo ser evaluada. El score de Glasgow es una escala basada en el principio de la inflamación crónica en cáncer que utiliza variables bioquímicas que incluyen la PCR, albúmina, calcio corregido, fosfatasa alcalina y transaminasas como predictores de supervivencia en cáncer^{11,20}.

Se hizo un análisis descriptivo de las variables cuantitativas por medidas de tendencia central y de dispersión, y de las variables cualitativas por medio de frecuencias y porcentajes. En el análisis bivariado, se compararon medianas con la prueba de rangos y, para aquellas estadísticamente significativas, se incorporó a la serie de casos un componente analítico para comparar las supervivencias con datos de paraclínicos pre y postratamiento. Se buscó la relación de las variables estadísticamente significativas con la supervivencia a través de pruebas de asociación de Pearson. Se llevó a cabo un análisis de supervivencia (Kaplan-Meier) desde el inicio del tratamiento hasta la finalización del período de seguimiento o la muerte del paciente; este mismo análisis fue efectuado desde el inicio del medicamento hasta el momento de progresión de la enfermedad. Se consideraron datos estadísticamente significativos aquellos con valores de p menores de 0,05, con un nivel

de confianza del 95%. El presente estudio se realizó en concordancia con el Código de Nüremberg de 1947²¹, la Declaración Universal de los Derechos Humanos de 1948²², la Resolución 8430 de 1993²³ y la Declaración de Helsinki²⁴. El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Cancerología el 24 de diciembre de 2015.

Resultados

Durante el tiempo del estudio se identificaron 22 pacientes con melanoma metastásico o irresecable tratados con ipilimumab en el Instituto Nacional de Cancerología. La media de edad fue de 60,7 años (DE 15,2) y las demás características demográficas se describen en la tabla 1. El 95,5% de los pacientes presentó melanoma de piel, siendo el subtipo más frecuente el lentiginoso acral (68,2%); de estos, el 90,9% presentó tumores metastásicos no reseccables. Al 36,3% de los pacientes se les inició tratamiento con diagnóstico de estadio IIIB; al 13,6%, con estadio IIIC; y al 4,5%, con melanoma de mucosas localmente avanzado.

El 68,17% de los pacientes de esta serie tenía enfermedad localmente avanzada, según la clasificación del TNM. Fueron llevados a procedimientos estándar de control quirúrgico locorregional; de estos, 16 (72,7%) pacientes recibieron terapia adyuvante con interferón y a 10 (45,5%) se les practicó radioterapia a nivel de la cuenca ganglionar afectada. A un 27,7% de los pacientes se le administró ipilimumab como primera línea, mientras que a un 59,1% como segunda y a un 13,6% como tercera línea o posterior. La mediana de progresión a enfermedad metastásica fue de 47 meses terminado su tratamiento inicial adyuvante. Se definió progresión como la presencia de metástasis nuevas. A la progresión, el 72,7% recibió quimioterapia de primera línea; y, de ellos, al 59% se le administró dacarbacina en ese escenario (tabla 1).

El 90% de los pacientes completó dos ciclos; el 59%, tres; y el 54%, cuatro. El porcentaje restante (40,9%) suspendió el tratamiento por toxicidad limitante. De los pacientes que suspendieron tratamiento (40,9%), el 44,4% presentó toxicidad limitante; el 22,2%, una nueva progresión de la enfermedad; y el 22,2%, muerte (tabla 3).

La progresión más frecuentemente observada fue una nueva metástasis (a dos o más sitios). Se registró un 50% con compromisos ganglionares,

Tabla 1. Características sociodemográficas

Característica	n = (22)	Porcentaje (%)
Edad mediana	60,7 años DE: 15,2	
Género		
Femenino	8	36,4
Masculino	14	63,7
ECOG		
0	4	18,2
1	15	68,2
2	2	9,1
3	1	4,6
Estado vital		
Vivo	6	27,3
Muerto	12	54,6
Sin información	4	18,2
Tipo de melanoma		
Piel	21	95,5
Mucosas	1	4,6
Subtipo de melanoma		
Superficial	2	9,1
Lentiginoso acral	15	68,2
Nodular	1	4,6
Otros*	4	18,2
Estadio tumoral (TNM) al diagnóstico		
IIb	5	22,7
IIIa	2	9,1
IIIb	8	36,4
IIIc	3	13,6
IV	2	9,1
Resecabilidad al momento del uso de ipilimumab		
Localmente avanzado irresecable	1	4,6
Metastásico no resecable	20	90,9
Sin información	1	4,6
Tratamiento a la progresión de enfermedad		
Carboplatino/paclitaxel		
Dacarbacina	2	9,1
Radioterapia	2	9,1
Paliativo	1	4,5
Sin información	7	31,8
	10	45,4

* Otros: según descripción de patólogo lentigo maligno, o combinaciones.

Tabla 2. Tratamiento con ipilimumab

Característica	n = (22)	Porcentaje (%)
Línea de inicio		
Primera línea	6	27,3
Segunda línea	13	59,1
Tercera línea	1	4,6
Cuarta línea	2	9,1
Ciclos aplicados		
1	1	4,6
2	7	31,8
3	1	4,6
4	13	59,1
Suspensión del tratamiento		
Sí	9	40,9
No	13	59,1
Causa de suspensión del tratamiento (n = 9)		
Toxicidad limitante	4	44,4
Progresión de la enfermedad	2	22,2
Muerte	2	22,2
Sin información	1	11,1

un 36,3% con metástasis pulmonares, un 36,3% con metástasis locales y un 18,2% al SNC. De los pacientes con metástasis al SNC, un paciente recibió radioterapia holoencefálica como terapia dirigida al compromiso metastásico, los otros tres tuvieron un deterioro clínico marcado y no fueron tributarios a manejos adicionales. Los pacientes que presentaron nuevas metástasis adicionalmente tenían compromiso sistémico con deterioro del estado funcional, nutricional y cognitivo. De estos, el 31,8% fue dejado en manejo por cuidado paliativo y al 31,8% se le practicó radioterapia (tabla 1).

Tabla 3. Toxicidades

Toxicidad	Ciclo No. 1 (n= 22)			Ciclo No.2 (n=20)			Ciclo No. 3 (n=13)			Ciclo No. 4 (12)		
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 1	Grado 2	Grado 3
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Rash	1 (4.55)			2 (10)								
Anorexia	1 (4.55)	1 (4.55)		1 (5)	1 (5)					1 (8.33)		
Pérdida de peso	2 (9.09)	1 (4.55)		2 (10)	1 (5)		1 (7.69)			1 (8.33)	2 (16.67)	2 (16.67)
Constipación	1 (4.55)			1 (5)		1 (5)						
Diarrea		1 (4.55)				1 (5)				1 (8.33)		
Nauseas	1 (4.55)	1 (4.55)		1 (5)	1 (5)						2 (16.67)	1 (8.33)
Edema	3 (13.64)		1 (4.55)	3 (15)			3 (23.08)			3 (25)	1 (8.33)	
Fatiga	5 (22.73)			2 (10)		3 (15)	2 (15.38)			2 (16.67)	1 (8.33)	
Anemia	2 (9.09)	2 (9.09)		1 (5)		1 (5)						
Elevación transaminasas	1 (4.55)			1 (5)								
Artralgia	2 (9.09)	1 (4.55)			1 (5)			1 (7.69)		1 (8.33)		
Mialgia	1 (4.55)	1 (4.55)	1 (4.55)	1 (5)			2 (15.38)			1 (8.33)	2 (16.67)	
Cefalea	1 (4.55)						1 (7.69)	1 (7.69)				
Neuropatía	2 (9.09)	1 (4.55)		1 (5)								
Desórdenes esclerales	2 (9.09)			1 (5)			1 (7.69)			2 (16.67)		
Uveitis	1 (4.55)									1 (8.33)		
Disnea			1 (4.55)			1 (5)				1 (8.33)		
Dolor abdominal					1 (5)			1 (7.69)	1 (7.69)		1 (8.33)	
Fiebre				1 (5)			1 (7.69)			1 (8.33)		
Hipotiroidismo					2 (10)			1	-7,69		1 (8.33)	
Nefrotoxicidad				1 (5)	1 (5)							
Somnolencia										1 (8.33)		

Tabla 4. Características laboratorios

Laboratorios	Media	DE	IC95%		p
LDH mcU/l	-117,85	200,62	-239,08	3,39	0,57
Albumina mg/dl	0,33	0,30	0,08	0,58	0,31
Leucocitos/mcl	-1.873,50	3.296,78	-3.416,44	-330,56	0,007
Neutrófilos/mcl	-1.688,00	2.998,47	-3.091,33	-284,67	0,009
Linfocitos/mcl	-40,50	522,60	-285,08	204,08	0,805
Eosinófilos/mcl	-22,50	99,36	-69,00	24,00	0,120
TGO mU/l	-2,82	6,64	-6,24	0,59	0,076
TGP mU/l	2,61	6,93	-0,83	6,06	0,093
Calcio mg/dl	-0,53	0,72	-1,20	0,13	0,086

p = medida por prueba de los rangos con signos de Wilcoxon.

Al realizar análisis bivariados, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los valores de LDH (p = 0,054), albúmina (p = 0,019), leucocitos (p = 0,009) y neutrófilos (p = 0,011), pre y postratamiento (tabla 4). El análisis de correlación no demostró que estas variables tengan un impacto en la supervivencia de los pacientes (p >0,05) (tabla 4).

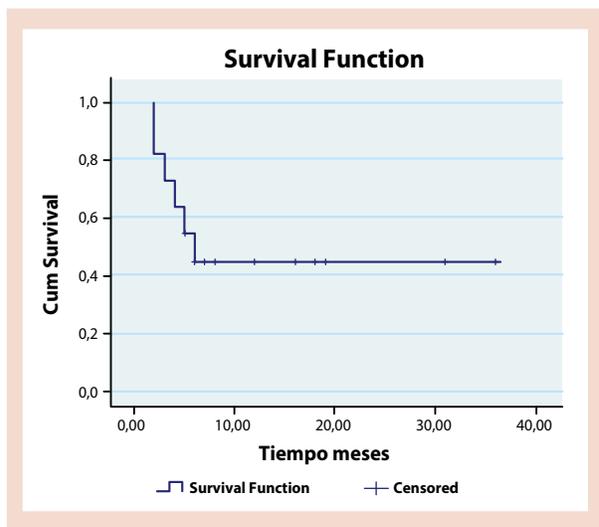
Se evidenció que la presencia de toxicidad es independiente del número de ciclos administrados para esta serie de casos y no se presentaron toxicidades grado 4. Dentro de las toxicidades más frecuentes, estuvo la pérdida de peso, edemas, fatiga, mialgias y atralgias (tabla 4). En una paciente, se diagnosticó una artritis reumatoidea posterior al tratamiento con elevación de factor reumatoideo entre las demás variables clínicas que indujeron su diagnóstico. En la serie no se evidenció incremento en la tasa de rash, colitis (aunque hubo algunas descripciones de diarrea grado 1-3), elevación

de transaminasas o alteraciones hipofisiarias. Sí se halló hipotiroidismo en el 18,2% de los pacientes en los diversos ciclos, sin implicaciones graves en sus tratamientos.

Dentro del componente analítico incorporado a la serie de casos, se estimó la supervivencia desde el inicio del tratamiento con ipilimumab hasta la muerte, encontrando una mediana de supervivencia postratamiento de 6 meses [IC95% 3,78-8,21] (figura 1), una tasa de mortalidad de 0,0106/100 mil pacientes al mes [IC95% 0,00615-0,0182], una supervivencia a la progresión de 4 meses [IC95% 2,93-5,01] (figura 2); del total de pacientes analizados, el 22,7% no presentó ni progresión ni muerte.

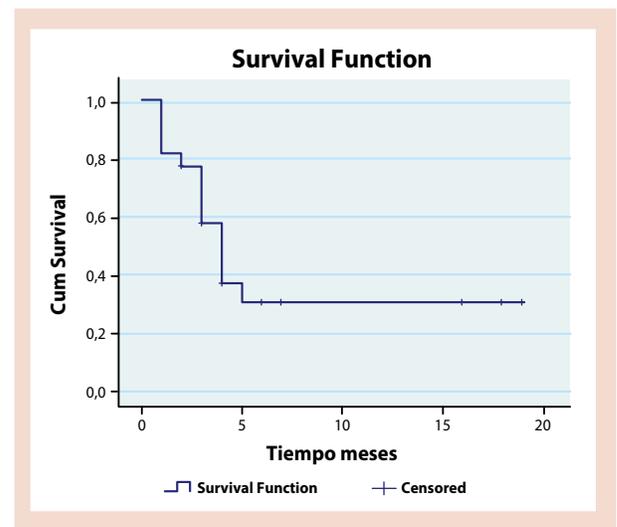
Discusión

El presente estudio es la primera aproximación en nuestro país a conocer el comportamiento de estos agentes de inmunoterapia. Esta serie de casos permite



Mediana			
Estimado	Error estándar	Intervalo de confianza 95%	
6,000	1,132	3,782	8,218

Figura 1. Supervivencia global posterior al inicio de ipilimumab.



Mediana			
Estimado	Error estándar	Intervalo de confianza 95%	
4,000	0,514	2,993	5,007

Figura 2. Supervivencia global desde la progresión a ipilimumab.

reafirmar las diferencias de nuestra población frente al subtipo de melanoma, siendo el principal el lentiginoso acral, a diferencia de otras poblaciones como los Estados Unidos²⁵. Estas diferencias en el subtipo confieren a la patología un comportamiento clínico distinto al reportado en la literatura mundial², sin embargo, estudios demuestran que la respuesta al tratamiento en pacientes con melanoma lentiginoso acral es similar a poblaciones de melanoma no subclasificadas²⁶.

Hodi *et al.*²⁷, en su estudio fase III, reportaron medianas de supervivencias de 10 meses en el grupo de ipilimumab; la combinación de este con otros esquemas de tratamiento (dacarbacina) muestra medianas de supervivencia de 11,2 meses con mayores tasas de sobrevida a los 1-3 años²⁸. Comparativamente, los datos de nuestro estudio mostraron una mediana de supervivencia desde el inicio de ipilimumab de 6 meses, datos menores a los reportados previamente en la literatura (sobrevida 10,1 meses, ORR 11% y sobrevida a dos años del 24%)²⁹. Lo anterior puede ser explicado dado que el 68,17% de los pacientes tenía un estadio tumoral localmente avanzado al momento del diagnóstico, lo que, independientemente de las intervenciones aplicadas, *per se* confiere un mal pronóstico. Adicionalmente, el 72,73% de los pacientes evaluados recibió ipilimumab como segunda línea o posterior, lo que pudo introducir un sesgo que explica las diferencias de nuestros resultados con los reportados en la literatura. Otra de las explicaciones a los desenlaces es que 9/22 de los pacientes no completaron el esquema de tratamiento de ipilimumab (<4 ciclos). De estos pacientes, el 22,22% no completó el esquema por progresión o muerte, reduciendo el total de pacientes que recibieron el esquema completo al 59,09%. Las menores tasas de sobrevida también pueden ser secundarias al número de muestra del análisis, por lo cual se recomiendan estudios de mayor tamaño y robustez que permitan determinar asociaciones estadísticas.

Se evidenció enfermedad estable (no reducción del 50% de la carga de la enfermedad sin aumento mayor al 25% comparada con la línea basal) en un 59,09% de los pacientes y ausencia de respuesta completa (desaparición de lesiones en dos observaciones separadas) o parcial (disminución mayor o igual al 50% de la carga tumoral comparada con la base en dos observaciones) en el 10% de los pacientes, datos acordes con los descritos

en la literatura^{27,30}. Cabe resaltar que la evaluación de respuesta clínica no fue homogénea, y fue realizada a criterio del especialista tratante sin la rigurosidad de un ensayo clínico como limitante. El patrón de recurrencia o progresión en nuestra serie de casos es el mismo al reportado y descrito en la literatura; no obstante, nuestros pacientes presentaron un mayor compromiso local, ganglionar y pulmonar. Llama la atención un 28,57% de progresiones al sistema nervioso central en nuestro estudio, lo cual confiere un mal pronóstico y resalta la preocupación en el mundo científico sobre la penetrancia de los anticuerpos monoclonales a dicha zona^{7,27}. El ipilimumab como anti-CTLA-4 abrió las puertas a nuestro conocimiento de los nuevos agentes de inmunoterapia, previo a la disponibilidad en nuestro país de terapias como nivolumab o pembrolizumab. Sin embargo, los costos que implica la terapia deben ser claramente balanceados con resultados clínicos que soporten la inversión, y deben ser analizados en estudios posteriores.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a supervivencia y las variables de la escala de Glasgow. Tal vez con un número superior de muestra sería probable que las diferencias encontradas con respecto al LDH y la albúmina se traduzcan en cambios en los desenlaces de supervivencia^{31,32}.

Un metaanálisis sobre el manejo de ipilimumab reportó una incidencia global de eventos adversos inmunorrelacionados en un 72% de los pacientes tratados con ipilimumab, de los cuales el 24% corresponde a alto grado de toxicidad¹⁹. Estudios realizados en los Países Bajos reportan tasas similares de eventos adversos inmunorrelacionados con toxicidad grado 3-4 en un 29% de los pacientes tratados con ipilimumab y el 21% de los previamente tratados con otros medicamentos y en esquema con ipilimumab³³. Nuestra serie de casos reporta toxicidad en un porcentaje menor (44,4%) sin la presencia de toxicidad grado 4; cabe resaltar las limitaciones en cuanto a registros de las toxicidades por tratarse de una serie retrospectiva. Las toxicidades más habituales en nuestro estudio fueron pérdida de peso, edema, fatiga, mialgias y artralgias, datos que contrastan con los reportados en la literatura, en los cuales los eventos adversos inmunorrelacionados más usuales fueron lesiones en piel (*rash*, prurito y vitiligo) y colitis, y menos frecuentemente hepatitis, alteraciones de hipofisitis y tiroiditis³⁴.

Conclusiones

La población estudiada en el INC tiene una distribución mayor de pacientes con melanoma lentiginoso acral y, dada la agresividad de este tipo histológico de la enfermedad, es frecuente que tengamos diagnósticos avanzados. Los desenlaces esperados alcanzados con ipilimumab en nuestra serie fueron muy bajos, inferiores a los reportados en la literatura. De igual manera, nuestras supervivencias globales fueron inferiores a las descritas en los estudios pivotaes, con una mayor tasa de mortalidad. En cuanto a la toxicidad, no hubo una relación con el número de ciclos administrados, no obstante, hubo necesidad de suspender el tratamiento por toxicidad limitante en el 44% de los pacientes, proporción mayor a la reportada en las diferentes series.

Nuestra evaluación de marcadores clínicos y paraclínicos que pudieran tener asociación con la supervivencia no logró la significancia estadística; sin embargo, se

debe continuar dicha evaluación en series posteriores, ya que dicho hallazgo pudo estar limitado por el número de pacientes.

El presente estudio debe ser la invitación a ampliar los datos nacionales, con la colaboración interinstitucional, para conocer el comportamiento a nivel país de la enfermedad, y con ello también se debe proponer un análisis de costo-efectividad ajustado a nuestra población.

Agradecimientos: a los pacientes, quienes día a día ponen su confianza en la ciencia, y nos alimentan nuestro deseo de crecer profesionalmente, gracias por hacer de esta profesión el arte de la medicina, gracias por sus aportes a la ciencia y a la historia.

Fuente de financiación: los autores declaran que no hubo fuentes de financiación para el presente estudio y los gastos en los que se incurrió fueron cubiertos por los investigadores.

Referencias

1. National Cancer Institute. Cancer stat facts: melanoma of the skin. SEER Cancer Statistics Review [internet]. [citado 2016 jul 15]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>
2. Torres FCP. Epidemiología del melanoma en el Instituto Nacional de Cancerología, 2006-2010. Universidad Nacional de Colombia; 2012.
3. Registro Poblacional de Cáncer en Cali [internet]. [citado 2018 may 15]. Disponible en: <http://rpcc.univalle.edu.co/es/incidencias/Estadisticas/index.php>
4. Pardo C, Cendales R. Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia 2007-2011. Instituto Nacional de Cancerología ESE Ministerio de Salud y Protección y Social. 2015;1:148.
5. Acral lentiginous melanoma [internet]. [citado 2018 may 15]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/acral-lentiginous-melanoma>
6. Vázquez V de L, Vicente AL, Carloni A, Berardinelli G, Soares P, Scapulatempo C, et al. Molecular profiling, including TERT promoter mutations, of acral lentiginous melanomas. *Melanoma Res* [internet]. 2016;26(2):93-9. Disponible en: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00008390-201604000-00001>
7. Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, Lawrence D, McDermott D, Puzanov I, et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(5):459-65.
8. Neuman HB, Patel A, Hanlon C, Wolchok JD, Houghton AN, Coit DG. Stage-IV melanoma and pulmonary metastases: factors predictive of survival. *Ann Surg Oncol* [internet]. 2007;14(10):2847-53. Disponible en: <http://www.springerlink.com/index/10.1245/s10434-007-9448-y>
9. Barth A, Wanek LA, Morton DL. Prognostic factors in 1,521 melanoma patients with distant metastases. *J Am Coll Surg*. 1995;181(3):193-201.
10. Gao D, Ma X. Serum lactate dehydrogenase is a predictor of poor survival in malignant melanoma. *Panminerva Med* [internet]. 2017;59(4):332-37. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27309261>
11. Proctor MJ, Talwar D, Balmar SM, O'Reilly DS, Foulis AK, Horgan PG, et al. The relationship between the presence and site of cancer, an inflammation-based prognostic score and biochemical parameters. Initial results of the Glasgow Inflammation Outcome Study. *Br J Cancer* [internet]. 2010;103(6):870-6. Disponible en: <http://www.nature.com/doi/10.1038/sj.bjc.6605855>
12. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, Balmer SM, O'Reilly DS, Foulis AK, et al. An inflammation-based prognostic score (mGPS) predicts cancer survival independent of tumour site: a Glasgow Inflammation Outcome Study. *Br J Cancer* [internet]. 2011;104(4):726-34. Disponible en: <http://www.nature.com/doi/10.1038/sj.bjc.6606087>
13. Zaragoza J, Caille A, Beneton N, Bens G, Christiann F, Maillard H, et al. High neutrophil to lymphocyte ratio measured before starting ipilimumab treatment is associated with reduced overall survival in patients with melanoma. *Br J Dermatol*. 2016;174(1):146-51.
14. Valpione S, Martinoli C, Fava P, Mocellin S, Campana LG, Quaglino P, et al. Personalised medicine: development and external validation of a prognostic model for metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Eur J Cancer*. 2015;51(14):2086-94.
15. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U; ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v126-32.
16. Coit DG, Thompson JA, Algazi A, Andtbacka R, Bichakjian CK, Carson WE 3rd, et al. Melanoma, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*

- [internet]. 2016;14(4):450-73. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27059193>
17. Lipson EJ, Drake CG. Ipilimumab: an anti-CTLA-4 antibody for metastatic melanoma. *Clin Cancer Res*. 2011;17(22):6958-62.
 18. Wieder T, Brenner E, Braumüller H, Röcken M. Immunotherapy of melanoma: efficacy and mode of action. *J Dtsch Dermatol Ges [internet]*. 2016;14(1):28-37. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26713633>
 19. Bertrand A, Kostine M, Barette T, Truchetet ME, Schaeffer T. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. *BMC Med [internet]*. 2015;13:211. Disponible en: <http://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-015-0455-8>
 20. 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 [internet]*. 2015;33(17):1889-94. Disponible en: <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2014.56.2736%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25667295>
 21. Mainetti JA. Código de Nüremberg. *Etica Médica*. 1947;1:2.
 22. Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (Unesco). Declaración Universal de los Derechos Humanos. Mineduc.cl [internet]. 1948. Disponible en: http://www.mineduc.cl/usuarios/ccalificacion/doc/201205101657450.declaracion_universal_de_los_derechos_humanos.pdf
 23. Colombia, Ministerio de Salud. Resolución 8430 de 1993:1-19.
 24. Holm S. Declaration of Helsinki. En: *International encyclopedia of ethics [internet]*. 2013. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/9781444367072.wbiee230>
 25. Azoury SC, Lange JR. Epidemiology, risk factors, prevention, and early detection of melanoma. *Surg Clin North Am*. 2014;94(5):945-62.
 26. Johnson DB, Peng C, Abramson RG, Ye F, Zhao S, Wolchok JD, et al. Clinical activity of ipilimumab in acral melanoma: a retrospective review. *Oncologist*. 2015;20(6):648-52. Disponible en: <http://doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0468>
 27. 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 [internet]*. 2010;363(8):711-23. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20525992%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3549297>
 28. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grobb JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1845-55.
 29. Lugowska I, Teterycz P, Rutkowski P. Immunotherapy of melanoma. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2018;22(1A):61-7. Disponible en: <http://doi.org/10.5114/wo.2018.73889>
 30. 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 [internet]*. 2011;364(26):2517-26. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1104621>
 31. Schindler K, Harmankaya K, Kuk D, Mangana J, Michielin O, Hoeller C, Dummer R, et al. Correlation of absolute and relative eosinophil counts with immune-related adverse events in melanoma patients treated with ipilimumab. 2014 ASCO Annual Meeting | Abstracts | Meeting Library [internet]. *J Clin Oncol*. 2014;32:5s. Disponible en: <http://meetinglibrary.asco.org/content/134487-144>
 32. Delyon J, Mateus C, Lefeuvre D, Lanoy E, Zitvogel L, Chaput N, et al. Experience in daily practice with ipilimumab for the treatment of patients with metastatic melanoma: an early increase in lymphocyte and eosinophil counts is associated with improved survival. *Ann Oncol [internet]*. 2013;24(6):1697-703. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23439861>
 33. Jochems A, Leeneman B, Franken MG, Schouwenburg MG, Aarts MJB, van Akkooi ACJ, et al. Real-world use, safety, and survival of ipilimumab in metastatic cutaneous melanoma in The Netherlands. *Anticancer Drugs*. 2018;29(6):572-8.
 34. Cortellini A, Parisi A, Fagnoli MC, Cannita K, Irelli A, Porzio G, et al. Safe administration of ipilimumab, pembrolizumab, and nivolumab in a patient with metastatic melanoma, psoriasis, and a previous Guillain-Barré syndrome. *Case Rep Oncol Med*. 2018;2018:22783917. Disponible en: <http://doi.org/10.1155/2018/2783917>