

Actualidades para el tratamiento del melanoma metastásico, estado del arte

Christian Patricio Camacho Limas,* Raquel Gerson Cwilich,**
María del Ángel Góngora Jurado,*** Alberto Villalobos Prieto,****
Yazmin Carolina Blanco Vázquez,***** Otoniel López Riverol*****

RESUMEN

El melanoma es un tumor maligno procedente de los melanocitos originados de la cresta neural, representa 4% de todos los tumores malignos de la piel, pero es responsable de 80% de las muertes por cáncer en este sitio. La mayoría de los melanomas se localizan en la piel (95%) y es menos común en mucosas (oral, tubo digestivo, genital), retina o meninges (5%), 3% de pacientes desarrollan melanomas ocultos (enfermedad metastásica sin evidencia de tumor primario). Las tasas de supervivencia a un año históricamente son de 59% para la enfermedad M1a a 41% para enfermedad M1c (antes de la era de la inmunoterapia o terapias dirigidas). La quimioterapia es una herramienta activa para el tratamiento de pacientes con este diagnóstico; sin embargo, sin cambios tan contundentes de beneficio en la supervivencia, el surgimiento de las terapias blanco como inhibidores de tirosina cinasa dirigidas contra la mutación de BRAF ha cambiado el pronóstico, hoy en día el papel de la inmunoterapia, independientemente de la mutación, ofrece una alternativa alentadora como tratamiento de esta devastadora enfermedad. La presente revisión resalta las nuevas estrategias de tratamiento para el melanoma metastásico que sin duda representan una esperanza para los pacientes.

Palabras clave: Melanoma, inmunoterapia, BRAF.

Nivel de evidencia: III

*Highlights for the treatment for metastatic melanoma;
state of the art*

ABSTRACT

Malignant melanoma tumor originated from neural crest melanocytes, represented 4% of all malignant tumors of the skin, but is responsible for 80% of deaths from cancer in this organ. Most melanomas are located in the skin (95%) and less common in the mucous membranes (oral, gastrointestinal, genital), the retina or the meninges (5%), 3% of patients develop hidden melanomas (metastatic disease without evidence of primary tumor). The rates of survival to one year are historically 59% for the M1a disease and 41% for the M1c illness (Before the time of immunotherapy or targeted therapies). Chemotherapy treatment is an active tool for patients with this diagnosis, but don't provide survival changes, the advent of targeted therapies like tyrosine kinase inhibitors directed against BRAF mutation has changed the prognosis today, the role of immunotherapy offers a promising alternative treatment for this devastating disease. The present review highlights treatment strategies for metastatic melanoma that without doubt, represent hope for patients.

Key words: Melanoma, immunotherapy, BRAF.

Level of evidence: III

* Médico Internista y Oncólogo. Médico miembro de la Sociedad Médica.
** Oncóloga Médica, Directora del Centro de Cáncer.
*** Patóloga Clínica.
**** Hemato-oncólogo.
***** Médico Internista y Oncólogo Médico, Centro de Cáncer.

Centro Médico ABC.

Recibido para publicación: 07/07/2016. Aceptado: 09/07/2017.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:
<http://www.medigraphic.com/analesmedicos>

Correspondencia: Christian Patricio Camacho Limas

Sur 128 Número 143 segundo piso,
Col. Las Américas, 01120, Del. Álvaro Obregón, Ciudad de México, México.
Tel. 55 1401 8577
E-mail: dr.camacholimas@gmail.com

Abreviaturas:

M1a = Metástasis a distancia no viscerales ni en sistema nervioso central.

M1c = Metástasis a sistema nervioso central, deshidrogenasa láctica aumentada.

BRAF RAF = Gen que codifica para una proteína implicada en la señalización del receptor del factor de crecimiento epidérmico.

INTRODUCCIÓN

El melanoma representa 4% de todos los tumores malignos de la piel, aunque es el responsable de 80% de las muertes por este tipo de tumores.

La mayoría de los melanomas se localizan en la piel (95%) y con menos frecuencia (5%) en mucosas (oral, tubo digestivo, genital), retina o meninges.

Aproximadamente 3% de pacientes desarrollan melanomas ocultos (enfermedad metastásica sin evidencia de tumor primario).¹

Epidemiología

De acuerdo con el reporte de la Organización Mundial de la Salud cada año se diagnostican cerca de 160,000 casos nuevos de melanoma en todo el mundo y cerca de 57,000 muertes relacionadas con este tipo de cáncer ocurren anualmente. En los últimos años ha habido un crecimiento exponencial de los casos de melanoma.

El incremento de incidencia afecta a todas las edades y sólo es superado por los tipos de cáncer de hígado y de tiroides. Esta elevada incidencia ha generado una alarma social y médica que obliga a tener un abordaje multidisciplinario orientado fundamentalmente a la prevención.

Métodos de búsqueda: acceso a plataforma PubMed, acceso a citas bibliográficas de National Comprehensive Cancer Network NCCN sección Melanoma.

Melanoma en México

Debido a que es una enfermedad que se manifiesta con más frecuencia en individuos de piel blanca, en México no se tienen reportes exactos de la enfermedad.

La Clínica de Melanoma del Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) reporta que en nuestro país es evidente el aumento de esta neoplasia con una evolución de casi 500% en los últimos años. Es de esperarse que estas tendencias continúen hasta el año 2020, lo que ocasionará que este tipo de cáncer sea cada vez más frecuente.

En México es muy común que los pacientes con tumores de la piel, especialmente aquéllos que padecen melanoma, acudan al hospital en etapas avanzadas, lo que provoca que gran parte de los casos ya no sean candidatos a tratamiento por el deterioro considerable de su estado funcional.

El melanoma es una entidad oncológica heterogénea y se distingue por cuatro tipos histopatológicos:

acral lentiginoso, nodular, extensión superficial y lentigo maligno.

El tipo más frecuente en México es el melanoma acral lentiginoso, su manifestación clínica y su distribución étnica lo diferencian comúnmente del melanoma de extensión superficial (el tipo de melanoma más común en países caucásicos).

El melanoma acral lentiginoso es el melanoma que más a menudo afecta a la población de piel oscura, corresponde a los fenotipos de piel III y IV, los cuales son los más prevalentes en la población mexicana. Puede manifestarse en la piel subungueal, plantar y palmar, zonas poco expuestas a la luz solar y que están protegidas de la radiación ultravioleta por una capa gruesa de estrato córneo.²

Factores epidemiológicos y de riesgo asociados al melanoma

Puede aparecer a cualquier edad, aunque cada vez se diagnostican en gente más joven, la mayor frecuencia se concentra en la edad media de la vida.

Cuarenta y un por ciento de los melanomas se diagnostican antes de los 55 años, a partir de los 70 años son más comunes los de tipo nodular y lentiginoso acral (58%), mientras que en jóvenes, predominan los de extensión superficial (74%).

También parece existir una correlación entre la edad y el grosor: los pacientes ancianos tienen un índice de Breslow mayor que los jóvenes.

Es ligeramente más frecuente en las mujeres, en las que predomina en extremidades inferiores y zonas de mayor exposición al sol y en general, tiene mejor pronóstico que en los varones.

Existe mayor incidencia en personas rubias, pelirrojas y de ojos claros. Piel tipo I y II.

El fototipo es la capacidad de adaptación de la piel al sol que tiene cada persona desde que nace, es decir el conjunto de características que determinan si una piel se broncea o no, cómo y en qué grado lo hace.

La clasificación Fitzpatrick fue creada en 1975 por el Dr. Thomas Fitzpatrick y se basa en seis fototipos:

- Fototipo I: piel blanca lechosa, ojos azules, cabello rojizo y pecas en la piel.
- Fototipo II: de piel blanca, ojos azules, rubios y con pecas.
- Fototipo III: razas caucásicas europeas que habitualmente no están expuestas al sol.
- Fototipo IV: piel morena o ligeramente amarronada, con pelo y ojos oscuros (mediterráneos, mongólicos y orientales).

- Fototipo V: son individuos de piel amarronada (amerindios, indostánicos, árabes e hispanos).
- Fototipo VI: son personas de piel negra.

Los pacientes de raza negra tienen una incidencia 10 veces menor que los de raza blanca y en estos individuos las localizaciones más frecuentes son las palmas de manos, las plantas de los pies, las mucosas y los ojos, lo que señala la importancia de la pigmentación como protección frente al melanoma.

Presencia de nevus

La existencia de un número elevado de nevus se correlaciona con mayor probabilidad de padecer melanoma, sobre todo si existen nevus atípicos.

Los nevus congénitos gigantes también son de mayor riesgo, sobre todo si se localizan en regiones paravertebrales. No obstante, el melanoma se desarrolla *de novo* en 75% de los casos y en 25% crece sobre un nevus preexistente, la existencia previa de un melanoma incrementa en 70 veces el riesgo de desarrollar un nuevo melanoma, las personas que presentan más de 50 nevus melanocíticos comunes tienen un factor de riesgo tres veces superior al de la población normal y las personas que tienen más de 100 nevus tienen 7.6 veces más riesgo de desarrollar un melanoma.

Los nevus melanocíticos congénitos gigantes tienen un riesgo de transformación maligna de 6 a 8% y generalmente desarrollan melanoma antes de los 10 años de edad.

Estos individuos deben ser vigilados de forma muy estrecha con dermatoscopia de por vida.

Factores genéticos

Siempre que hay historia familiar de melanoma, existe un riesgo hasta 12 veces superior.

En la actualidad se conocen dos genes de susceptibilidad para el melanoma: el gen CDKN2A (p16), localizado en el cromosoma 9; y el CDK4, localizado en el cromosoma 14, 20% de familias con melanoma presentan mutaciones en CDKN2A. El desarrollo de melanoma familiar asociado a estas mutaciones probablemente representa menos de 1% de los casos de melanoma.³

Luz solar y situación demográfica

Existe una relación directa entre la exposición solar y la incidencia de melanoma, por lo que es más frecuente en zonas cercanas al ecuador; sin embargo,

para considerar la relación luz solar-melanoma es necesario que el paciente haya tenido tres o más quemaduras solares con ampollas antes de los 20 años.

Tampoco existen dudas de que la radiación ultravioleta es un factor de riesgo para los nevus y melanoma, todas las longitudes de onda tienen peligro, pero especialmente las que están entre 290-320 nm.⁴

Las personas que usan bronceado artificial reciben el doble de irradiación que aquéllas que se exponen a luz solar en la playa al mediodía y en verano.

También hay mayor prevalencia entre las personas que tienen exposiciones solares intermitentes e intensas.⁵

Inmunodepresión

Hay mayor riesgo de tener melanoma en pacientes con leucemias, linfomas, trasplantes de órganos, infección por VIH o cualquier otra situación de inmunosupresión patológica o medicamentosa.

El diagnóstico clínico de melanoma se basa en el reconocimiento de las características clínicas de las formas de melanoma, es decir el reconocimiento e identificación de la transformación de un nevus preexistente por el crecimiento asimétrico, de bordes imprecisos y coloración abigarrada con áreas negras y áreas menos pigmentadas y azuladas que representan áreas de regresión.⁶

Se consideran signos de sospecha en una lesión pigmentada: la asimetría (A) bordes imprecisos; (B) color cambiante; (C) diámetro superior a 6 mm; (D) elevaciones papulosas en la superficie del nevus; (E) antecedentes familiares; (F) grosor diferente en distintas zonas del nevus; (G) presencia de hemorragia.

Además del examen clínico, la realización de dermatoscopia mediante dispositivos de aumento o análisis digital computarizado de las lesiones pigmentadas ha aumentado la sensibilidad en el diagnóstico de las lesiones sospechosas de melanoma.⁷

Cuando existe la sospecha clínica de que una lesión cutánea puede ser un melanoma, la técnica de diagnóstico recomendada es el estudio histológico mediante la práctica de una extirpación-biopsia que incluya toda la lesión con un margen de piel sana.

Clasificación genómica del melanoma

Investigadores del MD Anderson Cancer Center de la Universidad de Texas han liderado el análisis genómico del melanoma más completo hasta la fecha.

En este trabajo se utilizó información procedente del ADN, ARN y los niveles de proteínas, de 333

muestras de melanoma cutáneo obtenidas del programa Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA, por sus siglas en inglés) con el fin de catalogar las alteraciones somáticas presentes en este tipo de cáncer y evaluar su significado clínico y biológico.

Los investigadores llevaron a cabo secuenciación del exoma completo (parte codificante del genoma), análisis del número de copias de fragmentos de ADN, secuenciación del ARN, secuenciación de microARNs, análisis de metilación y análisis de las proteínas expresadas en las muestras de los pacientes. A partir de la información obtenida el equipo clasificó las muestras de melanoma en función de las mutaciones más frecuentes, definiendo cuatro grupos según la presencia o ausencia de mutaciones en los genes principales BRAF, RAS y NF1.

Estos cuatro subtipos genómicos identificados comparten la parte final de las rutas moleculares de señalización, aunque cada tipo presenta diferencias en cómo se activan estas rutas, lo que podría plantear diferentes enfoques de tratamiento.⁸

Estadios clínicos del melanoma

Etapa 0 melanoma (melanoma in situ)

Se refiere a una lesión que no es invasiva para la dermis, con bajo potencial metastásico y un pronóstico excelente. Un margen de escisión quirúrgica para el melanoma *in situ* de 5 mm se considera aceptable en opinión del consenso en las directrices actuales.

Etapa clínica I y II

Las dos variables primarias tumorales que influyen en la etapa temprana de melanomas localizados que se asocian al pronóstico son el grosor del tumor o profundidad (Breslow) y el estado de ulceración, en melanomas delgados (≤ 1.00 mm o T1), el índice mitótico del tumor entra como una importante variable adicional en el sistema de clasificación actual, reemplazando al nivel de Clark en el antiguo sistema de clasificación.⁹

La presencia de ulceración genera una modificación de «b» en el estadio T, la supervivencia a 10 años de los pacientes con melanomas T1 es de aproximadamente 92%, en comparación con 50% de los pacientes con melanomas T4.

Del mismo modo, la ulceración es un fuerte predictor en pacientes con melanoma con tasas de supervivencia a cinco años de 71% en T4a en comparación con 53% de los melanomas T4b.⁸

La tasa mitótica del tumor también se ha reconocido como un factor pronóstico importante en pacientes con melanoma clínicamente localizado, el umbral para definir una lesión como mitogénica es de al menos 1 mitosis/mm². Cuando se toma en cuenta el índice mitótico, el nivel de Clark pierde su significado en lesiones T1 y por lo tanto se recomienda su utilización sólo si la información del índice mitótico no está disponible para una lesión.

Entre melanomas T1 no ulcerados, la tasa de supervivencia a 10 años es de 95% en las lesiones con índice mitótico menor de 1/mm² en comparación con 88% en aquéllos con índice mitótico mayor o igual a 1/mm².

Estadio clínico III

La enfermedad en tránsito o satelitosis (cualquier enfermedad N > 0) estadio III se define por la presencia de metástasis regionales en forma de metástasis ganglionares.

Las determinantes de la etapa N deben incluir el número de ganglios linfáticos afectados, si existen micrometástasis o macrometástasis, presencia de la enfermedad en tránsito o satelitosis y enfermedad ganglionar concomitante.

La agrupación por estadios de la enfermedad en estadio III también se ve afectada por la presencia de ulceración en el tumor primario (lo que hace que el escenario sea al menos IIIb).

Entre los pacientes en estadio III hay heterogeneidad significativa en el pronóstico de supervivencia a cinco años, que va de 70% en pacientes con melanomas primarios no ulcerados con un único nudo con micrometástasis a 39% en pacientes con ganglios linfáticos metastásicos con enfermedad en tránsito o satelitosis concomitante (N3).^{9,10}

Estadio clínico IV

La enfermedad en estadio IV se define por la presencia de metástasis a distancia M1, se subclasifica en orden de pronóstico decreciente en:

- M1a piel distante, subcutánea o metástasis ganglionares.
- M1b metástasis pulmonares o M1c, otras metástasis viscerales no pulmonares o cualquier metástasis a distancia con un nivel elevado de lactato deshidrogenasa.

Las tasas de supervivencia a un año históricamente van de 59% en la enfermedad M1a a 41% en la

enfermedad M1c (antes de la era de inmunoterapia o terapias dirigidas). Estas estadísticas han cambiado y seguirán cambiando en el ámbito de las terapias más eficaces.

En un estudio reciente de pacientes en estadio IV con mutación BRAF V600, la mediana de supervivencia fue de 15.9 meses y 58% a los 12 meses, la mayoría de estos pacientes tenían enfermedad M1c (*Cuadro I*).⁹

Tratamiento del melanoma

El diagnóstico precoz es esencial para la curación del melanoma, en cuanto al tratamiento las opciones son básicamente tres: la cirugía; el tratamiento adyuvante con inmunoterapia y el tratamiento con quimioterapia o inmunoterapia para el melanoma metastásico.

Tratamiento quirúrgico

La extirpación del melanoma, cuando éste está limitado a la epidermis y no sobrepasa la membrana

basal, supone una supervivencia de 100%. Cuando el melanoma rompe la membrana basal e inicia su fase de crecimiento vertical, el pronóstico empeora y debe realizarse un tratamiento del tumor primario, de la afectación ganglionar y de las metástasis si están presentes.

El tratamiento quirúrgico inicial consiste en una extirpación amplia hasta la fascia muscular, con un margen de 1-3 mm de piel normal. Tras la biopsia-extirpación inicial y una vez conocidos los datos básicos como el espesor de Breslow, se procede a una ampliación de la extirpación entre 1 y 2 cm de margen, el objetivo de esta ampliación es reducir la posibilidad de recidiva tumoral y de enfermedad residual.

En cuanto a la afectación ganglionar, la presencia o ausencia de metástasis linfáticas regionales en pacientes con melanoma tiene un valor pronóstico y el riesgo de desarrollar metástasis linfáticas está en relación con el espesor del tumor primario como ya se describió anteriormente.

Los tumores *in situ* no presentan riesgo, los tumores delgados (≤ 1 mm) tienen un riesgo bajo (<

Cuadro I. Sistema de estadificación del melanoma.⁹

T clasificación	Espesor (mm)	La estratificación adicional
Tis	N/A	N/A
T1	≤ 1.00	R: sin ulceración y mitosis $< 1/\text{mm}^2$ b: con ulceración o mitosis $\geq 1/\text{mm}^2$
T2	1.01-2.00	R: sin ulceración b: con ulceración
T3	2.01-4.00	R: sin ulceración b: con ulceración
T4	> 4.00	R: sin ulceración b: con ulceración
N clasificación	Número de nodos metastásicos	Carga metastásica
N0	0	N/A
N1	1	Una: micrometástasis (identificada en la biopsia de ganglio centinela) b: macrometástasis (identificada en el examen clínico)
N2	2.3	Una: micrometástasis (identificada en la biopsia de ganglio centinela) b: macrometástasis (identificada en el examen clínico) c: metástasis en tránsito/satélites sin metástasis ganglionares
N3	+ 4 ganglios metastásicos, o metástasis en tránsito/ satélites con metástasis ganglionares	
M clasificación	Sitio	Nivel LDH en suero
M0	No hay metástasis a distancia	N/A
M1a	Distante piel, subcutánea o metástasis nodal	Normal
M1b	Las metástasis pulmonares	Normal
M1c	Todas las demás metástasis viscerales Cualquier metástasis distante	Normal Aumentado

LDH = Lactato deshidrogenasa, NA = No disponible, SLN = Ganglio linfático centinela.

Fuente: Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol. 2009; 27 (36): 6199-6206.

Continúa cuadro I. Sistema de estadificación del melanoma.⁹

Estadificación clínica	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
III	Cualquier T	N > N0	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Clasificación patológica			
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-4a	N1a	M0
	T1-4a	N2a	M0
IIIB	T1-4b	N1a	M0
	T1-4b	N2a	M0
	T1-4a	N1b	M0
	T1-4a	N2b	M0
	T1-4a	N2c	M0
IIIC	T1-4b	N1b	M0
	T1-4b	N2b	M0
	T1-4b	N2c	M0
	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Fuente: Bach CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification: J Clin Oncol, 2009; 27 (36): 6199-6206.

5%) y los tumores de espesor medio (1-4 mm) tienen un riesgo entre 20 y 25% de occasionar metástasis ganglionares, en los pacientes en quienes se detecte clínicamente por palpación la presencia de afectación ganglionar, debe realizarse la extirpación mediante una disección ganglionar terapéutica.

En pacientes con riesgo de desarrollar metástasis linfáticas, aunque sin evidencias clínicas de esta afectación, puede realizarse un vaciamiento ganglionar de la cadena linfática regional con el objetivo de extirpar las metástasis ganglionares presentes, pero

clínicamente ocultas, lo que se conoce como disección linfática electiva.

Aunque la linfadenectomía electiva está prácticamente abandonada a favor de la extirpación del ganglio centinela, se completa sólo en caso de que el ganglio centinela está afectado.

Para poder diferenciar entre pacientes con afectación ganglionar clínicamente oculta y aquéllos sin metástasis linfática se ha desarrollado la biopsia del ganglio centinela, ya que es la técnica más sensible y específica para la estadificación ganglionar y constituye el factor más importante para predecir la supervivencia, teniendo gran valor para la toma de decisiones terapéuticas.

La indicación de esta técnica es para melanomas de más de 1 mm o para aquéllos que, siendo menores de 1 mm, cumplan alguno de los siguientes criterios: nivel de Clark mayor de III-V; presencia de mitosis; invasión vascular; satelitosis microscópica; ulceración o signos histológicos de regresión. Más de la mitad de los pacientes con tumor de más de 4 mm tiene afectación del área ganglionar.

Tratamiento adyuvante

La justificación del tratamiento adyuvante después de la cirugía se basa en el mal pronóstico en pacientes de alto riesgo, con índices de recurrencia entre 50 y 80%. Se han utilizado muchos tipos de tratamientos: quimioterapia, inmunoterapia inespecífica (tratamiento con el bacilo de Calmette-Guerin, levamisol), inmunoterapia activa específica, inmunoquimioterapia, perfusión de quimioterapia aislada en un miembro para melanomas de extremidades y radioterapia; no obstante, ninguna de estas modalidades terapéuticas ha mejorado la supervivencia de los pacientes.¹¹

Los pacientes de alto riesgo (estadios IIB, IIC y III) deben ser valorados para tratamiento adyuvante con altas dosis de interferón -alfa 2b, por ser el único agente en la actualidad que ha demostrado una mejora en la supervivencia libre de enfermedad y en la supervivencia global.

El esquema más utilizado en nuestro medio es el de dosis altas, que consiste en una inducción de interferón alfa 2b a dosis de 20 millones/m² intravenosos durante cinco días a la semana y durante cuatro semanas, seguido de un tratamiento de mantenimiento de interferón alfa 2b, a dosis de 10 millones/m² subcutánea, tres veces por semana, durante 48 semanas. Los efectos secundarios de este tratamiento no son inocuos (sólo 60% de los pacientes en las

mejores series completan el tratamiento): como toxicidad importante se documenta astenia, síndrome pseudogripal, alteración de las enzimas hepáticas, depresión, mielosupresión, vitíligo, etcétera.

La radioterapia puede contribuir a reducir el número de recaídas locales, se indica en casos de márgenes muy cercanos, ganglios con invasión extraganglionar, más de cuatro ganglios afectados, tamaño del ganglio afectado superior a 3 cm o satélites.¹²

Un estudio publicado en 2015 reveló que en pacientes tratados con ipilimumab en estadio IIb, IIIA/IIIB/IIIC con una mediana de seguimiento de dos años el intervalo libre de recurrencia ha mejorado significativamente frente a placebo (27 meses con ipilimumab frente a 12 meses con placebo HR .75 p = 0.0013).¹³

Tratamiento del melanoma recurrente o metastásico

Quimioterapia

El tratamiento sistémico con quimioterapia se aprobó en 1970 con base en las tasas de respuesta general. En ensayos fase III se reportó una tasa de respuesta general de 10 a 20% y se observaron respuestas completas en escasas ocasiones. No se ha demostrado el efecto en la supervivencia global (SG) en ensayos aleatorizados.¹⁴

Cuando se usó como grupo de control en ensayos para el registro de ipilimumab y vemurafenib en pacientes con melanoma metastásico sin tratamiento previo, la dacarbazina mostró ser inferior en relación con la supervivencia global.

El estudio de temozolomida, un alquilante oral, pareció tener efectos similares a la dacarbazina intravenosa en un ensayo aleatorizado de fase III, cuyo criterio de valoración primario fue la SG; sin embargo, dado que el ensayo se diseñó a fin de demostrar la superioridad de la temozolomida, el objetivo no se logró, el tamaño de la muestra no fue suficiente para probar ausencia de inferioridad estadística.

El melanoma que se mestastatiza a áreas distantes con presencia de ganglios linfáticos puede paliarse mediante linfadenectomía regional, las metástasis aisladas de pulmón, tubo gastrointestinal, huesos o, algunas veces, cerebro pueden paliarse mediante resección con supervivencia ocasional a largo plazo.¹⁵

Inhibidores de la transducción de señales

En los estudios hasta la fecha se indica que tanto los inhibidores de BRAF como MEK pueden tener un

efecto considerable en la evolución natural del melanoma, aunque no parezcan ser curativos como fármacos únicos.

Inhibidores de BRAF

En la actualidad el tratamiento de la enfermedad diseminada tiene que ir precedido de la determinación de la mutación de BRAF V600E en el tejido tumoral.

Entre 40 y 50% aproximadamente de los melanomas cutáneos presentan activación de mutaciones en BRAF, lo que permite el tratamiento con inhibidores específicos de tirosina cinasa como vemurafenib o dabrafenib, ambos fármacos son superiores a la quimioterapia clásica en tasa de respuestas, tiempo hasta la progresión y supervivencia global, se administran de forma oral todos los días: vemurafenib 960 mg cada 12 horas y dabrafenib 150 mg cada 12 horas.

Los inhibidores de MEK –como trametinib o cobimetinib– también son útiles para tratar el melanoma BRAF mutado. En un estudio reciente se ha demostrado que la combinación de un inhibidor de BRAF y uno de MEK es superior a cualquiera de ellos por separado, mejorando la supervivencia, por tal motivo la combinación se ha convertido en el tratamiento habitual del melanoma BRAF mutado.¹⁶

Inhibidores de c-KIT

Los datos preliminares indican que los melanomas mucosos o acrales con mutaciones o amplificaciones de c-KIT pueden ser sensibles a una variedad de inhibidores de c-KIT.

Se dispone de ensayos fase II y III para pacientes con melanoma irresecable en estadio III o IV que albergan una mutación en c-KIT, sin beneficio evidentemente suficiente por la cantidad de muestra de los pacientes en estos ensayos.¹⁷

Inmunoterapia

Se han descrito diferentes estrategias en inmunoterapia:

- Inmunoterapia no personalizada, por ejemplo los anticuerpos monoclonales contra antígenos tumorales (anti-CD19, CD20).
- Citoquinas potenciadoras de respuestas antitumorales (IL-2, IFNα).
- Anticuerpos bloqueantes de receptores inhibidores (PD-1, PD-L1, CTLA-4).

CTLA-4: observaciones preclínicas

Los pasos que conducen a la activación de células T incluyen la presentación de antígeno peptídico por una célula presentadora de antígeno (APC), el receptor de célula T (TCR) en el contexto de la molécula del complejo mayor de histocompatibilidad adecuada (MHC) clase (señal 1) y el compromiso de un receptor coestimulador (señal 2), todo esto mediado por la interacción de CD28 en las células T y CD80/CD86 en APC. Otras señales de citoquinas de APC o células T reguladoras pueden amplificar o disminuir la respuesta inmunológica (señal 3).

La activación de células T también desencadena vías que con el tiempo amortiguan la respuesta inmunológica.¹⁸

La vía reguladora principal que cierra una respuesta de células T después de la activación es CTLA-4 que normalmente se almacena en vesículas en el citosol de las células T y se libera a la superficie después de la presentación de antígeno, donde hacia fuera compite CD28 para la unión de CD8/CD86, el efecto neto es disminuir la señalización de receptor de células T al núcleo.¹⁹

Ipilimumab

El ipilimumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 totalmente humano que se une al receptor de CTLA-4 expresado en células T activadas.

De los estudios de ipilimumab fase I y II se establecieron dosis biológicamente activas y tolerables, estos primeros estudios también establecieron que los pacientes con melanoma avanzado tenían regresiones tumorales objetivas.

Se efectuaron dos estudios de fase III aleatorizados con ipilimumab en pacientes con melanoma avanzado, el primer estudio se realizó en pacientes con melanoma metastásico, en el cual se comparó ipilimumab con una vacuna de péptido gp100 en el grupo control.

La tasa de respuesta objetiva fue baja, pero no hubo una mejoría estadísticamente significativa en la supervivencia de los pacientes que recibieron ipilimumab (*Cuadro II*).⁹

A diferencia de la quimioterapia, la regresión del tumor suele ser evidente en unas pocas semanas, la regresión del melanoma después del tratamiento con ipilimumab a menudo toma muchas semanas y en ocasiones meses después de finalizar la terapia.

También se han reportado respuestas tardías a ipilimumab o progresión rápida seguida de regresión marcada (pseudoprogresión).

Cuadro II. Resumen de los resultados a largo plazo de ipilimumab en melanoma metastásico.⁹

	Ipilimumab	Dacarbazine
Pacientes tratados	1861	833
Mediana de supervivencia (meses)	11.4	7.2
Supervivencia a 1 año (%)	44	35
Supervivencia a 2 años (%)	28	20
Toxicidad relacionada con inmunidad (%)	14	33

Fuente: Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification: J Clin Oncol. 2009; 27 (36): 6199-6206.

El reconocimiento de las diferencias marcadas en la cinética de la respuesta del tumor después de anti-CTLA-4 en comparación con la quimioterapia y otras inmunoterapias ha cambiado la práctica clínica.

Estas observaciones han conducido a reglas alternativas de medición para evaluar la respuesta clínica, conocidas como criterios de respuesta inmunológica relacionados, aun cuando hasta la fecha no existe un criterio validado.

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprobó ipilimumab en marzo 2011 para pacientes con melanoma metastásico o enfermedad irresecable.

Ésta fue la primera aprobación de un medicamento que ha demostrado un beneficio de supervivencia en un estudio aleatorizado fase III en pacientes con melanoma avanzado no resecable o metastásico.²⁰

PD-1: observaciones preclínicas

La vía principal que regula negativamente el comportamiento de las células T en la periferia (por ejemplo, en sitios de infección crónica o tumores) es la muerte programada-1 (PD-1) y la vía PD-1 es un receptor de la proteína transmembrana regulada en las células T después del acoplamiento con una célula presentadora de antígeno (CPA), los ligandos de este receptor (PD-L1 (B7-H1) y PD-L2 (B7-DC)) que se encuentran en la CPA, los macrófagos, las células T y las células B están regulados en el momento de la activación de células T, PD-L1 se expresa también en muchos tumores como el melanoma (Haile et al. 2011). PD-1 también puede interactuar con CD80, uno de los ligandos para CTLA-4, por lo tanto la expresión de PD-1 potencialmente refuerza la señal inhibidora de la CTLA-4 PD-1 y la expresión de PD-L1 está asociada a anergia y al agotamiento de las células T, especialmente en el

ajuste de la exposición crónica al antígeno que se produce durante la infección o malignidad, en consecuencia la modulación inmunológica por el tumor dentro del microambiente del tumor puede propiciar la supervivencia de la malignidad y disminuir la capacidad de las células T citotóxicas para erradicar el tumor.

El bloqueo de PD1 o PD-L1 que utiliza anticuerpos antagonistas ha demostrado que mejora las respuestas tumorales en muchos modelos de tumores murinos y puede ser más eficaz en combinación con anti-CTLA-4, estos resultados ofrecen una sólida justificación para la traducción clínica de bloquear PD-1/PD-L1 en pacientes con melanoma y otros tumores malignos.²¹

Anti-PD-1 resultados clínicos

El primer anti-PD-1 anticuerpo probado en pacientes con melanoma fue MDX-1106, un IgG4 plenamente humano, actualmente se conoce como nivolumab.

Este anticuerpo bloquea la interacción entre PD-L1 y PD-1 así como la interacción entre PD-1 y CD80 observada en células B y macrófagos, cuya función normal es proporcionar una señal coestimuladora cuando se involucra CD28 en células T activadas.²¹

Nivolumab se comparó con dacarbazina en un estudio aleatorizado en 418 pacientes con melanoma BRAF no mutado sin tratamiento sistémico previo. El grupo que recibió nivolumab ($n = 210$) tuvo una respuesta objetiva significativamente mejor (40 frente a 13.9%), la supervivencia a un año (72.9 frente a 42.1%) y la supervivencia libre de progresión (5.1 frente a 2.2 meses) en comparación con pacientes que recibieron dacarbazina.

Otro anticuerpo antagonista específico que compite con la interacción entre PD-1 y PD-L1 y PD-L2, conocido como pembrolizumab, es un anticuerpo

IgG4 totalmente humano, se evaluó en 173 pacientes con melanoma no resecable o metastásico, quienes mostraron progresión de la enfermedad después de haber recibido al menos dos dosis de ipilimumab, posteriormente fueron tratados con pembrolizumab a 2 mg/kg ($n = 89$) o 10 mg/kg ($n = 84$).²²

La respuesta objetiva fue de 26% en ambos niveles de dosis con un tiempo medio de respuesta de 12 semanas. La mediana de duración de la respuesta no se alcanzó en el momento de la publicación. Asimismo, se observaron toxicidades relacionadas con el sistema inmunológico, pero con menor gravedad en comparación con el anti-CTLA-4. La fatiga (33%), prurito y erupciones fueron las reacciones más comunes y no difirieron en severidad o incidencia cuando se compararon los niveles de dosis de 2 y 10 mg/kg (Cuadro III).^{23,24}

La Federación de Medicamentos y Alimentos (FDA) aprobó pembrolizumab en septiembre de 2014 para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado después de ipilimumab o terapia BRAF.^{24,25}

Tratamiento anti-PD-1 versus ipilimumab

La terapia anti-PD1 se ha comparado frente a frente con ipilimumab en la primera línea en pacientes con melanoma metastásico. El estudio KEYNOTE-006 fue un ensayo de fase III que comparó ipilimumab estándar con pembrolizumab a 10 mg/kg cada dos o cada tres semanas en pacientes con melanoma sin experiencia en el tratamiento con inhibidores de punto de control. La tasa de respuesta fue similar en ambos esquemas de pembrolizumab (33.7% para cada dos semanas y 32.9% para cada tres semanas), pero claramente superior a ipilimumab (11.9%). La supervivencia libre de progresión a seis meses fue de 47.3, 46.4 y 26.5%, respectivamente.

Por otra parte, la supervivencia global a un año fue mayor con pembrolizumab (64.8-74.1% versus

Cuadro III. Duración de la respuesta en pacientes que recibieron ipilimumab concurrente y nivolumab.²⁵

Nivolumab + ipilimumab	1 año de supervivencia global (%)	Supervivencia global a 2 años (%)	Supervivencia global media (meses)	Mediana de supervivencia libre de progresión (semanas)
Todos ($n = 53$)	85	79	40	27
0.3 + 3 (14)	57	50	27	13
1 + 3 (17)	94	—	NR	58
3 + 1 (16)	94	—	NR	34
3 + 3 (6)	100	—	NR	34

NR = No alcanzado.

Fuente: Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2013; 369: 122-133.

58.2% para ipilimumab) y la aparición de eventos adversos severos relacionados con el tratamiento fue menor en los pacientes que recibieron pembrolizumab en comparación con ipilimumab (10.1-13.3% versus 19.9%).²⁶

Anti-PD-1/PD-L1 estrategias combinadas de inmunoterapia

Los estudios preclínicos probaron la combinación de bloqueo de CTLA-4 y PD-1 con la hipótesis de que podría aumentar la actividad antitumoral más que cualquiera de las dos estrategias.

La terapia combinada aumentó el grado de respuesta tumoral, posteriormente se realizaron dos estudios aleatorios (Checkmate-069 y Checkmate-067) para comparar la inmunoterapia combinada con nivolumab más ipilimumab versus monoterapia. El estudio Checkmate-069 fase II, doble ciego asignó a los pacientes un brazo de ipilimumab 3 mg/kg más nivolumab 1 mg/kg o placebo cada tres semanas, seguido de nivolumab 3 mg/kg o placebo cada dos semanas hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad.^{21,27}

El estudio Checkmate-067 fase III de tres brazos, doble ciego asignó al azar a los pacientes nivolumab 3 mg/kg cada dos semanas o nivolumab 1 mg/kg cada tres semanas más ipilimumab 3 mg/kg cada tres semanas por cuatro dosis, seguido de nivolumab 3 mg/kg cada dos semanas o ipilimumab 3 mg/kg cada tres semanas por cuatro dosis. La tasa de respuesta fue de 57.8% en los pacientes que recibieron la terapia de combinación en comparación con 43.7% en los pacientes que recibieron monoterapia con nivolumab. Esta respuesta fue independiente del estado mutacional de BRAF. En el momento de la publicación los datos de OS aún no habían madurado; sin embargo, la contracción total del tumor fue mayor (51.9 frente a 34.5%) y la mediana de supervivencia libre de progresión fue más alta en los pacientes que recibieron la combinación en comparación con la monoterapia con nivolumab (11.5 meses frente a 6.5 meses con Hazard radio de 0.74; intervalo de confianza de 95%; 0.60-0.92).²⁸

Los resultados de los estudios Checkmate-069 y -067 establecen que la combinación produce una actividad antitumoral impresionante, aunque la combinación de nivolumab más ipilimumab también genera un evidente aumento de eventos adversos severos relacionados con el tratamiento, por lo que sólo algunos pacientes muy bien seleccionados podrían ser candidatos a este tratamiento.^{27,29}

Nuevas estrategias terapéuticas

En octubre de 2015 la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) aprobó talimogen laherparepvec (T-VEC), un virus herpes simple tipo 1 (VHS-1) atenuado recombinante. Fue generado mediante la modificación del genoma del VHS-1 *nativo*. Se seleccionaron las dos copias de los genes ICP34.5 e ICP47 y se llevó a cabo la inserción de la secuencia de codificación del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos humano (GM-CSF).

Mientras que la respuesta inmunológica antiviral protege las células normales después de una infección por T-VEC, se ha demostrado que los tumores son susceptibles a la replicación y al efecto citolítico provocados por el virus VHS-1 deficiente en ICP34.5, entre los que se incluye T-VEC. La supresión de ICP47 evita la regulación negativa del complejo mayor de histocompatibilidad tipo I que ejerce el virus nativo y aumenta la expresión del gen US11 del VHS-1, incrementando de este modo la replicación vírica en las células tumorales y elevando así la tasa de respuesta en forma local de las lesiones tumorales, lo cual ha sido demostrado por el estudio OPTiM 005/05, un estudio fase III prospectivo, aleatorizado y multicéntrico que comparó T-VEC (administrado intralesionalmente) versus GM-CSF administrado por vía subcutánea en pacientes con melanoma en estadios IIIB, IIIC y IV considerado irresecable quirúrgicamente.

Los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 2:1 para recibir T-VEC ($n = 295$) o GM-CSF ($n = 141$). T-VEC presenta un efecto sistémico inmunológico, induce respuestas en 15% de lesiones viscerales y 33% de lesiones no viscerales no inyectadas con una tasa de respuesta duradera en estadio IIIB/C 33 versus 0%, M1a 16 versus 2.3%, con T-VEC versus GM-CSF respectivamente. En los pacientes respondedores aún no se alcanzaba la mediana de duración de la respuesta.³⁰

Epacadostat

La indolamina 2,3-dioxigenasa 1 (IDO1) es una enzima inmunosupresora clave que modula la respuesta inmunológica antitumoral promoviendo la generación de los linfocitos T reguladores y bloqueando la activación de linfocitos T efectores, con lo que facilitan el crecimiento del tumor y permiten que las células cancerígenas eviten la vigilancia inmunológica.

El epacadostat es un inhibidor experimental oral, selectivo y muy potente de la enzima IDO1 que regu-

la el microentorno inmunológico al tumor, restaurando de este modo las respuestas inmunológicas antitumorales efectivas.

En estudios de brazo único, la combinación de epacadostat e inhibidores de control inmunológico ha mostrado una prueba de concepto en pacientes con melanoma metastásico o inoperable, en estos estudios el epacadostat combinado con el inhibidor CTLA-4 ipilimumab o el inhibidor PD-1 pembrolizumab mejoró sólo las tasas de respuesta comparadas con estudios de control inmunológico. Actualmente se lleva cabo el estudio ECHO-202 fase 1-2 para probar la combinación de pembrolizumab con epacadostat, se esperan resultados positivos y una estrategia más para el tratamiento del melanoma.³¹

CONCLUSIÓN

La presente revisión fue realizada recopilando la información más actual hasta el día de su publicación. Se tomó en cuenta la descripción general e histórica del melanoma, las características propias del tumor así como su comportamiento biológico. Se destacaron las indicaciones del tratamiento adyuvante, la valoración correcta de la lesión primaria por situación anatómica, los requisitos para catalogar una adecuada cirugía y sobre todo el tratamiento de la enfermedad recurrente y metastásica, en el que se señala la evolución a través de la historia del uso de la quimioterapia y sus efectos en la supervivencia de los pacientes. Asimismo se resaltó la incursión de la inmunoterapia que es una de las principales terapias actuales para esta enfermedad, señalando cada uno de los mecanismos de acción en el que participan estos fármacos para utilizar el sistema inmunológico y dirigirlo contra la actividad tumoral.

2016 fue sin duda alguna el año del resurgimiento de la inmunoterapia y el Centro Médico ABC está a la vanguardia de todos estos tratamientos. El reto es que en un futuro próximo el beneficio pueda llegar a la población general y que algún día se incorpore al sistema de salud nacional, ya que el beneficio es verdaderamente impresionante debido a que sus efectos no sólo se reflejan en la supervivencia global, sino también en la calidad de vida, siendo esta última un objetivo por demás importante para el tratamiento de los pacientes a pesar de encontrarse en el escenario metastásico.

La era del renacimiento de la inmunoterapia seguirá evolucionando, de tal modo que en el futuro se hallarán seguramente otras estrategias en los puntos de control inmunológico, logrando beneficios mayo-

res de los que actualmente se fundamentan en esta revisión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas, 2001.
2. Martínez-Said H, Cuéllar-Hubbe M, Barrón-Velásquez E, Padilla RA, Herrera-Gómez A, López-Graniel CM. Epidemiology of cutaneous melanoma in Mexico (1982-2002). *Eur J Surg Oncol.* 2004; 30: 163.
3. Curin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med.* 2005; 353 (20): 2135-2147.
4. Herrera NE, Aco AY. Melanoma en México: artículo de revisión. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas.* 2010; 15 (3): 161-164.
5. Rosas SH, Baca T, Muñoz D, Muñoz F, Muñoz G. Estudio clínico, epidemiológico e histopatológico de melanoma maligno. Serie de 31 Casos. *CIMEL.* 2003; 8 (1): 23-27.
6. Martínez SH. El primer Consenso Nacional de Expertos en Melanoma. *Gac Mex Oncol.* 2005; 4 (2): 11-13.
7. Dennis LK. Analysis of the melanoma epidemic, both apparent and real. *Arch Dermatol.* 1999; 135: 275-280.
8. Wong JH, Wanek L, Chang LJ, Goradia T, Morton D. The importance of anatomic site in prognosis in patients with cutaneous melanomas. *Arch Surg.* 1991; 126: 486-489.
9. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* 2009; 27 (36): 6199-6206.
10. Eggermont AM, Chiarioti-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomized, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16 (5): 522-530.
11. Bartlett EK, Karakousis GC. Current staging and prognostic factors in melanoma. *Surg Oncol Clin N Am.* 2015; 24 (2): 215-227.
12. Bartlett EK, Gimotty P. Clark level risk stratifies patients with mitogenic thin melanomas for sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2014; 21 (2): 643-649.
13. Eggermont AM, Chiarioti-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16 (5): 522-530.
14. 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): 2745-2751.
15. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S et al. Randomized phase III study of temozolamide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol.* 2000; 18 (1): 158-166.
16. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2012; 380 (9839): 358-365.
17. Hodi FS, Friedlander P, Corless CL, Heinrich MC, Mac Rae S, Kruse A et al. Major response to imatinib mesylate in KIT-mutated melanoma. *J Clin Oncol.* 2008; 26 (12): 2046-2051.
18. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity.* 2013; 39 (1): 1-10.

19. Tsai KK, Daud AI. The role of anti-PD-1/PD-L1 agents in melanoma. *Drugs.* 2015; 75 (6): 563-575.
20. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2011; 364: 517-526.
21. Curran MA, Montalvo W, Yagita H, Allison JP. PPD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010; 107 (9): 4275-4280.
22. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu WJ, Topalian SL, Hwu P et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med.* 2010; 366: 2455-2465.
23. Ribas A, Kefford R, Marshall MA, Punt CJ, Haanen JB, Marmol M et al. Phase III randomized clinical trial comparing tremelimumab with standard-of-care chemotherapy in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol.* 2013; 31: 616-622.
24. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM et al. Nivolumab plus Ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2013; 369: 122-133.
25. Taube JM, Klein A, Brahmer JR, Xu H, Pan X, Kim JH et al. Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy. *Clin Cancer Res.* 2014; 20: 5064-5074.
26. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Jacques J, Mortier L et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 372: 2521-2532.
27. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermoth D et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 372: 2006-2017.
28. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Jacques J, Conejero L, Lao CD et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 373: 23-34.
29. Hugo W, Zaretsky JM, Sun L, Song C, Homet B, Hu-Lieskovian S et al. Genomic and transcriptomic features of response to anti-PD-1 therapy in metastatic melanoma. *Cell.* 2016; 165 (Issue 1): 35-44.
30. Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F, Amatruda T, Senzer N, Chesney J et al. Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol.* 2015; 33 (25): 2780-2788.
31. A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Epacadostat (INCB024360) in Subjects With Selected Cancers (INCB 24360-202/MK-3475-037/KEYNOTE-037/ECHO-202). [Consultado 04 de julio 2017] Available in: /07/17. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02178722>