



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

SECRETARIA DE SALUD

AUMENTO DE LINFOCITOS Y EOSINOFILOS COMO FACTOR PRONOSTICO  
DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESION EN PACIENTES CON  
MELANOMA METASTÁSICO QUE RECIBIERON IPILIMUMAB EN INCan en  
MEXICO, D.F

**TESIS DE POSGRADO**

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA SUBESPECIALIDAD DE

**ONCOLOGÍA MÉDICA**

PRESENTA

**DR. DAGOBERTO ANTONIO CISNEROS PRAVIA**

ASESOR:

DR. MIGUEL ANGEL ALVAREZ AVITIA

MÉXICO D.F 2013





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **AGRADECIMIENTOS**

- ❖ A Dios creador de la ciencia, sabiduría y vida, por tantas oportunidades y caminos brindados...
- ❖ A mis padres Dagoberto y María Auxiliadora por su apoyo y comprensión.
- ❖ A mis maestros por mostrarme este mundo tan sorprendente de la ciencia en este ramo de la Oncología. A Miguel cuyos aportes nutren el presente trabajo.
- ❖ A mis pacientes quienes son el principal instrumento de aprendizaje más inigualable.
- ❖ Al Gobierno de México que a través de la Secretaria de Relaciones Exteriores me otorgó una beca para llevar a cabo mis estudios de sub-especialidad.

# INDICE

---

|  |              |
|--|--------------|
| <b>PORTADA</b>                         | <b>1</b>     |
| <b>AGRADECIMIENTO</b>                  | <b>2</b>     |
| <b>INDICE</b>                          | <b>3</b>     |
| <b>RESUMEN</b>                         | <b>4</b>     |
| <b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>      | <b>5</b>     |
| <b>JUSTIFICACION</b>                   | <b>6</b>     |
| <b>OBJETIVOS</b>                       | <b>7</b>     |
| <b>HIPOTESIS</b>                       | <b>8</b>     |
| <b>METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION</b> | <b>9-11</b>  |
| <b>MARCO TEORICO</b>                   | <b>12-16</b> |
| <b>RESULTADOS</b>                      | <b>17-18</b> |
| <b>DISCUSION</b>                       | <b>19-20</b> |
| <b>CONCLUSION</b>                      | <b>21</b>    |
| <b>BIBLIOGRAFIA</b>                    | <b>22-25</b> |
| <b>ANEXOS</b>                          | <b>26-32</b> |

## I- RESUMEN

---

El tratamiento sistémico basado en Inmunoterapia en melanoma metastásico se ha posicionado como una de las mejores herramientas en el manejo de esta neoplasia. Dentro de los beneficios que se han intentado lograr está el obtener mayores tasas de respuestas objetivas, con el subsecuente impacto en supervivencia libre de progresión y global. Se han evaluado diferentes opciones con inmunoterapias con resultados marginales a coste de mayor toxicidad; el advenimiento de nuevas drogas como Ipilimumab nos ha permitido obtener mejores tasas de respuesta con impacto en supervivencia libre de progresión y global, sin mayor. Es por ello que decidimos realizar este trabajo que presenta la experiencia del Instituto, en cuanto a tasas de respuesta con el tratamiento a base de Ipilimumab en pacientes con melanoma metastásico.

Se realizó el registro de las pacientes, con melanoma metastásico que habían progresado a una línea de tratamiento, del 1ro de Junio del 2011 al 31 de Marzo del 2013. Fueron un total de 28 pacientes, de los cuales 25 pacientes recibieron al menos una dosis de Ipilimumab (80.6 %). La edad promedio fue de  $53.9 \pm 17.2$  años, el tipo de melanoma más frecuente fue de superficies acrales (16 pacientes, 57.1%). Todos los pacientes habían recibido quimioterapia previa (100%), y la mayor parte progresaron a la quimioterapia (18 pacientes, 64.2%) y 3 pacientes que habían recibido inmunoterapia previa ( 3 pacientes, 10.7%). El tratamiento inicial en la mayoría de los pacientes fue la cirugía (23 pacientes, 82.1%). La mediana de dosis de Ipilimumab fue 3.44 (2-4 de rango intercuartil), en cuánto toxicidad, la fatiga fue la más frecuente (6 pacientes, 21.4%)

En relación a la respuesta a la semana 12 los pacientes presentaron enfermedad estable (14 pacientes, 50.0%), y progresaron el 50.0%, siendo los 3 sitios más frecuentes de progresión ganglionar (17 pacientes, 60.7%), tejidos blandos (17 pacientes, 60.7%) y pulmonar (16 pacientes, 57.1%). El método de estudio para evaluar la respuesta más frecuente fue el PET-CT (22 pacientes, 78.6%). De la población en estudio la media de progresión fue  $75.5 \pm 4.1$  días (IC 95% 67.83-83.7). A la semana 1, de los pacientes con  $> 50$  eosinófilos/mm<sup>3</sup> el 62.5% de pacientes no habían progresado ( $p=0.32$ ); y de los pacientes con  $> 1,000$  linfocitos/mm<sup>3</sup> el 52% tampoco habían progresado ( $p=0.012$ ). A la semana 10, de los pacientes con recuento de eosinófilos  $> 50$  céls/mm<sup>3</sup>, el 83.3% No había progresado ( $p=0.012$ ); y de los pacientes con recuento de linfocitos  $\leq 1,000$  céls/mm<sup>3</sup>, el 83.3% No había progresado ( $p=0.07$ ).

Existe una asociación entre el recuento de eosinófilos  $>50$  al finalizar el tratamiento a base de ipilimumab y la supervivencia libre de progresión con diferencia estadísticamente significativa. A su vez consideramos que los resultados aquí encontrados deben evaluarse con un mayor número de pacientes y mayor seguimiento del grupo de pacientes.

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

---

El Melanoma en Estados Unidos corresponde a la 5ta y 7ma causa de incidencia en varones y mujeres respectivamente, con 8,700 muertes/ año, en México representa 1.17% de las neoplasias. Esta alta tasa de mortalidad y escasas opciones de tratamiento, determinó el estudio más exhaustivo de nuevas dianas terapéuticas y de igual manera la descripción de nuevos mecanismos fisiopatológicos en esta enfermedad; lo que contribuyó a un avance significativo en los últimos años en términos de tratamiento (inmunoterapia).

Tomando en cuenta que la mediana de supervivencia es de 6-10 meses ha sido imperativo en los últimos años identificar nuevos agentes terapéuticos contra éstas dianas moleculares que han surgido y se han comprendido cada vez mejor, ya que de ésta forma se pueden mejorar las respuestas objetivas y supervivencia libre de progresión de los pacientes con melanoma metastásico.

### III. JUSTIFICACION

---

El Melanoma es una causa de alta mortalidad por cáncer en el mundo. En las últimas décadas el tratamiento de la enfermedad metastásica ha quedado limitado a 1 o 2 líneas de tratamiento, obteniendo tasas de respuestas objetivas que no sobrepasan el 20%.

En los últimos 15 años el mejor entendimiento de la biología del tumor, así como las nuevas asociaciones a la inmunidad y cáncer ha permitido el desarrollo de nuevas dianas terapéuticas, teniendo como objetivo primordial con estas nuevas herramientas, aumentar las tasas de respuestas objetivas, buscando el mejor impacto en supervivencia libre de progresión y global en los paciente con melanoma metastásico, sin mayor toxicidades. Tomando en cuenta la pobre supervivencia en etapas avanzadas de la enfermedad, el intento de obtener mejores tasas de respuestas ha sido el reto históricamente. De tal modo que la inmunoterapia en los últimos años ha tomado mayor auge, ya que la quimioterapia no aporta mayores respuestas al 20%. En este contexto ipilimumab ha sido la punta de lanza, siendo el prototipo de esta nueva clase de terapias, aunado a la mejor comprensión de la actividad anti-tumoral con el mejor control sobre la inmunidad. La experiencia con estos nuevos agentes en el mundo es algo limitada por el poco acceso a éstas nuevas dianas terapéuticas, sin embargo en México, en el Instituto Nacional de Cancerología se ha logrado acumular cierta experiencia en el manejo de Ipilimumab, sus eventos adversos y determinar el impacto en supervivencia libre de progresión. Por lo que decidí llevar a cabo este trabajo con el propósito de conocer la experiencia con el tratamiento (Inmunoterapia) a base de ipilimumab en los pacientes con melanoma metastásico.

## **IV. OBJETIVOS**

---

### **Objetivo primario**

Determinar la relación del recuento de linfocitos y eosinófilos con el período libre de progresión de los pacientes con melanoma metastásico que recibieron tratamiento a base de Ipilimumab.

### **Objetivos secundarios**

1. Describir las características clínicas de las pacientes en estudio.
2. Determinar la tasa de respuestas objetivas de los pacientes.
3. Describir la toxicidad al tratamiento.

## **V. HIPOTESIS O LINEAMIENTOS**

---

El aumento de linfocitos y eosinófilos predice mayor período libre de progresión en los pacientes con melanoma metastásico tratados con ipilimumab, según algunos reportes de la literatura es por ello que valoraremos la experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología.

## **VI. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN**

---

### **Diseño**

Estudio observacional, prospectivo, en pacientes con melanoma metastásico. Los datos se obtuvieron de los expedientes electrónicos de los enfermos en tratamiento con terapia biológica basada en Ipilimumab a través de una base de datos previamente elaborada durante el período del 1 de Junio del 2011 al 31 de Marzo del 2013.

La duración de la Inmunoterapia fue de 12 semanas y se basó en el grupo de 4 aplicaciones (semana 1, 4, 7 y 10 seguido de la evaluación a la semana 12).

El estado de la enfermedad a la semana 12, se obtuvo mediante la evaluación clínica y por estudios de imagen.

### **Población del Estudio**

La población de estudio fueron los pacientes con melanoma metastásico que habían fallado a una 1era. línea de tratamiento generalmente quimioterapia a base de Dacarbazina, candidatos a tratamiento con inmunoterapia a base de Ipilimumab.

### **Procedimientos de Entrada**

Se obtuvo un registro de la base de datos de las pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico candidatos a recibir inmunoterapia basada en Ipilimumab.

### **Criterios de Inclusión**

1. Pacientes con Melanoma metastásico que progresaron a 1ra. línea de tratamiento sistémico, candidatos a recibir Inmunoterapia.
2. Que cumplieran al menos una dosis de ipilimumab.

## **Criterios de Exclusión**

1. Pacientes que progresaron antes de las 12 semanas de tratamiento a base de Ipilimumab.
2. Pacientes con comorbilidades que impidieran seguir con tratamiento a base de Ipilimumab.
3. Pacientes que incumplieran con la evaluación a la semana 12 del tratamiento.

## **Administración de Inmunoterapia**

### **Premedicación para Ipilimumab:**

Dexametasona 8 mg, clorotrimetón 10 mg, ranitidina 50 mg IV diluidos en 100 ml solución glucosada 5% infundidos en 10 minutos.

### **Ipilimumab:**

**Ipilimumab** a 3mg/kg IV diluidos en 100 ml solución salina 0.9% infundidos en 30 minutos.

## **Terapia Concomitante**

Los pacientes pudieron recibir cuidado de soporte completo, incluyendo transfusiones de sangre y sus derivados; antibióticos, antieméticos incluyendo esteroides, antidiarreicos, analgésicos, etc., cuando el investigador lo consideraba apropiado. Se permitió el uso de factores estimulantes de colonia granulocítica para prevención o tratamiento de la mielosupresión prolongada.

## **Manejo de datos y Métodos estadísticos**

Se utilizó estadística descriptiva para la presentación de los datos. Se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar la distribución de los datos. Las variables numéricas se expresan como media  $\pm$  desviación estándar o como

mediana y rangos intercuartilares para las variables con distribución no paramétrica y las variables nominales en porcentaje. Los datos de todos los enfermos fueron insertados en una hoja electrónica utilizando el programa SPSS 20.0 y Medcal versión 11.6.1 para el análisis estadístico. En todos los casos, un valor de  $p < 0,05$  fue considerado como estadísticamente significativo.

### **Evaluación de Respuesta clínica en los pacientes.**

Los pacientes eran evaluados mediante: evaluación clínica completa ( historia clínica, examen físico y de la laboratorio) y estudios de imágenes (TAC, PET-CT) utilizando los criterios de RECIST ( Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos, por sus siglas en inglés).

### **VARIABLES EN ESTUDIO**

1. Edad
2. Género
3. Variedad histológica
4. Sitio primario
5. Tratamiento previo
6. Quimioterapia previa
7. Inmunoterapia previa
8. Respuesta a quimioterapia
9. Sitio de progresión
10. Tratamiento con Ipilimumab
11. Toxicidad a Ipilimumab
12. Período libre de Progresión
13. Recuento de Linfocitos y eosinófilos

## VII. MARCO TEORICO

---

El cáncer de piel es la forma más común de cáncer, correspondiendo a más del 75% de los diagnósticos de cáncer y de estos el 75% de las muertes por cáncer de piel corresponde a melanoma.<sup>1</sup> Es la 5ta causa en varones y 4ta en mujeres.<sup>1,2</sup> En México representa 1.17% de las neoplasias.<sup>3</sup>

La exposición solar es el único factor de riesgo ambiental conocido para Melanoma.<sup>1</sup> Es el tumor maligno con mayor aumento de la incidencia en las últimas décadas. En Australia se ha registrado la mayor incidencia de este tumor con 55 en varones y 41 por 100,000 hab/año.<sup>1,2</sup>

La cirugía es la piedra angular en etapas tempranas, reservando el manejo sistémico para la enfermedad avanzada y/o metastásica.<sup>4</sup>

Como parte del tratamiento sistémico por décadas, la quimioterapia a base de dacarbazina mostró tasas de respuestas entre 10-15%, sin embargo presentaba respuestas poco duraderas y la mayoría de los pacientes experimentaban recaída de la enfermedad en semanas y meses.<sup>5</sup> Así mismo Temozolomida, una prodroga que produce el mismo intermediario activo (3-metil-[triazen-1-imidazol-4- carboxamida) como la dacarbazina, ha demostrado ser efectiva en estudios fase III, conociendo que es un fármaco oral aunque a mayor costo parece ser una buena alternativa a la dacarbazina.<sup>6</sup> Otros agentes han sido explorados como Fotemustina (Servier, Gidy, France), una cloroetil-nitrosurea, la cual ha mejorado las tasas de respuestas objetivas (15.2% vs. 6.8% en población con intención a tratar;  $p = 0.043$ ) y con mediana de supervivencia prolongada aunque no significativa estadísticamente (7.3 vs. 5.6 meses;  $p = 0.067$ ), cuando se comparó con dacarbazina en un estudio fase III.<sup>7</sup>

Sin embargo se han hecho esfuerzos por mejorar estas respuestas, posteriormente se han ensayado poliquimioterapias (como el esquema de Dartmouth: cisplatino/vinblastina/dacarbazina/tamoxifeno) sin demostrar impacto en supervivencia comparándose con dacarbazina sola.<sup>8</sup>

De tal modo que la supervivencia a 4-años es del 15% de manera global desde el diagnóstico inicial.<sup>9</sup> Así mismo el pronóstico de pacientes con melanoma

metastásico ha sido históricamente muy pobre, con mediana de supervivencia global de 6-10 meses con quimioterapia.<sup>10</sup> En otras series con mediana de supervivencia es de aproximadamente 8 meses  $\pm$  2 meses y sólo 10% pacientes están vivos a 5 años.<sup>11</sup>

Posteriormente en 1998 FDA aprueba las altas dosis de IL-2 en el manejo de melanoma metastásico con el objetivo de lograr respuestas completas duraderas.<sup>12</sup> Solamente un pequeño porcentaje de pacientes (aproximadamente 5%) experimentaron respuestas completas duraderas y que en su momento fueron interpretadas como curaciones potenciales.<sup>13</sup> Sin embargo esta modalidad terapéutica no ha demostrado mejorar la supervivencia global y no ha sido adecuadamente evaluada en un estudio fase III.<sup>14,15</sup> Se suma a lo anterior la toxicidad severa e importante de este tratamiento que en muchos casos requiere manejo en terapia intensiva.<sup>15, 16, 17</sup>

Otros intentos, un estudio multicéntrico (n=185) como el realizado por Schwartzentruber y col.<sup>18</sup> que evaluaron si existía beneficio al añadir la vacuna peptídica (gp100: 209 –217[210M]) a las dosis altas de IL-2, se encontró que mejoraba las tasas de respuesta significativamente (22.1% vs. 9.7%,  $p = 0.02$ ) y prolongaba la supervivencia libre de progresión (1.6 vs. 2.9 months,  $p = 0.0101$ ); de igual manera la supervivencia global se prolongó en el brazo de la combinación sin poder estadístico (17.6 vs. 12.8 months,  $p = 0.09$ ). Actualmente está en investigación en un estudio fase III una vacuna, que es un complejo lípido/ADN (allovectin) que aumenta la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad en su proteína HLA-B7 e induce respuesta tumoral.<sup>19</sup>

Hasta la fecha estas terapias no han demostrado mucho impacto clínico en ensayos clínicos, con cierto beneficio a coste de toxicidad importante. Parece promisorio el mantenimiento de estas terapias para prolongar la supervivencia global, pero estos esquemas no son estándares en la práctica clínica y deben ser rigurosamente evaluados en futuros estudios.

El mejor conocimiento en los últimos años de la biología del tumor, la compleja respuesta inmune antitumoral y la inmunoregulación ha liderado el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos. Muchas estrategias se están

implementando en ensayos clínicos, incluyendo por ejemplo el bloqueo de los receptores inhibitorios de la respuesta inmune, la inhibición de vías oncogénicas dependientes de cinasas, la regulación por disminución de proteínas anti-apoptóticas y la terapia celular después de linfodepleción no-mieloablative.<sup>20, 21, 22-</sup>

30

De estos agentes nuevos citaremos a Ipilimumab, que ha demostrado mejoría en SG en estudios Fase III en pacientes con melanoma metastásico.<sup>25, 31</sup>

Ipilimumab puede producir respuestas duraderas, que pueden traducirse en beneficio de mayor supervivencia en pacientes con melanoma metastásico.<sup>31</sup>

Fisiopatológicamente, la activación completa de las células-T requiere la estimulación del receptor de las células-T, así como la señal co-estimuladora enviada por la unión de B7 de la célula presentadora de antígeno (célula dendrítica) a CD28 en la célula- T. El antígeno-4 de los linfocitos T-citotóxicos (CTLA-4) es homólogo a CD28 y es un inhibidor del receptor de células-T que se regula al alza después de la activación de la célula-T. La función normal del CTLA4 es competir con CD28 en la unión de B7 con la señal de activación de la célula-T, actuando como un “freno” natural mediante el removimiento de la señal co-estimuladora. La interacción de CTLA4-B7 puede ser bloqueada con un anticuerpo monoclonal con actividad anti-CTLA4, el cual tiene una alta afinidad por CTLA-4 más que B7, por consiguiente, la señal inhibitoria es prevenida y el “freno” de la activación de la célula-T se libera.<sup>32-36</sup>

Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano, IgG1 que se une a antígeno 4 de los linfocitos T-citotóxicos para aumentar la respuesta antitumoral de las células T.<sup>37</sup>

En 2 ensayos clínicos aleatorizados, controlados, Fase III de pacientes con melanoma metastásico, se demostró un aumento estadísticamente significativo de la supervivencia global con ipilimumab en monoterapia a dosis de 3 mg/kg (comparado contra la vacuna gp100) en pacientes previamente tratados<sup>25</sup> y con ipilimumab a dosis de 10 mg/kg en combinación con dacarbazina (comparado con dacarbazina sola dacarbazina) en pacientes no tratados previamente.<sup>38</sup> En el primer Fase III, MDX010-20, ipilimumab como monoterapia a dosis de 3 mg/kg

produjo tasas de supervivencia a 1- y 2- años de 45.6% and 23.5%, respectivamente.<sup>25</sup> En el 2do. Ensayo Fase III, CA184-024, ipilimumab a dosis de 10 mg/kg en combinación con dacarbazina produjo tasas de supervivencia a 1-, 2-, 3-, y 4-años de 47.5%, 28.8%, 21.2%, and 19.0%, respectivamente.<sup>39</sup>

En cuanto a la tolerabilidad del fármaco, en el estudio fase III de ipilimumab a dosis de 3mg/kg los eventos adversos más frecuentes fueron fatiga, diarrea, náuseas, hiporexia, vómitos, constipación.<sup>25</sup> En cuánto a los eventos inmunológicos ocurridos en 58.2% y 61.1% en los pacientes en el brazo de ipilimumab más la vacuna peptídica gp 100 y el de ipilimumab más placebo, respctivamente, podemos mencionar la mayoría eran Grado 1-2 de severidad, aunque 10-15% fueron Grado 3-4 vs 3.0% en el brazo de ipilimumab más placebo. Los eventos adversos clínicamente importantes, e inmunológicos fueron los dermatológicos (prurito, rash y vitiligo) así como los gastrointestinales (colitis y diarrea).<sup>25</sup> La diarrea inmune ocurrió en 30.3%, 27.5% y 13.6% de los pacientes en los brazos de estudio respectivos. La colitis se presentó en 5.3%, 7.6% y 0.8% de los grupos estudiados.<sup>25</sup>

En el curso del estudio hubieron 14 muertes (2.1% de los pacientes) que fueron relacionadas al tratamiento y 7 de éstas fueron asociadas a los eventos adversos inmunológicos asociados al tratamiento a base de ipilimumab.<sup>25</sup>

Por otro lado, en busca de marcadores biológicos que determinen el pronóstico de la enfermedad, así como la respuesta clínica de los pacientes; tomando como punto de partida las enfermedades hemato-oncológicas como lo son los Linfomas, se inició a ensayar como factor pronóstico la linfopenia pretratamiento y posterior al tratamiento. Ya se había documentado en pacientes con cáncer de pulmón, mama y colorrecto, así como en sarcomas.<sup>40, 41</sup>

Así mismo mediante estudios patológicos se encontró que los pacientes con intensa infiltración linfocitaria en los tumores sólidos tenían mayores tasas de supervivencia.<sup>40, 41</sup>

A pesar de la poca evidencia que tenemos hasta la fecha ya existen algunas entidades neoplásicas en donde la linfopenia asociada a la quimioterapia se ha correlacionado como factor pronóstico, tal es el caso de cáncer colorrectal, tomando como punto de corte 660 céls/mm<sup>3</sup>.<sup>42</sup>

Existen otros estudios realizados, como el estudio retrospectivo de Isabelle Ray-Coquard y col. Que mediante la revisión de 3 bases de datos previamente reportadas, se identificó en el análisis multivariado (modelo Cox) que la linfopenia < 1,000/microLitro era un factor pronóstico independiente de supervivencia global en cáncer de mama con RR: 1.8 (riesgo relativo) 95% IC (intervalo de confianza); en tumores de piel y partes blandas (RR: 1.46; 95% IC , 1.0–2.1), en cáncer de pulmón metastásico y en linfoma No-Hodgkin (RR:1.48; 95% IC 1.03–2.1).<sup>43</sup>

Sin embargo, refiriéndonos a melanoma específicamente; existen pocos datos en la literatura que validen esta correlación entre el recuento de linfocitos-eosinófilos y la supervivencia, la mayoría son estudios retrospectivos e incluso experiencias individuales en muchos centros donde se ha otorgado el beneficio de la inmunoterapia a los pacientes con melanoma metastásico. Uno de los estudios más grandes en cuanto a número de pacientes se refiere es el de J. Delyon, C. Mateus et col. dónde incluyeron a 73 pacientes con melanoma metastásico, con al menos una línea de quimioterapia previa y con supervivencia de 12 semanas después de la primera aplicación, con 4 aplicaciones de ipilimumab a dosis de 3mg/kg cada 3 semanas. Se obtuvo como resultados que el recuento de linfocitos >1,000/mm<sup>3</sup> al inicio del segundo curso y un aumento en el recuento de eosinófilos > 100/mm<sup>3</sup> entre el 1er y 2do ciclo de aplicación, correlacionaba con mejoría en la supervivencia global.<sup>44</sup>

## VIII. RESULTADOS

---

### **Población de las pacientes**

Los pacientes a quienes se les realizó el escrutinio fueron 31, de los cuales 6 se excluyeron del estudio. Se incluyeron 25 (80.6%) pacientes que recibieron el tratamiento a base de ipilimumab (tabla ).

### **Características de las pacientes**

Se analizaron 28 pacientes de la población en estudio (90.4%)

Las características generales de las pacientes se describen en la tabla #1. La edad promedio fue de 53.9 años  $\pm$  17.2. La mayoría de los pacientes (tabla #1 ) eran mujeres (18 pacientes, 64.3%), el tipo de melanoma más frecuente fue de superficies acrales (16 pacientes, 57.1%). Todos los pacientes habían recibido quimioterapia previa (100%), y la mayor parte progresaron a la quimioterapia (18 pacientes, 64.2%) y 3 pacientes que habían recibido inmunoterapia previa ( 3 pacientes, 10.7%). El tratamiento inicial en la mayoría de los pacientes fue la cirugía (23 pacientes, 82.1%).

La mediana de dosis de Ipilimumab fue 3.44 (2-4 de rango intercuartil), en cuánto toxicidad, la fatiga fue la más frecuente (6 pacientes, 21.4%) (Tabla #2)

En relación a la respuesta a la semana 12 los pacientes presentaron enfermedad estable (14 pacientes, 50.0%), y progresaron el 50.0%, siendo los 3 sitios más frecuentes de progresión ganglionar (17 pacientes, 60.7%), tejidos blandos (17 pacientes, 60.7%) y pulmonar (16 pacientes, 57.1%). El método de estudio para evaluar la respuesta más frecuente fue el PET-CT (22 pacientes, 78.6%).

De la población en estudio (Gráfica 3) la media de progresión fue  $75.5 \pm 4.1$  días (IC 95% 67.83-83.7). A la semana 1, de los pacientes con  $> 50$

eosinófilos/mm<sup>3</sup> el 62.5% de pacientes no habían progresado ( $p=0.32$ ) (Gráfica 4); y de los pacientes con  $> 1,000$  linfocitos/mm<sup>3</sup> el 52% tampoco habían progresado ( $p=0.012$ ) (Gráfica 5). A la semana 10, de los pacientes con recuento de eosinófilos  $> 50$  céls/mm<sup>3</sup>, el 83.3% No había progresado ( $p=0.012$ ) (Gráfica 6); y de los pacientes con recuento de linfocitos  $\leq 1,000$  céls/mm<sup>3</sup>, el 83.3% No había progresado ( $p=0.07$ ) (Gráfica 7).

## IX. DISCUSION

---

Este trabajo representa nuestra experiencia en los pacientes con melanoma metastásico candidatos a Inmunoterapia en un periodo de tiempo, que recibieron tratamiento a base de ipilimumab.

Nuevamente se corrobora que nuestra población se caracteriza por ser de edad comprendida entre la 5ta-6ta década de la vida, que la reportada por los Estados Unidos y Europa, en pacientes con melanoma <sup>1,2,3</sup> Dentro del manejo previamente expuesto de los pacientes, 23 pacientes (82.1%) habían sido llevados a cirugía, lo cual concuerda con la literatura, que refleja que el manejo quirúrgico es la piedra angular del manejo. <sup>4</sup> Sin embargo, la progresión de la enfermedad es un denominador común en esta neoplasia. La supervivencia a 4 años es del 15%, y en etapas avanzadas de la enfermedad es de 6-10 meses. <sup>9,10</sup> En nuestro estudio la media de progresión fue de  $75.5 \pm 4.1$  días (IC 95%, 67.83-83.7) una vez que se constató la etapa avanzada de la enfermedad, lo que correlaciona con lo expuesto en la literatura universal.

De los pacientes analizados el 80.6% recibieron al menos una dosis de ipilimumab, y de ellos la principal respuesta objetiva fue enfermedad estable en 14 pacientes (50.0%), y 50.0% de los pacientes progresaron. En cuánto a la tasa de enfermedad estable no coincide con la literatura que revela mayores tasas de progresión en este grupo de pacientes (59.3%), sin embargo en la reinducción se pueden alcanzar tasas de 52.2% de enfermedad estable en enfermos tratados con ipilimumab. <sup>25, 38</sup>

Consideramos que esta diferencia puede obedecer a que para el año 2010 no se habían introducido nomenclaturas que en la actualidad conocemos, tales como "Pseudoprogresión", que consiste en un infiltrado inflamatorio propio de la activada inmune tumoral local que semeja aumento en las dimensiones de la lesión, fenómeno que se ha notado en pacientes sometidos a estas terapias.

En cuánto a las toxicidades de la inmunoterapia basada en ipilimumab, encontramos en términos generales una adecuada tolerancia al fármaco; siendo en nuestros pacientes la fatiga la más frecuente en 21.4%, seguido de rash en 10.8%; esto concuerda con la literatura que revela fatiga en 36.1% y rash en 17.6% de los pacientes.<sup>25,38</sup>

En cuánto a los biomarcadores que determinen pronóstico de la enfermedad, encontramos una asociación entre el recuento de eosinófilos > 50 cél/mm<sup>3</sup> y el período libre de progresión, ya que a la semana 10 el 83.3% de los enfermos no había progresado con diferencia estadística; no ocurrió así en cuánto al recuento de linfocitos donde no hubo diferencias estadísticas. Estos datos no concuerdan con la escasa literatura en donde cobra mayor peso el recuento de linfocitos > 1,000 céls/mm<sup>3</sup> en la relación a la supervivencia de los enfermos, sin embargo es importante tomar en cuenta que éstos datos provienen de experiencias de estudios retrospectivos, así mismo consideramos que nuestra experiencia es con un número pequeño de pacientes como para clarificar y validar dicho parámetro, por lo que sencillamente presentamos nuestros datos y sus correspondiente análisis. De igual forma la mayoría de estos estudios ofrecen datos basados en supervivencia global y no de supervivencia libre de progresión como es nuestro estudio.<sup>42,43,44</sup>

## X. CONCLUSIONES

---

1. Con la inmunoterapia basada en ipilimumab se obtienen mayores tasa de enfermedad estable en pacientes con melanoma metastásico que fallan a primera línea de tratamiento.
2. Con buena tolerabilidad al uso de inmunoterapia en base a ipilimumab.
3. Existe una asociación significativa estadísticamente, con mayor tasa de pacientes, entre el período libre de progresión y el recuento de eosinófilos > 50 céls/mm<sup>3</sup> a las 12 semanas del inicio del tratamiento con ipilimumab
4. Se requiere evaluar estos datos en una población con mayor número de pacientes y seguirlos en el tiempo para tener mejor correlación de la supervivencia global, libre de progresión y éstos biomarcadores de inmunoterapia.

## XI. REFERENCIAS

---

- 1- Richard Pazdur et al. Cancer management: multidisciplinary approach, 13<sup>th</sup> edition. 2010. UBM Medica, Chapter 20.
- 2- Ahmedin; Cancer Statistics; CA Cancer J Clin 2010;60/ Berwick; Melanoma Epidemiology and public health; Dermatol Clin, 27 (2009) 205-214)
- 3-1292 casos-Registro histopatológico de neoplasias malignas, compendio mortalidad/morbilidad 2003.
- 4-Garbe C, Eigentler TK, Keilholz U et al. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. Oncologist 2011; 16: 5–24.
- 5-Eggermont AM, Kirkwood JM. Re-evaluating the role of dacarbazine in metastatic melanoma: what have we learned in 30 years. Eur J Cancer 2004;40:1825–1836.
- 6- Patel P et al. Extended schedule, escalated dose Temozolomide versus Dacarbazine in Stage IV malignant melanoma: Final results of the randomized phase III study (EORTC 18032). Ann Oncol 2008;19(8 suppl): Abstract LBA8.
- 7- Avril MF, Aamdal S, Grob JJ et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. J Clin Oncol 2004;22:1118 –1125.
- 8- Atkins MB, Hsu J, Lee S et al. Phase III trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, and interferon alfa-2b with cisplatin, vinblastine, and dacarbazine alone in patients with metastatic malignant melanoma (E3695): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 2008;26:5748– 5754.
- 9- Balch CM, Gershenwald GE, Soong S-J et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol 2009; 27: 6199–6206.
- 10- Garbe C, Eigentler TK, Keilholz U et al. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. Oncologist 2011; 16: 5–24.
- 11- Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol 2009;27:6199 – 6206.
- 12- Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. J Clin Oncol 1999;17:2105–2116.

- 13- Agarwala S. Improving survival in patients with high-risk and metastatic melanoma: immunotherapy leads the way. *Am J Clin Dermatol* 2003;4: 333–346.
- 14- Atkins MB. Cytokine-based therapy and biochemotherapy for advanced melanoma. *Clin Cancer Res* 2006;12:2353s–2358s.
- 15 -Keilholz U, Stoter G, Punt CJ et al. Recombinant interleukin-2-based treatments for advanced melanoma: the experience of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Cooperative Group. *Cancer J Sci Am* 1997;3(Suppl 1):S22–28.
- 16- Balmer CM. Clinical use of biologic response modifiers in cancer treatment: an overview. Part II. Colony-stimulating factors and interleukin-2. *DICP* 1991;25:490–498.
- 17 -Bruton JK, Koeller JM. Recombinant interleukin-2. *Pharmacotherapy* 1994;14:635– 656.
- 18- Schwartzentruer DJ et al. A phase III multi-institutional randomized study of immunization with the gp100: 209 –217(210M) peptide followed by high-dose IL-2 compared with high-dose IL-2 alone in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2009;27(18 suppl):Abstract CRA9011.
- 19- U.S. National Institutes of Health. Chemotherapy With or Without Immunotherapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma. Available at <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00003647>. Accessed June 11, 2010.
- 20-U.S. National Institutes of Health. M-Vax □ Low Dose Interleukin-2 Versus Placebo Vaccine in Metastatic Melanoma in Patients With Stage IV Melanoma. Available at <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00477906>. Accessed June 10, 2010.
- 21-U.S. National Institutes of Health. Chemotherapy With or Without Immunotherapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma. Available at <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00003647>. Accessed June 11, 2010.
- 22- U.S. National Institutes of Health. Dacarbazine and Ipilimumab vs. Dacarbazine With Placebo in Untreated Unresectable Stage III or IV Melanoma. Available at <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00324155>. Accessed June 11, 2010.
- 23-U.S. National Institutes of Health. Elesclomol (STA-4783) With Paclitaxel Versus Paclitaxel Alone in Melanoma. Available at <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00522834>. Accessed June 11, 2010.
- 24-U.S. National Institutes of Health. Trial of Dacarbazine With or Without Genasense in Advanced Melanoma. Available at <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00518895>. Accessed June 11, 2010.

25-Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Engl J Med* 2010;363: 711–723.

26-U.S. National Institutes of Health. Carboplatin and Paclitaxel With or Without Sorafenib in Treating Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. Available at [http://clinicaltrials.gov/ct2/show/ NCT00110019](http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00110019). Accessed June 11, 2010.

27- U.S. National Institutes of Health. A Study of RO5185426 in Comparison With Dacarbazine in Previously Untreated Patients With Metastatic Melanoma. Available at <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01006980>. Accessed June 11, 2010.

28-U.S. National Institutes of Health. A Study of Tasisulam Versus Paclitaxel as Treatment for Metastatic Melanoma. Available at <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01006252>. Accessed June 11, 2010.

29-U.S. National Institutes of Health. A Trial of ABI-007 Versus Dacarbazine in Previously Untreated Patients With Metastatic Malignant Melanoma. Available at <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00864253>. Accessed June 11, 2010.

30-Ribas A et al. Phase III, open-label, randomized, comparative study of tremelimumab (CP-675,206) and chemotherapy (temozolomide [TMZ] or dacarbazine [DTIC]) in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2008;26(15 suppl):Abstract LBA9011.

31- Spagnolo F, Queirolo P. Upcoming strategies for the treatment of metastatic melanoma. *Arch Dermatol Res* 2012; 304: 177–184.

32- Ribas A, Camacho LH, Lopez-Berestein G et al. Antitumor activity in melanoma and anti-self responses in a phase I trial with the anti-cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 monoclonal antibody CP-675,206. *J Clin Oncol* 2005;23:8968 – 8977.

33-Attia P, Phan GQ, Maker AV et al. Autoimmunity correlates with tumor regression in patients with metastatic melanoma treated with anti-cytotoxic T lymphocyte antigen-4. *J Clin Oncol* 2005;23:6043–6053.

34-Maker AV, Phan GQ, Attia P et al. Tumor regression and autoimmunity in patients treated with cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade and interleukin 2: a phase I/II study. *Ann Surg Oncol* 2005;12:1005– 1016.

35-Gomez-Navarro J et al. Survival of patients (pts) with metastatic melanoma treated with the anti-CTLA4 monoclonal antibody (mAb) CP-675,206 in a phase I/II study. *J Clin Oncol* 2007;25(18 suppl):Abstract 8524.

36-Weber JS et al. The efficacy and safety of ipilimumab (MDX-010) in patients with unresectable stage III or stage IV malignant melanoma. *J Clin Oncol*

2007;25(18 suppl):Abstract 8523.

37-Fong L, Small EJ. Anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 antibody: the first in an emerging class of immunomodulatory antibodies for cancer treatment. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5275–5283. / Hoos A, Ibrahim R, Korman A et al. Development of ipilimumab: contribution to a new paradigm for cancer immunotherapy. *Semin Oncol* 2010; 37: 533–546.

38- Robert C, Thomas L, Bondarenko I et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364: 2517–2526.

39- Maio M, Bondarenko I, Robert C et al. Four-year survival update for metastatic melanoma (MM) patients (pts) treated with ipilimumab (IPI) plus dacarbazine (DTIC) in phase III study CA184-024. *Ann Oncol* 2012; 23(suppl 9): abstract 1127P, ix367.

40-Lissoni P, Brivio F, Fumagalli L, Messina G, Ghezzi V, Frontini L, Giani L, Vaghi M, Ardizzoia A, Gardani GS. Efficacy of cancer chemotherapy in relation to the pretreatment number of lymphocytes in patients with metastatic solid tumors. *Int J Biol Markers* 2004;19:135–140.

41-Ray-Coquard I, Cropet C, Van Glabbeke M, Sebban C, Le Cesne A, Judson I, Tredan O, Verweij J, Biron P, Labidi I, Guastalla JP, Bachelot T, Perol D, Chabaud S, Hogendoorn PC, Cassier P, Dufresne A, Blay JY. Lymphopenia as a prognostic factor for overall survival in advanced carcinomas, sarcomas, and lymphomas. *Cancer Res* 2009;69:5383–5391.

42-Kitayama J, Yasuda K, Kawai K, Sunami E, Nagawa H: Circulating lymphocyte is an important determinant of the effectiveness of in advanced colorectal cancer. *BMC Cancer* 2011, 11:64.

43- Isabelle Ray-Coquard,<sup>1</sup> Claire Cropet,<sup>2</sup> Martine Van Glabbeke,<sup>3</sup> Catherine Sebban, Lymphopenia as a Prognostic Factor for Overall Survival in Advanced Carcinomas, Sarcomas, and Lymphomas. *Cancer Res* 2009;69(13):5383–91.

44- J. Delyon, C. Mateus 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. *Annals of Oncology* 24: 1697–1703, 2013 doi:10.1093/annonc/mdt027 Published online 24 February 2013.

# ANEXOS

**Tabla # 1 Características clínicas de los pacientes**

|  |                    |
|--|--------------------|
| <b>Edad (media)</b>                                | <b>53.9 ± 17.2</b> |
| <b>Género</b>                                      |                    |
| Masculino  | 10 (35.7)          |
| Femenino   | 18 (64.3)          |
| <b>Tipo</b>  |                    |
| Melanoma sin daño solar                            | 7 (25.0%)          |
| Melanoma con daño solar                            | 4 (14.3%)          |
| Melanoma de mucosas                                | 1 (3.6%)           |
| Melanoma de superficies acrales                    | 16 (57.1%)         |
| <b>QT previa</b>                                   | 100%               |
| <b>Inmunoterapia previa</b>                        | 3 (10.8%)          |
| IFN pegilado                                       | 1(3.6%)            |
| IFN alfa   | 1 (3.6%)           |
| Vemurafenib  | 1 (3.6%)           |
| <b>*Tratamiento inicial</b>                        |                    |
| <b>Cirugía</b>                                     | 26 (92.8%)         |
| *Otros   | 2 (7.1%)           |
| <b>Do.de Ipilimumab (mediana)</b>                  | 3.44 (IC 2-4)      |
| <b>Tiempo duración tratamiento en días (media)</b> | 67.52 ± 20.04      |
| <b>Respuesta</b>                                   |                    |
| Enfermedad estable                                 | 14 (50%)           |
| Progresión   | 11 (39.2%)         |
| Progresión antes de sem 12                         | 3 (10.8%)          |
| Sitio de progresión                                |                    |
| SNC  | 3 (10.8%)          |
| Ganglios linfáticos                                | 17 (60.7%)         |
| Tejidos blandos                                    | 17 (60.7%)         |
| Pulmonar   | 16 (57.1%)         |
| Hueso  | 2 (7.1%)           |
| Hígado   | 3 (10.8%)          |
| <b>Estudio para evaluación</b>                     |                    |
| PET-CT   | 22 (78.6%)         |
| <b>TAC</b>   | 5(17.8%)           |
| <b>RM</b>  | 1 (3.6%)           |

\*Otros: n=1 Radioterapia, n=1 ninguna.

**Tabla 2 Eventos adversos por Ipilimumab**

|                         |            |
|-------------------------|------------|
| <b>G1-4</b>             |            |
| <b>Gastrointestinal</b> |            |
| Constipación            | 1 (3.6%)   |
| Colitis                 | 1 (3.6%)   |
| Diarrea                 | 1 (3.6%)   |
| <b>Dermatológicas</b>   |            |
| Prurito                 | 4 (14.3%)  |
| Rash                    | 3 (10.8%)  |
| <b>Hepática</b>         |            |
| Elevación de ALT o AST  | 2 (7.1%)   |
| <b>Otras</b>            |            |
| Fatiga                  | 6 ( 21.4%) |
| No                      | 279        |

**Tabla 3. Parámetros hematológicos**

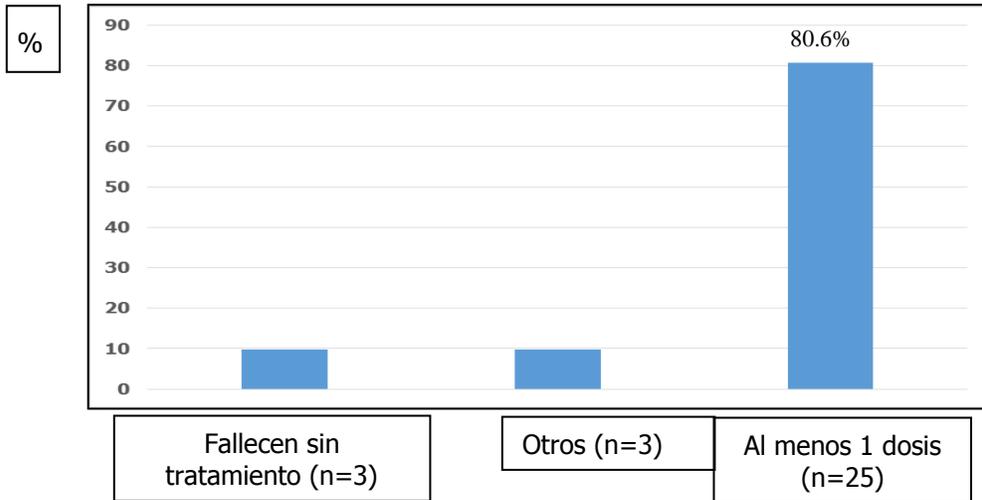
| <b>Leucocitos según semanas de tratamiento</b> |              |
|--|--------------|
|  | <b>Media</b> |
| <b>Leucocitos semana 1</b>                     | 6.03 ± 1.9   |
| <b>Leucocitos semana 4</b>                     | 7.23 ± 1.84  |
| <b>Leucocitos semana 7</b>                     | 7.52 ± 1.92  |
| <b>Leucocitos semana 10</b>                    | 7.76 ± 2.45  |

**Tabla 4. Parámetros hematológicos**

| <b>Hemoglobina según semanas de tratamiento</b> |              |
|---|--------------|
|   | <b>Media</b> |
| <b>Hemoglobina semana 1</b>                     | 17 ± 1.9     |
| <b>Hemoglobina semana 4</b>                     | 14.1 ± 2.3   |
| <b>Hemoglobina semana 7</b>                     | 14.3 ± 1.5   |
| <b>Hemoglobina semana 10</b>                    | 14.05 ± 1.9  |

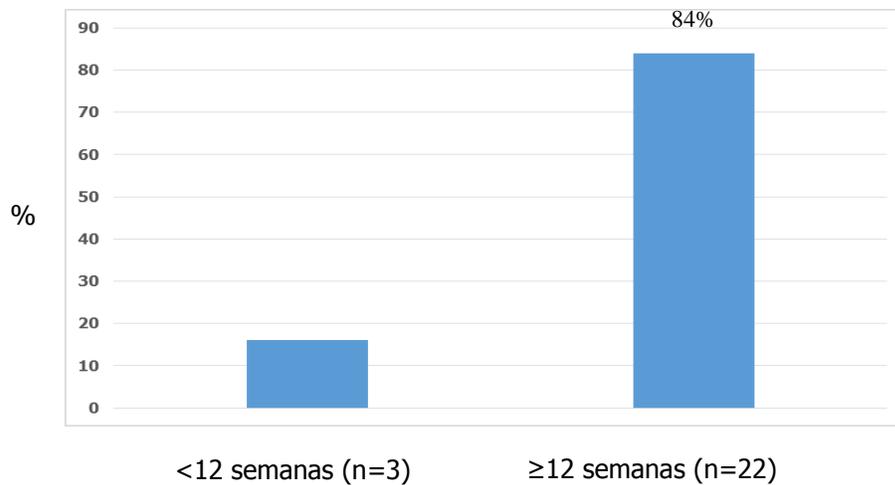
**Tabla 5. Parámetros hematológicos**

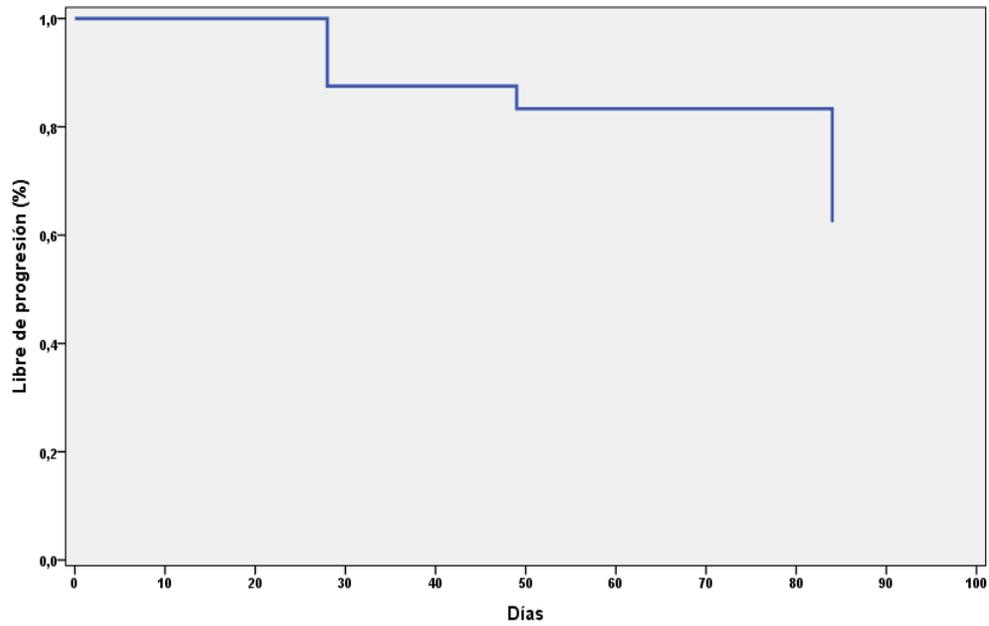
| <b>Plaquetas según semanas de tratamiento</b> |               |
|---|---------------|
|   | <b>Media</b>  |
| <b>Plaquetas semana 1</b>                     | 304.2 ± 129.4 |
| <b>Plaquetas semana 4</b>                     | 322.9 ± 143.9 |
| <b>Plaquetas semana 7</b>                     | 304.5 ± 96.9  |
| <b>Plaquetas semana 10</b>                    | 317.2 ± 94.7  |



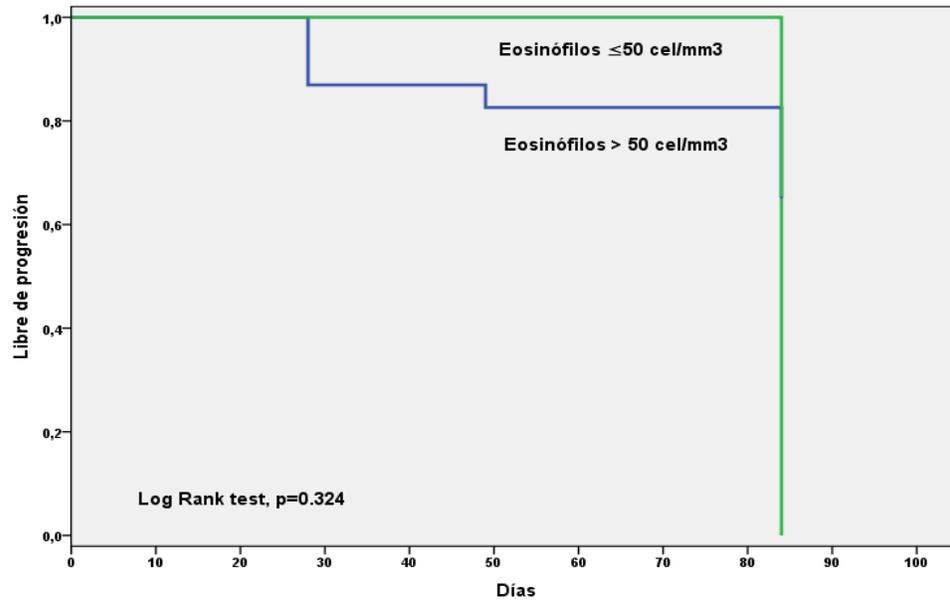
**Gráfica 1. Condición de los pacientes en estudio. Del grupo de otros, n=1 abandonó tratamiento sin causa justificada, n=1 suspendió tratamiento por comorbilidades, n=1 por problema de adicción se suspendió el tratamiento. El 80.6% de los pacientes recibió al menos 1 dosis de ipilimumab.**

**Gráfica 2. Tiempo a la evaluación**

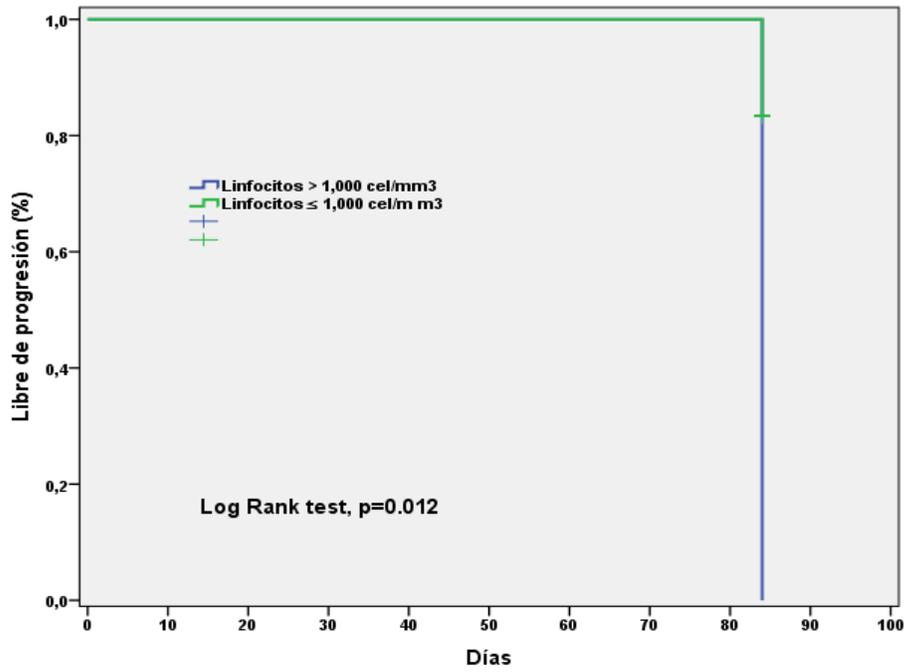




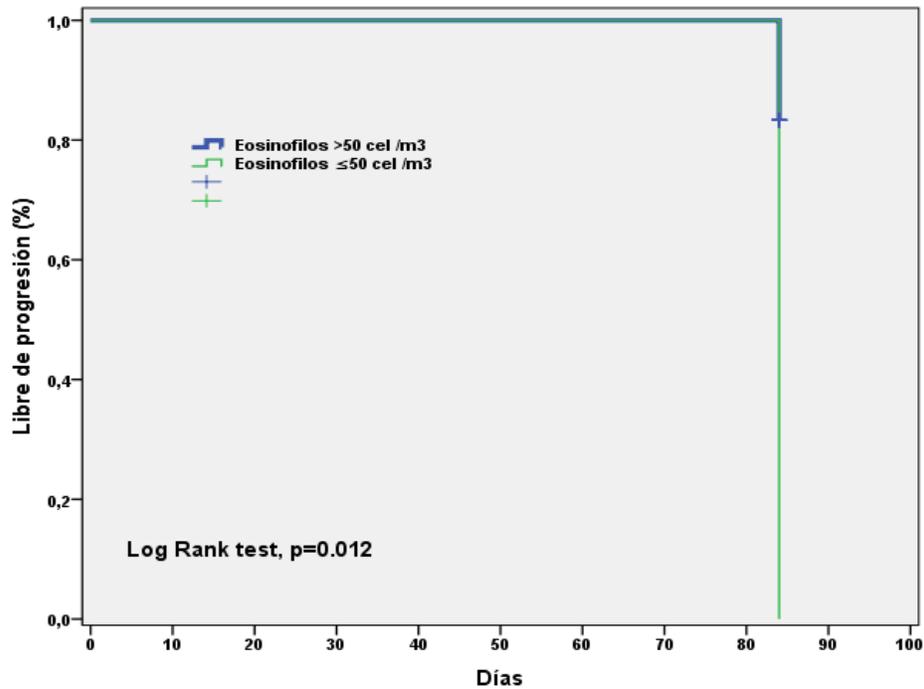
**Gráfica 3. Curva de supervivencia libre de progresión Kaplan-Meier. Con media de  $75.5 \pm 4.1$  días IC 95% 67.83-83.7.**



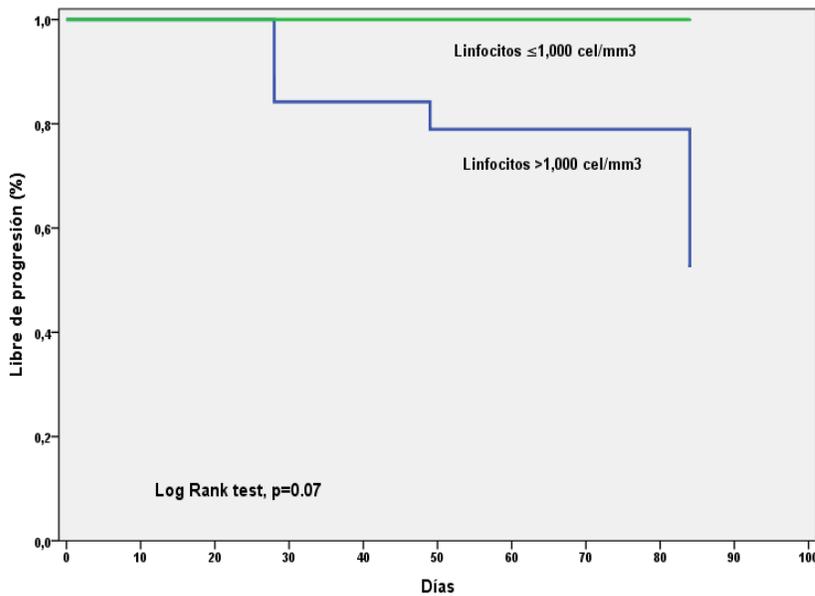
**Gráfica 4. Curva de supervivencia libre de progresión Kaplan-Meier. A la semana 1, estratificada por el recuento de eosinófilos. El 62.5% de los pacientes con recuento  $> 50$  cél/mm<sup>3</sup> NO había progresado ( $p=0.32$ ).**



Gráfica 5. Curva de supervivencia libre de progresión Kaplan-Meier. A la semana 1, estratificada por el recuento de linfocitos. El 52% de los pacientes con recuento > 1,000 céls/mm3 NO había progresado (p=0.012).



Gráfica 6. Curva de supervivencia libre de progresión Kaplan-Meier. A la semana 10, estratificada por el recuento de eosinófilos. El 83.3% de los pacientes con recuento > 50 cél/mm3 NO había progresado (p=0.012).



Gráfica 7. Curva de supervivencia libre de progresión Kaplan-Meier. A la semana 10, estratificada por el recuento de linfocitos. El 83.3% de los pacientes con recuento ≤ 1,000 cél/mm3 NO había progresado (p=0.07).