



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.  
**GACETA MEXICANA  
 DE ONCOLOGÍA**

www.gamo-smeo.com



ARTÍCULO ORIGINAL

## Uso de ipilimumab en pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico: experiencia de tres años en un hospital privado de la Ciudad de México

Christian Patricio Camacho-Limas<sup>1,\*</sup>, Guillermo Olivares-Beltrán<sup>1</sup>, Raquel Gerson-Cwilich<sup>2</sup>, Alberto Villalobos-Prieto<sup>1</sup>, María del Ángel Góngora-Jurado<sup>3</sup> y Alain Sánchez-Rodríguez<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Oncología Médica; <sup>2</sup>Cancer Center; <sup>3</sup>Departamento de Patología Clínica y <sup>4</sup>Medicina Interna, Centro Médico ABC Ciudad de México, México

Recibido el 31 de agosto de 2016; aceptado el 25 de febrero de 2017  
 Disponible en Internet el 14 de julio de 2017

### PALABRAS CLAVE

Melanoma;  
 Ipilimumab;  
 Inmunoterapia

**Resumen** **Objetivos:** El ipilimumab es un anticuerpo para el tratamiento del melanoma metastásico actualmente poco accesible para la mayoría de los centros oncológicos en México por esta razón se realizó un análisis descriptivo en el Hospital ABC, uno de los pocos centros a nivel nacional con el uso de este fármaco. **Material y métodos:** Se realizó un estudio observacional de tres años, con el objetivo general de describir el curso clínico de los pacientes tratados con ipilimumab y el objetivo específico de realizar un análisis de la supervivencia global (SG). Se analizaron variables demográficas, diagnósticas, terapéuticas y clínicas. La respuesta se evaluó de acuerdo a los criterios de respuesta inmunológica de Wolchok. **Resultados:** Se incluyeron 13 pacientes, 53% (7/13) mujeres y 46% (6/13) varones, con una mediana de edad al diagnóstico de 54 años. El tiempo total de seguimiento de la población tuvo una mediana de 18 meses. Todos los pacientes fueron tratados con ipilimumab 3 mg/kg cada tres semanas por cuatro sesiones. La SG y la supervivencia libre de progresión (SLP) tuvieron una mediana de 18 (rango intercuartilar [RIQ]: 8-24) y 5 (RIQ: 4-24) meses, respectivamente. **Conclusiones:** En este análisis de cohorte transversal se corroboró lo publicado hasta el momento acerca de tratamiento con ipilimumab para el melanoma metastásico o recurrente: una tasa de respuesta del 23%, teniendo como característica fundamental la duración de la respuesta de más de 28 meses hasta el seguimiento actual de los pacientes que muestran respuesta objetiva con el empleo de ipilimumab. ([creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

\*E-mail para correspondencia: [dr.camacholimas@gmail.com](mailto:dr.camacholimas@gmail.com) (C.P. Camacho-Limas)

doi:10.24875/j.gamo.17000023

1665-9201 / © 2017 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer México. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## INTRODUCCIÓN

El melanoma representa el 4% de todos los tumores malignos de la piel, pero es el responsable del 80% de las muertes por este tipo de tumores. La mayoría de los melanomas se localizan en la piel (95%) y menos frecuentemente (5%) en las mucosas (oral, del tubo digestivo, genital), la retina o las meninges. Aproximadamente el 3% de pacientes desarrollan melanomas ocultos (enfermedad metastásica sin evidencia de tumor primario)<sup>1</sup>.

## Epidemiología

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

El incremento de la incidencia afecta a todas las edades y sólo es superado por los cánceres 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.

## El melanoma en México

Debido a que es una enfermedad que se manifiesta más frecuentemente 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 México es evidente el aumento de esta neoplasia, con una evolución de casi el 500% en los últimos años. Es de esperar que estas tendencias continúen hasta el año 2020, lo que ocasionará que este tipo de cáncer cada vez sea más frecuente.

En nuestro país es común que los pacientes con tumores de la piel, especialmente los que padecen melanoma, acudan al hospital en etapas muy avanzadas, lo que ocasiona que en gran parte de los casos ya no sean candidatos al tratamiento por un deterioro importante de su estado funcional.

El melanoma es una entidad oncológica heterogénea que se distingue por cuatro tipos histopatológicos: acral lentiginoso, nodular, de extensión superficial y lentigo maligno. En México el tipo que más ocurre 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 los países caucásicos.

El melanoma acral lentiginoso es el melanoma que más frecuentemente ocurre en la población de piel oscura, que corresponde a los fenotipos de piel III y IV, los más prevalentes en la población mexicana.

El melanoma acral lentiginoso puede manifestarse en la piel subungueal, plantar y palmar, zonas que están poco expuestas a la luz solar y que están protegidas de la radiación ultravioleta (UV) por una capa gruesa de estrato córneo. Por esta razón, es poco probable que la radiación UV desempeñe una función importante en la patogenia del melanoma acral lentiginoso<sup>2</sup>.

## Factores epidemiológicos y de riesgo asociados al melanoma

### Edad

Puede aparecer a cualquier edad. Aunque cada vez se diagnostica en gente más joven, la mayor frecuencia se concentra en la edad media de la vida. El 41% de los melanomas se diagnostican antes de los 55 años. A partir de los 70 son más frecuentes el tipo nodular y el lentiginoso acral (58%) mientras que en jóvenes predomina la extensión superficial (74%).

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

### Sexo

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

### Factor racial

Existe una mayor incidencia en personas rubias, pelirrojas y de ojos claros (piel de tipos 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, y cómo y en qué grado lo hace.

Fitzpatrick hizo una clasificación de seis fototipos. Los individuos con fototipo I tienen una piel blanca lechosa, ojos azules, cabello rojizo y pecas en la piel. Los de fototipo II son individuos de piel blanca, ojos azules, rubios y con pecas. Los de fototipo III son las razas caucásicas europeas que habitualmente no están expuestas al sol. Los individuos de fototipo IV son de piel morena o ligeramente amarillada con pelo y ojos oscuros (mediterráneos, mongólicos y orientales). Los de fototipo V son individuos de piel amarillada (amerindios, indostánicos, árabes e hispanos). Y los de 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 el 75% de los casos y en el 25% se desarrolla 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 3 veces superior al de la población normal y las que presentan 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 del 6-8% y generalmente desarrollan melanoma antes de los 10 años de edad del paciente.

Los *nevus* melanocíticos congénitos pequeños no parecen presentar un riesgo aumentado.

Los *nevus* melanocíticos atípicos son un marcador de riesgo de desarrollar melanoma; en estos casos, el riesgo de melanoma varía de 2 a 28 veces, dependiendo del número de *nevus*.

## 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: *CDKN2A* (p16), localizado en el cromosoma 9, y *CDK4*, localizado en el cromosoma 14.

El 20% de familias con melanoma presentan mutaciones en *CDKN2A*. El desarrollo de melanoma familiar asociado a estas mutaciones probablemente representa menos del 1% de los casos de melanoma<sup>3</sup>.

## 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 UV es un factor de riesgo para los *nevus* y el melanoma. Todas las longitudes de onda tienen peligro, pero especialmente las que están entre 290 y 320 nm.

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

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

## 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<sup>4</sup>.

## DIAGNÓSTICO

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

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

Cuando existen *nevus* previos, la observación de cambios en éstos también ha de alertar sobre la existencia de melanoma. Los cambios más iniciales son: presencia de cambios en su coloración, prurito, aumento de tamaño y desarrollo de satélites. En lesiones más evolucionadas puede observarse la aparición de hemorragia y/o ulceración<sup>5,6</sup>.

Además del examen clínico, la realización de una dermatoscopia mediante dispositivos de aumento o mediante el análisis digital computarizado de las lesiones pigmentadas ha aumentado la sensibilidad en el diagnóstico de las lesiones sospechosas de melanoma<sup>7,8</sup>. Etapa Clínica (Tabla 1)<sup>9</sup>.

Tabla 1. Sistema de estadificación del melanoma

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

## Factores moleculares y marcador sérico

Los factores clínico-patológicos en la actualidad constituyen la base para la atención clínica. A pesar de la identificación de los numerosos factores descritos anteriormente, sigue existiendo una amplia heterogeneidad de supervivencia dentro de las etapas clínicas.

Varias mutaciones genéticas se han asociado con el pronóstico, incluyendo ERBB3, AKT, MITF, PTEN, BCL2 y NCOA3, pero su valor pronóstico no se ha esclarecido.

El marcador sérico que ha sido plenamente aceptado por su valor pronóstico es la lactato deshidrogenasa (LDH): los niveles altos de LDH se han asociado recientemente con pobre supervivencia y en un análisis multivariado en pacientes con melanoma avanzado fue el único marcador tumoral que se asoció significativamente con el resultado<sup>10</sup>. Estos hallazgos llevaron a la incorporación de la LDH a los criterios de estadificación de los pacientes con enfermedad metastásica.

En los pacientes con melanoma delgado, la tasa general de positividad del ganglio centinela es de aproximadamente el 5%, lo que ha dado lugar a un importante debate en relación con las indicaciones adecuadas para el procedimiento en estos pacientes<sup>11</sup>.

## El cáncer y la respuesta inmune

El sistema inmune humoral es capaz de producir anticuerpos suficientemente diversos para reconocer más de 10,000 millones de antígenos extraños con objetivos tan diversos como microorganismos patógenos y células tumorales.

Después de la unión al antígeno, la función efectora del anticuerpo está mediada por lo siguiente:

- Fijación del complemento.
- Unión al receptor Fc que conduce a la desgranulación de los neutrófilos.
- Participación de otras células inmunes con función citotóxica.
- Anticuerpo dependiente de la citotoxicidad celular (ADCC) o prevención de la unión del antígeno a la adhesión o moléculas de señalización.

Estos acontecimientos a su vez pueden promover una variedad de funciones reguladoras que modulan la respuesta inmune, incluidas la conmutación de inmunoglobulina de clase, la liberación de citocinas, la memoria de células B y la regulación de retroalimentación que influye en el aumento o la supresión inmunes.

La adaptabilidad y la diversidad de este sistema son cuidadosamente reguladas, y las células B que producen anticuerpos que se unen a la fracción libre del antígeno son eliminadas.

Una respuesta efectiva de las células T requiere dos señales: un antígeno en una célula presentadora de antígenos (APC) se une al receptor de células T en una célula T y una molécula en la célula T, llamada CD28, interactúa con otra molécula en la APC, llamada B7. Esta doble señal ayuda a garantizar que las células T atacarán a los antígenos, y no al tejido sano. Como medida para proteger las células sanas y minimizar la activación no específica de las células T, el antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4), una molécula expresada en la superficie de las células T activadas, puede detener la activación de las células T conjugándose con la molécula B7, en lugar de con la molécula CD28.

Esta función, que también puede desactivar las células T, es una importante barrera para la inmunoterapia antitumoral.

Para que el sistema inmune pueda montar una respuesta eficaz contra el cáncer, debe ocurrir una serie de eventos sistematizados. La base de esta respuesta inmune ha sido descrita elegantemente por los Dres. Chen y Mellman como un «ciclo de cáncer inmunidad».

El descubrimiento de los CTLA-4 y su función crucial en la inhibición de la función efectora de las células T proporcionó la primera indicación de que las señales negativas podrían regular la tolerancia de las células T.

El valor de este enfoque ha sido traducido en numerosas ocasiones en la medicina clínica para proporcionar agentes que interactúen con el sistema inmune.

## El sistema inmune en el melanoma

Los anticuerpos terapéuticos se han utilizado en la atención médica y la investigación durante décadas, pero en los últimos 15 años se han convertido en algo común en el manejo oncológico.

La mayoría de estos anticuerpos monoclonales son antagónicos y fueron diseñados para bloquear un antígeno de la proteína de interés o para inducir ADCC.

Un conocimiento de rápida expansión de los receptores y las vías que regulan las células T, las células asesinas naturales y las APC ha identificado los objetivos a los que se ha dirigido a la generación actual de anticuerpos terapéuticos contra el melanoma.

Las vías de las células T que han sido más ampliamente estudiadas para el desarrollo de anticuerpos terapéuticos en el cáncer son los puntos de control de células T conocidos como CTLA-4 (se designa como CD152) y muerte programada 1 (PD-1) (se designa como CD279).

Un ensayo pivote de ipilimumab, un anticuerpo monoclonal humano contra CTLA-4, en pacientes con melanoma metastásico mostró una mejoría significativa en la mediana de SG, de 10 meses, en comparación con los 6,4 meses de los pacientes control (*hazard ratio* [HR] para la muerte: 0.68,  $p < 0.001$ ), lo que llevó a la primera aprobación de este agente en EE.UU. en 2011.

El análisis de los resultados de supervivencia a largo plazo ha sido prometedor; los datos obtenidos de 4,846 pacientes que recibieron ipilimumab en 12 estudios como parte de un ensayo clínico o un programa de acceso expandido mostraron una meseta en la supervivencia a partir de unos tres años después del tratamiento para el 21% de los pacientes, continuó por hasta 10 años en algunos pacientes<sup>13</sup>.

## TRATAMIENTO DEL MELANOMA

El diagnóstico precoz es esencial para la curación del melanoma. En cuanto al tratamiento, básicamente son tres las opciones: quirúrgica, tratamiento adyuvante y tratamiento del melanoma metastásico.

### Tratamiento quirúrgico

La extirpación del melanoma cuando está limitado a la epidermis y no sobrepasa la membrana basal supone una

supervivencia del 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 primitivo, de la afectación ganglionar y de las metástasis si están presentes.

El tratamiento quirúrgico inicial consiste en la 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 de 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 no de metástasis linfáticas regionales en los 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 delgados ( $\leq 1$  mm) tienen un riesgo bajo ( $< 5\%$ ) y los de espesor medio (1-4 mm) presentan un riesgo del 20-25% de tener metástasis ganglionares. En los pacientes en los que clínicamente por palpación se detecte la presencia de afectación ganglionar, debe realizarse la extirpación mediante una disección ganglionar terapéutica.

En los pacientes con riesgo de desarrollar metástasis linfáticas pero 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.

Sin embargo, la linfadenectomía electiva está prácticamente abandonada a favor de la extirpación del ganglio centinela. Sólo se completa la linfadenectomía si el ganglio centinela está afectado.

Para poder diferenciar entre los pacientes con afectación ganglionar clínicamente oculta y los pacientes sin metástasis linfática, se ha desarrollado la biopsia del ganglio centinela, que es la técnica más sensible y específica para la estadificación ganglionar, constituye el factor predictivo más importante para predecir la supervivencia y tiene un 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 de menos de 1 mm, cumplan alguno de los siguientes criterios: nivel de Clark mayor a III-V, presencia de mitosis, invasión vascular, satelitosis microscópica y ulceración o signos histológicos de regresión.

Más de la mitad de los pacientes con un tumor de más de 4 mm tienen afectación del área ganglionar<sup>11</sup>.

## Tratamiento adyuvante

La justificación del tratamiento adyuvante después de la cirugía se basa en el mal pronóstico en los pacientes de alto riesgo, con índices de recaídas del 50-80%. Se han utilizado muchos tipos de tratamientos: quimioterapia, inmunoterapia inespecífica (tratamiento con el bacilo de Calmette-Guérin), inmunoterapia activa específica, inmunoquimioterapia, perfusión de quimioterapia aislada en un miembro para melanomas de extremidades y radioterapia, pero ninguna de estas modalidades terapéuticas ha mejorado la supervivencia de los pacientes.

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

El esquema más utilizado en nuestro medio es el de dosis altas, que consiste en una inducción de interferón  $\alpha 2b$  a dosis de 20 millones/m<sup>2</sup> intravenosos (iv.) durante cinco días a la semana por cuatro semanas, seguido de un tratamiento de mantenimiento de interferón  $\alpha 2b$  a dosis de 10 millones/m<sup>2</sup> subcutáneos tres veces a la semana durante 48 semanas. Los efectos secundarios de este tratamiento no son inocuos (sólo completan el tratamiento el 60% de los pacientes en las mejores series): como toxicidad importante se han documentado astenia, síndrome pseudogripal, alteración de las enzimas hepáticas, depresión, mielosupresión, vitiligo, etc. La indicación se recomienda en pacientes con buen estado general y ausencia de comorbilidad significativa.

La radioterapia puede contribuir a reducir el número de recaídas locales. Se indica en casos de márgenes afectos ganglios con invasión extraganglionar, más de cuatro ganglios afectos, tamaño del ganglio afecto superior a 3 cm o satelitosis.

## Tratamiento del melanoma recurrente o metastásico

### Quimioterapia

La dacarbazina (DTIC) se aprobó en 1970 con base en las tasas de respuesta general. En ensayos de fase III se reporta una tasa de respuesta general del 10-20% y se han observado respuesta completa (RC) en escasas ocasiones. No se ha demostrado el efecto en la SG en ensayos aleatorizados<sup>14</sup>.

La temozolomida, un alquilante oral, pareció tener efectos similares a la DTIC iv. 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, lo que no se logró, el tamaño de la muestra no fue suficiente para probar la ausencia de inferioridad estadística.

### Terapia paliativa local

El melanoma que se metastatiza a áreas distantes con presencia de ganglios linfáticos se puede paliar mediante una linfadenectomía regional. Las metástasis aisladas de pulmón, tubo gastrointestinal, huesos o, algunas veces, cerebro se pueden paliar mediante una resección, con supervivencia ocasional a largo plazo<sup>15</sup>.

### Inhibidores de la transducción de señales

En los estudios hasta la fecha, se indica que los inhibidores tanto de BRAF como de 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 por la determinación de la mutación de BRAF V600E en el tejido tumoral.

Aproximadamente, el 50% de los melanomas cutáneos presentan activación de mutaciones en BRAF. Ello permite el tratamiento con inhibidores específicos de tirosina-cinasa, como el vemurafenib o el dabrafenib. Ambos fármacos son superiores a la quimioterapia clásica en la tasa de respuestas, el tiempo hasta la progresión y la SG. Se administran de forma oral todos los días: vemurafenib 960 mg cada 12 h y dabrafenib 150 mg cada 12 h.

Los inhibidores de MEK, como el trametinib o el cobimetinib, también son útiles para tratar el melanoma mutado en BRAF. Recientemente 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 lo que la combinación se ha convertido en el tratamiento habitual del melanoma mutado en BRAF.

### Vemurafenib

Aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en 2011, demostró una mejora de la SLP y la SG en los pacientes con enfermedad irreseccable o avanzada. El vemurafenib es un fármaco clásico, inhibidor selectivo de cinasa V600E en BRAF, en presentación oral, y su indicación está limitada a los pacientes con mutación identificada mediante un examen aprobado por la FDA.

### Dabrafenib

Fármaco clásico, inhibidor selectivo de BRAF, en presentación oral, fue aprobado por la FDA en 2013; en el ensayo multicéntrico internacional BREAK-3 mostró una mejora en la supervivencia libre de progresión (SLP) cuando se comparó con la DTIC.

## INHIBIDORES DE MEK

### Trametinib

Fármaco clásico, inhibidor selectivo de MEK1 y MEK2, en presentación oral, fue aprobado por la FDA en 2013 para pacientes con melanoma irreseccable o metastásico con mutaciones V600E o K en BRAF.

## Terapia de transducción de señales combinada

En 2014, la FDA aprobó de forma acelerada la combinación de dabrafenib y trametinib para los pacientes con melanomas irreseccables o metastásicos portadores de la mutación V600E o V600K en BRAF. La combinación demostró mejores tasas de respuesta duradera que el tratamiento con dabrafenib como fármaco único. Su aprobación completa está pendiente de los resultados de ensayos clínicos en curso en los que se demuestre el beneficio clínico en la SG<sup>16</sup>.

## Inhibidores de c-KIT

Los datos preliminares indican que los melanomas mucosos o acrales con mutaciones activantes o amplificaciones de c-KIT pueden ser sensibles a una variedad de inhibidores de c-KIT. Se dispone de ensayos de fase II y III para pacientes con melanoma irreseccable en estadio III o IV que albergan una mutación en c-KIT<sup>17</sup>.

## INMUNOTERAPIA

Se han descrito diferentes estrategias en inmunoterapia:

- Inmunoterapia no personalizada, como los anticuerpos monoclonales contra antígenos tumorales (anti-CD19, anti-CD20).
- Citocinas potenciadoras de respuestas antitumorales (interleucina 2, interferón alfa).
- Anticuerpos bloqueantes de receptores inhibitorios (PD-1, CTLA-4).

## Antiantígeno 4 del linfocito T citotóxico: resultados clínicos

### Ipilimumab

El ipilimumab es un anticuerpo monoclonal inmunoglobulina G1 totalmente humano que se une al receptor de CTLA-4 expresado en células T activadas.

A partir de estudios de ipilimumab en 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 realizaron dos estudios en fase III aleatorizados con ipilimumab en pacientes con melanoma avanzado. El primer estudio se realizó en pacientes con melanoma metastásico y el criterio de elegibilidad para expresión de HLA-A\*0201 era para permitir la comparación de ipilimumab con una vacuna de péptido gp100 en el grupo control. Los péptidos específicos gp100 que componían la vacuna sólo se reconocen en el contexto de HLA-A\*0201. Los pacientes fueron asignados al azar a grupos de tratamiento en una proporción de 3:1:1 a ipilimumab (3 mg/kg iv. cada 3 semanas × 4 dosis) y vacuna gp100, monoterapia ipilimumab + placebo o gp100 monoterapia vacuna + placebo, respectivamente. Las tasas de respuesta objetiva fueron bajas, pero no hubo una mejoría estadísticamente significativa en la supervivencia en los pacientes que recibieron ipilimumab<sup>18</sup>.

A diferencia de la quimioterapia, en la que 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 una progresión rápida seguida de una regresión marcada (pseudoprogresión).

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.

**Tabla 2.** Resumen de los resultados a largo plazo de ipilimumab en el melanoma metastásico

	Schadendorf, et al.	Ascierto, et al.
Pacientes tratados	1,861	833
Mediana de supervivencia (meses)	11.4	7.2
Supervivencia a 1 año (%)	44	35
Supervivencia a 2 años (%)	28	20
Toxicidad relacionada con la inmunidad (%)	14	33

Estas observaciones han llevado a reglas alternativas de medición para evaluar la respuesta clínica, conocida como criterios de respuesta inmune relacionados, aunque hasta la fecha no existe un criterio validado<sup>19</sup>.

La FDA aprobó el ipilimumab en marzo de 2011 para los pacientes con melanoma metastásico o enfermedad irreseccable. Fue la primera aprobación de un medicamento que demostró un beneficio de supervivencia en un estudio aleatorizado en fase III para pacientes con melanoma avanzado no resecable o metastásico.

También están en curso estudios en fase III de ipilimumab en otras neoplasias malignas como el cáncer de próstata metastásico, incluyendo anticuerpos en puntos de control inmune<sup>20</sup> (Tabla 2).

### Tremelimumab

Es un anticuerpo monoclonal totalmente humano inmunoglobulina G2 (IgG2) que también ha sido probado en pacientes con melanoma, pero no ha sido aprobado hasta ahora por la FDA y otros organismos reguladores para la terapia del cáncer.

El tremelimumab tiene una vida media plasmática más larga que el ipilimumab (22 vs. 15.4 días), y el subtipo IgG2 tiene menos afinidad por la unión al receptor Fc  $\gamma$  en los macrófagos.

Los resultados de un estudio en fase III que comparaba tremelimumab (15 mg/kg iv. cada 90 días) versus DTIC o temozolomida en pacientes con melanoma metastásico no reportaron diferencias al comparar el tremelimumab con la quimioterapia en la respuesta objetiva (10.7 frente a 9.8%) o la SG (12.4 frente a 10.7 meses), pero la duración de la respuesta fue significativamente mayor con tremelimumab (35.8 frente a 13.7 meses)<sup>19,20</sup>.

### Antimuerte programada 1: resultados clínicos

El primer anti-PD-1 anticuerpo probado en pacientes con melanoma fue MDX-1106, una inmunoglobulina G4 (IgG4) plenamente humana, que ahora se conoce como nivolumab.

Este anticuerpo bloquea la interacción entre PD-L1 y PD-1 y también la interacción entre PD-1 y CD80 encontrado en células B y macrófagos cuya función normal es proporcionar una señal coestimuladora cuando se involucra CD28 en células T activadas<sup>21</sup>.

El nivolumab se comparó con la DTIC en un estudio aleatorizado con 418 pacientes con melanoma BRAF no mutado sin tratamiento sistémico previo. El grupo que recibió nivolumab (n = 210) tuvo una respuesta objetiva (40 frente a 13.9%), una supervivencia a un año (72.9 frente a 42.1%) y

una SLP (5.1 frente a 2.2 meses) significativamente mejores que los pacientes que recibieron DTIC<sup>22</sup>.

Se ha estudiado en el melanoma otro anticuerpo antagonista específico para competir con la interacción entre PD-1 y PD-L1 y PD-L2; se conoce como pembrolizumab y es también una IgG4 totalmente humana; 173 pacientes con melanoma no resecable o metastásico que tuvieron progresión de la enfermedad después de haber recibido al menos dos dosis de ipilimumab fueron tratados con pembrolizumab (n = 89) o 10 mg/kg (n = 84). 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. También se observaron toxicidades inmunomediadas, pero con menor gravedad e incidencia que con el anti-CTLA-4. La fatiga (33%), el prurito y las erupciones fueron las toxicidades más comunes, y no difirieron en severidad o incidencia cuando se compararon los niveles de dosis de 2 y 10 mg/kg.

En septiembre de 2014 la FDA aprobó pembrolizumab para el tratamiento de los pacientes con melanoma avanzado progresivo después de ipilimumab o terapia BRAF-dirigida en pacientes cuyos melanomas expresan una mutación BRAF. En la actualidad hay más de 85 ensayos clínicos que estudian anti-PD-1 o anti-PD-L1 en monoterapia o combinaciones en pacientes con melanoma metastásico, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer renal, que puede resultar indicaciones adicionales para esta inmunoterapia<sup>23</sup>.

### Combinación de terapia con anticuerpos

Como se ha detallado anteriormente, la monoterapia con anticuerpos antagonistas de CTLA-4, PD-1 o PD-L1 puede inducir regresiones tumorales significativas y mejorar la supervivencia en pacientes con melanoma, así como otras neoplasias malignas.

En un estudio en fase I que investigó la administración secuencial y concurrente de ipilimumab y nivolumab, 17 de 53 pacientes recibieron terapia concurrente a las dosis máximas toleradas de ipilimumab (3 mg/kg) y nivolumab (1 mg/kg). La respuesta objetiva en este grupo fue del 53%. La regresión del tumor se produjo en las primeras 12 semanas en la mayoría de los pacientes que respondieron (Tabla 3)<sup>24</sup>.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son los resultados clínicos del uso de ipilimumab en pacientes con diagnóstico de melanoma recurrente o metastásico tratados en el Centro Médico ABC?

**Tabla 3.** Duración de la respuesta en pacientes que recibieron ipilimumab concurrente y nivolumab

Tratamiento Nivolumab + ipilimumab (mg/kg)	1 año de SG (%)	2 años de SG (%)	SG media (meses)	Mediana de SLP (semanas)
Todos concurrentes (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. —: sin datos reportados.

## HIPÓTESIS

¿Existen algunos factores para identificar la SG y la SLP en los pacientes tratados con ipilimumab?

## OBJETIVO GENERAL

Describir el curso clínico de los pacientes tratados con ipilimumab en el Centro Médico ABC.

## OBJETIVO ESPECÍFICO

Describir la SG de pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico o recurrente tratados con ipilimumab en el Centro Médico ABC.

## DISEÑO DEL ESTUDIO

- Población accesible
- Criterios de selección
- Variables

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Tamaño de la muestra

Se eligieron pacientes del periodo comprendido entre 2012 y 2015 en el Centro Médico ABC, mediante la revisión del expediente clínico.

### Criterios de inclusión y exclusión

#### Criterios de inclusión

- Mujeres y hombres.
- Mayores de 18 años.
- Diagnóstico de melanoma metastásico o recurrente.
- Pacientes tratados en el Centro Médico ABC con diagnóstico de melanoma metastásico o recurrente tratados con ipilimumab 3 mg/kg cada tres semanas por cuatro sesiones.
- Pacientes que cuentan con expediente del Centro Médico ABC.

- Pacientes que han completado cuatro ciclos de ipilimumab cada tres semanas a 3 mg/kg.
- Estudios de laboratorio una semana antes del inicio de ipilimumab y una semana después de finalizar la cuarta aplicación de ipilimumab.
- Pacientes que cuentan con estudios de imagen para catalogar la valoración de la respuesta al tratamiento.

#### Criterios de exclusión

- Pacientes con datos incompletos.
- Población pediátrica.
- Pacientes que no cuentan con reporte histopatológico y/o estudios de laboratorio.
- Pacientes que no cuentan con estudios de imagen para la valoración de la respuesta.

#### Definición de variables

##### Variables basales

- Conceptual.
- Operativa.
- Tipo de variable: cuantitativa continua.
- Medición.

##### Variables en estudio

- Edad.
- Género.
- Variedad histológica.
- Sitio primario.
- Tratamiento previo.
- Quimioterapia previa.
- Inmunoterapia.
- Tratamiento con ipilimumab.
- Toxicidad a ipilimumab.
- Periodo libre de progresión.
- Supervivencia global.

## Metodología

### Cálculo del tamaño de la muestra

Muestreo no aleatorio por conveniencia para casos consecutivos que cumplan con los criterios de inclusión.



## Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión, las variables categóricas fueron expresadas con medidas de frecuencia absoluta y relativa y las variables lineales, como promedio y desviación estándar o mediana y RIQ según correspondiera al comportamiento de la distribución de frecuencias.

Las pruebas de hipótesis para evaluar las variables lineales fueron la t de Student o la U de Mann-Whitney para las muestras independientes y ANOVA de un factor o la prueba de Kruskal-Wallis. Las variables categóricas se analizaron con la prueba de la  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher.

Se realizó el análisis de la supervivencia con modelos de regresión de Cox y se representaron con estimaciones de Kaplan-Meier para SG y SLP; las medidas de fuerza de asociación se expresaron como razones de momios e intervalo de confianza (IC) 95%.

Se consideró significancia estadística un error  $\alpha$  ajustado menor del 5% a dos colas. La paquetería estadística utilizada fue STATA *special edition* versión 11.1.

## RESULTADOS

### Características sociodemográficas

Se incluyeron 13 pacientes, el 53% (7/13) mujeres y el 46% (6/13) varones, con una mediana de edad al diagnóstico de 54 años (intervalo intercuartilar: 47-73). Las características demográficas incluyeron un 53.8% (7/13) de ascendencia caucásica y un 46.2% (6/13) de ascendencia latina (Tabla 4).

### Características de la enfermedad al ingreso, abordaje diagnóstico y presentación clínica

Hubo 3 (23.1%) pacientes con estadio clínico (EC) I, 3 (23.1%) con EC II, 4 (30.8%) con EC III y 3 (23.1%) con EC IV (el EC

**Tabla 4.** Características generales y demográficas al ingreso (n = 13)

Característica	n (%)
Sexo femenino	7 (53)
Edad, mediana (RIQ), años	54 (47-73)
ECOG 0-1	13 (100)
Caucásicos	7/13 (53.8)
Latinos	6/13 (46.2)
Mutación BRAF V600	4 (30.8)
M1c	1 (10)
Metástasis al SNC durante el seguimiento	6 (60)
Estadio I	3 (23.1)
Estadio II	2 (15.4)
Estadio IIC	1 (7.7)
Estadio III	2 (15.4)
Estadio IIIA	1 (7.7)
Estadio IIIB	1 (7.7)
Estadio IV	3 (23.1)

**Tabla 5.** Estudios de laboratorio generales (n = 13)\*

Hemoglobina, g/dl	14.4 (15.5-13.8)
Plaquetas, número/cm <sup>3</sup>	278.0 (294.0-224.0)
Neutrófilos absolutos, cel/cm <sup>3</sup>	5.30 (5.90-4.60)
Linfocitos totales, cel/cm <sup>3</sup>	1.20 (1.50-1.04)
LDH, UI/dl (al ingreso)	391.5 (594.5-291.5)
LDH, UI/dl (al final)	370.0 (856.0-273.0)
Glucosa, mg/dl	85.0 (99.0-75.0)
Creatinina, mg/dl	0.8 (0.9-0.7)
BUN, mg/dl	15.0 (16.0-12.0)
Albúmina, g/dl	4.1 (4.4-3.9)
Globulinas, mg/dl	2.6 (3.0-2.4)
Relación albúmina/globulina	1.4 (1.6-1.2)
Colesterol total, mg/dl	150.0 (176.0-142.0)
Triglicéridos, mg/dl	127.0 (177.0-91.0)
AST, UI/dl	24.0 (25.0-18.0)
ALT, UI/dl	21.0 (36.0-17.0)
GGT, UI/dl	108.5 (201.0-16.0)
Fosfatasa alcalina, UI/dl	79.0 (98.0-66.0)
Bilirrubinas totales, mg/dl	0.9 (1.0-0.7)
Bilirrubina directa, mg/dl	0.45 (0.6-0.20)
Bilirrubina indirecta, mg/dl	0.40 (0.70-0.20)
Proteínas totales, mg/dl	7.0 (7.5-6.8)

\*Los valores se representan como mediana y RIQ.  
BUN: *Blood Urea Nitrogen*; AST: aspartato aminotransferasa;  
ALT: alanino aminotransferasa.

detallado se muestra en la tabla 4). Las estirpes histológicas en orden de frecuencia fueron las siguientes: nodular en el 69.2% (9/13) de los pacientes, extensión superficial en el 15.4% (2/13), mucosa en el 7.7% (1/13) y no identificada en el 7.7% (1/13). El sitio primario fue: extremidades en (53.8%) pacientes, tronco o espalda en 4 (30.8%) y mucosa nasal en 1 (7.7%).

Los valores de Breslow y Clark tuvieron una mediana de 3.5 mm (RIQ: 0.8-4.5) y grado IV (RIQ: II-IV), respectivamente. Se encontró ulceración de las lesiones e invasión linfovascular en el 38.5 y el 30.8%, respectivamente. La mutación BRAF V600 estuvo presente en el 30.8% (4/13) de los pacientes.

El 15.4% (2/13) tuvieron enfermedad metastásica al diagnóstico; en ambos casos el sitio de metástasis fue el sistema nervioso central (SNC) (Tabla 4).

### Evolución clínica y tratamiento

El tiempo total de seguimiento de la población de estudio tuvo una mediana de 18 meses (RIQ: 8-24). Se encontró involucro del SNC en 6 (46.2%) casos, con recurrencia locorregional en el 61.5% (8/13) de pacientes y a distancia en el 15.4% (2/13). Se encontró actividad metastásica visceral en el 46% de los casos, y los sitios más frecuentes fueron el pulmón (38% [5/13]) y el hígado (23% [3/13]). La mediana de tiempo para la recurrencia fue de 18 meses (RIQ: 11-78).

Todos los pacientes fueron tratados con ipilimumab 3 mg/kg cada tres semanas por cuatro sesiones. El 53% de los

**Tabla 6.** Características de la respuesta terapéutica (n = 13)

Características de la respuesta	n (%)
SG, meses (mediana RIQ)	18 (8-24)
SLP, meses (mediana RIQ)	5 (4-24)
Respuesta completa	1 (7.7)
Respuesta parcial	2 (15.4)
Enfermedad estable	1 (7.7)
Progresión	8 (61.5)

pacientes tuvieron un tratamiento previo al inicio de ipilimumab: interferón en el 37.5% (3/8) de casos, vemurafenib en el 25% (2/8), radioterapia adyuvante en el 25% (2/8) y tratamiento desconocido en el 12% (1/8). El intervalo de tiempo entre el diagnóstico en la etapa inicial y el inicio de ipilimumab tuvo una mediana de 29 meses (RIQ: 10-48).

La SG y la SLP tuvieron una mediana de 18 (RIQ: 8-24) y 5 (RIQ: 4-24) meses, respectivamente. El intervalo entre el diagnóstico y la reevaluación por PET tuvo una mediana de 28 (RIQ: 8-72) meses. El 61.5% (8/13) de los pacientes fallecieron durante el periodo de seguimiento (Fig. 1).

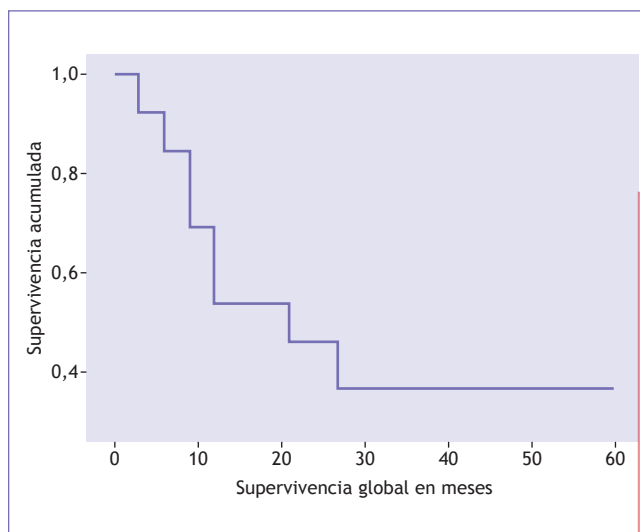
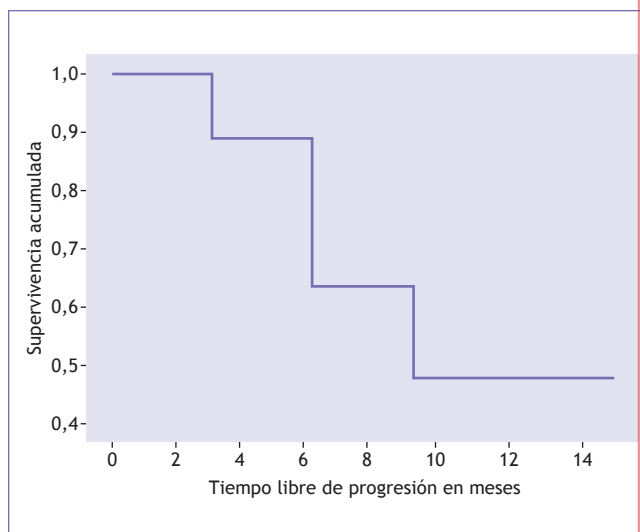
No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el resto de las variables clínicas o demográficas, en la presentación clínica o en los estudios de laboratorio y la mortalidad global durante el tiempo de seguimiento entre los patrones histológicos de acuerdo al grupo de pacientes (Tablas 5, 6 y 7).

Durante el tratamiento se encontraron datos de pseudoprogresión en el 50% (6/12) de pacientes, de progresión de la enfermedad en el 50%. Durante la reevaluación a las 12 semanas de tratamiento se encontró respuesta completa en el 7.7% (1/13), respuesta parcial en el 15.4% (2/13), enfermedad estable en el 7.7% (1/13) y progresión de la enfermedad en el 61.5% (8/13).

### Factores asociados a la respuesta al tratamiento en los pacientes con ipilimumab

Se identificó la raza hispana como un factor protector para la progresión en pacientes tratados con ipilimumab (*odds ratio*: 0.14; IC 95%: 0.23-0.87;  $p = 0.015$ ) (Fig. 1).

La mediana de tiempo libre de progresión en pacientes respondedores versus no respondedores fue de 30 (RIQ: 14.5-48) versus 4 (RIQ: 3-5) semanas ( $p = 0.37$ ) (Fig. 2).

**Figura 1.** Estimador de Kaplan-Meier para SG en pacientes con melanoma metastásico tratados con ipilimumab (n = 13).**Figura 2.** Estimador de Kaplan-Meier para SLP en pacientes con melanoma metastásico tratados con ipilimumab (n = 13).

### DISCUSIÓN

A partir de noviembre de 2014 hubo 830 ensayos clínicos que aparecieron en la página web del Instituto Nacional de Cáncer bajo el término de búsqueda *inmunoterapia* y 55 de estos ensayos fueron para pacientes con melanoma.

**Tabla 7.** Comparación entre el tipo histológico y el tipo de respuesta a ipilimumab

Tipo histológico	No respondedores (n = 7)		Respondedores (n = 5)		P
	n	%	n	%	
Nodular (n = 8)	4	57.1	4	80.0	NS
Extensión superficial	2	28.6	0	0.0	NS
Mucosa (n = 1)	0	0.0	1	20.0	NS
No identificado (n = 1)	1	14.3	0	0.0	NS

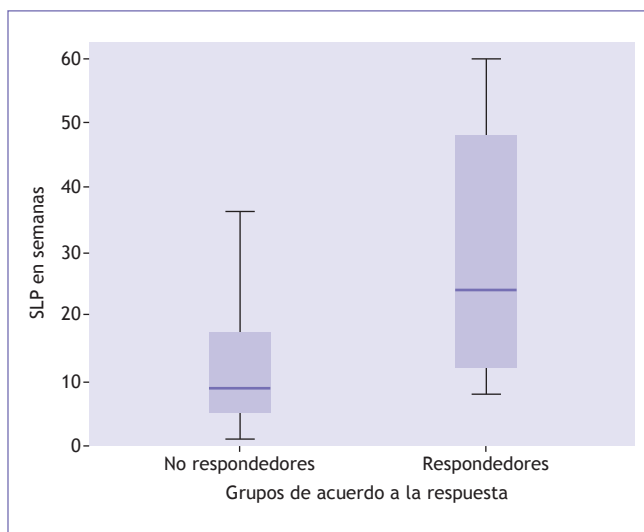


Figura 3. Tipo de respuesta y SG.

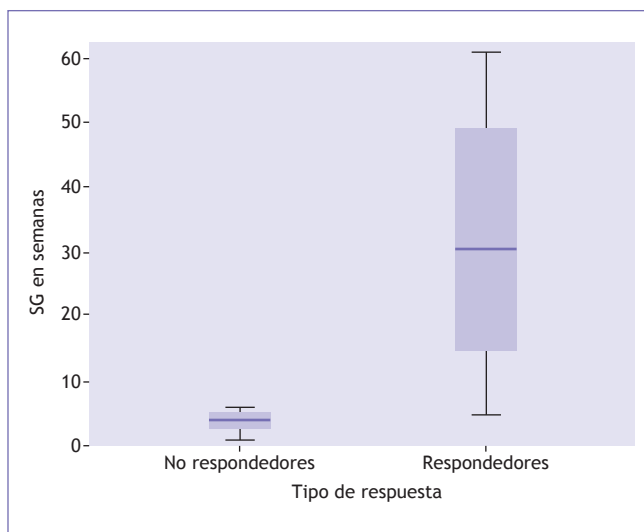


Figura 4. Tipo de respuesta y tiempo libre de progresión.

La valentía de muchos pacientes con melanoma que se ofrecen voluntariamente para los ensayos clínicos ha sido muy valiosa para el desarrollo de la terapia con anticuerpos de las células T, pero la mayoría de estos pacientes no se curan y participan de forma secuencial en los ensayos clínicos cuando el melanoma progresa.

Sin embargo, la progresión del melanoma sigue siendo el escenario clínico más común. Sería ideal tener biomarcadores predictivos robustos para determinar el mejor enfoque clínico, pero en la actualidad una cuidadosa evaluación del estado funcional del paciente, una discusión franca de las metas y opciones, y un médico con experiencia en respuesta a la inmunoterapia son el mejor enfoque para navegar por estos complejos escenarios clínicos.

En esta revisión retrospectiva de 13 pacientes tratados con ipilimumab se observó que el 23% de los casos (3 pacientes) mostraron una respuesta objetiva con el tratamiento a base de ipilimumab (un paciente con respuesta completa y dos con respuesta parcial), además de un paciente con enfermedad estable y ocho pacientes (61.5%) con progresión

de la enfermedad después de cuatro ciclos y tras la valoración clínica y por imagen después de 12 semanas, con una importancia contundente de los respondedores con una SG de más de 18 meses (Figs. 3 y 4).

Por otro lado, como ya se ha comentado, el melanoma nodular es la segunda forma de melanoma más frecuente (representa el 10-15% de los casos de melanoma de manera general), y en este análisis observamos que el 80% de los pacientes respondedores tenían esta variedad histológica.

Es necesario señalar que en la distribución de la raza de acuerdo a la revisión del expediente clínico fueron de foto tipo de piel tipo I y II, y los respondedores fueron de tipo III y IV, aunque no se encontraron asociaciones bioquímicas al respecto.

En relación con la toxicidad con ipilimumab, en la revisión del expediente clínico se encontró una adecuada tolerancia a la inmunoterapia; fatiga fue la toxicidad la más frecuente (26%), seguida de *rash* (8%), en coincidencia con lo reportado en la literatura (fatiga: 36.1%; *rash*: 17.6%).

Hay muchas preguntas sin respuesta sobre el futuro de la terapia con anticuerpos para su uso en el melanoma, y tomando en cuenta que existen resultados a favor en los distintos estudios con la combinación anti CTLA-4 y anti-PD-L1 probablemente el uso de ipilimumab como monoterapia pase a segundo término.

La idea de que los anticuerpos dirigidos a las vías de regulación de las células T sin duda pueden amplificar la actividad antitumoral ha revolucionado el tratamiento del melanoma, dejando para el futuro una ventana de oportunidad para los pacientes con este padecimiento.

No se conocen los mecanismos para la estabilidad prolongada o retardada de regresión del melanoma en algunos pacientes, pero pueden referirse a la infiltración de células T de los tumores después de anti-CTLA-4.

## CONCLUSIONES

En este análisis de cohorte transversal se corroboró lo publicado hasta el momento acerca del tratamiento con ipilimumab para el melanoma metastásico o recurrente: una tasa de respuesta del 23%, con la característica fundamental de la duración de la respuesta de más de 28 meses hasta el seguimiento actual de los pacientes que muestran una respuesta objetiva con el empleo de ipilimumab.

## CONFLICTO DE INTERESES

La presente publicación no confiere ningún tipo de conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas, 2001. Disponible en: <http://sinais.salud.gob.mx>
2. Martínez-Said H, Cuéllar-Hubbe M, Barrón-Velásquez E, Padilla RA, Herrera-Gómez A, López-Graniell CM. Epidemiology of cutaneous melanoma in México (1982-2002). *Eur J Surg Oncol*. 2004;30:163.
3. Curin AJ, Fridlyand J, Kageshita T, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med*. 2005;353 (20):2135-47.

4. Rosas SH, Baca T, Muñoz D, Muñoz F, Muñoz G. Estudio clínico, epidemiológico e histopatológico de melanoma maligno. Serie de 31 casos. CIME. 2003;8(1):23-7.
5. Martínez SH. El primer Consenso Nacional de Expertos en Melanoma. Gac Mex Oncol. 2005;4(2):11-3.
6. Dennis LK. Analysis of the melanoma epidemic, both apparent and real: data from the 1973 through 1994 surveillance, epidemiology, and end results program registry. Arch Dermatol. 1999;135(3):275-80.
7. 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(4):486-9.
8. Martínez-Said H, Gutiérrez-Vidrio RM, Orozco Topete RL, et al. Manejo de la lesión primaria por melanoma cutáneo. Gac Mex Oncol. 2005;4 Suppl 2:18-9.
9. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol. 2009;27(36):6199-206.
10. Bartlett EK, Karakousis GC. Current Staging and Prognostic Factors in Melanoma. Surg Oncol Clin N Am. 2015;24(2):215-27.
11. Bartlett EK, Gimotty PA, Sinnamon AJ, et al. Clark level risk stratifies patients with mitogenic thin melanomas for sentinel lymph node biopsy. Ann Surg Oncol. 2014;21(2):643-9.
12. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. Immunity. 2013;39(1):1-10.
13. The Role of Anti-PD-1/PD-L1 Agents in Melanoma: Progress to Date, University of California San Francisco (UCSF), San Francisco, USA 2015.
14. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. J Clin Oncol. 1999;17(9):2745-51.
15. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. J Clin Oncol. 2000;18(1):158-66.
16. A Study Comparing GSK2118436 to Dacarbazine (DTIC) in Previously Untreated Subjects With BRAF Mutation Positive Advanced (Stage III) or Metastatic (Stage IV) Melanoma NCT01227889. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01227889>
17. Hodi FS, Friedlander P, Corless CL, et al. Major response to imatinib mesylate in KIT-mutated melanoma. J Clin Oncol. 2008 26(12):2046-51.
18. 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.
19. Curran MA, Montalvo W, Yagita H, Allison JP. PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory and myeloid cells within B16 melanoma tumors. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107(9):4275-80.
20. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. N Engl J Med. 2012;366(26):2455-65.
21. Ribas A, Kefford R, Marshall MA, et al. Phase III randomized clinical trial comparing tremelimumab with standard-of-care chemotherapy in patients with advanced melanoma. J Clin Oncol. 2013;31(5):616-22.
22. Taube JM, Klein A, Brahmer JR, 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(19):5064-74.
23. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med. 2013;369(2):122-33.
24. Curti BD, Urba WJ. Clinical deployment of antibodies for treatment of melanoma. Mol Immunol. 2015;67(2 Pt A):18-27.