

## ARTÍCULO ORIGINAL

### Factores pronósticos de la supervivencia en pacientes con melanoma de piel metastásico, que reciben primera línea de tratamiento con inmunoterapia anti PD-1 o régimen con anti PD-1 y anti CTLA-4, en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia

#### Prognostic factors for survival in patients with metastatic skin melanoma, receiving first-line treatment with anti-PD-1 or anti-PD-1 and anti-CTLA-4 immunotherapy regimen at the Instituto Nacional de Cancerología (Bogotá, Colombia)

Andrea Marcela Zuluaga-Liberato<sup>1</sup> , Carlos Eduardo Bonilla-González<sup>2</sup> , Fernando Contreras-Mejía<sup>1</sup> , José Alexander Carreño-Dueñas<sup>3</sup> 

<sup>1</sup>Unidad de Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia

<sup>2</sup>Fundación CTIC - Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo, Bogotá, D.C., Colombia

<sup>3</sup>Grupo de Investigación Clínica y Epidemiológica del Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia

Fecha de sometimiento: 27/07/2022

Fecha de aceptación: 16/11/2022

Disponible en internet: 30/03/2023

#### Citación:

Zuluaga-Liberato AM, Bonilla-González CE, Contreras-Mejía F, Carreño-Dueñas JA. Factores pronósticos de la supervivencia en pacientes con melanoma de piel metastásico, que reciben primera línea de tratamiento con inmunoterapia anti PD-1 o régimen con anti PD-1 y anti CTLA-4, en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia. Rev Col Cancerol. 2023;27(1):91-102. <https://doi.org/10.35509/01239015.903>

#### Conflictos de interés:

No existen conflictos de interés por parte de los autores del presente estudio.

#### Correspondencia:

Andrea Marcela Zuluaga Liberato  
Unidad de Oncología Clínica. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia.  
Correo electrónico: [azuluaga89@gmail.com](mailto:azuluaga89@gmail.com)

## Abstract

**Introduction:** In metastatic melanoma, one of the standard treatments is anti-PD-1 and anti-CTLA-4 immunotherapy. This research aimed to determine prognostic factors associated with the survival of patients with metastatic melanoma who started first-line treatment with anti-PD-1 or anti-PD-1 and anti-CTLA-4 immunotherapy at the Instituto Nacional de Cancerología (INC) (Bogotá, Colombia).

**Methods:** A total of 63 medical records from the INC were reviewed from January 2016 to April 2020. A survival analysis was performed using the Kaplan-Meier method, log-rank test, and Cox regression.

**Results:** Most patients were women (58.7%); 47.6% had acral lentiginous subtype, 17.4% BRAF-mutated melanoma, 20.6% CNS involvement, 50.8% received nivolumab, 41.3% pembrolizumab, and 7.9% nivolumab + ipilimumab. Median progression-free survival (PFS) was 7.3 months with a rate at 1, 2, and 3 years of 38%, 22%, and 12%, respectively, while median overall survival (OS) was 12.2 months with a rate of 50%, 25%, and 19% at 1, 2, and 3 years, respectively. A protective prognostic factor for PFS was to receive nivolumab compared to pembrolizumab (HR=0.427; CI<sub>95%</sub> 0.21-0.86), and for OS, functional status at diagnosis (ECOG 2 HR=12.38; CI<sub>95%</sub> 2.20-69.45).

**Conclusion:** PFS and OS were lower than those of randomized clinical trials in the Caucasian population, but similar to those found in studies that include a higher proportion of the acral lentiginous histological subtype, such as ours. The type of immunotherapy used and functional status at diagnosis were found as prognostic factors.

**Keywords:** Skin neoplasms, melanoma, neoplasm metastasis, immune checkpoint inhibitors, prognosis, survival analysis

## Resumen

**Introducción.** En melanoma metastásico, uno de los estándares de tratamiento es la inmunoterapia anti-PD-1 y anti-CTLA-4. El objetivo de esta investigación fue determinar factores pronósticos asociados con la supervivencia de pacientes con melanoma metastásico, con primera línea con inmunoterapia anti-PD-1 o anti-PD-1 y anti-CTLA-4, en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia.

**Métodos.** Se revisaron 63 historias clínicas del Instituto Nacional de Cancerología de enero de 2016 a abril de 2020. Se realizó un análisis de supervivencia con método de Kaplan-Meier, prueba *log-rank* y regresión de Cox.

**Resultados.** La mayoría de los pacientes fueron mujeres (58,7%); 47,6% tenían subtipo lentiginoso acral, 17,4% BRAF mutado, 20,6% compromiso en SNC, 50,8% recibieron nivolumab, 41,3% pembrolizumab y 7,9% nivolumab + ipilimumab. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 7,3 meses, con una tasa a 1, 2 y 3 años de 38,0%, 22,0% y 12,0% respectivamente; la mediana de supervivencia global fue 12,2 meses con una tasa a 1, 2 y 3 años de 50,0%, 25,0% y 19,0%. Como factor pronóstico protector para SLP se encontró el recibir nivolumab en comparación con pembrolizumab (HR=0,427; IC95% 0,21-0,86) y para SG el estado funcional al diagnóstico (ECOG 2 HR=12,38; IC<sub>95%</sub> 2,20-69,45).

**Conclusión.** La SLP y SG fueron menores a la de ensayos clínicos aleatorizados en población caucásica, pero similar a la encontrada en estudios que incluyen mayor proporción del subtipo histológico lentiginoso acral, como la nuestra. Se encontraron como factores pronósticos el tipo de inmunoterapia utilizada y el estado funcional al diagnóstico.

**Palabras clave:** neoplasias cutáneas, melanoma, metástasis de la neoplasia, inhibidores de puntos de control inmunológico, pronóstico, análisis de supervivencia

## Introducción

El melanoma es el tipo de cáncer de piel más agresivo. Según estimativos de GLOBOCAN 2020, a nivel mundial representa cerca del 1,7% de los casos nuevos de cáncer y 0,6% de las muertes por cáncer (1). En Colombia se estiman cerca de 1805 casos nuevos que corresponden al 1,6% de casos nuevos de cáncer, y 490 muertes al año atribuidas a esta enfermedad, que representa el 0,89% de todas las muertes por cáncer (2). En la enfermedad localizada, la probabilidad de supervivencia a 5 años es cercana al 90%, pero en el escenario metastásico cae a menos del 20% (3-5).

En la enfermedad metastásica, la quimioterapia convencional tiene un papel muy limitado; la dacarbazina en monoterapia fue, durante varias décadas, el estándar de tratamiento, con tasas de respuesta cercanas al 10% y medianas de supervivencia de 6 a 7,5 meses (6).

La inmunoterapia es otra de las modalidades de tratamiento del cáncer, la cual ha ganado popularidad recientemente, por el desarrollo de nuevos y más efectivos agentes como los llamados inhibidores de punto de chequeo inmunológico (*checkpoint inhibitors*), especialmente los anticuerpos contra el receptor CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*) como ipilimumab o tremelimumab, y los anticuerpos anti PD-1 (*programmed cell death 1 receptor*) como nivolumab o pembrolizumab, los cuales

han demostrado ser efectivos en pacientes con melanoma avanzado y hacen parte del tratamiento estándar de esta enfermedad (7-12).

En casos de mutaciones de la proteína BRAF V600, otra opción de tratamiento para estos pacientes es la terapia blanco dirigida con la inhibición del BRAF o BRAF más MEK, que también ha mostrado ser de utilidad (13-15), aunque dos ensayos clínicos recientes sugieren que es mejor brindar inmunoterapia como manejo inicial, reservando la terapia blanco para la segunda línea de tratamiento (16,17).

Dentro de los factores pronósticos más importantes en melanoma están el estadio tumoral (3-5), algunas firmas de micro ARN (18), ADN circulante (19), la diversidad del repertorio de receptores TCR en sangre (20), inestabilidad microsatelital (21), la comorbilidad (22), la tasa de positividad ganglionar (relación entre ganglios comprometidos y ganglios resecaados) (23), eventos adversos inmunomediados (24), recuento total de linfocitos en sangre ( $\geq 1500/\text{mm}^3$  es protector) (25), relación neutrófilo/linfocito ( $\geq 4$  es factor pronóstico adverso) (26) y niveles de deshidrogenasa láctica (3), entre otros.

El objetivo del estudio fue determinar los factores pronósticos asociados con la supervivencia de los pacientes con melanoma de piel metastásico, que iniciaron primera línea de tratamiento con inmunoterapia anti PD-1 o régimen con anti PD-1 y anti CTLA-4, en el Instituto Nacional de Cancerología (INC).

## Materiales y Métodos

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva, donde se evaluaron los factores pronósticos asociados a la supervivencia en pacientes de cualquier edad con confirmación histopatológica de melanoma maligno de piel metastásico, que iniciaron tratamiento con inmunoterapia con anti PD-1 o régimen con anti PD-1 y anti CTLA-4, en el INC, entre enero de 2016 y abril del 2020. Se empleó un cálculo de tamaño de muestra requerido para una tasa de falla exponencial y poder estimar la cantidad de pacientes que debían ser seguidos en un tiempo de 12 meses hasta que presentaran el evento de interés (supervivencia). El tamaño de muestra mínimo fue de 62 pacientes. Se excluyeron pacientes con otro tipo de cáncer (segundo tumor primario) al momento del diagnóstico, pacientes con melanoma de mucosas y quienes hubiesen recibido previamente terapia sistémica para melanoma metastásico.

La información clínica se obtuvo directamente de la historia clínica y del paciente o familiares. El tiempo de supervivencia global se tomó desde la fecha de inicio de tratamiento con inmunoterapia anti PD1 o régimen con anti PD-1 y anti CTLA-4 hasta la fecha de muerte del paciente o en caso de que este evento no hubiese ocurrido, se tomó hasta la fecha del último seguimiento. El tiempo de supervivencia libre de progresión se estimó desde la fecha de inicio de tratamiento con inmunoterapia anti PD-1 o régimen con anti PD-1 y anti CTLA-4 hasta la fecha de muerte o progresión documentada por imágenes o biopsia. En los casos de pseudoprogresión, se tomó como fecha de progresión la evaluación que se consideró confirmatoria de progresión y que llevó a un cambio de tratamiento. Con el fin de disminuir el sesgo de pérdida de seguimiento para el desenlace de mortalidad, se tomó como fecha de fallecimiento el día en que se registró la muerte en el certificado de defunción, por registros de defunción institucionales, historia clínica o el día del fallecimiento mencionado por el familiar en caso de que se hubiese requerido verificación telefónica.

Esta investigación cumplió con los lineamientos establecidos por la Declaración de Helsinki y las pautas éticas para la investigación biomédica preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) y con los parámetros establecidos por la normatividad nacional; adicionalmente, fue aprobado por el Comité de Ética en Investigaciones del INC (en la reunión realizada el 02 de junio de 2021, según Acta N° 0013-

21, radicado R00470-21) y fue vigilado por un equipo de monitoreo independiente que verificó la validez de la información registrada en RedCap (*Research Electronic Data Capture*). La fuente primaria de información fue el registro de historias clínicas de SAP bajo los códigos C431 hasta C439 del manual CIE10.

## Análisis estadístico

Para describir las características sociodemográficas, clínicas y de tratamiento, se estimaron frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas; para las variables cuantitativas se calcularon medidas de tendencia central (media, mediana) y dispersión (desviaciones estándar y rangos intercuartílicos). Las descripciones del tiempo de supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión/muerte (SLP) se hicieron de forma gráfica y con funciones de tiempo al evento, estimadas mediante el método de Kaplan-Meier. Se utilizó la prueba de *log-rank* en las curvas de Kaplan-Meier de algunas variables estratificadas para comparar el tiempo al evento. Para la búsqueda de posibles factores pronósticos para los desenlaces de supervivencia global y libre de la enfermedad se realizó mediante un modelo de regresión de Cox y para el cálculo de *Hazard Ratio* (HR) se tomaron como valores estadísticamente significativos los que tuvieron una  $p < 0,05$ .

Los datos perdidos o no válidos no fueron ignorados, aquellos con datos numéricos, campos de datos vacíos o campos con entradas no válidas se convirtieron a valores perdidos del sistema y se registraron respectivamente mediante un punto individual o como 9999 en RedCap. Adicionalmente, en las tablas se muestran como “sin información” y con su respectivo valor en número y en porcentaje. Los análisis se realizaron con SPSS licenciado.

## Resultados

Después de una revisión de historias clínicas de enero de 2016 a abril de 2020, se encontraron 63 registros que cumplieron criterios de elegibilidad, con una mediana de edad al diagnóstico de la enfermedad metastásica de 68,8 años, diagnosticada como recaída de la enfermedad en 77,7% de los pacientes; 58,7% fueron mujeres, el 50,7% estaban vinculados al régimen contributivo de salud; con respecto al subtipo histológico, el lentiginoso acral fue el más frecuente en 47,6%, seguido de extensión superficial en 17,5%. Una proporción importante de reportes de patología no tenía información sobre la marcación por inmunohistoquímica; sin embargo, en las que sí

la reportaban, la mayoría eran positivas para HMB-45, Melan-A, S-100 y SOX-10; adicionalmente, los linfocitos infiltrantes de tumor (TILs) estuvieron presentes en el 19,0% de los pacientes, la citología predominante fue la epitelioide en 53,9% y el 90,0% fueron testeados para mutación BRAF, encontrando mutación en el 17,4% de los casos, principalmente BRAF V600E. Con respecto a las características clínicas, el 57,1% de los pacientes tenía comorbilidades, siendo en su mayoría hipertensión arterial; 46,0% se presentaron con 2 sitios de metástasis, 20,6% con compromiso en sistema nervioso central, con un promedio de nivel de LDH al diagnóstico de 396 u/L (VR 100-190 u/L). En cuanto a los regímenes utilizados: el 50,8% de pacientes recibió nivolumab, 41,3% pembrolizumab, y régimen combinado de nivolumab + ipilimumab el 7,9%; 9 pacientes tuvieron alguna toxicidad inmunomediada, siendo la endocrina la más común (3 casos). Con respecto a otros tipos de terapias, recibieron radioterapia paliativa la mitad de los pacientes, la mayoría durante la inmunoterapia, y de los pacientes que fueron diagnosticados inicialmente con enfermedad localizada, el 26,5% habían recibido terapia sistémica adyuvante, en su mayoría con Interferón alfa 2b (Tabla 1).

**Tabla 1.** Características demográficas, clínicas y de tratamiento (n=63)

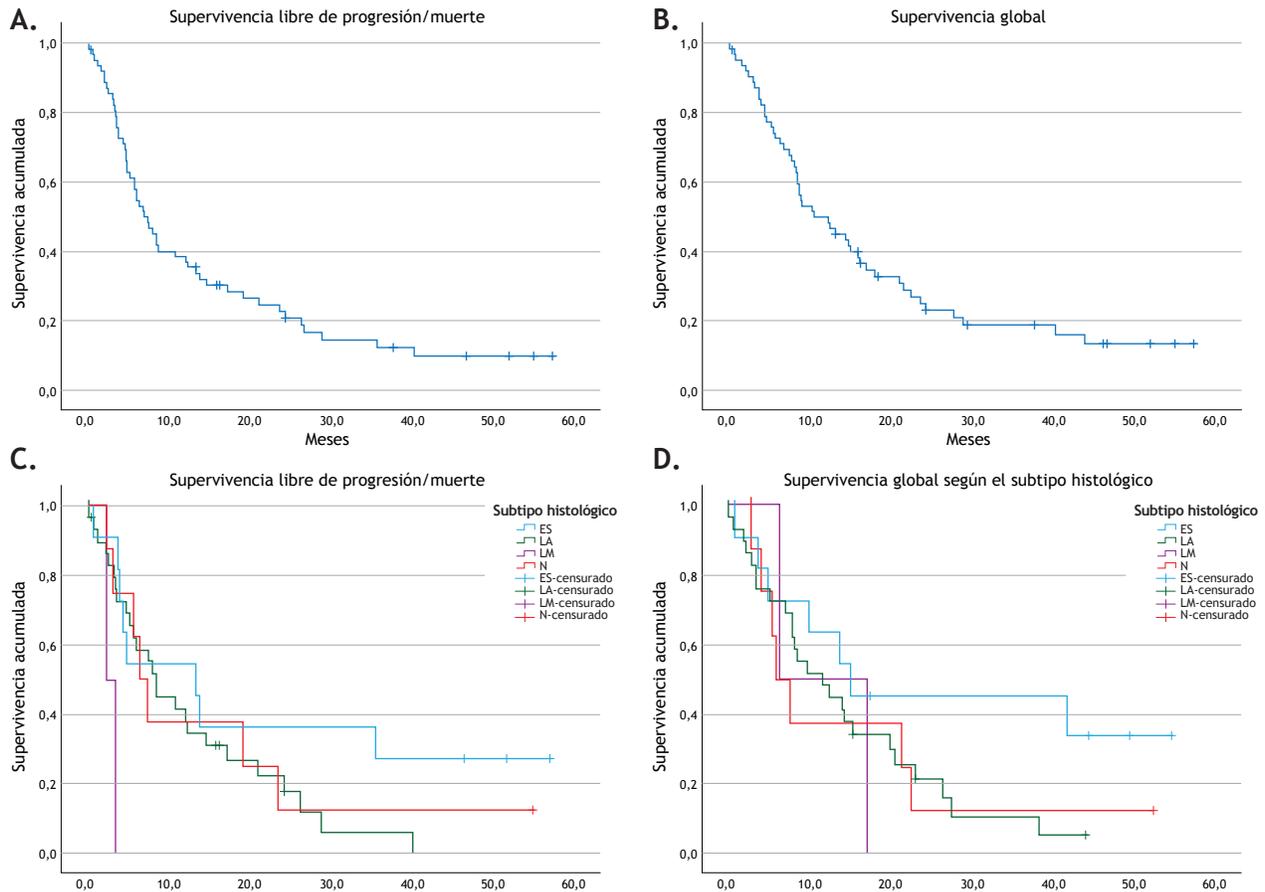
Características		n (%)
<b>Edad al diagnóstico de enfermedad metastásica</b>	Mediana/RIC	68,8 (25-84)
<b>Sexo</b>	Hombre	26 (41,3%)
	Mujer	37 (58,7%)
<b>Estrato socioeconómico</b>	1. Bajo-bajo	9 (14,3%)
	2. Bajo	9 (14,3%)
	3. Medio-bajo	9 (14,3%)
	Sin información	36 (57,1%)
<b>Régimen de seguridad social</b>	Contributivo	32 (50,8%)
	Subsidiado	30 (47,6%)
	Sin información	1 (1,6%)
<b>Subtipo histológico</b>	Lentiginoso acral	30 (47,6%)
	Sin información	12 (19,0%)
	Extensión superficial	11 (17,5%)
	Nodular	8 (12,7%)
	Lentigo Maligno	2 (3,2%)
<b>Índice de mitosis (mm<sup>2</sup>)</b>	Media/stD	7,03 / 5,5
<b>Ki-67 (%)</b>	Media/stD	41,6 / 19,4
<b>Linfocitos infiltrantes de tumor (TILs)</b>	Ausente	34 (54,0%)
	Presente	12 (19,0%)
	Sin información	17 (27,0%)

Características		n (%)
<b>Citología Predominante</b>	Epitelioide	34 (54,0%)
	Mixto	7 (11,1%)
	Fusiforme	1 (1,6%)
	Sin información	21 (33,3%)
<b>Mutación de BRAF</b>	No	46 (73,1%)
	Sí	11 (17,4%)
	Sin información	6 (9,5%)
<b>Tipo de mutación BRAF</b>	V600E	10 (90,9%)
	V600R	1 (9,1%)
<b>Estado funcional inicial</b>	ECOG 0	9 (14,3%)
	ECOG 1	49 (77,8%)
	ECOG 2	4 (6,3%)
	ECOG 3	1 (1,6%)
<b>Comorbilidades</b>	Sí	36 (57,1%)
	No	26 (41,3%)
	Sin información	1 (1,6%)
<b>Cuáles comorbilidades</b>	HTA	28 (77,8%)
	DM2	2 (5,5%)
	Otros	6 (16,7%)
<b>Compromiso metastásico</b>	Recaída metastásica	49 (77,8%)
	De novo	14 (22,2%)
<b>Número de sitios de metástasis</b>	1	18 (28,6%)
	2	29 (46,0%)
	3	9 (14,3%)
	4	3 (4,8%)
	5	4 (6,3%)
<b>Metástasis cerebrales</b>	No	42 (66,7%)
	Sí	13 (20,6%)
	Sin información	8 (12,7%)
<b>IO en 1ª línea para enfermedad, metastásica</b>	nivolumab	32 (50,8%)
	nivolumab + ipilimumab	5 (7,9%)
	pembrolizumab	26 (41,3%)
<b>Toxicidad inmunomediada</b>	No	54 (85,7%)
	Sí	9 (14,3%)
<b>Tipo de toxicidad inmunomediada</b>	Dermatológica	2
	Endocrina	3
	Hepática	2
	Neurológica	2
<b>Radioterapia paliativa</b>	No	32 (50,8%)
	Sí	31 (49,2%)
<b>Momento de la radioterapia paliativa</b>	Antes de la inmunoterapia	11 (17,5%)
	Después de la inmunoterapia	3 (4,8%)
	Durante la inmunoterapia	17 (27%)
<b>Diagnóstico inicial como enfermedad localizada</b>	Sí	49 (77,8%)
	No	14 (22,2%)
<b>Tratamiento adyuvante</b>	No	36 (73,5%)
	Sí	13 (26,5%)
<b>Tipo de tratamiento adyuvante previo</b>	Interferón alfa 2b	11 (84,6%)
	nivolumab	2 (15,4%)

RIC: Rango intercuilítico; stD: Desviación estándar; HTA: Hipertensión arterial; DM2: Diabetes mellitus tipo 2

Durante el seguimiento, 53 pacientes presentaron un evento de supervivencia libre de progresión (84,1%) y 50 pacientes tuvieron desenlace de muerte (79,4%).

Aplicando el modelo no paramétrico del límite del producto, se realizaron las curvas de Kaplan-Meier para supervivencia libre de progresión y supervivencia global para cada una de las variables. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 7,3 meses con una tasa a 1, 2 y 3 años de 38,0%, 22,0% y 12,0% respectivamente; y la mediana de supervivencia global fue de 12,2 meses con una tasa a 1, 2 y 3 años de 50,0%, 25,0% y 19,0% respectivamente ([Figuras 1A y 1B](#)).



ES: Extensión superficial; LA: Lentiginoso acral; LM: Lentigo maligno; N: Nodular

**Figura 1.** A. Supervivencia libre de progresión. B. Supervivencia global. C. Supervivencia libre de progresión según el subtipo histológico. D. Supervivencia global según el subtipo histológico.

### Supervivencia libre de progresión

Los factores asociados a la supervivencia libre de progresión fueron el subtipo histológico (mejor desenlace en extensión superficial y peor en lentigo maligno) ([Figura 1C](#)), el estado funcional (mejor desenlace a mejor estado funcional por ECOG), el tipo de inmunoterapia utilizado (mejor desenlace con nivolumab, seguido de pembrolizumab y nivolumab + ipilimumab) y el haber recibido radioterapia paliativa (mejor desenlace en quienes no recibieron tratamiento).

### Supervivencia global

Durante el seguimiento, 50 pacientes murieron (79,4%). En el análisis simple se encontraron factores asociados a la supervivencia global como el subtipo histológico (mejor desenlace en extensión superficial y peor en lentigo maligno, de manera similar a la supervivencia libre de progresión) ([Figura 1D](#)), estrato socioeconómico (mejor desenlace en estrato bajo-bajo y peor en medio-bajo), estado funcional (a mejor estado funcional, mejor desenlace), inmunoterapia

recibida (mejores desenlaces con nivolumab) y radioterapia recibida (mejor desenlace si no habían recibido irradiación). Por otro lado, aunque no fueron estadísticamente diferentes, se observó una menor supervivencia numérica en quienes tenían mutación de *BRAF*, recaída metastásica, debutaban con 4 o más sitios de metástasis,

presentaban metástasis cerebrales y quienes no tuvieron toxicidad inmunomediada.

Aplicando la prueba de *log-rank*, como estadístico de contraste de hipótesis para comparar las curvas de Kaplan-Meier, se encontraron los siguientes resultados ([Tabla 2](#)).

**Tabla 2.** Análisis simple de supervivencia libre de progresión/muerte y supervivencia global

Características		N	Mediana SLP (meses)	p*	Mediana SG (meses)	p*
Sexo	Hombre	26	8,6	0,181	15,0	0,280
	Mujer	37	5,1		8,3	
Edad	<65 años	26	6,8	0,247	12,4	0,193
	≥65 años	37	6,8		8,9	
Estrato Socioeconómico**	1. Bajo-bajo	9	8,6	0,073	21,5	0,036
	2. Bajo	9	10,7		14,8	
	3. Medio-bajo	9	5,9		7,6	
Régimen de seguridad social	Contributivo	32	7,4	0,192	13,0	0,381
	Subsidiado	30	5,9		8,6	
Subtipo histológico	Extensión superficial	11	13,3	0,035	15,9	0,413
	Lentiginoso acral	30	8,3		12,2	
	Nodular	8	6,3		6,3	
	Lentigo Maligno	2	2,2		6,7	
Linfocitos infiltrantes de tumor (TILs)	Ausente	34	7,9	0,319	13,0	0,486
	Presente	12	5,7		7,6	
Citología Predominante	Epitelioide	34	5,9	0,370	10,2	0,500
	Mixto	7	24,3		24,3	
	Fusiforme	1	19,1		22,5	
Mutación de <i>BRAF</i>	No	46	8,3	0,428	13,0	0,601
	Sí	11	3,7		8,9	
Estado funcional inicial	ECOG 0	9	12,2	<0,001	14,8	<0,001
	ECOG 1	49	7,3		12,4	
	ECOG 2	4	0,5		0,6	
	ECOG 3	1	6,8		8,2	
Comorbilidades	Sí	36	5,9	0,425	10,2	0,164
	No	26	7,9		12,4	
Compromiso metastásico	Recaída metastásica	49	4,6	0,611	8,2	0,538
	De novo	14	8,4		14,4	
Número de sitios de metástasis	1	18	7,4	0,483	13,0	0,314
	2	29	7,3		10,5	
	3	9	6,8		8,2	
	4	3	3,0		3,0	
	5	4	4,6		7,6	

Características		N	Mediana SLP (meses)	p*	Mediana SG (meses)	p*
Metástasis cerebrales	No	42	7,9	0,214	10,2	0,329
	Sí	13	4,2		10,5	
Inmunoterapia	nivolumab	32	14,5	<0,001	21,0	<0,001
	pembrolizumab	26	5,6		8,6	
	nivolumab + ipilimumab	5	1,5		1,5	
Toxicidad inmunomediada	No	54	6,8	0,703	10,2	0,466
	Sí	9	10,7		16,1	
Radioterapia paliativa	No	32	12,0	0,007	16,1	0,008
	Sí	31	5,1		8,6	

SLP: Supervivencia libre de progresión/muerte; SG: Supervivencia global; p\* por *log-rank test*; \*\*Estratificación socioeconómica urbana por servicios públicos domiciliarios

En el análisis multivariado, se encontraron como factores pronósticos para supervivencia libre de progresión el haber recibido inmunoterapia con nivolumab vs. pembrolizumab como factor protector. Para supervivencia global, se encontró como factor de riesgo el tener un pobre estado funcional con ECOG de 2 vs. ECOG de 0, y el haber recibido nivolumab-ipilimumab vs. pembrolizumab ([Tabla 3](#)).

**Tabla 3.** Análisis multivariado de supervivencia libre de progresión/muerte y supervivencia global

Características		HR de SLP	IC <sub>95%</sub>	HR de SG	IC <sub>95%</sub>
Sexo	Hombre	0,605	0,29-1,23	0,79	0,38-1,60
	Mujer	1			
Edad	<65 años	1		1,67	0,83-3,37
	≥65 años	1,54	0,78-2,99		
Estado funcional inicial	ECOG 0	1		12,38	2,20-69,45
	ECOG 1	0,52	0,17-1,55		
	ECOG 2	4,63	0,95-22,43		
	ECOG 3	1,37	0,14-12,99		
Metástasis cerebrales	No	1		1,21	0,54-2,69
	Sí	1,11	0,46-2,63		
Inmunoterapia	nivolumab	0,43	0,21-0,86	3,79	1,19-12,01
	nivolumab + ipilimumab	2,79	0,88-8,76		
	pembrolizumab	1			
Radioterapia paliativa	No	1		1,67	0,77-3,59
	Sí	1,85	0,80-4,25		

HR: *Hazard Ratio*; SLP: Supervivencia libre de progresión; SG: Supervivencia global; IC: Intervalo de confianza

## Discusión

El melanoma es el tipo de cáncer de piel más agresivo y la supervivencia global a 5 años en enfermedad metastásica es menor del 20,0% (3-5); sin embargo, el desarrollo de nuevos medicamentos como los inhibidores de puntos de chequeo inmunológico o la terapia blanco anti BRAF/MEK han empezado a cambiar este panorama. La literatura reportada en Colombia sobre las características epidemiológicas, histológicas y clínicas del melanoma cutáneo muestran una incidencia que ha venido en aumento, pero con gran variabilidad entre regiones del país, siendo en su mayoría series de casos y análisis poblacionales (27-34). Hay dos trabajos de base poblacional con análisis de supervivencia en melanoma cutáneo en pacientes de dos regiones de Colombia: Manizales y Bucaramanga, que incluyeron todos los estadios de la enfermedad y analizaron años desde el 2000 hasta el 2015, siendo uno de ellos un trabajo de tesis (27,33). El presente estudio es el primero en Colombia que busca evaluar factores pronósticos de la SLP y SG en pacientes con melanoma de piel metastásico que reciben primera línea de tratamiento con inmunoterapia anti PD-1 o régimen con anti PD-1 y anti CTLA-4.

En la presente cohorte, se encontró una mediana de edad al diagnóstico de 68,8 años y fue más frecuente en mujeres, hallazgo similar al reportado por otras publicaciones en Colombia y otros países de Latinoamérica (27-31,33,34). Estos factores no impactaron de forma estadísticamente significativa la SLP o la SG. A diferencia de lo encontrado en poblaciones caucásicas, predominó el subtipo lentiginoso acral, encontrado casi en la mitad de la población, seguido del subtipo de extensión superficial y nodular. La mejor SLP y SG se encontró en el subtipo extensión superficial con medianas de 13,3 y 15,9 meses, respectivamente.

Con respecto a las características de patología, se encontraron linfocitos infiltrantes de tumor (TILs) en el 19,0% de los pacientes, hallazgo que ha estado históricamente asociado con una mejor SG (35); sin embargo, en nuestro estudio no se encontró como un factor pronóstico independiente, posiblemente por los pocos pacientes con este hallazgo y por datos ausentes en los informes de patología.

La mediana de SLP y SG fue 7,3 meses y 12,2 meses, respectivamente, con una tasa de SG a 2 años de 25,0%, siendo un poco mayor a la reportada en el estudio realizado en población colombiana, de 15,3% (33) y menor a la del estudio brasilero de Vázquez et al de 40,0% (36). Adicionalmente, estos resultados obtenidos son menores que los reportados en los

ensayos clínicos aleatorizados con inmunoterapia en primera línea metastásica con nivolumab (11,12), pembrolizumab (9,10) y nivolumab + ipilimumab (7,8) (Tabla 4). Lo anterior podría explicarse, al menos en parte, por la alta frecuencia en población colombiana del subtipo lentiginoso acral (28), que tiene un peor pronóstico con respecto a otros subtipos debido a su baja carga mutacional, menor inmunogenicidad y menor sensibilidad a la inmunoterapia (37). Este subtipo histológico está subrepresentado en las publicaciones de ensayos clínicos aleatorizados fase III, en los que predomina la población europea y norteamericana de raza blanca. En un estudio retrospectivo con 193 pacientes japoneses con melanoma acral avanzado que recibieron en primera línea terapia anti-PD1 en el 74,0%, se reportó una mediana de SLP de 3,5 meses y de SG de 18,1 meses (38), acercándose un poco más a los resultados del presente estudio. Otra explicación a los pobres desenlaces puede ser el acceso limitado a servicios de salud en los países latinoamericanos (29), con frecuentes demoras en el inicio del tratamiento sistémico (96 días desde el diagnóstico al inicio del tratamiento en Bogotá, según los datos de la cuenta de alto costo para el 2022) (39), problemas para la continuidad del manejo y mayores dificultades para acceder a segundas o terceras líneas de tratamiento. Debe tenerse en cuenta que en la presente cohorte casi la mitad de los pacientes pertenecen al régimen de salud subsidiado.

Se han descrito diferentes factores pronósticos en melanoma metastásico, como el sitio de metástasis, los niveles de LDH, número de sitios de metástasis, estado funcional, estado mutacional, comorbilidades (3,40), eventos adversos inmunomediados (24), entre otros. En nuestro estudio encontramos como factores pronósticos para SLP el tipo de inmunoterapia y para SG, el estado funcional y el protocolo de inmunoterapia. Los pacientes que recibieron terapia con nivolumab tuvieron una mediana de SG de 21 meses, con pembrolizumab de 8,6 meses y con nivolumab + ipilimumab de 1,5 meses. El pobre desenlace del subgrupo que recibió nivolumab + ipilimumab podría explicarse porque para el periodo evaluado no se disponía de los datos finales del estudio Checkmate 067 (7,8) y en la práctica institucional se reservaba este esquema para pacientes con factores de mal pronóstico, como el compromiso en SNC, LDH elevada y alta carga tumoral; además, es una población subrepresentada en esta cohorte, con solo 5 pacientes. Ahora se sabe que posiblemente la combinación de nivolumab + ipilimumab o anti-PD1 + anti-LAG3 es la mejor opción para el melanoma cutáneo metastásico.

**Tabla 4.** Supervivencias de los ensayos clínicos aleatorizados.

Tratamiento	Estudio actual	Keynote 066	Checkmate 066	Checkmate 067
	Inmunoterapia	pembrolizumab	nivolumab	nivo + ipi
<b>SLP</b>				
Mediana (meses)	7,3	11,6	5,1	11,5
1 año	38,0%		43,0%	
2 años	22,0%	37,3%	35,0%	
3 años	12,0%	33,1%	32,0%	39,0%
5 años			28,0%	36,0%
<b>SG</b>				
Mediana (meses)	12,2	38,7	37,3	72,1
1 año	50,0%		71,0%	
2 años	25,0%	58,0%	58,0%	64,0%
3 años	19,0%	51,1%	51,0%	58,0%
5 años		43,2%	39,0%	52,0%
<b>EA G3-4</b>	14,3%*	17,0%	16,0%	59,0%

SLP: Supervivencia libre de progresión; SG: Supervivencia global; EA G3-4: Eventos adversos grado 3-4.  
\*Eventos adversos inmunomediados.

### Consideraciones éticas

Se han descrito diferentes factores pronósticos en melanoma metastásico, como el sitio de metástasis, los niveles de LDH, número de sitios de metástasis, estado funcional, estado mutacional, comorbilidades (3,40), eventos adversos inmunomediados (24), entre otros. En nuestro estudio encontramos como factores pronósticos para SLP el tipo de inmunoterapia y para SG, el estado funcional y el protocolo de inmunoterapia. Los pacientes que recibieron terapia con nivolumab tuvieron una mediana de SG de 21 meses, con pembrolizumab de 8,6 meses y con nivolumab + ipilimumab de 1,5 meses. El pobre desenlace del subgrupo que recibió nivolumab + ipilimumab podría explicarse porque para el periodo evaluado no se disponía de los datos finales del estudio Checkmate 067 (7,8) y en la práctica institucional se reservaba este esquema para pacientes con factores de mal pronóstico, como el compromiso en SNC, LDH elevada y alta carga tumoral; además, es una población subrepresentada en esta cohorte, con solo 5 pacientes. Ahora se sabe que posiblemente la combinación de nivolumab + ipilimumab o anti-PD1

+ anti-LAG3 es la mejor opción para el melanoma cutáneo metastásico.

Por otro lado, fue sorprendente la diferencia de resultados entre las dos terapias anti-PD1, ya que si bien no hay ensayos clínicos aleatorizados que los comparen directamente, sí se han realizado comparaciones indirectas en estudios retrospectivos y en metaanálisis en red, sin encontrar diferencias en eficacia ni seguridad entre los dos medicamentos (41). Una hipótesis para esta diferencia podría ser que ante el intervalo de dosis mayor con pembrolizumab (dosis cada 3 o 6 semanas) vs. nivolumab (dosis cada 2 o 4 semanas) se formulase el primero en pacientes más enfermos, mayores o con problemas de acceso, lo que se reflejaría en un peor desenlace. Sin embargo, consideramos que este hallazgo podría ser multicausal por las diferencias poblacionales de factores clínicos e histológicos (mayor proporción de subtipo lentiginoso acral en nuestro medio), sumado a diferencias sociodemográficas, genéticas, de servicios de salud, sin dejar de lado el azar.

Estos resultados apuntan una vez más hacia la imperiosa necesidad de realizar más investigación

del cáncer y su tratamiento en población locorregional, dada la subrepresentación de ésta en ensayos clínicos aleatorizados. Se planea, en una publicación posterior, analizar el comportamiento de los valores de laboratorios con el fin de definir si son factores pronósticos en nuestra población.

Las limitaciones del estudio están condicionadas a la calidad de las historias clínicas, encontrando pérdida de ciertos datos, hecho que pudo haber afectado las estimaciones presentadas; sin embargo, se contó con un buen seguimiento de los pacientes hasta presentar el evento de interés. Por otro lado, es importante nombrar que los resultados de los factores pronósticos fueron de carácter exploratorio, debido a la falta de precisión en algunas estimaciones del modelo de Cox, tal como lo evidencian los intervalos de confianza. Este tipo de estudios no se comparan ni reemplazan los ensayos clínicos aleatorizados que cuentan con una metodología con menos probabilidad de sesgos, por lo que no se deben cambiar conductas clínicas con estos resultados.

## Conclusiones

Este es el primer estudio en Colombia sobre factores pronósticos de la supervivencia, en pacientes con melanoma de piel metastásico que reciben primera línea de tratamiento con inmunoterapia anti PD-1 o régimen con anti PD-1 y anti CTLA-4, encontrando características epidemiológicas, histológicas y clínicas similares a lo reportado previamente en población colombiana para melanoma invasivo. La SLP y SG encontrada fue menor a la reportada en ensayos clínicos aleatorizados en población caucásica, pero similar a la encontrada en estudios que incluyen una mayor proporción de subtipo histológico lentiginoso acral, como la nuestra. De forma llamativa, se encontró como factor pronóstico protector el recibir terapia con nivolumab para SLP en comparación con pembrolizumab y para SG se encontró como factor pronóstico el estado funcional al diagnóstico.

## Responsabilidades éticas

### Protección de personas y animales

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

## Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

## Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores han obtenido el consentimiento informado de las pacientes referidas en el artículo. Este documento obra en poder del autor para correspondencia.

## Fuente de financiación

Ninguna

## Referencias

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Cancer Today [Internet]. Global Cancer Observatory. 2021 [citado: 14 oct 2022]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-populations>
3. Keung EZ, Balch CM, Thompson JF, Kirkwood JM, Scolyer R, Sondak V, et al. Melanoma prognosis and staging. In: *Cutaneous melanoma.* Springer, Cham. 2020:271-97. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-05070-2\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-030-05070-2_4)
4. Gershenwald JE, Scolyer RA. Melanoma staging: American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th edition and beyond. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(8):2105-10. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6513-7>
5. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S, Thompson JF, Atkins M, Byrd D, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* 2009;27(36):6199-6206. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.4799>
6. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, Saxman S, Destro AN, Panageas KS, et al. Phase III multicenter randomized trial of the dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 1999;17(9):2745-51. <https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.9.2745>
7. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Lao CD, et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2019;381(16):1535-46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910836>
8. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob J-J, Cowey CL, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377(14):1345-56. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709684>
9. Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, Grob J-J, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019;20(9):1239-51. <https://doi.org/10.1016/S1470-2045>

10. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob J-J, Mortier L, *et al.* Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2015;372(26):2521-32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503093>
11. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Di Giacomo AM, Mortier L, *et al.* Five-year outcomes with nivolumab in patients with wild-type BRAF advanced melanoma. *J Clin Oncol.* 2020;38(33):3937-46. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00000>
12. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, *et al.* Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015;372(4):320-30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412082>
13. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Lizskay G, Maio M, *et al.* Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2014;371(20):1867-76. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408868>
14. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, *et al.* Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2019;381(7):626-36. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1904059>
15. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, *et al.* Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med.* 2014;371(20):1877-88. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406037>
16. Atkins M, Lee SJ, Chmielowski B, Tarhini AA, Cohen GI, Truong T-G, *et al.* Combination dabrafenib and trametinib versus combination nivolumab and ipilimumab for patients with advanced BRAF-mutant melanoma: The DREAMseq Trial-ECOG-ACRIN EA6134. *J Clin Oncol.* 2022;41(2):186-97. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01763>
17. Ascierto PA, Mandalà M, Ferrucci PF, Guidoboni M, Rutkowski P, Ferraresi V, *et al.* Sequencing of ipilimumab plus nivolumab and encorafenib plus binimetinib for untreated BRAF-mutated metastatic melanoma (SECOMBIT): A randomized, three-arm, open-label phase II trial. *J Clin Oncol.* 2022; 41(2):212-21. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02961>
18. Stark MS, Klein K, Weide B, Haydu LE, Pflugfelder A, Tang YH, *et al.* The prognostic and predictive value of melanoma-related MicroRNAs using tissue and serum: A MicroRNA expression analysis. *EBioMedicine.* 2015;2(7):671-80. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.05.011>
19. Herbreteau G, Vallée A, Knol A, Théoleyre S, Quéreux G, Valey E, *et al.* Quantitative monitoring of circulating tumor DNA predicts response of cutaneous metastatic melanoma to anti-PD1 immunotherapy. *Oncotarget.* 2018;9(38):25265-76. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.25404>
20. Hogan SA, Courtier A, Cheng PF, Jaberg-Bentele N, Godinger SM, Manuel M, *et al.* Peripheral blood TCR repertoire profiling may facilitate patient stratification for immunotherapy against melanoma. *Cancer Immunol Res.* 2019;7(1):77-85. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-18-0136>
21. Roncati L. Microsatellite instability predicts response to anti-PD1 immunotherapy in metastatic melanoma. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2018;26(4):341-43. PMID: [30665488](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30665488/)
22. Bebe F, Hu S, Brown T, Tulp O. Role, extent, and impact of comorbidity on prognosis and survival in advanced metastatic melanoma: A review. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2019;12(1):16-23. PMID: [30881572](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30881572/)
23. Tas F, Erturk K. Lymph node ratio has impact on relapse and outcome in patients with stage III melanoma. *Int J Clin Oncol.* 2019;24(6):721-26. <https://doi.org/10.1007/s10147-019-01410-4>
24. Indini A, Di Guardo L, Cimminiello C, Prisciandaro M, Randon G, de Braud F, *et al.* Immune-related adverse events correlate with improved survival in patients undergoing anti-PD1 immunotherapy for metastatic melanoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2018;145(2):511-21. <https://doi.org/10.1007/s00432-018-2819-x>
25. Urun Y, Yasar HA, Turna H, Esin E, Sedef AM, Alkan A, *et al.* Prognostic factors for survival in patients with metastatic malignant melanoma treated with ipilimumab: Turkish Oncology Group study. *Journal of Oncology Pharmacy Practice.* 2019;25(7):1658-64. <https://doi.org/10.1177/1078155218805539>
26. Zhan H, Ma J-Y, Jian Q-C. Prognostic significance of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in melanoma patients: A meta-analysis. *Clinica Chimica Acta.* 2018;484:136-40. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.05.055>
27. Reyes E, Uribe C, de Vries E. Population-based incidence and melanoma-specific survival of cutaneous malignant melanoma in a Colombian population 2000-2009. *Int J Dermatol.* 2018;57(1):21-7. <https://doi.org/10.1111/ijd.13839>
28. Pozzobon F, Acosta A, Carreño A, Fierro E, *et al.* Características del melanoma cutáneo primario en el Instituto Nacional de Cancerología 2006-2010. *Rev Colomb Cancerol.* 2013;17(3):111-18. Disponible en: <https://www.revistacancercol.org/index.php/cancer/article/view/370/220>
29. Schmerling R, Loria D, Cinat G, Ramos W, Cardona AF, Sánchez J, *et al.* Cutaneous melanoma in Latin America: The need for more data. *Rev Panam Salud Pública.* 2011;30(5):431-38. <https://doi.org/10.1590/s1020-49892011001100005>
30. Pozzobon FC, Acosta AE. Epidemiological profile of primary cutaneous melanoma over a 15-year period at a private skin cancer center in Colombia. *Rev. Salud Pública.* 2018;20(2):226-31. <https://doi.org/10.15446/rsap.v20n2.65616>
31. Uribe P, Nova J, Colmenares C, Palma L, Gil-Quinones S. Características del melanoma cutáneo en dos instituciones de Bogotá, Colombia: Análisis 2012-2016. *Rev Colomb Cancerol.* 2021;25(4):188-95. <https://doi.org/10.35509/01239015.692>
32. Pozzobon F, Acosta E, Sebastián J. Cáncer de piel en Colombia: cifras del Instituto Nacional de Cancerología. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2018;26:12-7. Disponible en: [https://revistasocolderma.org/sites/default/files/4\\_cancer\\_de\\_piel\\_en\\_colombia\\_cifras\\_del\\_instituto\\_nacional\\_de\\_cancerologia.pdf](https://revistasocolderma.org/sites/default/files/4_cancer_de_piel_en_colombia_cifras_del_instituto_nacional_de_cancerologia.pdf)
33. Rodríguez JD. Supervivencia de pacientes diagnosticados con melanoma cutáneo invasivo entre los años 2006 y 2015 en Manizales: Estudio de cohorte de base poblacional. Universidad de Caldas; 2021. Disponible en: <https://repositorio.ucaldas.edu.co/bitstream/handle/ucaldas/16945/Supervivencia%20de%20pacientes%20con%20melanoma%20cut%C3%A1neo%20en%20Manizales.%20JDRB.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
34. Botello-Mojica H, Insuasty-Moreno AP, Jaramillo-Ayerbe F. Caracterización del melanoma maligno en la clínica de tumores de piel y mucosas, Universidad de Caldas, 2005-2015. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2017;25(4):276-83. Disponible en: [https://revistasocolderma.org/sites/default/files/caracterizacion\\_del\\_melanoma\\_maligno\\_en\\_la\\_clinica\\_de\\_tumores\\_de\\_piel\\_y\\_mucosas\\_universidad\\_de\\_caldas\\_2005-2015.pdf](https://revistasocolderma.org/sites/default/files/caracterizacion_del_melanoma_maligno_en_la_clinica_de_tumores_de_piel_y_mucosas_universidad_de_caldas_2005-2015.pdf)
35. FuQ, ChenN, GeC, LiR, LiZ, ZengB, *et al.* Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in melanoma: A systematic review and meta-analysis. *Oncol Immunology.* 2019;8(7): e1593806. <https://doi.org/10.1080/2162402x.2019.1593806>
36. Vazquez V, Silva TB, Vieira M, Torres de Oliveira A, Lisboa MV, Pinto de Andrade DA, *et al.* Melanoma characteristics in Brazil: Demographics, treatment, and survival analysis. *BMC Research Notes.* 2015;8(4):1-9. <https://doi.org/10.1186/s13104-015-0972-8>
37. Mao L, Qi Z, Zhang L, Guo J, Si L. Immunotherapy in acral and mucosal melanoma: Current status and future directions. *Front. Immunol.* 2021;12:680407. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.680407>

38. Nakamura Y, Namikawa K, Yoshino K, Yoshikawa S, Uchi H, Goto K, *et al.* Anti-PD1 checkpoint inhibitor therapy in acral melanoma: A multicenter study of 193 Japanese patients. *Annals of Oncology*. 2020;31(9):1198-1206. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.05.031>
39. Cuenta de alto costo de melanoma en Colombia. Cuenta de alto costo Web site. Updated 2022. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/site/cancer/dia-mundial-del-melanoma-2022/>.
40. Weide B, Richter S, Büttner P, Leiter U, Forschner A, Bauer J, *et al.* Serum S100B, lactate dehydrogenase and brain metastasis are prognostic factors in patients with distant melanoma metastasis and systemic therapy. *PLoS ONE*. 2013;8(11):e81624. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081624>
41. Al-Showbaki L, Nadler MB, Desnoyers A, Almugbel FA, Cescon DW, Amir E. Network meta-analysis comparing efficacy, safety and tolerability of anti-PD-1/PD-L1 antibodies in solid cancers. *J Cancer*. 2021;12(14):4372-78. <https://doi.org/10.7150/jca.57413>