

Pembrolizumab: melanoma metastasikorako aukera terapeutikoa Barrualde-Galdakao Erakunde Sanitario Integratuan

*Pembrolizumab: metastatic melanoma therapeutic option at the Integrated
Health Organization Barrualde-Galdakao*

Andrea González Aldazabal^{1,2}, Francisco Javier Goikolea Ugarte² eta Edurne Alonso Arana¹

¹ Zelulen Biologia eta Histologia Saila. Farmazia Fakultatea, EHU

²Farmazia Saila, Galdakao-Usansolo Ospitalea

edurne.alonso@ehu.eus

Laburpena

Sarrera: Pembrolizumab melanomaren tratamendurako immunoterapia estandar bihurtu da. Melanoma metastasikorako farmako horren erabilera orokortzen ari da, saiakuntza klinikoetan emaitza onuragarriak erakutsi dituelarik.

Helburuak: Barrualde-Galdakao ESiko melanoma metastasikodun pazienteen pembrolizumab-aren eraginkortasun- eta segurtasun-emaitzak aztertu eta KEYNOTE-006 saiakuntza klinikoarekin konparatzea.

Metodoak: Azterketa obserbazionala, deskribatzailea eta erretrospektiboa egin da, Barrualde-Galdakao ESiko eguneko ospitalean 2017tik 2023ra bitartean pembrolizumab farmakoarekin tratatutako melanoma metastasikoa duten pazienteen historia klinikoen berrikuspenaren bidez osatua. Pazienteen jarraipena heriotzara arte edo azterlana itxi arte egin da, hainbat aldagairen analisi estatistikoa eginez. Ondoren, aldagaiei buruzko datuak KEYNOTE-006 saiakuntza klinikoarekin konparatu dira.

Emaitzak: 32 paziente ebaluatu dira. Progresiorik gabeko biziraupena 6 hilabetera % 68,8koa izan zen azterlanerako eta % 46,4koa KEYNOTE-006 saiakuntza klinikorako eta biziraupen-tasak 12 hilabetera % 71,9 eta % 68,4, hurrenez hurren. Azterlanean pazienteen % 15,6k erantzun osoa izan zuen eta % 28,1ek erantzun partziala 14 hilabeteko jarraipen-medianaren ondoren. Saiakuntza klinikoaren kasuan % 6k erantzun osoa eta % 27k erantzun partziala izan zuen 7,9 hilabeteko jarraipen-medianaren ondoren. Tratamenduarekin erlazionatutako eragin desiragaitz larrien tasak eta eraginkortasuna antzekoak izan ziren bi taldeetan, nahiz eta azterlanean edozein gradutako eragin desiragaitz gehiago izan ziren. Desberdintasunak laginaren tamaina txikiagatik dira neurri handi batean.

Ondorioak: Datuek berresten dute melanoma metastasikodun pazienteetan pembrolizumab farmakoa aukera terapeutiko eraginkorra eta egokia izan daitekeela. Farmakoak emaitza onuragarriak dituela erakutsi du, kimioterapia erabat ordezkatzuz eta estandar bihurtuz.

Gako-hitzak: melanoma metastasikoa, immunoterapia, immunitate-kontrolako puntuen inhibitzaileak, pembrolizumab, KEYNOTE-006.

Abstract

Introduction: Immunotherapy has become standard for the treatment of melanoma, showing benefit over chemotherapy. The use of pembrolizumab drug for metastatic melanoma is becoming widespread, showing beneficial results in clinical trials.

Objectives: Analyze the efficacy and safety results of pembrolizumab in metastatic melanoma patients at Barrualde-Galdakao ESI and compare them to the KEYNOTE-006 clinical trial.

Methods: This is an observational, descriptive and retrospective review of the medical records of patients with metastatic melanoma treated with pembrolizumab in the OSI Barrualde-Galdakao Day Hospital between April 2017 and April 2023. Patients have been monitored until death or the study has been closed and various variables have been collected through statistical analysis. The variables are then compared to the KEYNOTE-006 clinical trial.

Results: 32 patients were evaluated. Survival without progression was 68.8% for study and 46.4% for clinical trial KEYNOTE-006 and survival rates at 12 months, 71.9% and 68.4%, respectively. In the study, 15.6% of patients had a full response and 28.1% had a partial response after 14 months of follow-up. In the case of clinical trials, 6% had a full response and 27% had a partial response after 7.9 months of follow-up. The rates and effectiveness of severe undesirable effects associated with treatment were similar in both groups, although the study showed more undesirable effects of any degree. The differences are largely due to the small size of the sample.

Conclusions: The data confirm that pembrolizumab can be an effective and appropriate therapeutic option in metastatic melanoma patients. The drug has shown beneficial results, causing it to completely replace chemotherapy and become standard.

Keywords: metastatic melanoma, immunotherapy, immune-checkpoint inhibitors, pembrolizumab, KEYNOTE-006.

Bidalia: 23/12/01

Onartua: 25/11/07

<http://doi.org/10.26876/Osagaiz.1.2025.3674>

1. Sarrera

1.1. Melanomaren intzidentzia eta arrisku-faktoreak

Larruazala gorputzeko organorik handiena da eta bi geruzaz osaturik dago: epidermisa edo kanpoko geruza epiteliara, eta dermisa edo barruko geruza konjuntiboa. Epidermisa zelularra da, bere zelula nagusiek edo keratinozitoek adreilu-horma baten moduko hesi guztiz iragazgaitza antolatzen dute epitelioaren zabalera osoan zehar. Keratinozitoez gain, beste zelula batzuk ere epidermisaren osagai dira: melanozitoak edo melanina-pigmentuaren ekoizleak, Langerhans zelulak edo sistema immuneko kide epidermikoak eta Merkel zelulak diren mekanohartzailak. Larruazaleko minbizi gehienak epidermis geruzan sortuak dira.

Melanoma, melanozitoetan sortzen den azaleko minbizi-mota bat da. Minbizi hau *melanoma gaizto* edo *azaleko melanoma* moduan ere ezagutzen da eta azalaren edozein lekutan ager daiteke. Melanozitoek melanina deituriko pigmentua ekoizten dute, azalari kolorea ematen diona eta izpi ultramoreetatik babesten gaituena, alegia. Izan ere, melaninak erradiazio ultramoreea xurgatu eta sortutako erradikal askeak neutralizatzen ditu. Melanozito gutxiago izateak edo melanogenesi-prozesuan edonolako alteraziorik edukitzeak melanina-ekoizpenaren murrizketa dakar. Ondorioz, izpi ultramoreenganako

babes gutxiak melanomaren agerpena eragin dezake. Izan ere, melanoma gehienak eguzkipean dauden azaletan sortzen dira, etengabeko edo aldizkako esposizioaren ondorioz¹.

Melanomak azaleko minbizien % 80ko heriotza-tasa eragiten du eta nahiz eta azaleko minbizien % 1 izan², bere intzidentzia-tasak mundu osoan gora egiteko joera erakusten du. Europan 100.000 biztanleko 10-25 kasu berri diagnostikatzen dira urtero³ eta Onkologia Medikoko Espainiako Elkartearen (SEOM) arabera, Espainian 6.179 kasu berri dago urtero. 2002. eta 2022. urteen bitartean, urteko intzidentzia-tasaren igoera % 2,5 emakumeetan eta gizonetan % 1,6 izan da⁴.

Arrisku-faktoreei dagokienez, eguzki eta A izpi ultramore artifizialen esposizioaz gain, beste faktore batzuek ere melanoma pairatzeko arriskua handitzen dute, hala nola adinak (kasu gehienak adineko pertsonetan diagnostikatzen dira), sexuak (emakumezkoetan sarriago agertzen da, nahiz eta pronostiko hobea izan), azalaren, ilearen eta begien koloreak (zenbat eta argiago orduan eta arrisku handiagoa), orbanak edo pekak (zenbat eta gehiago, batez ere tamaina handikoak), immunitate-sistema ahulak, familia-aurrekariak (% 10ek aurrekariak ditu), melanomen edo azaleko beste minbizi batzuen aurrekari pertsonalak (melanoma izan duenak aukera gehiago du bigarren melanoma bat edukitzeko), adinak, sexuak eta xeroderma pigmentosoa edukitzeak⁵.

1.2. Diagnostikoa eta estadiifikazioa

Melanoma antzemateko zeinuetako bat orin berrien agerpena edo jadanik dagoen baten kolore, forma edo tamainaren aldaketa da. Azaleko lesio pigmentatu baten aurrean egonik, ABCDE izeneko arauari jarraitzen zaio, zenbait ezaugarri biltzen dituen melanoma hautemateko, hala nola asimetria, ertzak, kolorea, diametroa eta eboluzioa. Hala ere, melanoma kasu batzuk ezin dira sailkatu formula horri jarraituz⁵.

Melanoma diagnostikatzeko bestelako proba asko erabiltzen dira, banaka edo konbinaturik: ekografiak edo ultrasoinuak; ordenagailu bidezko tomografia (TC) edo ordenagailu bidezko tomografia axiala (TAC); erresonantzia magnetiko bidezko irudiak (MRI)⁶ eta positroi-igorpeneko tomografia (PET); toraxaren erradiografia, melanoma biriketara hedatu ote den jakiteko; edota odol-azterketa biokimikoak. Azken urteetan melanomaren karakterizazio molekularra egitearen ondorioz, Osasunaren Mundu Erakundeak (OME) melanoma 9 azpimota sailkatu ditu agertzen duten mutazio desberdinen arabera². Proba horiek guztiek minbiziaren presentzia iradoki dezakete, baina soilik biopsia gai da behin betiko diagnostikoa ateratzeko, susmagarria den azalaren zati bat edo zati osoaren azterketa histopatologikoa, alegia⁶.

Behin melanoma diagnostikatuta, minbizia zabaldu ote den eta noraino aztertu behar da. Prozesu honi *etaparen determinazioa* edo *estadiifikazioa* deritzo eta gorputzean zenbat minbizi dagoen adierazteaz gain, zer-nolakoa den zehazten du eta tratamendu-mota erabakitzeko ezinbesteko informazioa ematen du. Diagnostikoaren momentuan, minbiziari fase bat egokituko zaio beti, minbizia denboran zehar aldatuz gero berdin mantenduko dena. Estadiifikazio-sistema desberdinak dauden arren, gehien erabiltzen dena TNM sistema da; ingelesez, *Tumor* (T), *Node* (N) eta *Metastasis* (M), American Joint Committee on Cancer-ek (AJCC) sortua. T hizkiak tumorearen tamainaren eta hedapenaren berri ematen du, N hizkiak minbiziaren hedapena gongoil linfatikoetara adierazten du eta M hizkiak metastasiaren informazioa. Hizki bakoitzarekin zenbaki bat doa, minbiziari buruzko informazio zehatzagoa gehituz. Zenbaki altu batek minbizia hedatuagoa dagoela adierazten du^{6,7}.

Melanomak, odol edo linfa bidetik barreiatuta, ia edozein organo edo ehunetan metastasia sortzeko gaitasun handia du⁶. Orokorrean, gongoilak hasierako guneak direnez, gongoil zelatarian tumore primarioko minbizi-zelulen presentzia aztertzen da. Zelula gaiztoen detekzioak inguruko gongoil linfatikoen erauzketa eta analisi histologikoa inplikatzeko du. Gongoilen biopsia beste egoera batzuetan ere gomendaturik dago: melanoma zabalak, ultzeradunak edota beste arrisku-faktore batzuk baditu^{6,7,8}.

1.3. Tratamenduak

Tratamendu anitz daude melanomari aurre egiteko:

- Kirurgia, tumore baten eta bere inguru hurbileko ehun osasuntsuaren erauzketari deritzo. Melanomaren edozein estadiotan erabiltzen den lehen tratamendua da. Hala ere, melanoma metastasikoan kirurgiaren bidez sendatzea oso gutxitan lortzen da, helburua ez da sendatzea izaten, baizik eta minbizia kontrolatzea⁹.
- Erradioterapia, minbizi-zelulak ezabatzeko edo ugaltzea eragozteko potentzia altuko X izpiak edo beste partikula batzuk erabiltzean datza. Minbizia berragertzea ekiditeko, kirurgiaren ondoren aplikatzea gomendatzen da. Erradiazioa eman den tokian minbizia berragertzeko arriskua gutxitzen du, baina ez du pazientearen bizitza luzatuko. Metastasia izatekotan, erradioterapiak sintomak arintzen ditu eta bizi-kalitatea hobetzen laguntzen du; erradioterapia aringarria deritzo honi^{7,8}.
- Terapia sistemikoa, ahoz edo/eta bide parenteralez medikamentuen administrazioari deritzo. Melanomak metastasi anizkoitza sortzen duenean, lokalizazio anitzetara heltzeko erradioterapia bidezko tratamendua ezinezkoa da. Terapia sistemiko moten artean, kimioterapia, immunoterapia eta gidatutako terapia daude⁸.

1.3.1. Kimioterapia

Kimioterapia, minbizi-zelulen biziraupena eta proliferazioa ekiditen duten farmakoen erabilerari dagokio. Dakarbazina da melanomarentzat onartutako kimioterapia bakarra⁸. Lehen Dakarbazina erabiltzen zen, baina gaur egun gutxitan erabiltzen da melanoman.

1.3.2. Gidatutako terapia

Gidatutako terapia geneei, minbiziaren proteina espezifikoei, edo minbiziaren hazkuntzan eta biziraupenean laguntzen duten ehunaren baldintzei eragiten dien tratamendua da. Erabilitako farmakoek, erradioterapiarekin edo kimioterapiarekin konparatuz, orokorrean kalte gutxiago eragiten dute zelula osasuntsuan. Haren oinarria zelularen barruko molekula batek beste bati igorritako seinalea blokeatzean datza, minbizi-zelulen suntsipena eraginez. Alde batetik, BRAF inhibitzaileak daude, dabrafenif, bemurafenib eta enkorafenib direnak, eta bestetik, MEK inhibitzaileak, trametinib, kobimetinib eta binimetinib⁸.

1.3.3. Immunoterapia

Immunoterapia edo terapia biologikoa minbiziaren aurka joateko gorputzaren immunitate-sistema estimulatzen duen tratamendua da. Azken urteotan, immunoterapiaren bidez aurrerapen handiak egin dira melanomaren III-IV estadioen tratamenduan, non immunitate-kontrolleko puntuen inhibitzaileak lehen mailako tratamendua bilakatu diren⁸. Interleuzina-2 (IL-2) zitokinaren administrazioak garrantzi handia izan zuen melanoma metastasikoaren tratamendurako orain dela hamarkada batzuk. Interferonak (IFN) emaitza kliniko onak erakutsi ditu terapia biologiko eta immunoterapia berriekin konbinatuta¹⁰. Aitzitik, birus onkolitikoak erabilerak ere erangikortasuna erakutsi du melanoma aurretua (erauzi ezina edo metastasikoa) duten pazienteen tratamendurako¹¹.

Immunoterapia-tratamenduen barne immunitate-kontrolleko puntuen inhibitzaileak ditugu. 2018ko Medikuntzako Nobel saria James Allison eta Tasuku Honjok jaso zuten 4. antigenoari lotutako T molekula zitotoxikoak (CTLA-4) eta zelulen heriotza programatuaren proteina (PD-1) blokeatuz erantzun immunea desaktibatzen duen modu guztiz berria lortzeagatik¹². Immunitate-sistema gai da zelula osasuntsuak arrotzetatik bereizteko eta haien aurka jardungo du gorputzeko zelula immunologikoean aurkitzen diren "kontrol-puntu" izeneko proteinen bidez, osasuntsuei kalterik egin gabe. Batzue-

tan, minbizi-zelulek kontrol-puntu horiek erabiltzeko modua aurkitzen dute immunitate-sistemak erasotuak ez izateko eta kontrol-puntu horiek blokeatzean, T zelulak eraginkorrago bihurtzen dira minbizi-zelulen aurka. Mekanismo honetan oinarrituta antigorputz monoklonalak sortu dira, zeintzuek kontrol-puntu immunitarioak inhibituz immunitate-sistemari laguntzen dioten minbizi-zelulen identifikazioan¹³. Alde batetik, CTLA-4 inhibitzaileekin egindako terapia dago (Ipilimumab), eta bestetik, PD-1 eta PD-L1 inhibitzaileekin egindako terapia. PD-L1, bereziki, minbizi-zeluletan, tumoreen zelula infiltratzaileetan (TIL) eta zelula antigeno-aurkezleetan (APC) adierazten den proteina da¹⁴. Zelula antigeno-aurkezleak hainbat motatako antigenoak harrapatzeko, prozesatzeko eta II klaseko histobateragarritasun-molekulen bidez zati peptidiko txikiak T linfotzitoei aurkezteko espezializatuta daude¹⁵. PD-1, aldiz, T zelulen gainazalean adierazten da batez ere, baina minbizi-zelula batzuetan ere adieraz daiteke. T zeluletan dagoen PD-1aren eta zelula antigeno-aurkezleetan edo minbizi-zeluletan dagoen PD-L1aren arteko loturak T zelulen aktibazioa inhibitu edota horienapoptosia, zitokinen produkzioaren murrizketa eta antigenoarekiko tolerantzia eragin ditzake. Horrek, tumoreak immunitate-sistematik ihes egitea eragingo du¹⁴. Izan ere, T zelulek erantzun immunitarioak kontrolpean mantentzen laguntzen dute⁸. Pembrolizumab farmakoa (Keytruda) PD-1aren inhibitzailea da, PD-1 eta PD-L1aren arteko lotura blokeatuz T zelulen ugaritzea eta desberdintzea estimulatuko duena, T zelulen funtzioa modu eraginkorrean gauzatzuz eta minbizi-zelulen aurkako erantzun immunitarioa areagotuz¹⁴.

1.3.3.1. Pembrolizumab

Pembrolizumab-a (Keytruda) giza antigorputz monoklonala da, G4 immunoglobulina motakoa (IgG4). Farmako hau PD-1 hartzailearekin lotzen da, PD-L1 eta PD-L2arekin duen interakzioa blokeatuz¹⁶. PD-1aren blokeo hori estrategia garrantzitsua da minbizientzat, horrela T zelulen bidezko tumorearen aurkako erantzun bat lortzen delako, sistema immuneari minbizi-zelulen hazkundera atzeratzen edo gelditzen lagunduz¹⁷. Pembrolizumab medikamentuaren erabilera monoterapia gisa onartua dago gaur egun honako bi indikazio hauetan: melanoma aurreratuaren tratamendurako, bai erresektazienarako, bai metastatikorako, eta IIB, IIC edo IIIko melanoma duten eta erabateko erresektzioa izan duten pazienteen tratamendurako¹⁶. Hala ere, bakarrik edota kimioterapiako beste medikamentu batzuekin batera ere erabiltzen da beste minbizi-mota asko tratatzeko, horien artean, biriketakoa, kolon eta ondestekoa, umetoki-lepokoa...¹⁸. Melanoma aurreratuaren tratamenduan gomendatzen den pembrolizumab dosia 2 mg/kg-koa da (200 mg gehienez), zain barnetik administratua, 30 minutuz eta 3 astean behin, onura klinikorik ikusten ez den arte edo toxikotasun onartezinera arte. Azkenengo hori gertatuz gero, tratamendua atzeratzea edo etetea baloratuko da¹⁶.

2. Helburuak

Lan honen helburu nagusia da atzera begirako behaketa-azterlan bat egitea melanoma metastasikoa edukita, 2017. urtetik gaur egunera arte Galdakao-Usansolo Ospitalean, Barrualde-Galdakao Erakunde Sanitario Integratuko (ESI) erreferentzia-ospitalean, noizbait pembrolizumab-a jaso duten pazienteen kohorte bati buruzkoa. Paziente horietan, ezaugarri demografikoez gain, pembrolizumab-aren eraginkortasunarekin eta segurtasunarekin zerikusia duten aldagaiak identifikatu eta aztertuko dira. Bigarren helburu gisa, egindako azterlaneko emaitzak KEYNOTE-006 III. faseko saiakuntza klinikoan¹⁹ lortutakoekin konparatuko dira, egungo praktika klinikoan, lagina heterogeneoa izanik, emaitzek antzekotasuna erakusten ote duten ikusteko.

3. Materiala eta metodoak

3.1. Alderdi etikoa eta pazienteen hautaketa

Azterlan hau "EOM2023022" protokolo-kodearekin onartu egin du Barrualde-Galdakao ESiko Etika Batzordeak. Azterketa obserbazionala, deskribatzailea eta erretrospektiboa egin da, 2017ko apirilaren 1etik 2023ko apirilaren 1era bitartean Barrualde-Galdakao ESiko eguneko ospitalean pembrolizumab

Andrea González Aldazabal, Francisco Javier Goikolea Ugarte eta Edurne Alonso Arana

bidezko tratamendua jaso duten eta melanoma metastasikoa duten 32 pazientetan farmakoaren eraginkortasuna eta segurtasuna ebaluatzeko.

Azterketarako pazienteak hautatzeko, saiakuntza klinikoan egin den bezala inklusio-irizpide hauek ezarri dira:

- Melanoma metastasikoaren diagnostikoa izatea eta tratamendu lokalik jasotzeko aukerarik ez.
- ECOG<2 izatea (ECOG eskala paziente baten bizi-kalitatea neurtzeko modu praktikoa bat da, eta 0tik 5era aldatzen da).
- BRAF V600E mutazioa duten pazienteak, aldez aurretik BRAF inhibitzaileen bidezko tratamendua jaso ahal izan dutenak.
- Aurretiko CTLA-4, PD-1 edo PD-L1 inhibitzaileen administrazioerik eza.
- Begiko melanoma, garuneko metastasi aktiboa edo gaixotasun autoimmune larriko historia ez izatea.

3.2. Azterlanaren aldagaiak

Osakidetzaren historia kliniko informatizatutik (Osabide Global) eta tratamendu onkologikoen preskripzio- eta elaborazio-programatik (Onkobide) inklusio-irizpideak betetzen dituzten pazienteen datuak Excel formatuko datu-base batean sartu dira, aldagai hauei buruzko datuak bilduz:

Pazientearekin erlazioa duten aldagaiak: adina, sexua, ECOGren arabera egoera funtzionala eta familia-aurrekariak.

Gaixotasunarekin lotutako aldagaiak: hasierako estadio kliniko (TNM), metastasiaren lokalizazioa, PDL-1 adierazpenaren ehunekoa eta BRAF V600E genean mutazio-presentzia.

Tratamenduarekin zerikusia duten aldagaiak: dosia, administratutako ziklo-kopurua, tratamenduaren hasiera, erantzun-data, erantzun-mota, tratamenduaren amaiera-data, tratamendua amaitzeko arrazoiak eta progresio-data.

Emitza-aldagaiak: progresiorik gabeko biziraupena (tratamendua hasi zenetik gaixotasunaren progresio edo edozein arrazoiengatik heriotzara arte igarotako denbora), biziraupen globala (tratamendua hasi zenetik edozein arrazoiengatik hil arte igarotako denbora), erantzun-mota (erantzun osoa/erantzun partziala/gaixotasun egonkorra/progresioa), erantzun objektiboaren tasa (erantzun partziala edo erantzun osoa duten pazienteen ehunekoa guztizkoarekiko) eta erantzunaren iraupena (erantzuna eman zenetik progresiora, heriotzara edo amaierara arte igarotako denbora).

Segurtasun/toxikotasun aldagaiak: tratamenduarekin emandako eragin desiragaitzak eta gradua.

3.3. Lagin klinikoaren konparazioa

Bi lagin klinikoaren ezaugarri demografikoak eta eraginkortasun- eta segurtasun-eragintzak konparatu dira: 2017ko apirilaren 1etik 2023ko apirilaren 1era bitartean Barrualde-Galdakao ESIIn pembrolizumab bidezko tratamendua jaso duten melanoma metastasikodun paziente-lagina eta KEYNOTE-006 saiakuntza klinikoko paziente-lagina¹⁹.

3.4. Estatistika-metodoak

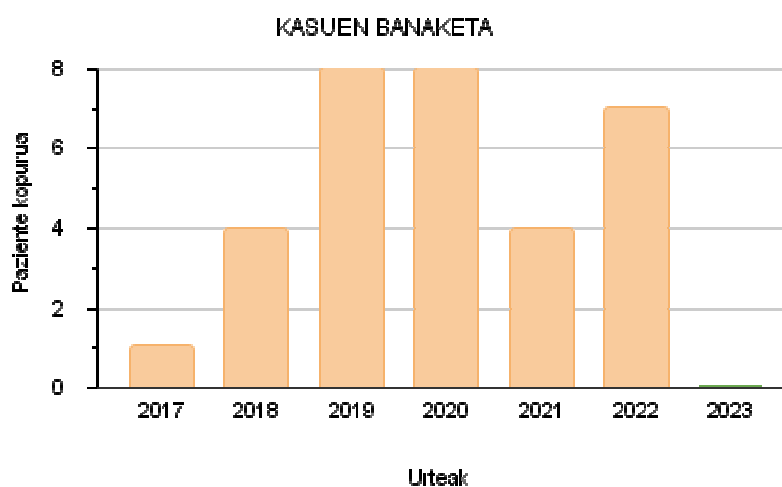
SAS System v9.4 programa erabili da aldagai desberdinen analisi estatistikoa egiteko. Alde batetik, jasotako datu kliniko guztien analisi deskribatzailea egin da. Aldagai kualitatiboaren kasuan, kasuen kopurua (n) eta ehunekoa (%) definitu dira. Aldagai kuantitatiboetarako, aldiz, mediana izan da deskribatu den parametroa. Bestetik, azterketa konparatiborako, aldagaien denbora-unitateko arriskua

deskribatu da Hazard ratioaren (HR) bidez, eta kox-erregresioa egin da. Esanahi estatistikoa onartu da, esanahi-probaren p balioa <0,05 izan bada.

4. Emaitzak

2017ko apiriletik 2023ko apirilera bitartean Barrualde-Galdakao ESiko eguneko ospitalean melanoma metastasikoa zuten eta noizbait pembrolizumab-a jaso zuten 32 pazienteren historia klinikoak berrikusi dira (1. irudia).

- 1. irudia.** Pembrolizumab farmakoarekin tratatutako kasuen kopurua urteko. Azterketa-aldian (2017-2023) pembrolizumab farmakoarekin tratatutako kasuen banaketa ikusten da urteko. 47 paziente egon ziren guztira, eta horietatik 32k ikerlan honetako inklusio- eta bazterketa-irizpideak bete zituzten.



Azterlaneko 32 pazienteen adina pembrolizumab-aren tratamendua jaso zuten momentuan 51 eta 87 urte bitartekoa izan zen, mediana 71,5 urtekoa izanik. Horietatik, % 59,4 (N=19) gizonak ziren eta % 40,6 emakumeak (N=13). Azterlaneko pazienteen historia klinikoak KEYNOTE-006 saiakuntza klinikoaren¹⁹ datuekin konparatu ziren eta talde bien ezaugarriak antzekotasun handia erakutsi zuten (1. taula).

ECOGren araberako egoera funtzionalari dagokionez, alde estatistikoki esanguratsuak ikusi ziren talde bien artean. Azterlaneko pazienteek egoera funtzional txarragoa erakutsi zuten, zehazki, % 34,4k 0ko ECOG egoera funtzionala zuen, eta saiakuntza klinikoan, aldiz, % 68,2k (1. taula).

PD-L1ari positibitatea aztertzean, ikusi zen nola saiakuntza klinikoan % 79,8 PD-L1 positibo ziren bitartean, azterlanean ezaugarri hori ezin izan zen baloratu, azterlaneko 32 pazienteen artean soilik 6ren informazioa zegoen eta horietatik 3 positibo ziren. Garuneko metastasi ez-aktiboa zuten pazienteak aztertzean ere ez zen alde esanguratsurik ikusi, saiakuntza klinikoaren taldean 27k (% 9,7) garuneko metastasia zuten, eta azterlaneko pazienteen taldean, aldiz, bakar batek ere ez (1. taula).

Bestalde, azterlaneko pazienteen % 31,3k aurretik tratamendu sistemikoa jaso zuen. BRAF mutazioa zuten 12 pazienteetatik (% 37,5) 7k (% 21,9) BRAF inhibitzaile baten bidezko tratamendua jaso zuten pembrolizumab-aren tratamenduaren aurretik. Gainerakoek, hau da % 9,4k, IFN- α tratamendua jaso zuten. Guztietatik batek ere ez zuen kimioterapia jaso (1. taula).

1. taula. Ezaugarri demografikoen eta gaixotasunaren aldeak azterlaneko pazienteen eta KEYNOTE-006 saiakuntza klinikoko¹⁹ pazienteen artean. Laginaren tamaina N (%).

Ezaugarriak	Azterlaneko pazienteak (N=32)		KEYNOTE-006 pazienteak (N=277)	
Bitarteko adina (tartea)	71,5 (51-87)		63 (22-89)	
Sexua	Gizona	19 (59,4)	Gizona	174 (62,8)
	Emakumea	13 (40,6)	Emakumea	103 (37,2)
	Guztira	32	Guztira	277
ECOG	0	11 (34,4)	0	189 (68,2)
	1	21 (65,6)	1	88 (31,8)
PD-L1 positiboa	Ezin da baloratu*		221 (79,8)	
BRAFV600 mutazioa	12 (37,5)		97 (35,0)	
Garuneko metastasia	0 (0,0)		27 (9,7)	
Aurretiko terapia sistemikoaren mota	Kimioterapia	0 (0,0)	Kimioterapia	41 (14,8)
	Immunoterapia (IFN- α)	3 (9,4)	Immunoterapia	7 (2,5)
	BRAF edo MEK inhibitzailea edo biak	7 (21,9)	BRAF edo MEK inhibitzailea edo biak	45 (16,2)

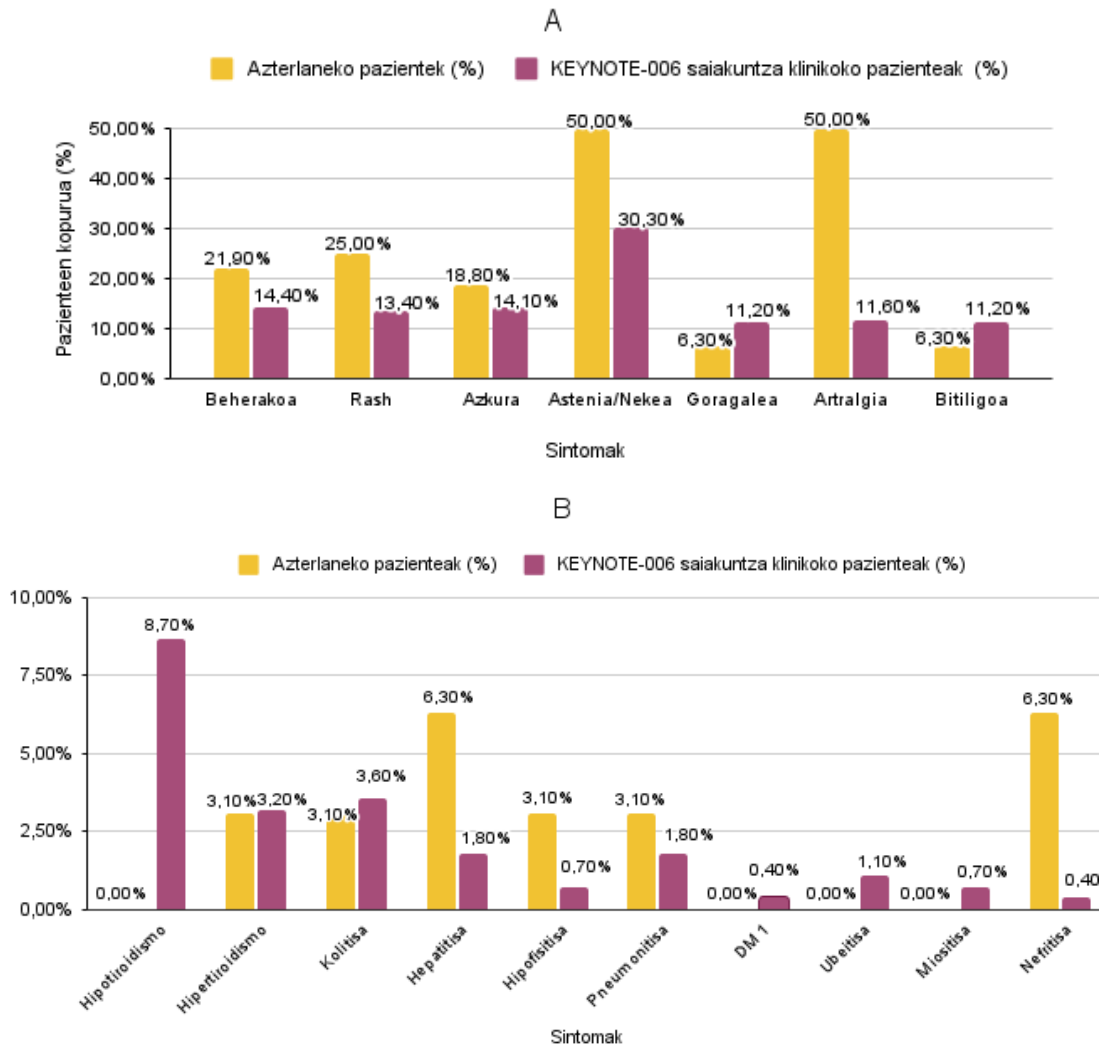
*Ez da jaso paziente guztietan

Kontrako erreakzioei dagokienez, azterlaneko pazienteetatik 28k (% 87,5) eragin desiragaitzak izan zituzten edozein mailatan eta 3k (% 9,4) 3-5 mailatan; saiakuntza klinikoa, berriz, 202k (% 72,9) eta 28k (% 10,1) izan zituzten, hurrenez hurren. Bi taldeak aztertzean desberdintasun esanguratsuak ikusi ziren. Bai azterlaneko pazienteen bai saiakuntza klinikoko pazienteen sintoma nagusia astenia/nekea izan zen. Aztertutako taldean artralgiak eman ziren ehuneko handi batean. Erreakzio horietako gehienak tratamenduarekin edo pembrolizumab-a aldi batez edo behin betiko etenez konpondu ziren. Hala ere, nahiz eta jakinarazitako eragin desiragaitz gehienak 1. edo 2. mailakoak izan, immunitate-sistemarekin erlazionatutako eragin desiragaitz larriak ere agertu ziren. Aztertutako taldean hepatitis a eta nefritis a izan ziren sintoma nagusiak, eta saiakuntza klinikoa, aldiz, hipotiroidismoa (2. taula) (2. irudia).

2. taula. Pembrolizumab-aren eragin desiragaitzak melanoma metastasikodun pazienteetan. Azterlaneko pazienteen eta KEYNOTE-006 saiakuntza klinikoko¹⁹ pazienteen arteko aldeak. Laginaren tamaina N (%).

Eragin desiragaitzak	Azterlaneko pazienteak (%) (N=32)		KEYNOTE-006 pazienteak (%) (N=277)	
	Edozein maila	3-5 maila	Edozein maila	3-5 maila
Edozein	28 (87,5)	3 (9,4)	202 (72,9)	28 (10,1)
Beherakoa	7 (21,9)	1 (3,1)	40 (14,4)	3 (1,1)
Rash	8 (25)	0	37 (13,4)	0
Azkura	6 (18,8)	0	39 (14,1)	0
Astenia/Nekea	16 (50)	0	84 (30,3)	1 (0,4)
Goragalea	2 (6,3)	0	31 (11,2)	1 (0,4)
Artralgia	16 (50)	1 (3,1)	32 (11,6)	1 (0,4)
Bitiligoa	2 (6,3)	0	31 (11,2)	0
Garrantzi bereziko eragin desiragaitzak				
Hipotiroidismoa	0	0	24 (8,7)	0
Hipertiroidismoa	1 (3,1)	0	9 (3,2)	0
Kolitisa	1 (3,1)	0	10 (3,6)	7 (2,5)
Hepatitis	2 (6,3)	1 (3,1)	5 (1,8)	5 (1,8)
Hipofisitisa	1 (3,1)	0	2 (0,7)	1 (0,4)
Pneumonitisa	1 (3,1)	0	5 (1,8)	1 (0,4)
Diabetes mellitus 1	0	0	1 (0,4)	1 (0,4)
Ubeitisa	0	0	3 (1,1)	0
Miositisa	0	0	2 (0,7)	0
Nefritisa	2 (6,3)	0	1 (0,4)	0

2. irudia. Azterlaneko eta KEYNOTE-006 saiakuntza klinikoko pazienteek pembrolizumab-aren tratamenduarekin izandako 1. edo 2. mailako eragin desiragaitzak. A: arinak; B: garrantzi berezikoak.



Eraginkortasunari dagokionez, aldagai nagusiak biziraupen globala eta progresiorik gabeko biziraupena izan ziren RECIST 1.1 irizpideen arabera, eta bigarren mailako artean, erantzun objektiboaren tasa eta erantzunaren iraupena. Batez besteko jarraipena 14 hilabetekoa izan zen azterlanean eta 7.9 hilabetekoa saiakuntza klinikoa.

Biziraupen globalari dagokionez, ezin izan zen medianarik lortu lagin bietan. Azterlanean % 43,8 (32tik 14) zendu zen prozesuan zehar eta KEYNOTE-006 saiakuntza klinikokoan % 33 (277tik 92). Urtebeteko biziraupena % 71,9koa izan zen azterketaren laginean eta % 68,4koa saiakuntza klinikoa (3. taula).

Progresiorik gabeko biziraupenari dagokionez, mediana 8.6 hilekoa izan zen azterlanean, eta 4.1 hilekoa, berriz, saiakuntza klinikoa. Azterlaneko pazienteen % 59,4k (32tik 19k) progresatu zuen eta saiakuntza klinikoa % 57k (277tik 157k). Horrez gain, eten-puntu bat egin zen 6 hilabetera progresiorik gabeko biziraupenaren analisia egiteko. Azterlanean progresiorik gabeko biziraupen-tasa % 68,8koa izan zen, eta KEYNOTE-006 saiakuntzan % 46,4koa (3. taula).

Tratamenduari emandako erantzunari dagokionez, egindako azterlanean 5 pazienteek erantzun osoa eman zuten (% 15,6), 9k erantzun partziala (% 28,1), 8k gaixotasun egonkorra eman zuten (% 25) eta 10ek ez zuten erantzunik eman (% 31,3). Saiakuntza klinikoa, aldiz, % 6ak erantzun osoa eman zuen eta % 27k erantzun partziala (3. taula).

3. taula. Eguneroko praktika klinikoaren eta KEYNOTE-006 saiakuntza klinikoaren eraginkortasun-emaitzak^{16,19}.

Balorazio-irizpideak	Pembrolizumab 2 mg/kg 3 astean behin eguneroko praktika klinikoan (N=32)	Pembrolizumab 10 mg/kg 3 astean behin KEYNOTE-006 saiakuntza klinikoan (N=277)
Jarraipen-mediana hilabeteetan	14	7,9
Biziraupen globala		
Gertaera izan duten pazienteen kopurua (%)	14 (% 43,8)	92 (% 33)
Mediana hilabeteetan	Lortu gabe	Lortu gabe
Biziraupena 12 hilabeteetan (%)	% 71,9	% 68,4
Progresiorik gabeko biziraupena		
Gertaera izan duten pazienteen kopurua (%)	19 (% 59,4)	157 (% 57)
Mediana hilabeteetan	8,6	4,1
Progresiorik gabeko biziraupena 6 hilabeteetan (%)	% 68,8	% 46,4
Erantzun orokor onena		
Erantzun objektiboaren tasa %	% 43,7	% 33
Erantzun osoa	% 15,6	% 6
Erantzun partziala	% 28,1	% 27

5. Eztatbaida

Azterlan honetan 2017ko apirilaren 1etik 2023ko apirilaren 1era bitartean Barrualde-Galdakao ESIIn pembrolizumab bidezko tratamendua jaso duten melanoma metastasikodun pazienteen ezaugarri demografikoak eta klinikoak alderatu dira KEYNOTE-006 saiakuntza klinikoko laginarekin¹⁹.

KEYNOTE-006 III. faseko saiakuntza da, ausazkoa, kontrolatua eta irekia, zeinean alde aurretik ipilimumab farmakoarekin tratatuak izan ez diren pazienteek 10 mg/kg pembrolizumab jaso duten 2 edo 3 astean behin¹⁹. KEYNOTE-001, aldiz, I. faseko nazioarteko ikerketa irekia da, zeinean 2 mg/kg-ko dosia erabili den 3 astean behin. Bertan, melanomadun pazienteen kohorte anitzetan pembrolizumab-aren segurtasuna eta tumorearen aurkako jarduera ebaluatu zen²⁰.

Azterlaneko pazienteen ezaugarri demografikoen eta gaixotasunaren aldeak posologia berdina erabiltzen duen KEYNOTE-001 saiakuntza klinikoarekin²⁰ alderatu beharrean, KEYNOTE-006 saiakuntzarekin¹⁹ alderatu ziren. Izan ere, azkenengo hori III.faseko entsegu da, KEYNOTE-001 I.fasekoa den bitartean. Gainera, KEYNOTE-006 saiakuntzan lortutako emaitzak pembrolizumab-a melanoma metastasiakoaren edozein lerrotan tratamendu moduan merkaturatzeko baimena emateko bezain garrantzitsuak izan dira eta azkenean baimendutako posologia desberdin batekin egin bazen ere, analisiek eta esposizio-erantzunaren datuek 10 mg/kg-tik 2 mg/kg-ra bitarteko dosien emaitzen estrapolazioa berresten dute¹⁶. Ez zen dosi-erantzun erlaziorik izan eta datu horiek FDAk onartutako 3 astean behin emandako 2 mg/kg-ko pembrolizumab dosia babesten dute²⁰. Ondorioz, nahiz eta egungo praktika klinikoan 2 mg/kg-ko dosia 3 astean behin erabili, FDAk onartuta, alderapena 3 astean behin 10 mg/kg-ko dosia erabiltzen duen KEYNOTE-006 entseguarekin egin da.

Aurretik aipatutako moduan, nahiz eta melanoma edozein adinarekin diagnostika daitekeen¹, kasu gehienak adinekoak dira aztertutako lagin bietan. Aitzitik, emakumeek melanoma izateko probabilitate handiagoa erakutsi arren, gure laginen gehiengoa gizonak izan dira. Agian melanoma metastasiakoaren kasuan, ezin da ziurtatu emakumeek gaixotasuna pairatzeko probabilitate handiagoa dutenik.

Andrea González Aldazabal, Francisco Javier Goikolea Ugarte eta Edurne Alonso Arana

Gainera, paziente gehienek 0ko ECOG egoera funtzionala izan beharrean, saiakuntza klinikoan ikusten den bezala, 1eko ECOG egoera funtzionala dute. Izan ere, saiakuntza klinikoan erabilitako pazienteak hautatuak diren bitartean, azterlaneko lagina oso heterogeneoa da. Azken horiek bestelako gaixotasunak izan zituztenez, 0ko egoera funtzionalaren proportzioa askoz txikiagoa da.

PD-L1 adierazpenari dagokionez, datu hau ez da paziente guztien historia klinikoetan jaso. Izan ere, beste minbizi batzuetan ez bezala, melanoman PD-L1ak ez du positiboa izan behar edo ehuneko zehatz bat gaintu behar immunoterapia eman ahal izateko. Horrez gain, hasieran azal-melanomen % 40-50ek BRAF genearen mutazioak dituztela aipatu bada ere, saiakuntza klinikoan eta egindako azterketan ez da ehuneko horretara iristen, balioak oso hurbil dauden arren. BRAF V600 mutazio positiboa zuten eta oso sintomatikoak ziren pazienteei MEK inhibitzaileei lotutako BRAF inhibitzaileekin hasi zitzaizen tratamendua, horrela gomendatzen baita posizionamendu terapeutikoan, pazienteen ehuneko handi batean konbinazio horiekin lortutako erantzun azkarra dela eta. Sintomarik edo tumoraren progresio azkarraren zein urikez duten pazienteen kasuan, PD1 edo iBRAF tratamenduen artean aukeratu da, paziente bakoitzaren ezaugarrien arabera¹⁶. Gainera, pertsona batek ere ez du kimioterapia jaso, erabat ordeztua izan baita. Izan ere, ikuspegi terapeutiko berriek melanoma aurreratuaren tratamendua asaldatu egin dute, emaitza esperantzagarriak erakutsiz eraginkortasunari eta segurtasunari dagokienez²¹.

Aipatu beharra dago azterlaneko % 9,4k melanomaren familia-aurrekariak zituela. Izan ere, familia-aurrekaria arrisku-faktoreetako bat da, melanoma duten % 10ek gaixotasun honen familia-aurrekariak dituzte⁵.

Eraginkortasun-emaitzei dagokienez, ez dago alde handirik saiakuntza klinikoaren eta azterlanaren artean. Nahiz eta azterlanean emandako heriotzen kopurua KEYNOTE-006 saiakuntzan baino handiagoa izan, kontuan izan behar da jarraipen-mediana handiagoa dela azterlanean. Hala ere, eten-puntu bat egin da 12 hilabetera, bi taldeen biziraupena begiratzeko, eta jarraipen-denbora berarekin antzeko emaitzak lortu dira.

Horrez gain, progresatu duten pertsonen kopurua nahiko berdintsua da nahiz eta jarraipen-mediana handiagoa eduki azterlanak, aztertzeko denbora luzeagoa izan baita honetan eta hori fabroagarria da emaitzarekiko. Aurrekoan bezala, eten-puntu bat egin da, kasu honetan 6 hilabetekoa, eta progresatu gabeko pazienteen ehuneko handiago bat ikusi da azterlaneko talderako. Horrek adierazten du bizitza errealean pazienteen kopuru txikiago batek progresatzen duela. Hala ere, nahiz eta antzeko emaitzak ikusi, aipatu beharra dago lagina osatzen duten pazienteen kopurua txikia izateak gertaera isolatu batekin ehunekoa asko aldatzea eragiten duela.

Tratamenduak izan duen erantzunari dagokionez, azterlanean ehuneko handiago batek izan du bai erantzun osoa bai erantzun partziala. Azterlanean % 15,6k erantzun osoa eta % 28,1ek erantzun partziala izan dute eta saiakuntza klinikoan, aldiz, % 6koa eta % 27koa izan da, hurrenez hurren. Nahiz eta antzekotasun handia ikusi erantzun partzialean, azterlanak izandako erantzun osoaren balioak saiakuntza klinikoaren balioa bikoiztu du. Hala ere, azterlaneko jarraipen-mediana handiagoa izateak erantzunetan eragina izan dezake.

Horrez gain, biziraupen globala, progresio gabeko biziraupena eta erantzun-denbora aztertu dira sexuaren, adinaren eta egoera funtzionalaren arabera, dauden aldeak ikusteko eta desberdintasun horiek estatistikoki esanguratsuak diren jakiteko. Horretarako, Hazard Ratio (HR) eta p balioa erabili dira. Sexuari dagokionez, gizonek emakumeek baino 1,41 aldiz arrisku handiagoa dute hilkortasun globale-rako ($p=0,54$) eta 1,05 aldiz arrisku handiagoa progresatzeko ($p=0,91$). Horrez gain, gizonek erantzuna emateko denbora gehiago behar dutela ikusi da ($p=0,42$). Hala ere, sexuaren arteko alde horiek ez dira estatistikoki esanguratsuak.

Bestalde, ECOGren araberako egoera funtzionala kontuan izanik, ECOG 1 duten pazienteek 2.68 aldiz arrisku handiagoa dute hilkortasun globalerako ($p=0,14$) eta 1,19 aldiz arrisku handiagoa progresatzeko ($p=0,71$) ECOG 0 dutenekin konparatuz. Gainera, erantzun-denbora handiagoa da ($p=0,21$). Aurrekoaren modu berean, dauden aldeak ez dira estatistikoki esanguratsuak.

Adinari dagokionez, igarotzen den urte bakoitzeko hilkortasun globalaren arriskua % 3,8 handitzen da. Gainera, progresatzeko arriskua % 2,7 handitzen da eta tratamenduari erantzuteko denbora % 2,2 igotzen da.

Laburbilduz, sexuaren, ECOGren eta adinaren arabera emaitzetan aldeak daudela baieztatzen da, estatistikoki esanguratsuak ez direnak. Izan ere, pazienteen kopurua txikiagia izanik, litekeena da alde esanguratsurik ez aurkitzea, nahiz eta alde horiek benetan egon. Horrez gain, bi taldeen eragin desiragaitzak aztertzean, alde nabarmenak ikusi dira zenbait kasutan, artralgia, hipotiroidismo, hepatitis eta nefritis kasuak oso nabarmenak izanik. Azterlaneko lagina osatzen duten pazienteen kopurua saiakuntza klinikoan erabilitakoa baino askoz txikiagoa izanik emaitzetan aldeak eragiten ditu, eta modu nabarian aldatzen du ehunekoa. Gainera, azterlaneko eta saiakuntza klinikoko pertsonen arteko ezaugarri desberdinek eragina izan dezakete. Hala ere, bi taldeetan ondorio kaltegarri berberak jakinarazi dira.

6. Ondorioak

Lan honetan lortutako datuek berresten dute melanoma metastasikoan 3 astean behin 2 mg/kg-ko pembrolizumab dosia ematea aukera terapeutiko eraginkorra eta egokia dela. Hala ere, lan honen muga garrantzitsuena lagina osatzen duten pazienteen kopurua oso txikia izatea da, eta, horrek, esanguratsuak diren emaitzak lortzeko eta behin betiko ondorioak ateratzeko zailtasuna eragiten du. Izan ere, azterlaneko paziente-lagina oso heterogeneoa da eta, orokorrean, KEYNOTE-006 saiakuntza klinikokoabaino bizi-kalitate okerragokoa. Hori horrela izanda eta azterlanaren emaitzak eta saiakuntza klinikoarenak parekoak direla aztertuta, ondoriozta dezakegu melanoma metastasikodun pazienten tratamendurako pembrolizumab farmakoak gaur egungo praktika klinikoan duen erabilera sendoa dela, emaitza onuragarriak erakutsi baititu, eta, hortaz, tratamendu estandarra bihurtu da.

7. Bibliografia

1. Sociedad Española de Oncología Médica. Madrid: SEOM; c2024 Melanoma; 13 or. Eskuragarri: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/melanoma>
2. Berciano-Guerrero MA, Guardamagna M, Perez-Ruiz E, Jurado JM, Barragán I, Rueda-Dominguez A. Treatment of Metastatic Melanoma at First Diagnosis: Review of the Literature. *Life (Basel)*. 2022 Abu 24;12(9):1302. doi: 10.3390/life12091302.
3. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Basset-Seguín N, Bastholt L, Bataille V, Del Marmol V, Dréno B, Fargnoli MC, Forsea AM, Grob JJ, Höller C, Kaufmann R, Kelleners-Smeets N, Lallas A, Lebbé C, Lytvynenko B, Malvey J, Moreno-Ramirez D, Nathan P, Pellacani G, Saiag P, Stratigos AJ, Van Akkooi ACJ, Vieira R, Zalaudek I, Lorigan P; European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO), and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics: Update 2022. *Eur J Cancer*. 2022;170:236-255. doi: 10.1016/j.ejca.2022.03.008.
4. Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. Madrid: SEOM; c2024. REDECAN y SEOM elaboran una infografía sobre melanoma cutáneo en España para concienciar a la población sobre la importancia de la prevención; 2022 uzt 14 2 or. Eskuragarri: https://seom.org/images/14_07_2022_NP_Melanoma_cutaneo_infografia.pdf
5. American Cancer Society [Internet] Atlanta: American Cancer Society; c2024. Melanoma Skin Cancer Causes, Risk Factors, and Prevention 2023 urr 27 [kontsulta 2024-04-11]; 16 or. Eskuragarri: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8824.00.pdf>

6. Davis LE, Shalin SC, Tackett AJ. Current state of melanoma diagnosis and treatment. *Cancer Biol Ther.* 2019 Abu;20(11):1366-1379. doi: 10.1080/15384047.2019.1640032.
7. Keung EZ, Gershenwald JE. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018 Abu;18(8):775-784. doi: 10.1080/14737140.2018.1489246.
8. National Cancer Institute [Internet]. Bethesda: National Institutes of Health; c2024. Cancer Staging; 2022 urr 14 [Kontsulta: 2024-04-12];4or. Eskuragarri: <https://www.cancer.gov/types/skin/hp/melanoma-treatment-pdq>
9. Mitchell TC, Karakousis G, Schuchter L. 66 kapituluua: Melanoma. Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE, eds. *Abeloff's Clinical Oncology*. 6. ed. Philadelphia.
10. Di Trollo R, Simeone E, Di Lorenzo G, Buonerba C, Ascierto PA. The use of interferon in melanoma patients: a systematic review. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2015 Apr;26(2):203-12. doi: 10.1016/j.cytogfr.2014.11.008. Los avances en Melanoma. SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. 2022. Eskuragarri hemen: <https://seom.org/avances-melanoma>
11. Bommarreddy PK, Patel A, Hossain S, Kaufman HL. Talimogene Laherparepvec (T-VEC) and Other Oncolytic Viruses for the Treatment of Melanoma. *Am J Clin Dermatol.* 2017 Ots;18(1):1-15. doi: 10.1007/s40257-016-0238-9.
12. Chen YS, Shen CR. Immune checkpoint blockade therapy: the 2014 Tang Prize in Biopharmaceutical Science. *Biomed J.* 2015 Urt;38(1):5-8. doi: 10.4103/2319-4170.151150.
13. Huang PW, Chang JWC. Immune checkpoint inhibitors win the 2018 Nobel Prize. *Biomed J.* 2019;42:299-306. DOI:10.1016/j.bj.2019.09.002. PMID: 31783990. PMCID: PMC6889239
14. Tang Q, Chen Y, Li X, Long S, Shi Y, Yu Y, Wu W, Han L, Wang S. The role of PD-1/PD-L1 and application of immune-checkpoint inhibitors in human cancers. *Front Immunol.* 2022 Ira;13:964442. doi: 10.3389/fimmu.2022.964442.
15. Monserrat Sanz, J., Martín, M., Reyes, E., eta Prieto Martín, A. Células presentadoras de antígeno. *Medicine*, 2013 Mar; 11(28), 1720-1727. DOI: 10.1016/S0304-5412(13)70548-1
16. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en melanoma [Internet]. Madrid: AEMPS; 2016. Eskuragarri: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-pembrolizumab-Keytruda.pdf>
17. Kwok G, Yau TC, Chiu JW, Tse E, Kwong YL. Pembrolizumab (Keytruda). *Hum Vaccin Immunother.* 2016 Aza;12(11):2777-2789. doi:10.1080/21645515.2016.1199310.
18. Medlineplus [Internet]. Bethesda: National Library of Medicine; c2024. Inyección de pembrolizumab; 2022 urr 15 [Kontsulta: 2023-02-27]; 5 or. Eskuragarri: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a614048-es.html>
19. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, Daud A, Carlino MS, McNeil C, Lotem M, Larkin J, Lorigan P, Neyns B, Blank CU, Hamid O, Mateus C, Shapira-Frommer R, Kosh M, Zhou H, Ibrahim N, Ebbinghaus S, Ribas A; KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2015 Eka; 372(26):2521-32. doi: 10.1056/NEJMoa1503093.
20. Ribas A, Hamid O, Daud A, Hodi FS, Wolchok JD, Kefford R, Joshua AM, Patnaik A, Hwu WJ, Weber JS, Gangadhar TC, Hersey P, Dronca R, Joseph RW, Zarour H, Chmielowski B, Lawrence DP, Algazi A, Rizvi NA, Hoffner B, Mateus C, Gergich K, Lindia JA, Giannotti M, Li XN, Ebbinghaus S, Kang SP, Robert C. Association of Pembrolizumab With Tumor Response and Survival Among Patients With Advanced Melanoma. *JAMA.* 2016 Apr; 315(15):1600-9. doi: 10.1001/jama.2016.4059.
21. Villani A, Potestio L, Fabbrocini G, Troncione G, Malapelle U, Scalvenzi M. The Treatment of Advanced Melanoma: Therapeutic Update. *Int J Mol Sci.* 2022 Eka;23(12):6388. doi: 10.3390/ijms23126388.