

## Actualidades en el tratamiento del melanoma en etapas avanzadas

Ana Sofía Ayala-Cortés, Verónica Garza-Rodríguez y Jorge Ocampo-Candiani\*

Servicio de Dermatología, Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González», Universidad Autónoma de Nuevo León, Nuevo León

### Resumen

*El melanoma es una de las neoplasias que más ha aumentado en los últimos años; en EE.UU., entre los años 1950 y 2000 su incidencia incrementó un 619%. Su tratamiento en etapas avanzadas siempre ha sido un reto y, una vez que se vuelve metastásico, no existe ningún esquema terapéutico curativo. Desde hace algunos años se producen avances significativos en el entendimiento de los cambios genéticos, inmunológicos y moleculares que ocurren en su desarrollo y progresión, y ello ha permitido desarrollar tratamientos moleculares e inmunomoduladores que presentan mejores tasas de respuesta que la quimioterapia (QT) convencional. Aunque el arsenal terapéutico actual es muy amplio, sólo hay ocho medicamentos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA). En el siguiente artículo se revisarán los tratamientos sistémicos más relevantes: QT convencional, terapia molecular (inhibidores de la vía proteína cinasa activada por mitógenos [MAPK]) e inmunomoduladora (interleucina 2 [IL-2], interferón  $\alpha$  [IFN- $\alpha$ ], inhibidores del antígeno 4 de los linfocitos T citotóxicos [CTLA-4] y muerte programada 1 [PD-1]), así como otros misceláneos, entre los que se encuentran los inhibidores de la angiogénesis, los moduladores de la apoptosis celular, las vacunas y la radioterapia.*

**PALABRAS CLAVE:** Melanoma. Tratamiento. Metástasis. Terapia molecular. Inmunoterapia.

### Abstract

*Melanoma has shown a greater increase in frequency as compared to other neoplasms, demonstrated by a 619% incidence increase in the USA from 1950 to the year 2000. Its treatment has always been a challenge, and once it has metastasized, there are no available curative regimens. In recent years considerable progress in the understanding of its pathophysiology and progression has been achieved; with the description of the genetic, molecular, and immunologic changes, new and specific drugs have been developed, with better response rates than conventional chemotherapy. Currently, a broad scope of therapeutic choices is available, although only eight are approved by the FDA. In the following literature review we present some of the better-known systemic treatment options for melanoma, from conventional chemotherapy, molecular (MAPK inhibitors) and immunomodulatory (interleukin-2, tumor necrosis factor alpha, cytotoxic T lymphocyte antigen-4 and programmed death-1 inhibitors) therapies, to miscellaneous options, among which are angiogenesis inhibitors, apoptosis modulators, vaccines, and radiotherapy. (Gac Med Mex. 2014;150 Suppl 2:145-55)*

**Corresponding author:** Jorge Ocampo Candiani, jocampo2000@yahoo.com.mx

**KEY WORDS:** Melanoma. Treatment. Metastasis. Molecular therapy. Immunotherapy.

### Correspondencia:

\*Jorge Ocampo-Candiani  
Servicio de Dermatología  
Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González»  
Universidad Autónoma de Nuevo León  
Av. Francisco I. Madero s/n y Av. Gonzalitos  
Col. Mitras Centro, C.P. 64460, San Nicolás de Los Garza, N.L.  
E-mail: jocampo2000@yahoo.com.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 28-05-2014

Fecha de aceptación: 28-05-2014

El melanoma es una de las neoplasias que más ha aumentado su incidencia en las últimas décadas, aproximadamente el 3% anual en los últimos 30 años. De acuerdo con las estadísticas del Programa SEER de Vigilancia Epidemiológica, en EE.UU. la incidencia del melanoma aumentó un 619% entre 1950 y 2000. En América Latina las estadísticas no son exactas, ya que en la mayoría de países no se reportan de manera obligatoria. En México, el Instituto Nacional de Cancerología reportó, en el año 2008, un aumento en el número de casos de melanoma de hasta un 500%, con mayor incidencia en la sexta década de la vida. En nuestro Servicio de Dermatología, en 2010 se reportó una incidencia del diagnóstico de melanoma de 3-4 casos por año y en 2013 aumentó a 12 casos<sup>1-7</sup>.

El tratamiento del melanoma en etapas avanzadas siempre ha sido un reto, pues, una vez que se vuelve metastásico, no existe ningún esquema terapéutico curativo. Desde hace algunos años se han producido avances significativos en el entendimiento de los cambios genéticos que ocurren durante el desarrollo y la progresión del melanoma. Esta neoplasia está compuesta por un grupo heterogéneo de tumores conformado por muchas variantes de mutaciones oncogénicas. Actualmente existe evidencia que sustenta la activación de las vías del fibrosarcoma rápidamente acelerado-B (BRAF) serina-treonina cinasas y del receptor tirosina cinasa del KIT (c-KIT), que constituyen buenos blancos terapéuticos para grupos específicos de pacientes. Por otro lado, debido al escape de la vigilancia inmunológica que ocurre en el melanoma, al igual que en otro tipo de neoplasias, las terapias para aumentar la inmunidad contra el tumor forman parte del enfoque de los estudios actuales<sup>8-11</sup>.

La patogénesis del melanoma es compleja y no se comprende totalmente; para su desarrollo es necesaria una transformación maligna de los melanocitos, que ocurre tanto en individuos genéticamente normales como genéticamente predispuestos. Involucra interacciones entre factores ambientales y microambientales, acumulación de alteraciones genéticas secuenciales, interacciones entre genes, activación de oncogenes, inactivación de genes supresores tumorales y daño en el ADN, lo que se traduce en una alteración de la homeostasis de la piel<sup>3,12</sup>.

Existen tres pasos histológicos principales en el desarrollo y progresión de esta neoplasia. Empieza en etapas tempranas localizada en la epidermis, con una diseminación radial; posteriormente se convierte en un melanoma microinvasor con extensiones microscópicas a la dermis papilar superficial; y finalmente progresa a una fase vertical hacia la dermis profunda, adquiriendo además potencial metastásico<sup>13</sup>.

A nivel molecular, la activación anormal de la vía de señalización de la MAPK estimula el crecimiento celular en el melanoma, resultado de mutaciones en el BRAF, en la mayoría de los casos, activando serina-treonina cinasas que estimulan los pasos posteriores en esta vía. Normalmente el BRAF mutado, que provoca una proliferación celular descontrolada, aumenta la expresión de la cinasa 4A inhibidora del ciclo celular (INK4A) para limitar el crecimiento hiperplásico, pero en el melanoma se ha demostrado una mutación en este último, lo que causa que esa proliferación no pueda ser detenida<sup>13,14</sup>.

En el 15-40% de los melanomas familiares se ha identificado como responsable del desarrollo de atipia una mutación en el gen *CDKN2A*, que codifica para dos proteínas supresoras tumorales: p16 y p19; en el 25-50% de casos de melanomas no familiares se atribuye a una mutación en otro gen de supresión tumoral, el gen homólogo de fosfatasa y tensina (*PTEN*). El *PTEN*, cuando no está mutado, se encarga de mantener bajos los niveles de trifosfato 3,4,5 de fosfatidilinositol (PIP<sub>3</sub>), que normalmente activa la proteína cinasa B (AKT), provocando la proliferación y supervivencia celular, lo que se traduce en el inicio del crecimiento radial. La AKT causa proliferación celular al inducir vías de síntesis proteica y aumentar la expresión del gen *CCND1*, que codifica para la ciclina D1, responsable de la no detención en la fase G1/S del ciclo celular. Provoca la supervivencia celular al inhibir la apoptosis mediante la activación del antagonista de muerte celular linfoma de células B-2 (BCL-2)<sup>13,14</sup>.

En los casos que se vuelven invasores y metastásicos también se producen alteraciones en las cadherinas, las integrinas y las metaloproteinasas. La pérdida de la cadherina E y la expresión de la cadherina N, así como la expresión de la integrina  $\alpha V\beta 3$  con la consiguiente expresión de la metaloproteinasas 2, que degrada el colágeno de la membrana basal de la epidermis, permiten la extensión de las células malignas<sup>13,14</sup>.

Las investigaciones actuales están centradas en intervenir en las alteraciones moleculares previamente descritas, así como en el aumento de la inmunidad, para detener la transformación maligna de los melanocitos y limitar su proliferación.

En los inicios de los reportes de casos clínicos de melanoma ya se reconoció su complejidad. El primer caso fue descrito por el médico general británico William Norris, quien propuso como opción terapéutica una resección amplia con tejido celular subcutáneo y mencionó la ineffectividad de los tratamientos quirúrgicos y sistémicos en los casos metastásicos. En la década de 1960 resurgió el interés por desarrollar

**Tabla 1. Fármacos aprobados por la FDA para el tratamiento del melanoma**

Fármaco	Año de aprobación	Indicaciones
DTIC	1975	Melanoma metastásico
IFN- $\alpha$ -2b	1996	Terapia adyuvante en pacientes con alto riesgo de recurrencia después del tratamiento quirúrgico
Aldesleukin (IL-2)	1998	Melanoma metastásico
IFN- $\alpha$ -2b pegilado	2011	Terapia adyuvante poscirugía para tratar la diseminación linfática
Ipilimumab	2011	Melanoma irresecable o metastásico
Vemurafenib	2011	Melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600E
Dabrafenib	2013	Melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600E
Trametinib	2013	Melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600E o BRAF V600K
Dabrafenib + trametinib*	2014	Melanoma irresecable o metastásico con ciertas mutaciones en BRAF

\*Primera combinación de fármacos aprobada por la FDA.

nuevas terapias, y en 1975 la FDA de EE.UU. aprobó dacarbacina (DTIC), el primer agente quimioterapéutico autorizado para el tratamiento del melanoma metastásico. Posteriormente, se logró incorporar más medicamentos al arsenal terapéutico de fármacos aprobados por la FDA: en 1996, el IFN- $\alpha$ -2b en altas dosis y, en 1998, la IL-2. En el año 2011 se reiniciaron las autorizaciones de nuevos fármacos, después de la identificación de los primeros antígenos asociados al melanoma y las alteraciones moleculares involucradas en el desarrollo del mismo<sup>15-18</sup>.

A pesar de los avances logrados en el área farmacológica, la piedra angular terapéutica y única oportunidad curativa es la escisión quirúrgica; sin embargo, el manejo de los pacientes con melanoma metastásico debe ser integral. Según las guías de 2013 de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), desde el estadio IB se puede ofrecer terapia adyuvante, que se ha de administrar a todo paciente que tenga un riesgo de recurrencia mayor del 30%, es decir, pacientes con melanomas con ganglios positivos y estadios T3b o T4 a pesar de ganglios negativos (estadios III o IV)<sup>19-21</sup>.

En 2008, Korn, et al. realizaron un metaanálisis que incluyó datos de 2,000 pacientes con melanoma metastásico que participan en estudios en fase II con diferentes tratamientos. No obstante la terapéutica utilizada, la mediana de supervivencia global fue de 6.2 meses, con un 25% de supervivencia global al año y 1.7 meses de supervivencia libre de progresión de la enfermedad. Este pronóstico desfavorable ha sido

la razón de la búsqueda intensiva de tratamientos que logren mejorar esta supervivencia<sup>22</sup>.

Las opciones de tratamiento sistémico son muy amplias, pero la FDA sólo ha aprobado ocho medicamentos (Tabla 1). La NCCN menciona en sus guías los tratamientos preferidos para ser utilizados en casos de melanoma avanzado o metastásico, así como tratamientos alternativos (Tabla 2).

**Tabla 2. Tratamientos sistémicos para el melanoma avanzado o metastásico**

Tratamientos preferidos	Tratamientos alternativos
Ipilimumab*	Trametinib*
Vemurafenib*	Imatinib
Dabrafenib*	DTIC
Estudios clínicos	Temozolomida
Aldesleukin (IL-2)	Paclitaxel unido a albúmina
	QT combinada: DTIC o temozolomida + cisplatino o vinblastina ± aldesleukin (IL-2) o IF- $\alpha$ -2b
	Paclitaxel
	Paclitaxel + carboplatino

\*Evidencia de categoría 1.

Adaptado de *National Comprehensive Cancer Network*<sup>25</sup>.

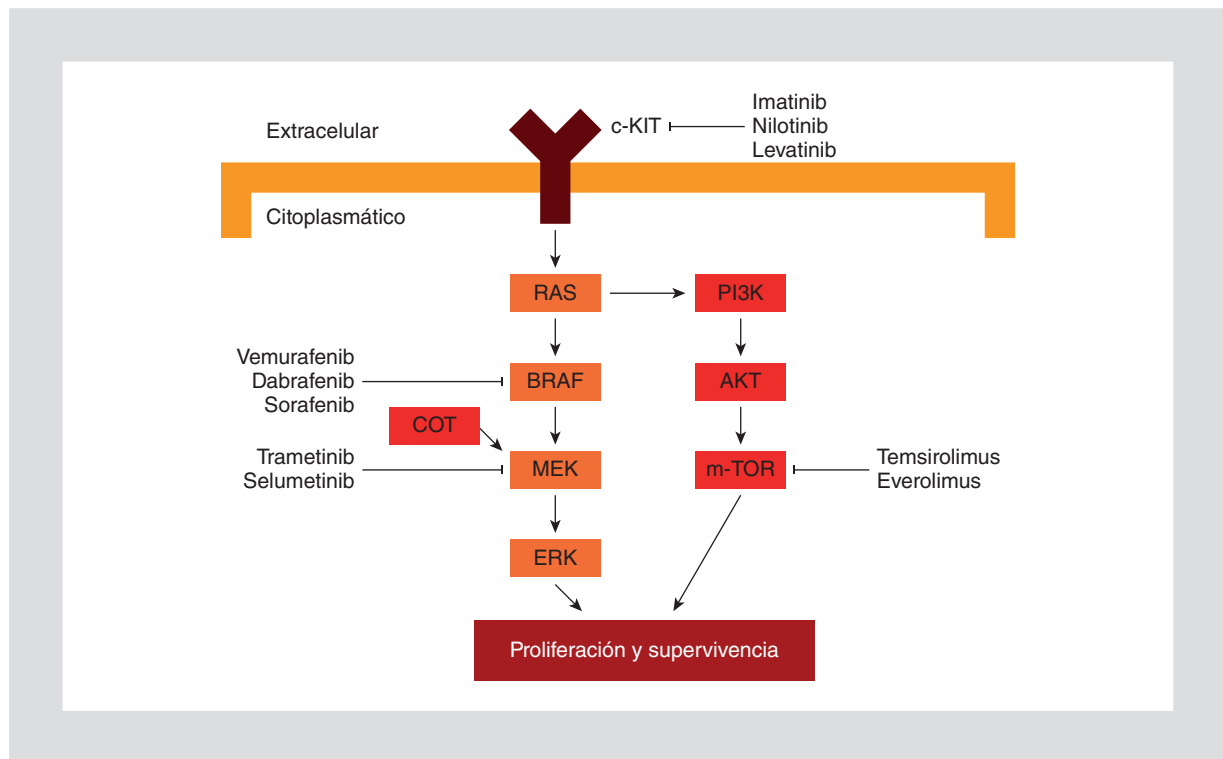


Figura 1. Mecanismos de acción: inhibidores de MAPK y m-TOR.

## Agentes clásicos

### DTIC

Este medicamento actúa bloqueando la síntesis de ADN mediante un efecto citotóxico directo alquilante del ADN; ha sido el fármaco más utilizado desde su aprobación. De forma previa a ésta, estudios en fase II mostraron tasas de respuesta objetiva del 20%; posteriormente, en estudios prospectivos demostró respuestas de alrededor del 10% con una supervivencia inferior a los seis meses. A pesar de los resultados anteriores, se ha considerado el tratamiento estándar en la enfermedad avanzada<sup>23,24</sup>.

### Otros agentes quimioterapéuticos

Se han estudiado otros agentes quimioterapéuticos alquilantes del ADN, como temozolamida, un derivado de triazeno, y fotemustina, una nitrosourea, que en estudios en fase III y II, respectivamente, no han mostrado una superioridad significativa frente a DTIC. Tampoco se ha demostrado mayor supervivencia utilizando esquemas combinados de agentes citotóxicos como carboplatino-taxol, cisplatino, DTIC y vinblastina<sup>25-28</sup>.

## Terapias moleculares

Las terapias moleculares abarcan fármacos que inhiben algunos pasos en la vía de la MAPK, responsable, en la gran mayoría de casos, de la progresión y supervivencia de las células malignas del melanoma. Dentro de este grupo farmacológico se encuentran varios subgrupos: inhibidores selectivos del BRAF, inhibidores de la cinasa de mitógenos extracelular regulada por señalización (MEK) e inhibidores del c-KIT (Fig. 1).

El BRAF se encuentra mutado en el 40-60% de los melanomas sin historia de exposición crónica al sol; el 60-90% de estas mutaciones resultan de una sustitución de ácido glutámico por valina en el codón 600 (BRAF V600E). La siguiente mutación en frecuencia es la del BRAF V600K, descrita entre el 1-15% de los casos. Otras mutaciones menos frecuentes son: K601E, G469A, D594G, V600R y L597V. El gen *BRAF* codifica una serina-treonina cinasa, esencial para la vía RAS-RAF-MAPK, que produce una proliferación celular descontrolada y angiogénesis<sup>29,30</sup>.

### Vemurafenib

El fármaco más importante de este subgrupo es vemurafenib, el primer inhibidor del BRAF aprobado

por la FDA en agosto de 2011 para el tratamiento de melanomas irresecables y metastásicos con la presencia de mutación en BRAF V600E. En uno de los primeros estudios en fase I, con 36 pacientes, el 81% tuvieron respuesta (2 completas y 24 parciales). Posteriormente, se han realizado estudios en fase II y III con buenos resultados. Un estudio en fase II que incluyó pacientes con melanomas avanzados previamente tratados demostró un 53% de respuestas parciales y un 6% de respuestas completas, con una media de duración de 6.7 meses y una media de supervivencia global de 16 meses. Otro ensayo clínico importante, en fase II, comparó vemurafenib con DTIC para el tratamiento de melanomas metastásicos; la supervivencia libre de enfermedad favoreció al grupo de vemurafenib: 5.3 *versus* 1.6 meses ( $p < 0.001$ ) para vemurafenib y DTIC, respectivamente; también demostró una disminución del riesgo de recaída y progresión tumoral del 74%. La supervivencia global a los seis fue mayor en el grupo de vemurafenib (84 vs 64%;  $p < 0.001$ ), y el riesgo de muerte disminuyó en un 63%<sup>31-33</sup>.

### **Dabrafenib**

Otro inhibidor del BRAF recientemente aprobado (mayo de 2013) es dabrafenib, que está indicado en melanomas irresecables o metastásicos con BRAF V600E mutado. En un estudio en fase I de pacientes con melanoma metastásico y mutaciones V600E, V600K y V600D, la tasa de respuestas fue del 77% con V600E y del 44% con V600K, con una supervivencia libre de progresión de enfermedad de 8.3 meses. En un estudio en fase II logró tasas de respuesta parcial del 53% y tasas de respuesta completa del 7% con la mutación V600E presente. En un estudio en fase III se comparó con DTIC y la tasa de respuesta fue significativamente mayor en el grupo de dabrafenib (50 vs 6%); además, la supervivencia libre de progresión de enfermedad fue de 5.1 meses con dabrafenib y de 2.7 con DTIC ( $p < 0.001$ )<sup>34,35</sup>.

### **Sorafenib**

Sorafenib es un inhibidor multikinasa que inhibe los receptores del factor de crecimiento vascular endotelial 1,2,3 (VEGFR 1,2,3), el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) y RAF. En estudios como agente único se objetivó una buena tolerancia, pero baja eficacia. En un estudio en fase III, sorafenib más carboplatino-taxol, frente a carboplatino-taxol, en pacientes pretratados no mejoró la actividad en términos de respuesta ni supervivencia. Los resultados del es-

tudio conducido en primera línea fueron igualmente negativos. Recientemente se ha publicado un estudio donde la combinación de sorafenib con inhibidores de m-TOR o con inhibidores de farnesiltransferasa tampoco pareció mejorar los resultados<sup>36-40</sup>.

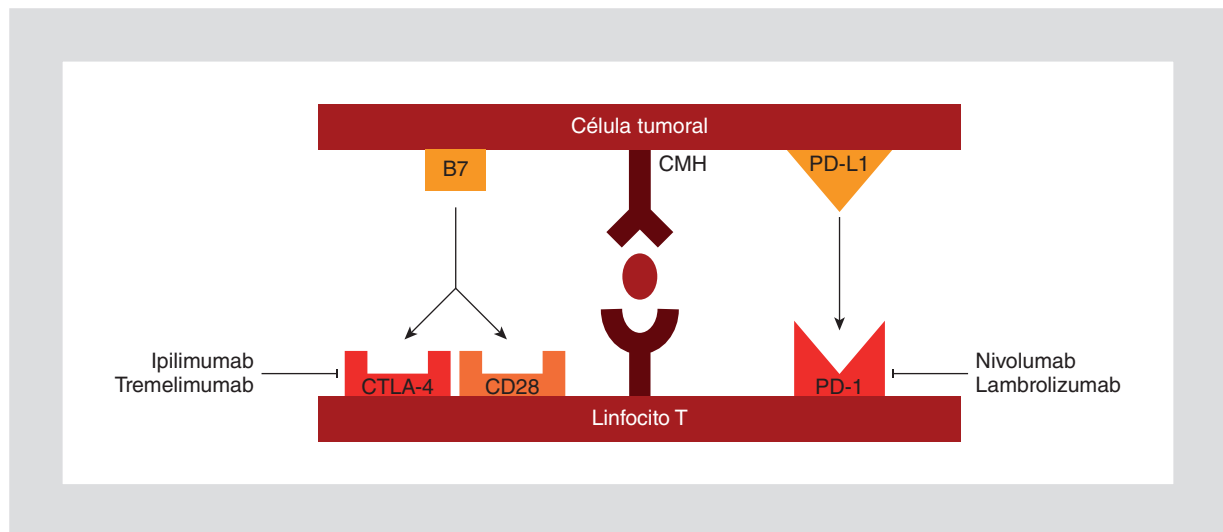
### **Trametinib**

Otro subgrupo de fármacos que actúan en la vía de la MAPK son los inhibidores del MEK, que es el paso siguiente al BRAF en esta vía; su inhibición tiene como resultado la disminución de la señalización y la proliferación celular. Trametinib fue aprobado por la FDA en mayo de 2013 para melanomas irresecables con BRAF V600E/K mutado sin terapia previa con otro inhibidor del BRAF, ya que un estudio en fase II demostró una probable resistencia a la inhibición del BRAF por exposiciones repetidas. En este estudio se incluyeron dos cohortes de pacientes, ambas previamente tratadas: la A con un inhibidor del BRAF y la B con QT y/o inmunoterapia, resultando nulas las respuestas en la primera cohorte comparada con el 25% de respuestas en la segunda. En otro estudio en fase III se obtuvieron resultados alentadores como primera línea de tratamiento al comparar con QT convencional; se demostró una supervivencia media libre de progresión de 4.8 meses en el grupo de trametinib y de 1.5 en el grupo de QT convencional, y una supervivencia general del 81 y el 67%, respectivamente<sup>34,41</sup>.

Otro fármaco que actúa en esta vía es selumetinib, un inhibidor de MEK1 y 2; aún se encuentra en estudio, pero ha demostrado un 11% de respuesta tumoral objetiva en pacientes que ya han sido tratados con algún inhibidor del BRAF. Este fármaco disminuye los niveles de cinasa extracelular regulada por señalización (ERK) independientemente del estado de las mutaciones de BRAF y neuroblastoma RAS (NRAS)<sup>41,42</sup>.

### **Resistencia a inhibidores del BRAF**

Un problema muy importante con los inhibidores de BRAF y MEK es que la duración de su respuesta es corta, debido a que el tumor desarrolla mecanismos de resistencia. Una forma de evitar que esto suceda sería bloqueando a diferentes niveles la vía de la MAPK con una combinación de fármacos. Inhibiendo BRAF y MEK a la vez, se han logrado, en estudios en fase I y II, respuestas superiores al tratamiento únicamente con inhibidores del BRAF, con una tasa de respuesta superior (76 vs 54%) y mayor tiempo de supervivencia libre de enfermedad (9.4 vs 5.8 meses)<sup>16,43,44</sup>.



**Figura 2.** Mecanismos de acción: anti-PD-1/PD-L1 y anti-CTLA-4.

Los mecanismos de resistencia se dividen en dependientes e independientes del MAPK. En el primer grupo se han descrito cambios en el BRAF, segundas mutaciones en NRAS y MEK, así como sobreexpresión de otras cinasas, como la Osaka tiroidea (COT), que activa ERK. En el segundo grupo se han descrito activaciones de otras vías, como la PI3K-AKT-m-TOR por sobreexpresión de PDGFR- $\beta$ . Esta vía se encuentra en estudio con el fin de lograr un bloqueo terapéuticamente útil mediante fármacos inhibidores de m-TOR, entre los que se encuentran everolimus y temsirolimus (Fig. 1)<sup>45</sup>.

### Imatinib

Los melanomas en mucosas, palmas, plantas, lecho ungual y piel con daño solar crónico no presentan mutaciones en el BRAF; en estos casos son útiles los inhibidores del c-KIT, un receptor de tirosina cinasa que ocupa el primer paso de la vía MAPK y actúa aumentando su actividad. La mutación o amplificación del c-KIT ocurre aproximadamente en el 30% de los melanomas de mucosas, el 36% de los acrales y el 28% de los melanomas con daño crónico por exposición solar. En este subgrupo tres fármacos, que aún se encuentran en estudio, han mostrado resultados favorables: imatinib, nilotinib y levatinib; este último inhibe además otros blancos terapéuticos, como los receptores 1-4 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR1-4), VEGFR 1-3, el protooncogén *RET*, PDGFR- $\beta$  y los receptores de la angiogénesis. Imatinib es el inhibidor de c-KIT más investigado; un estudio en fase II reportó una tasa de respuesta del 23.3% en melanomas irresecables cuando

presentaban la mutación de c-KIT. Otro estudio en fase II, en melanomas avanzados acrales, de mucosas o de zonas de piel con daño solar crónico, demostró una tasa de respuesta global del 29% y una tasa global de control de la enfermedad del 50%<sup>46-50</sup>.

### Inmunoterapia

El sistema inmunológico actúa de manera natural en contra del melanoma, pero la mayoría de las veces esta respuesta es insuficiente. Una modificación de la acción del sistema inmune puede resultar terapéuticamente útil, provocando una respuesta inmunomoduladora más que citotóxica, activando circuitos inmunosupresores tumorales. Esta terapia es una de las más estudiadas en la actualidad. Los fármacos de este subgrupo que han demostrado ser útiles en el tratamiento del melanoma metastásico son: IL-2 en altas dosis, IFN- $\alpha$  e inhibidores del CTLA-4 y proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) (Fig. 2)<sup>20</sup>.

### IL-2

Es un factor de crecimiento de células T que se identificó en 1976; su forma recombinante posee propiedades antitumorales. Fue aprobada para el tratamiento del melanoma en enero de 1998, gracias a resultados favorables en estudios en fase II, que demostraron su capacidad para producir respuestas completas y duraderas con potencial de cura, aunque sólo ocurrió en el 5-10% de los pacientes. Su uso está limitado por una toxicidad importante, la mayoría de



las veces simulando un choque séptico, por lo que se recomienda que se administre con el apoyo de médicos intensivistas<sup>51,52</sup>.

Dentro de las interleucinas también se han estudiado IL-12, IL-4, IL-6 e IL-18, así como el factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos, sin respuestas favorables<sup>53,54</sup>.

### **IFN- $\alpha$**

Fue la primera citocina recombinante disponible para tratar el melanoma metastásico. Tiene un efecto antiproliferativo, inmunomodulador e inhibidor de la angiogénesis. Ha sido aprobada desde 1996 y hasta 2011 en su forma pegilada. Como monoterapia produce un 15% de respuestas con una tasa menor al 5% de respuestas completas; se ha visto que confiere una mejoría en la supervivencia libre de enfermedad, pero no en la mortalidad. Además, su uso está limitado a pacientes con tumores pequeños y la duración de la respuesta es, en promedio, de cuatro meses, por lo que actualmente se están desarrollando estudios en busca de mejores tratamientos de administración y combinaciones<sup>20,55,56</sup>.

### **Ipilimumab**

Es un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G (IgG) que va dirigido contra el CTLA-4; actúa aumentando la inmunidad celular para permitir que el paciente establezca una respuesta inmunológica antitumoral adecuada, ya que el CTLA-4 está encargado de suprimir la activación y proliferación de las células T en respuesta a células malignas. Fue aprobado en marzo de 2011 por la FDA para el tratamiento del melanoma metastásico por haber demostrado una reducción significativa del riesgo de muerte en diferentes estudios, algunos en fase III. Inicialmente se reportaron los resultados de un estudio en 72 pacientes con melanoma avanzado que fueron tratados con ipilimumab en monoterapia o en combinación con DTIC; hubo una supervivencia global de 11.5 y 13 meses, respectivamente, pero lo más importante fue que el 10% de los pacientes demostraron supervivencias mayores a cuatro años<sup>46,57</sup>.

Posteriormente se continuó su estudio en diferentes ensayos clínicos. En un estudio en fase II, con diferentes dosis y combinado con una vacuna con dos péptidos de antígeno de melanoma glicoproteína 100 (gp100) restringidos, se encontró una tasa de respuesta global del 13%. En otro estudio se demostró una mejoría de la supervivencia global de 676 pacientes con HLA-A\*0201

y melanomas avanzados previamente tratados; los pacientes fueron divididos en tres grupos y se les administró ipilimumab en combinación con una vacuna peptídica gp100, ipilimumab como monoterapia o gp100 como monoterapia. Los resultados mostraron una media de supervivencia de 10 meses en los brazos que incluyeron ipilimumab  $\pm$  gp100 frente a 6.4 meses en el de gp100 como monoterapia ( $p < 0.001$ ), así como una reducción del 36% en el riesgo de progresión de enfermedad en el grupo de ipilimumab comparado con el de gp100 ( $p < 0.001$ ). El 60% de los pacientes del grupo de ipilimumab mantuvieron su respuesta durante dos años frente al 17.4% del grupo de ipilimumab más gp100 y ninguno en el de gp100 como monoterapia. También se ha estudiado en pacientes sin tratamiento previo; 502 pacientes con melanoma (más del 50% con enfermedad visceral o deshidrogenasa láctica [DHL] elevada) fueron aleatorizados a recibir ipilimumab más DTIC o DTIC como monoterapia; los resultados demostraron una supervivencia global significativamente superior en el grupo de ipilimumab (11.2 vs 9.1 meses), con una supervivencia mayor a un año en el 47.3 versus 36.3% y a los tres años en el 20.8 versus 12.2% ( $p < 0.001$ )<sup>58,59</sup>.

Existe otro bloqueador del CTLA-4, tremelimumab, un anticuerpo IgG monoclonal humanizado, que se ha evaluado en varios tipos de neoplasias, pero en estudios en fase III de pacientes con melanoma metastásico no ha demostrado un aumento significativo en la supervivencia (Fig. 2)<sup>60,61</sup>.

### **Anti PD-1/PD-L1**

En este mismo grupo se encuentran los fármacos anti-receptor de PD-1. El ligando de muerte programada 1 (PD-L1) se expresa en el melanoma para evadir al sistema inmunológico y actúa uniéndose a PD-1, que se encuentra en los linfocitos, induciendo su apoptosis. Dentro de este grupo de fármacos se encuentran nivolumab y pembrolizumab, ambos anticuerpos IgG4 monoclonales anti-PD-1. Pembrolizumab ha demostrado tasas de respuesta del 38%, con una duración media de 11 meses, en pacientes con melanomas avanzados, como primera línea de tratamiento o después del uso de ipilimumab<sup>11,62-64</sup>.

### **Vacunas**

Las vacunas se están desarrollando con el objetivo de producir efectos antitumorales duraderos con respuestas clínicas sostenidas mediante respuestas citotóxicas directas. Hasta la fecha actual no se han

obtenido respuestas favorables en la mayoría de los estudios realizados, pero algunas, como MAGE-3, VEXGM-CSF y Allovectin-7, han mostrado resultados prometedores<sup>16,46,65</sup>.

## Tratamientos misceláneos

### Inhibición de la angiogénesis

Estos fármacos actúan en algunas de las múltiples sustancias angiogénicas sobreexpresadas en el melanoma, como el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) e IL-8. Bevacizumab, un anticuerpo monoclonal contra VEGF, demostró algunos resultados favorables en un estudio en fase II donde se administró con carboplatino y paclitaxel, y logró una supervivencia libre de enfermedad de seis meses y una supervivencia general de 12 meses en pacientes con melanoma en estadio IV. Sin embargo, en otro estudio, al comparar carboplatino y taxol con carboplatino, taxol y bevacizumab, no se mostró ninguna diferencia significativa en la progresión libre de enfermedad (4.2 vs 5.6 meses, respectivamente)<sup>66,67</sup>.

### Apoptosis celular

Un blanco terapéutico adicional interviene en la apoptosis celular; oblimersen es un fármaco que suprime la actividad de la proteína antiapoptótica BCL-2, que se encuentra activada en el melanoma. Los estudios en fase II mostraron buenos resultados; en un estudio en fase III con más de 700 pacientes que comparó DTIC con DTIC más oblimersen, la tasa de respuesta fue mejor en el grupo de oblimersen (hubo un 7.5 vs 13.5% de respuesta cuando se incluyó este fármaco [ $p = 0.007$ ]), pero no se demostró ninguna diferencia significativa en la supervivencia (7.8 vs 9 meses;  $p = 0.077$ )<sup>68</sup>.

### Radioterapia

Otra línea potencial de tratamiento es la radioterapia con un enfoque más amplio que el tradicional, como un potencial activador del sistema inmunológico y siguiendo el objetivo de la inmunoterapia, ya que en algunos reportes de casos se ha observado el fenómeno del «efecto abscopal», que se refiere a que un sitio radiado para melanoma induce un control distante de la enfermedad en sitios no radiados<sup>69</sup>.

## Efectos adversos

Debido a que los fármacos previamente descritos tienen diferentes mecanismos de acción, sus efectos adversos son muy variados. Algunos de los más importantes son los de características inmunitarias de ipilimumab, que pueden poner en riesgo la vida por afectar al tracto gastrointestinal, el hígado, la piel, el sistema endocrino y el nervioso. Se han reportado hasta en el 64.2% de los pacientes, siendo fatales en menos del 1% de los mismos; los más frecuentes son dermatitis reaccionales, hepatitis, colitis y endocrinopatías como hipopituitarismo<sup>70,71</sup>.

Los inhibidores del BRAF vemurafenib y dabrafenib tienen un perfil de seguridad similar, con mayor fotosensibilidad en el primero y fiebre en el segundo. Vemurafenib ha demostrado asociarse en el 25-30% de casos al desarrollo de carcinomas espinocelulares y queratoacantomas; incluso se han reportado segundos melanomas primarios, por lo que se requiere un seguimiento dermatológico estrecho para poder detectarlos y retirarlos de manera temprana. Por otro lado, los inhibidores del MEK, como trametinib, se han descrito como bien tolerados; reportando con mayor frecuencia efectos secundarios en la piel, así como náusea, diarrea y vómito. Otro tratamiento con efectos secundarios potenciales, en este caso de mayor gravedad, es la IL-2, que se ha asociado a síndrome de extravasación capilar, provocando edema, oliguria, hipotensión y fallo orgánico múltiple<sup>71-74</sup>.

La NCCN recomienda una estrecha monitorización en el caso de recibir tratamiento con ipilimumab por sus efectos secundarios inmunológicos potencialmente letales; para pacientes que reciben vemurafenib lo más importante que se señala es la monitorización dermatológica y, finalmente, se sugiere precaución al administrar IL-2 por su alto grado de toxicidad<sup>75</sup>.

El melanoma es una neoplasia agresiva y, a diferencia de otros tipos de cáncer, afecta a individuos jóvenes, da metástasis de manera temprana y tiene una pobre respuesta a la QT convencional. Estas características, además del aumento de su incidencia, lograron atraer la atención hacia su estudio. Después de más de 30 años sin avances significativos, en los últimos años se ha logrado comprender de manera más amplia su comportamiento a nivel molecular, por lo que se han realizado cambios dramáticos en las opciones terapéuticas, y desde el año 2011 hasta la fecha se han aprobado cuatro fármacos para su manejo. El arsenal terapéutico actual incluye múltiples medicamentos, ocho aprobados por la FDA, otros que



**Tabla 3. Blancos terapéuticos**

Fármaco	Blanco terapéutico principal
Vemurafenib*	BRAF V600
Dabrafenib*	BRAF V600
Sorafenib	RAF
Trametinib*	MEK1 y 2
Selumetinib	MEK1 y 2
Imatinib	c-KIT
Nilotinib	c-KIT
Levatinib	c-KIT
Ipilimumab*	CTLA-4
Tremelimumab	CTLA-4
Nivolumab	PD-1
Lambrolizumab	PD-1
Bevacizumab	VEGF
Oblimersen	BCL-2

\*Aprobados por la FDA.

se utilizan sin estar autorizados y numerosos que están en estudio (Tabla 3). Esta gran cantidad de opciones terapéuticas se debe a que no se ha encontrado una opción ideal que provoque tasas de respuesta importantes y duraderas. Por este motivo, a pesar de los avances logrados, la mayoría de pacientes con melanoma morirán.

Aunque las opciones terapéuticas descritas en la literatura son muy amplias, es necesario conocer cuáles se encuentran disponibles en la práctica de cada médico e individualizar el tratamiento para los pacientes. En caso de melanoma, independientemente de la presencia o ausencia de mutaciones en BRAF, NRAS o c-KIT, se debe considerar como primera opción la inmunoterapia, debido a que es la que ha logrado respuestas más duraderas, y si es necesaria una segunda línea de tratamiento, los inhibidores del BRAF y MEK pueden utilizarse con tasas favorables de respuesta; a diferencia de lo que se ha descrito, si se administran de manera inicial inhibidores del BRAF y se intenta como segunda línea la inmunoterapia con ipilimumab, ya que se ha reportado éste último como inefectivo en pacientes previamente tratados como vemurafenib. En cuanto a la primera opción de inmunoterapia se puede considerar IL-2, si el estado general del

paciente lo permite, y posteriormente algún anticuerpo anti-PD-1/PD-L1 o ipilimumab. Las tasas de efectividad no cambian al usar inicialmente IL-2, y sí se han reportado mayores efectos adversos al utilizar de primera línea ipilimumab seguido de IL-2<sup>76-78</sup>.

Después de la inmunoterapia un alto porcentaje de pacientes recaerán, y se recomienda continuar con la terapia molecular. La mutación más frecuente y estudiada es BRAF V600E, el primer paso a tratar; posteriormente, en la siguiente recaída, se puede utilizar un inhibidor del MEK. Actualmente se están estudiando combinaciones de inmunoterapia y terapia molecular con mejores resultados en la supervivencia<sup>76</sup>.

Esta secuencia de tratamiento parece ser una buena opción, a menos que el paciente tenga una enfermedad muy extensa, agresiva y con niveles séricos elevados de DHL. En estos casos se sugiere iniciar con un inhibidor del BRAF, porque la inmunoterapia tarda más tiempo en dar resultados; además, es necesario que los pacientes se encuentren en buenas condiciones generales para recibirla, ya que los efectos secundarios pueden ser más severos que con la terapia molecular<sup>45,76</sup>.

Después de muchos años de resultados poco alentadores, ha empezado una nueva era en el tratamiento del melanoma, brindando una esperanza a pacientes en etapas avanzadas. Actualmente se continúan investigando nuevos fármacos, así como combinaciones de los mismos, para lograr aumentar las tasas de respuesta y conseguir un mejor control del crecimiento tumoral. Sin embargo, aunque se ha conseguido una mejoría en la supervivencia, ésta continúa siendo no satisfactoria, con una mediana aproximada en un año. Por esta razón, la participación de los pacientes en ensayos clínicos sigue siendo la mejor estrategia para tener acceso a nuevos tratamientos con mejores oportunidades, así como para optimizar la investigación clínica.

## Agradecimientos

A la ilustradora gráfica Ana Lidia Gutiérrez Villarreal.

## Bibliografía

- DeVita VT, Jr., Lawrence TS, Rosenberg SA, DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005.
- Ries LA, Melbert D, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005, National Cancer Institute. Bethesda, MD. 2008. [Internet]. Consultado el 10 de marzo de 2013. Disponible en: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2005/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/).
- Tuong W, Cheng L, Armstrong A. Melanoma: Epidemiology, Diagnosis, Treatment and Outcomes. Dermatol Clin. 2012;30(1):113-24.
- De la Fuente-García A, Ocampo-Candiani J. Melanoma cutáneo. Gac Med Mex. 2010;146(2):126-35.

5. Martínez H. El primer Consenso Nacional de Expertos en Melanoma. *Gamo*. 2005;4(2):11-3.
6. Gutiérrez R, Cortés N. Confrontando al melanoma en el siglo XXI. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2007;35(1):3-13.
7. Hernández-Zárate S, Medina-Bojórquez A, López-Tello A, Alcalá-Pérez D. Epidemiología del cáncer de piel en pacientes de la Clínica de Dermato-oncología del Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua. *Estudio retrospectivo de los últimos ocho años*. *Dermatol Rev Mex*. 2012;56(1):30-7.
8. Harbst K, Staaf J, Måsbäck A, et al. Multiple metastases from cutaneous malignant melanoma patients may display heterogeneous genomic and epigenomic patterns. *Melanoma Res*. 2010;20(5):381-91.
9. Viola JR, Rafael DF, Wagner E, Besch R, Ogris M. Gene therapy for advanced melanoma: selective targeting and therapeutic nucleic acids. *J Drug Deliv*. 2013;2013:897348.
10. Smalley K, McArthur G. The Current State of Targeted Therapy in Melanoma: This Time It's Personal. *Semin Oncol*. 2012;39(2):204-14.
11. Wolchok J, Kluger H, Callahan M, Postow M, Rizvi N. Nivolumab plus ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2013;369(2):122-33.
12. Satyamoorthy K, Herlyn M. Cellular and Molecular Biology of Human Melanoma. *Cancer Biol Ther*. 2002;1(1):14-7.
13. Miller A, Mihm M. Mechanisms of Disease Melanoma. *N Engl J Med*. 2006;355(1):51-65.
14. Haass N, Smalley K, Li L, Herlyn M. Adhesion, migration and communication in melanocytes and melanoma. *Pigment Cell Res*. 2005;18(3):150-9.
15. Kirkwood JM1, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol*. 1996;14(1):7-17.
16. Guida M, Pisconti S, Colucci G. Metastatic melanoma: the new era of targeted therapy. *Expert Opin Ther Targets*. 2012;16 Suppl 2:S61-70.
17. Livingstone E, Zimmer L, Vaubel J, Schadendorf D. Current advances and perspectives in the treatment of advanced melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012;10(5):319-25. [Internet] Consultado el 24 de mayo de 2014. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23438377>.
18. Lee C, Collichio F, Olilla D, Moschos S. Historical review of melanoma treatment and outcomes. *Clin Dermatol*. 2013 Mar-Apr;31(2):141-7.
19. Coit D, Andtbacka R, Anker C, et al. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Melanoma, version 2.2013: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013;11(4):395-407.
20. Davar D, Tarhini A, Kirkwood J. Adjuvant Therapy for Melanoma. *Cancer J*. 2012;18(2):192-202.
21. Balch C, Gershenwald J, Soong S, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009;27(26):6199-206.
22. Korn E, Liu P, Lee S, et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *J Clin Oncol*. 2008;26(4):527-34.
23. Fox MC, Lao CD, Schwartz JL, Frohm ML, Bichakjian CK, Johnson TM. Management options for metastatic melanoma in the era of novel therapies: a primer for the practicing dermatologist: part II: Management of stage IV disease. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(1):13.e1-13; quiz 26-8. [Internet] Consultado el 24 de mayo de 2014. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23244384>.
24. Kim C, Lee C, Kovacic L, Shah A, Klasa R, Savage K. Long-term survival in patients with metastatic melanoma treated with DTIC or temozolomide. *Oncologist*. 2010;15(7):765-71.
25. Patel P, Suci S, Mortier L, et al. Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: final results of a randomised phase III study (EORTC 18032). *Eur J Cancer*. 2011;47(10):1476-83.
26. Avril M, Aamdal S, Grob J, et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol*. 2004;22(6):1118-25.
27. Ives N, Stowe R, Lorigan P, Wheatley K. Chemotherapy compared with biochemotherapy for the treatment of metastatic melanoma: a meta-analysis of 18 trials involving 2,621 patients. *J Clin Oncol*. 2007;25(34):5426-34.
28. Hodi F, Soiffer R, Clark J, Finkelstein D, Haluska F. Phase II study of paclitaxel and carboplatin for malignant melanoma. *Am J Clin Oncol*. 2002;25(3):283-6.
29. Ribas A, Flaherty K. BRAF targeted therapy changes the treatment paradigm in melanoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011;8(7):426-33.
30. Luke J, Hodi F. Vemurafenib and BRAF inhibition: a new class of treatment for metastatic melanoma. *Clin Cancer Res*. 2012;18(1):9-14.
31. Chapman P, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2507-16.
32. Sosman J, Kim K, Schuchter L, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med*. 2012;366(8):707-14.
33. McArthur G. Improved survival with vemurafenib in melanoma metastatic with BRAF V600E mutation. *ECCO/ESMO*. 2011 [abstract 28LBA].
34. Drugs Approved for Melanoma. National Cancer Institute from The National Institutes of Health. 2014. [Internet] Consultado el 1 de abril de 2014. Disponible en: <http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/melanoma>.
35. Hauschild A, Grob J, Demidov L, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9839):358-65.
36. Hauschild A, Agarwala S, Trefzer U, et al. Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in 11 patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(17):2823-30.
37. Margolin K, Moon J, Flaherty L, et al. Randomized phase II trial of sorafenib with temsirolimus or tipifarnib in untreated metastatic melanoma (S0438). *Clin Cancer Res*. 2012;18(4):1129-37.
38. Kefford R, Arkenau H, Brown M. Phase I/II study of GSK2118436, a selective inhibitor of oncogenic mutant BRAF kinase, in patients with metastatic melanoma and other solid tumors. *J Clin Oncol*. 2010;2815s (suppl) [abstract 8503]. 2010;28:15s (suppl) [abstract 8503].
39. Long G, Kefford R, Carr P. Phase 1/2 study of GSK2118436, a selective inhibitor of V600E mutant BRAF kinase: evidence of activity melanoma brain metastases. *Ann Oncol*. 2010;21:viii12 [abstract # LBA27].
40. Flaherty K, Brose M, Schuchter L, Tuveson R, Schwartz L, Al-E. Phase I/II trial of BAY 43-9006, carboplatin and paclitaxel demonstrates preliminary antitumor activity in the expansion cohort of patients with metastatic melanoma (abstract). *J Clin Oncol ASCO Annu Meet Proc (Post-Meeting Ed)*. 2004;22(14s):7507.
41. Flaherty K, Robert C, Hersey P, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2012;367(2):107-14.
42. Delord J, Houede N, Awada A. First-in-human phase I safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic analysis of the oral MEK-inhibitor AS703026 (two regimens) in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol*. 2010;28:205s [abstract 2504].
43. Sullivan R, Lawrence D, Wargo J, Oh K, Gonzalez R, Piris A. Case 21-2013: A 68-Year-Old Man with Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 2013;369(2):173-83.
44. King AJ, Arnone MR, Bleam MR, et al. Dabrafenib; preclinical characterization, increased efficacy when combined with trametinib, while BRAF/MEK tool combination reduced skin lesions. *PLoS One*. 2013;8(7):e67583.
45. Jang S, Atkins MB. Which drug, and when, for patients with BRAF-mutant melanoma? *Lancet Oncol*. 2013;14(2):e60-9. [Internet] Consultado el 24 de mayo de 2014. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23369684>.
46. Lee B, Mukhi N, Liu D. Current Management and novel agents for malignant melanoma. *J Hematol Oncol*. 2012;5:3.
47. Guo J, Si L, Kong Y, et al. Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-KIT mutation or amplification. *J Clin Oncol*. 2011;29(21):2904-9.
48. Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *JAMA*. 2011;305(22):2327-34.
49. Liu LS, Colegio OR. Molecularly targeted therapies for melanoma. *Int J Dermatol*. 2013;52(5):523-30. [Internet] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23590367>.
50. Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A, et al. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol*. 2013;31(26):3182-90. [Internet] Consultado el 24 de mayo de 2014. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23775962>.
51. Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol*. 1999;17(7):2105-16.
52. Rosenberg SA, Yang JC, Topalian SL, et al. Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin 2. *JAMA*. 1994;271(12):907-13.
53. Alatrash G, Hutson TE, Molto L, et al. Clinical and immunologic effects of subcutaneously administered interleukin-12 and interferon alfa-2b: phase I trial of patients with metastatic renal cell carcinoma or malignant melanoma. *J Clin Oncol*. 2004;22(14):2891-900.
54. Lawson D, Lee S, Tarhini A, Margolin K, Ernstoff M. Phase III cooperative group study of yeast-derived granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) versus placebo as adjuvant treatment of patients with completely resected stage III-IV melanoma. *J Clin Oncol*. 2010;28(15):612s [abstract 8504].
55. Agarwala SS, Kirkwood JM. Adjuvant interferon treatment for melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1998;12(4):823.
56. Slaton J, Perrotte P, Inoue K, Dinney C, Fidler I. Interferon-alpha-mediated down-regulation of angiogenesis-related genes and therapy of bladder cancer are dependent on optimization of biological dose and schedule. *Clin Cancer Res*. 1999;5(10):2726-34.
57. Hersh E, O'Day S, Powderly J, et al. A phase II multicenter study of ipilimumab with or without dacarbazine in chemotherapy-naïve patients with advanced melanoma. *Invest New Drugs*. 2011;29(3):489-98.
58. Hodi F, O'Day S, McDermott D, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(8):711-23.
59. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2517-26.

60. Millward M, Underhill C, Lobb S, et al. Phase I study of tremelimumab (CP-675 206) plus PF-3512676 (CPG 7909) in patients with melanoma or advanced solid tumours. *Br J Cancer*. 2013;108(10):1998-2004.
61. Ribas A, Hauschild A, Kefford R, et al. Phase III, open-label, randomized, comparative study of tremelimumab (CP-675,206) and chemotherapy (temozolomide [TMZ] or dacarbazine [DTIC]) in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2008 ASCO Annu Meet Proc (Post-Meeting Ed.). 2008;26:15s.
62. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and tumor responses with lam- brolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med*. 2013;369(2):134-44.
63. Brahmer J, Drake C, Wollner I, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol*. 2010;28(19):3167-75.
64. Dong H, Strome S, Salomao D, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med*. 2002;8(9):1039.
65. Richards J, Bedikian A, Gonzalez R, Atkins M, Whitman E. High-dose Allovectin-7 in patients with advanced metastatic melanoma: final phase 2 data and design of phase 3 registration trial (abstract). *J Clin Oncol ASCO Annu Meet Proc*. 2005;23(16s (June 1 Supplement)):7543.
66. Perez DG, Suman VJ, Fitch TR, et al. Phase 2 trial of carboplatin, weekly paclitaxel, and biweekly bevacizumab in patients with unresectable stage IV melanoma: a North Central Cancer Treatment Group study, N047A. *Cancer*. 2009;115(1):119-27.
67. Kim K, Sosman J, Fruehauf J, et al. BEAM: a randomized phase II study evaluating the activity of bevacizumab in combination with carboplatin plus paclitaxel in patients with previously untreated advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2012;30(1):34-41.
68. Bedikian AY, Millward M, Pehamberger H, et al. Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: the Oblimersen Melanoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2006;24(29):4738-45.
69. Okwan-Duodu D, Pollack BP, Lawson D, Khan MK. Role of Radiation Therapy as Immune Activator in the Era of Modern Immunotherapy for Metastatic Malignant Melanoma. *Am J Clin Oncol*. 2014. [Epub ahead of print].
70. Ibrahim R, Berman D, DePril V, et al. Ipilimumab safety profile: Summary of findings from completed trials in advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2011;29(suppl) [abstract 8583].
71. Olszanski AJ. Current and future roles of targeted therapy and immuno- therapy in advanced melanoma. *J Manag Care Pharm*. 2014;20(4):346-56. [Internet] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24684639>.
72. Ma C, Armstrong A. Severe adverse events from the treatment of advanced melanoma: a systematic review of severe side effects associated with ipilimumab, vemurafenib, interferon alfa-2b, dacarbazine and interleu- kin-2. *J Dermatolog Treat*. 2014;25(5):401-8.
73. Baluna R, Vitetta E. Vascular leak syndrome: a side effect of immuno- therapy. *Immunopharmacology*. 1997;37(2-3):114-32.
74. Sloat S, Fedorenko I, Smalley K, Gibney G. Long-term effects of BRAF inhibitors in melanoma treatment: friend or foe? *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(5):589-92.
75. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Melanoma. 2014.
76. Sullivan RJ, Flaherty KT. Major therapeutic developments and current challenges in advanced melanoma. *Br J Dermatol*. 2014;170(1):36-44. [Internet] Consultado el 24 de mayo de 2014. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24443912>
77. Ascierto P, Simeone E, Giannarelli D, Grimaldi A, Romano A, Mozzillo N. Sequencing of BRAF inhibitors and ipilimumab in patients with metastatic melanoma: a possible algorithm for clinical use. *J Transl Med*. 2012;10:107.
78. Smith F, Goff S, Klapper J, et al. Risk of bowel perforation in patients receiving interleukin-2 after therapy with anti-CTLA 4 monoclonal anti- body. *J Immunother*. 2007;30(1):130.