



**Universitat de les
Illes Balears**

Facultad de Ciencias

Memoria del Trabajo de Final de Grado

En el tratamiento del melanoma: ¿resulta ventajosa la inmunoterapia frente a la quimioterapia convencional?

Silvia Díaz García

Grado de Bioquímica

Año académico 2018-19

DNI del alumno: 43468138-R

Trabajo tutelado por Regina Alemany Alonso

Departamento de Biología

Se autoriza a la Universidad a incluir este trabajo en el Repositorio Institucional para su consulta en acceso abierto y difusión en línea, con finalidades exclusivamente académicas y de investigación	Autor		Tutor	
	Sí	No	Sí	No
	X		X	

Palabras clave del trabajo:

Melanoma, dacarbazina, inmunoterapia, anti-PD-1, anti-CTLA-4.

Glosario de abreviaturas

ACTH: hormona adrenocorticotropina

α -MSH: hormona estimulante α -melanocítica

MC1R: receptor 1 de melanocortina

TP53: proteína tumoral p53 (supresor tumoral)

NF1: neurofibromina (supresor tumoral)

PTEN: homólogo de fosfatasa y tensina (supresor tumoral)

TERT: telomerasa transcriptasa inversa

CDKN2A: inhibidor 2A de quinasa dependiente de ciclina

MAPK: vía de las proteínas quinasas activadas por mitógenos

PI3K: fosfoinositol 3-quinasa

Akt: proteína serina-treonina cinasa

MM: melanoma metastásico o avanzado

FDA: *Food & Drug Administration US.*

TMZ: Temolozomide

INF- α : interferón alfa

IL-2: interleuquina 2

PD-1: receptor de muerte programada 1

PD-L1: ligando 1 de PD-1

CTLA-4: antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos

CPA: célula presentadora de antígenos

TCR: receptor de linfocitos T

PFS: supervivencia libre de progresión

OS: supervivencia global

Resumen

El melanoma es el tipo de cáncer de la piel más agresivo que existe debido a su capacidad diseminativa hacia los nódulos linfáticos y otras partes del cuerpo, causando así metástasis. Este tipo de tumor se origina cuando los melanocitos se transforman a células cancerosas como consecuencia de la aparición de mutaciones en oncogenes y genes que regulan la supervivencia y proliferación celular. En un 80% de los casos de melanoma si se extirpa el lunar o mancha maligna tempranamente el paciente queda libre de la enfermedad. Sin embargo, cuando el melanoma ya se encuentra en estado avanzado o metastásico (MM) es inoperable y no responde de manera eficaz a los tratamientos con fármacos quimioterapéuticos convencionales. El descubrimiento de varias mutaciones que desencadenan el melanoma ha permitido el desarrollo y aprobación de terapias dirigidas que mejoran el estado de la enfermedad y alargan la supervivencia de los pacientes con melanoma avanzado. Asimismo, la elucidación de los mecanismos de evasión al sistema inmune de los que hacen uso las células cancerosas ha permitido el desarrollo y aprobación de varios fármacos inmunoterapéuticos, que han resultado ser eficaces contra el melanoma en estado avanzado. Por este motivo, el objetivo de este trabajo bibliográfico fue la comparación de la efectividad de los fármacos de terapia convencional con los fármacos inmunoterapéuticos contra melanomas en estado avanzado o metastásico. De esta manera se observó que las terapias con agentes inmunológicos son mucho más eficaces que las terapias con agentes quimioterapéuticos debido a su mayor especificidad. No obstante, aún se trabaja en el estudio de combinaciones y dosis no tóxicas para poder administrar estos fármacos como tratamiento de primera línea en MM y dejar atrás la quimioterapia convencional.

Abstract

Melanoma is the most aggressive type of cancer that exists due to its disseminative capacity towards the lymph nodes and other parts of the body, causing metastasis. This type of tumor originates when the melanocytes are transformed into cancerous cells as a consequence of the appearance of mutations in oncogenes and genes that regulate cell survival and proliferation. In 80% of cases of melanoma if the mole or malignant spot is removed early, the patient will be free of the disease. However, when the melanoma is in an advanced or metastatic state (MM) it is inoperable and does not respond effectively to treatments with chemotherapeutic drugs. The discovery of several mutations that trigger melanoma has allowed the development and approval of targeted therapies that improve the disease status and survival of patients with advanced melanoma. Furthermore, the elucidation of the mechanisms of evasion of the immune system by cancerous cells has allowed the development and approval of several immunotherapeutic drugs, which have proved to be effective against advanced melanoma. For this reason, the objective of this bibliographic work was the comparison of the efficacy between the conventional therapy drugs and the immunotherapeutic drugs against advanced melanomas. In this case, the data confirmed that therapies with immunological agents are much more effective than therapies with chemotherapeutic agents due to their greater specificity. However, work is still being done on the study of combinations and non-toxic doses in order to administer these drugs for MM as a first-line treatment and thus leave behind conventional chemotherapy.

Tabla de contenido

1. Introducción	1
1.1. Patofisiología del melanoma	1
1.1.1. <i>Melanogénesis</i>	2
1.1.2. <i>Genética del melanoma</i>	3
1.1.3. <i>Presentación clínica</i>	7
1.1.4. <i>Diagnóstico</i>	8
1.2. Tratamientos	9
1.2.1. <i>Cirugía y radioterapia</i>	9
1.2.2. <i>Quimioterapia convencional</i>	9
1.2.3. <i>Terapias dirigidas</i>	10
1.2.4. <i>Inmunoterapia</i>	10
2. Objetivos.....	12
3. Materiales y métodos.....	13
3.1. Búsqueda bibliográfica	13
3.2. Criterios de selección	13
4. Resultados y discusión.....	14
5. Conclusiones.....	25
6. Bibliografía.....	26

1. Introducción

Las opciones terapéuticas para casi la mayoría de los diferentes tipos de cáncer que existen han sido: la cirugía para eliminar en su totalidad o parcialmente la masa tumoral, la radioterapia y quimioterapia, o bien una mezcla de estos tres tratamientos. Sin embargo, en los últimos 10-15 años la inmunoterapia contra ciertos tipos de cáncer ha adquirido un importante papel como opción terapéutica, ya que se ha comprobado que estas terapias ayudan al sistema inmune a combatir a las células cancerosas o actúan directamente sobre ellas. Este tipo de terapia se ha visto que es más efectiva o que ofrece un mejor pronóstico en pacientes con determinados tipos de cáncer, como es el caso del cáncer de piel o melanoma.

1.1. Patofisiología del melanoma

El melanoma es un tipo de cáncer muy agresivo que afecta al mayor órgano del ser humano, la piel, debido principalmente a la transformación maligna de los melanocitos de la epidermis; aunque también puede desarrollarse en otros lugares donde haya melanocitos como son los ojos (melanoma uveal), las meninges, el esófago y algunas membranas mucosas. Debido a que puede extenderse hacia tejidos circundantes y otras partes del cuerpo causa metástasis, por lo que su pronóstico cuando ya se encuentra en estado avanzado es muy malo, por tanto, si no se detecta a tiempo puede llegar a ser mortal ^{1,2}.

No obstante, existe otro tipo de cáncer de piel y que es mucho más común (denominado no-melanoma o carcinoma) que se desarrolla en los otros dos tipos celulares presentes en la epidermis: las células escamosas y las células basales (*figura 1*). Estos dos carcinomas, a pesar de ser mucho más comunes, son menos letales y presentan una mejor prognosis porque suelen quedarse confinados en la zona donde han aparecido, por tanto, su tratamiento es mucho más eficaz ya que pueden ser eliminados completamente mediante cirugía².

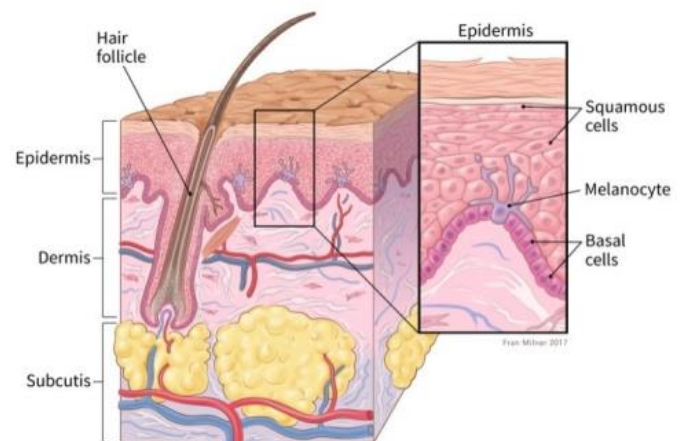


Figura 1. Corte anatómico de la piel donde se muestra la epidermis (en detalle), la dermis y el tejido subcutáneo. (Fuente: Sociedad Americana contra el Cáncer¹⁴).

Este trabajo bibliográfico se centrará en el melanoma avanzado o metastásico asociado a la transformación maligna de los melanocitos.

1.1.1. Melanogénesis

La función biológica de los melanocitos es la síntesis y distribución de la melanina, que es un biopolímero que se acumula en las células de las capas más externas de la epidermis (figura 1). La melanina es un pigmento, por lo que es la responsable de la coloración de la piel y cabellos, pero también tiene una función fotoprotectora ya que absorbe la radiación ultravioleta (UV) del sol. Esta pigmentación está programada genéticamente para cada persona, por ello se observa un gran espectro de colores y tonalidades de piel y cabello en las

diferentes razas humanas. Este espectro es posible debido a que existen dos tipos de melaninas: las eumelaninas (proporcionan un color más pardo o negro debido a la presencia de azufre) y las feomelaninas (proporcionan coloraciones más claras al presentar pigmentos amarillos-rojos que contienen mucho más azufre que las eumelaninas). Tal y como se muestra en la figura 2, la síntesis de estos dos tipos de melaninas tiene lugar en los melanosomas (gránulos que se encuentran en el interior de los melanocitos) como respuesta a radiación UV que activa a la hormona adrenocorticotropina (ACTH) y a la hormona estimulante α -melanocítica (α -MSH) producidas por los queratinocitos, las cuales son ligando del receptor 1 de melanocortina (MC1R) de la membrana de los melanocitos. Este MC1R pertenece al subgrupo A de los receptores acoplados a una proteína G, por tanto, una vez unidos sus ligandos (ACTH y α -MSH) se producen una serie de reacciones en cascada que incrementan el AMPc intracelular, el cual actúa como señal para iniciar la síntesis de las melaninas^{3,4}.

Sin embargo, la exposición continuada e intensa a luz UV puede provocar daños en el DNA de los melanocitos y causar mutaciones en diversos genes que regulan su ciclo celular, provocando una proliferación descontrolada que causa los *nevus* (lunares o manchas de la piel; *nevi en singular*), los cuales pueden ser benignos o malignos³⁻⁵. Los *nevus* malignos pueden desarrollarse como consecuencia de dos mecanismos (figura 3):

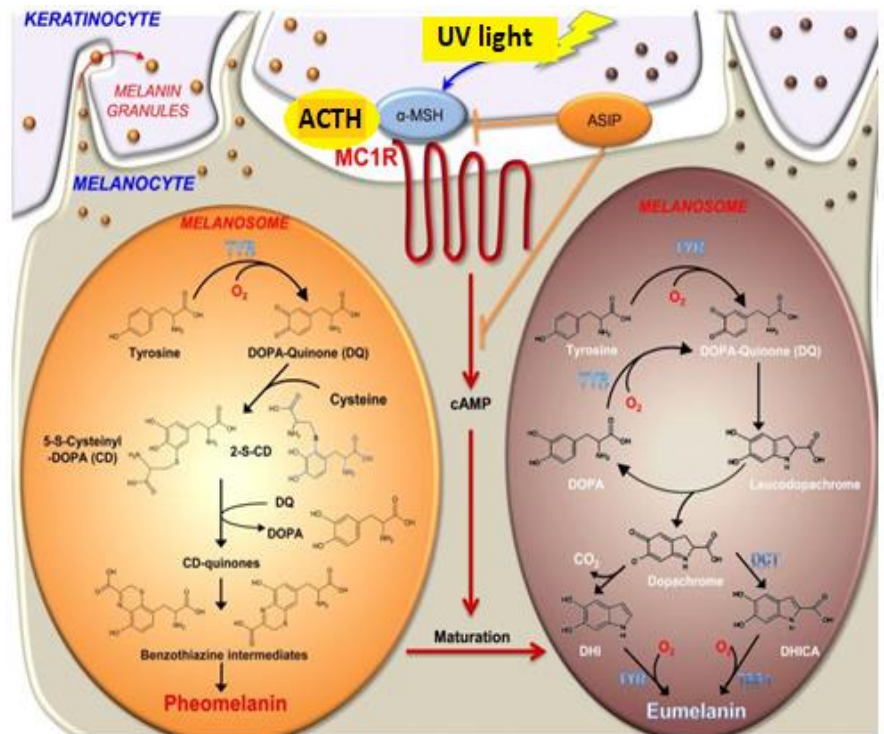


Figura 2. Biosíntesis de eumelanina y feomelanina en los melanosomas activada por radiación UV. [Adaptado de T.H. Nasti and Laura Timares⁴].

a) La luz UV provoca mutaciones en los proto-oncogenes y supresores tumorales como TP53, NF1, PTEN entre otros, lo que conlleva una proliferación descontrolada de los melanocitos y la creación de los *nevi*⁵.

b) O bien, los melanocitos contienen la mutación BRAF^{V600E} (80% de los casos). No obstante, esta mutación puede quedar latente o escapar de la supervisión del propio sistema inmune y no causar la malignificación del *nevi* durante décadas. Pero si se sigue exponiendo la piel a una intensa y constante radiación UV sin protectores solares, pueden surgir

otras mutaciones en TERT o CDKN2A que agravan el problema, y finalmente se desarrolla un melanoma en esa zona⁵.

1.1.2. Genética del melanoma

En los últimos años la incidencia mundial del melanoma ha incrementado a un ritmo muy superior comparado al de otros tipos de cáncer, probablemente debido al aumento de exposición al sol por razones cosméticas (lucir buen bronceado) y al realizar más actividades lucrativas al aire libre. Mayormente afecta a la población caucásica joven y de mediana edad (se suelen detectar a los 55-57 años), ya que son los que presentan tonalidades de piel y cabellos más claros debido a la menor cantidad de melanina acumulada (papel fotoprotector)^{5,6}. No obstante, el fenotipo de piel no es el único factor de riesgo para este tipo de cáncer, ya que existen otros factores que promueven su aparición, por lo que se ha considerado al melanoma como una enfermedad multifactorial, en la que intervienen la susceptibilidad genética (raza, sexo, edad y antecedentes familiares de los individuos) y la exposición a agentes mutagénicos^{5,7}. Como ya se ha destacado en el apartado anterior, este último factor es de vital importancia ya que la exposición repetida a la radiación UV procedente del sol es el mayor factor de riesgo en el desarrollo de melanoma, por lo que se considera a la radiación UV como un carcinógeno.

Este tipo de radiación llega con diferente intensidad a la tierra, ya que las partículas presentes en la atmósfera la reflejan, desvían y disminuyen, por tanto, hay zonas geográficas donde llegan con más intensidad, como por ejemplo el Ecuador. Por este motivo, no es de extrañar que los casos de melanoma sean superiores entre las personas de cabellos y piel claros que viven en estas regiones geográficas donde predomina una mayor incidencia de radiación UV, como son los países nórdicos, Australia y los países cercanos a la línea del ecuador². Concretamente, el espectro UV-B es el que causa

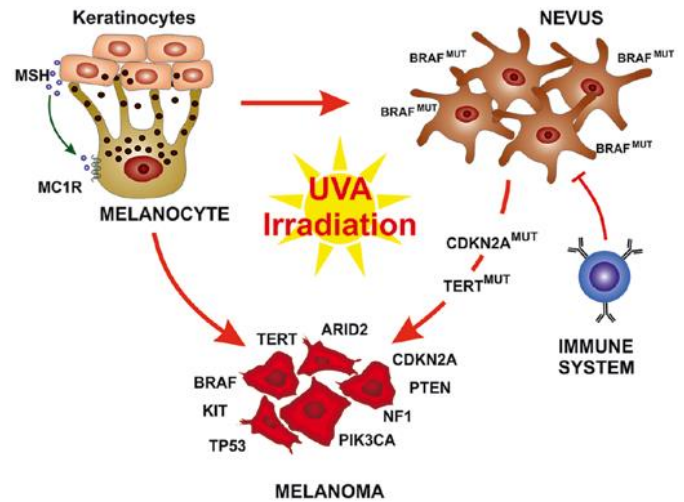


Figura 3. Transformación maligna de los melanocitos. (Fuente: Leonardi, G. C. et al. ⁵)

más daño al DNA ya que este la absorbe, causando así reordenamientos moleculares que forman productos como los dímeros de pirimidinas ciclobutano o los 6-4 fotoproductos que causan aparición de mutaciones y cáncer^{2,5,8,9}. No obstante, en los últimos años también se ha comprobado que la exposición a radiación UV-A procedente de las cámaras de bronceado ha incrementado el riesgo de melanoma entre la población joven o mayor susceptible a padecerla a los 50 años aproximadamente, ya que este tipo de radiación puede penetrar hasta la dermis y provocar la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS) que dañan directamente el DNA^{2,5,8,10}.

Por tanto, el tipo de piel de cada individuo representa un punto clave con relación a la sensibilidad a la exposición de este tipo de radiación y el desarrollo de melanoma. Para estimar el riesgo de desarrollar un melanoma según la etnia de los individuos (destaca tipo de piel, ojos y cabellos) y la respuesta de la piel a la exposición continuada de radiación UV, el dermatólogo Thomas B. Fitzpatrick desarrolló la “Escala Fitzpatrick” (tabla 1) en el año 1975².

Fototipo Fitzpatrick	Fenotipo	Eumelanina epidérmica	Respuesta cutánea a UV	Riesgo de cáncer
I	Piel casi blanca. Ojos azules/verdes. Pecas frecuentes. Norte de Europa y británicos	+/-	Siempre se quema. Se cae la piel. Nunca se broncea	++++
II	Piel blanca. Ojos azules, marrones o ámbar. Cabellos rojos, rubios y morenos. Europeos/Escandinavos	+	Se quema fácilmente. Se cae la piel. Se broncea un poco	+++ /++++
III	Piel clara. Ojos oscuros. Cabellos oscuros. Sur y centro de Europa	++	Se quema moderadamente. Pueden broncearse	+++
IV	Piel oscura clara. Ojos oscuros. Cabellos oscuros. Mediterráneos, asiáticos y latinos	+++	Se quemar poco. Bronceado fácil	++
V	Piel marrón/oscura intensa. Ojos oscuros. Cabellos oscuros. India del este, americanos nativos, latinos y africanos	++++	Raramente se quema. Bronceado fácil y considerable	+
VI	Piel negra. Ojos oscuros. Cabellos oscuros. Africanos y aborígenes	+++++	Casi nunca se quema. Bronceado rápido y consistente	+/-

Tabla 1. Escala Fitzpatrick (adaptado de J. D’Orazio et al.²).

Sin embargo, existen otros factores de riesgo para el desarrollo de melanoma que no están relacionados con la radiación UV o bien pueden verse agravados por ella. Estos factores están relacionados con la susceptibilidad genética y con los antecedentes familiares de melanoma. Se ha observado que en un 25% de los casos de aparición de melanoma han tenido lugar en *nevus* preexistentes que durante décadas han sido benignos, por tanto, el número de lunares y manchas, así como su tamaño y tipo tienen un importante papel en el desarrollo de melanoma. Pero también son importantes los antecedentes familiares, ya que en el 7-15% casos de melanoma tienen lugar en individuos con familiares aquejados, ya que ciertas mutaciones son heredables y/o promueven una serie de patrones para desarrollar *nevus* malignos, como se ha visto en familias que padecen el síndrome familiar atípico de múltiples lunares-melanoma (FAMMM del inglés *familial atypical multiple*

mole-melanoma syndrome) o su variante el síndrome melanoma-astrocitoma (MAS)⁵. Estas personas presentan mutaciones en el inhibidor 2A de quinasa dependiente de ciclina (CDKN2A o p16), una proteína supresora de tumores; en consecuencia, su mutación provoca cambios en la regulación del ciclo celular y el desarrollo de tumores.

1.1.2.1. Principales vías moleculares afectadas en el melanoma

En apartados anteriores se han mencionado que ciertas mutaciones en el DNA de los melanocitos por radiación UV principalmente, causan su transformación a células cancerosas. En este subapartado se revisarán estas mutaciones de manera más precisa, ya que esta transformación es un proceso muy complejo que requiere la adquisición de varias mutaciones, es decir, con una sola mutación es poco probable que se desarrolle un melanoma. La mayoría de estas mutaciones se dan en oncogenes que promueven las vías de crecimiento celular, el aumento de la angiogénesis y supervivencia celular, y la evasión al sistema inmune⁹.

- **Mutación en BRAF:** El gen *BRAF* codifica para la proteína B-Raf que interviene en la vía de señalización MAPK y entre otras respuestas celulares controla el crecimiento celular. En más del 90% de casos de melanoma, la mutación más común que se da en esta proteína consiste en un cambio aminoacídico en el dominio quinasa de B-Raf que provoca un cambio en la conformación de este. Este cambio conformacional provoca que se incrementa la actividad basal de esta quinasa, y consecuentemente se da la hiperactivación de la vía MAPK que implica un aumento de la tumorigénesis al verse potenciados procesos como la inhibición de la apoptosis de estas células cancerosas, aumento de la angiogénesis y expresión de factores de crecimiento entre otros (figura 4).

Esta mutación por cambio aminoacídico tiene lugar en la posición 600 del dominio quinasa (por ello se denomina BRAF^{V600}) y conlleva la sustitución de la valina por un ácido glutámico (V600E) o una arginina (V600K). La mutación BRAF^{V600E} es la más común y se ha observado que está presente más en mujeres que en hombres, también es más común entre pacientes jóvenes y se desarrolla en áreas que no han sido expuestas a radiación del sol. En cambio, la mutación BRAF^{V600K} se ha observado que es más frecuente en hombres y en pacientes adultos, además de presentarse en zonas que sí han sido expuestas a radiación del sol^{5,9,11,12}.

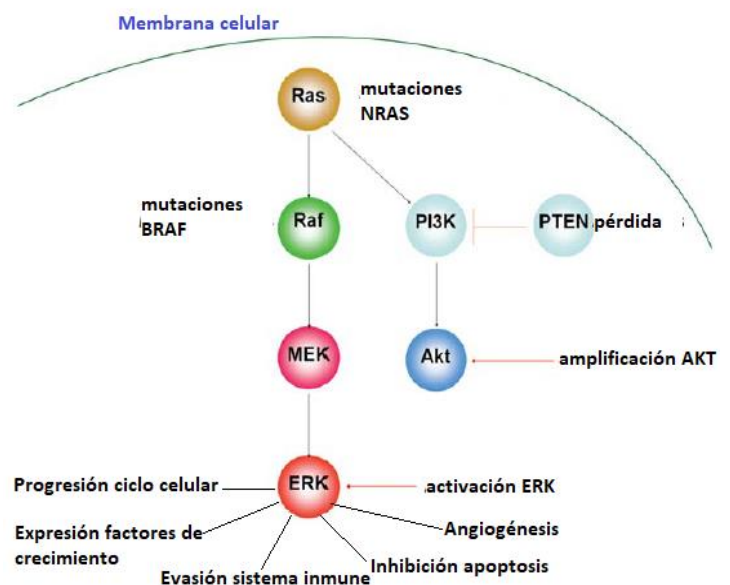


Figura 4. Activación por mutaciones de las vías MAPK y PI3K en el melanoma. (Adaptado de A. E. Russo et al¹¹).

- **Mutación en NRAS:** El gen *NRAS* codifica para la isoforma N de la proteína Ras (GTPasa), la cual está implicada en la regulación de la división celular, por lo que este gen es considerado un oncogén y, por tanto, cuando sufre alguna mutación provoca que células normales se transformen en cancerosas. En el caso del melanoma, un 15-25% de los casos son por mutación de cambio de sentido en los codones 12, 13 o 61, lo que provoca una elongación del sitio de unión de las moléculas de GTP, provocando que la señal de *NRAS* se mantenga y active la vía MAPK y a la vez la vía PI3K^{1,5}. La hiperactivación de la vía PI3K provoca la amplificación del efector Akt (*figura 4*), el cual activará a otras proteínas implicadas en la proliferación y supervivencia de las células. Además, recientemente se ha observado que en un 45% de los melanomas, además de una amplificación de Akt se da una pérdida del supresor tumoral PTEN, lo cual favorece el crecimiento y división celular incontrolado al hiperactivarse la vía PI3K¹¹. Sin embargo, se ha observado que es mucho más común que la pérdida de PTEN sea simultánea a la aparición de mutaciones en *BRAF*, lo que causa la activación de las dos vías (MAPK y PI3K) a la vez, y que este hecho sea equivalente a la mutación de solo *NRAS* que también puede activar ambas vías^{5,11,12}. Este hecho se ve comprobado en que la incidencia de que en un melanoma se den estas dos mutaciones a la vez es de un 0,5%^{5,9,11}.

- **Mutación en NF1:** En un 10-15% de los casos de melanoma se ha observado que el supresor tumoral *NF1* es el tercer gen más frecuentemente mutado^{5,9}. La proteína NF1 se encarga de inactivar la vía de RAS, por lo que cuando está mutado y pierde esta función se produce la hiperactivación de *NRAS*, lo que a su vez hiperactivará las vías MAPK y PI3K aumentando la tumorigénesis.

- **Otras mutaciones:** Tal y como se comentó en la *figura 3*, la exposición continuada e intensa a radiación UV más mutaciones en los genes comentados anteriormente, provoca la aparición de mutaciones adicionales que agravan la transformación cancerosa de los *nevus*. Las mutaciones adicionales más comunes se producen en los genes *TERT* y *CDKN2A*. El primero es un gen que codifica para un componente de la enzima telomerasa y cuando muta su promotor confiere ventajas proliferativas a las células cancerosas. El gen *CDKN2A* codifica para un inhibidor de ciclina dependiente de quinasa (p16^{INK4A}), por lo tanto, cuando este gen sufre una mutación se inactiva p16^{INK4A} y las células cancerosas salen del estado de senescencia y continúan proliferando^{1,5,13}.

1.1.3. Presentación clínica

Toda la población tiene lunares (*nevus*), crecimientos atípicos y/o manchas en la piel, y eso no se traduce en que padezcan melanomas. Los lunares y manchas aparecen en la piel durante la infancia y adolescencia como pequeñas marcas marrones/negras, redondas/ovaladas y lisas o con un poco de relieve, que durante toda la vida del individuo mantienen la misma forma, tamaño y color, e incluso pueden llegar a aclararse e incluso desaparecer, y ser benignos. En algunos casos los lunares pueden ser congénitos, pero es poco habitual. El problema viene cuando estos lunares cambian de forma, tamaño y/o color, o bien empiezan a aparecer muchos de ellos en una zona determinada o diseminados por el tronco y extremidades, ya que son indicios de que se puede estar desarrollando un melanoma. Por este motivo es muy importante acudir al médico con rapidez si se detecta un cambio o aumento de lunares y si aparecen lesiones que duelen, pican, sangran o que no terminan de curarse en una zona del cuerpo. Asimismo, conviene revisar periódicamente la piel desde la cabeza hasta la planta de los pies al menos una vez al mes¹³⁻¹⁶. Es muy importante reconocer estos cambios, pero también es de vital importancia conocer la piel de cada individuo, para así reconocer rápidamente cuando surgen los *nevus* atípicos. Por este motivo surge la regla ABCDE como guía para detectar los signos y síntomas del melanoma¹³⁻¹⁶:

- **A** (de Asimetría): una mitad del lunar o marca no es igual a la otra mitad.
- **B** (de Borde): los bordes son irregulares, con muescas o borrosos.
- **C** (de Color): el color en todo el lunar o mancha no es igual porque aparecen distintos tonos de marrón/negro o incluso aparecen zonas rosáceas, rojas, blancas o azules.
- **D** (de Diámetro): el lunar es mucho más grande de 6 mm (como la goma de borrar de un lápiz, aunque a veces pueden ser así o más grandes y ser benignos).
- **E** (de Evolución): el lunar o mancha está cambiando de tamaño, forma y/o color.

Si estos signos y síntomas se detectan tempranamente pueden ser extirpados y en el 80% de los casos el melanoma es erradicado por completo. El problema aparece cuando estos crecimientos anormales se diseminan y profundizan hasta la epidermis y/o llegan a los nódulos linfáticos u otros órganos (metástasis). Principalmente los dos órganos donde se produce la metástasis son el hígado y el cerebro, siendo este un punto crítico en el que se considera al melanoma en estado avanzado o metastásico (MM) sin opción a ser reseccionable quirúrgicamente. Por este motivo, el Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer (del inglés *American Joint Committee on Cancer, AJCC*) estableció el **sistema TNM** (tabla 2)¹³ que permite clasificar los diferentes estadios del melanoma según la extensión del tumor (**T**), si ha llegado a los nódulos linfáticos (**N**) y/o ha metastatizado en otros órganos (**M**).

Estadio	T	N	M	Ulceración
0	Confinado en la epidermis (melanoma <i>in situ</i>)	No	No	No
I	< 2 mm	No	No	Puede o no haber ulcerado
II	Mín. 1,01 mm y > 4 mm	No	No	Puede o no haber ulcerado
IIIA	2 mm	Sí	No	Puede o no haber ulcerado
IIIB	1-2 mm*	Sí	Sí	Puede o no haber ulcerado
IIIC	> 2 mm *	Sí	Sí	Puede o no haber ulcerado
IIID	> 4 mm*	Sí	Sí	Sí
IV	Cualquier tamaño	Probablemente	Sí	Puede o no haber ulcerado

Tabla 2. Clasificación de los diferentes estadios del melanoma según el sistema TNM de la AJCC (**T**: grosor del nevus; **N**: si se ha extendido a los nódulos linfáticos cercanos; **M**: si se ha extendido a nódulos linfáticos distantes y/u otros órganos; *: puede que no se pueda detectar dónde se originó el nevus canceroso). ¹³ (**Fuente:** Instituto Nacional sobre el Cáncer).

1.1.4. Diagnóstico

La detección temprana del melanoma es un punto clave para reducir su alta mortalidad, por este motivo es de vital importancia la auto-examinación mediante la regla del ABCDE comentada en el apartado anterior, y la visita inmediata a un dermatólogo si se detecta o se sospecha de alguna anomalía. El dermatólogo utilizará la dermoscopia (lupas y aparatos con ópticos de alta resolución) para analizar cada *nevus*, mancha o crecimiento de la piel anormal y determinar si su forma, tamaño y color son sospechosos^{7,13-15}. Si el dermatólogo considera que algún lunar o mancha es alarmante pedirá una biopsia para que posteriormente un patólogo determine histopatológicamente si esa muestra es cancerosa y así poder extraerlos mediante cirugía. Normalmente durante la biopsia, si el lunar y/o mancha pueden extirparse durante el procedimiento se hace y se elimina tejido sano de alrededor para asegurar que se ha eliminado por completo. Cuando el melanoma ya se encuentra en estadios avanzados y se ha diseminado a los nódulos linfáticos adyacentes al *nevi* maligno o distantes, a veces pueden ser detectados en la exploración médica al estar inflamados o mediante diagnóstico por imágenes. Finalmente, para confirmar se realiza una biopsia de estos nódulos para detectar infiltración de células cancerosas^{13-15,17}. Con las biopsias se hacen estudios genéticos en busca de las posibles mutaciones más comunes en melanoma (BRAF^{V600}, NRAS, CDKN2A), ya que existen varios fármacos de terapia dirigida eficaces contra ellas.

Otros procedimientos de diagnóstico implican la obtención de imágenes de la localización de las células cancerosas mediante tomografías y/o resonancias magnéticas, ya que estas técnicas usan alguna sustancia que puede ser detectada al ser utilizada en mayor medida por las células cancerosas o porque se acumulan en ellas^{14,15,17}. En cuanto a biomarcadores para predecir el estadio y su pronóstico, en el caso del melanoma se miden los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH), ya que las células cancerosas incrementan el consumo de glucosa mediante la vía glucolítica anaeróbica¹⁸.

1.2. Tratamientos

En las últimas décadas el tratamiento del melanoma ha ido progresando gracias al estudio y mejor entendimiento de las vías moleculares afectadas y de las respuestas antitumorales por parte del sistema inmune.

1.2.1. Cirugía y radioterapia

En los estadios I-III del melanoma el principal tratamiento consiste en la extirpación total del lunar y/o mancha de la piel mediante cirugía. Esta extirpación debe eliminar la zona pigmentada, pero también debe incluir zonas adyacentes de piel normal (hasta el nivel de fascia muscular) donde no se detecte ningún tipo de pigmentación o lesión para así asegurar que los márgenes de la escisión están libres de células cancerosas mediante histopatología. En algunos casos tras la cirugía se aplica radioterapia en la zona para asegurar la eliminación del tumor, pero en la mayoría de los casos será necesario practicar una linfadenectomía, es decir, una extirpación de los nódulos linfáticos cercanos al tumor, que mediante una biopsia previa se ha comprobado que contienen células cancerosas^{17,19}.

1.2.2. Quimioterapia convencional

Se han evaluado muchos agentes quimioterapéuticos para tratar el melanoma avanzado o metastásico (MM), no obstante, solo la dacarbazina ha sido aprobada por la FDA (del inglés *Food and Drug Administration*). La dacarbazina, y su análogo el temozolomide (TMZ), son agentes alquilantes que dañan el DNA al introducir grupos alquilo en las bases de guanina, lo que provocará la muerte de la célula por apoptosis y otros mecanismos de muerte celular. La dacarbazina una vez administrada se desmetila en el hígado dando lugar al 3-metil-(triazeno-1-il)-imidazol-4-carboxamida (MITC) y luego al metabolito activo diazometano. Los motivos por los cuales el TMZ no ha sido aprobado para su uso en MM es debido a que los efectos secundarios que produce (supresión de la médula ósea, linfopenia, leucopenia, anemia) son mucho más severos que los que causa la dacarbazina, además de no superar la eficacia de esta. La ventaja del TMZ en comparación con la dacarbazina básicamente residía en que podía ser administrado oralmente en forma de pastilla, mientras que la dacarbazina debe ser administrada por vía intravenosa²⁰.

Se han probado diversas combinaciones de agentes quimioterapéuticos (aprobados o no por la FDA), pero no han demostrado que por sí solos o en combinación sean más eficaces y seguros que la dacarbazina en el tratamiento del melanoma avanzado. Sin embargo, los resultados obtenidos con esta quimioterapia convencional (dacarbazina) no han sido tampoco satisfactorios. Por este motivo, los avances en el diagnóstico han hecho posible que melanomas que presentan ciertos tipos de mutaciones sean tratados con terapias más dirigidas como las terapias de diana molecular, las cuales ofrecen mejores resultados que los tratamientos con quimioterapia.

1.2.3. Terapias dirigidas

Este tipo de terapias no son tan agresivas como la quimioterapia convencional o radioterapia y se ha observado que son eficaces contra ciertos tipos de células cancerosas. En el caso del melanoma avanzado, se han visto ciertos logros con terapias de inhibidores de la transducción de señal. Estas terapias actúan inhibiendo a las proteínas BRAF y MEK, de manera que no se hiperactive la vía MAPK y así disminuya la proliferación y crecimiento celular incontrolado de las células tumorales (figura 5). Los fármacos aprobados para tratar el MM son: inhibidores de BRAF (dabrafenib, vemurafenib), inhibidores de MEK (trametinib, cobimetinib, binimetinib) y combinaciones de ambos inhibidores.

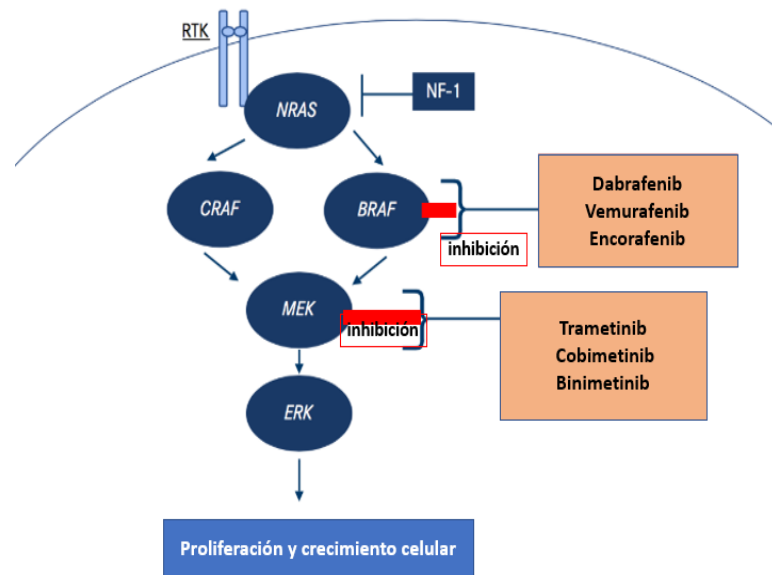


Figura 5. Mecanismo de inhibición de diversos fármacos de terapia dirigida. [Adaptado de K. Wood, J. Luke⁴²]

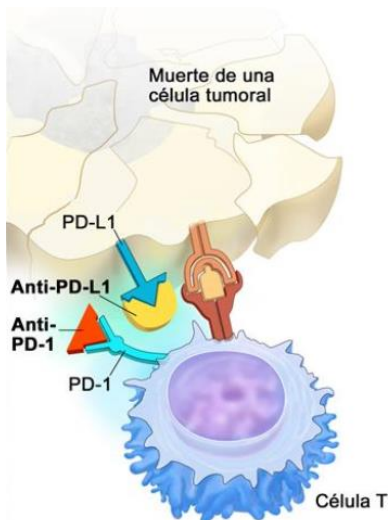
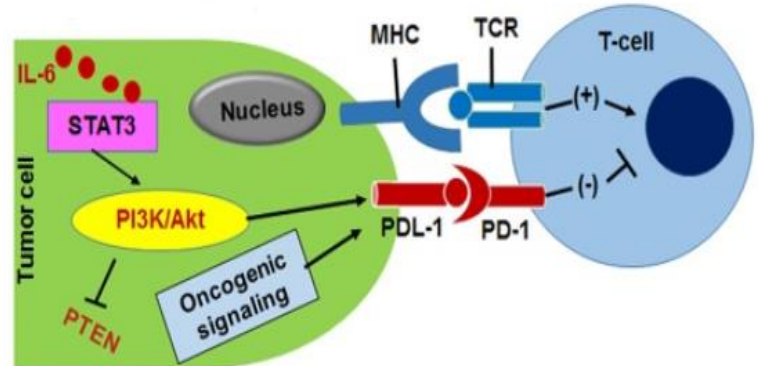
1.2.4. Inmunoterapia

En el tratamiento del melanoma avanzado se empezaron a usar agentes inmunoterapéuticos como son el interferón alfa (INF- α) y la interleuquina 2 (IL-2). Estos dos agentes normalmente se combinaban con la quimioterapia y en algunas ocasiones se conseguían respuestas del 27-46%, pero seguían sin conseguir una supervivencia global mayor a la que ofrecía el tratamiento individual con dacarbazina. Asimismo, varios estudios determinaron que la combinación de INF- α e IL-2 con quimioterapia aumentaban la toxicidad del tratamiento, provocando que fuese necesario reducir las dosis de IL-2 e INT- α . Sin embargo, estas reducciones no eran efectivas al no llegar al umbral mínimo de efectividad, por lo que su uso conjunto no se justificaba^{20,21}.

No obstante, con la elucidación de los mecanismos de defensa del sistema inmune contra las células cancerosas se han creado varias terapias que aumentan la respuesta inmunitaria contra estas células. Estas terapias están basadas en el uso de anticuerpos monoclonales que bloquean ciertos *checkpoints* (puntos de control), ayudando así al sistema inmunitario a actuar sobre las células cancerosas. El bloqueo de estos puntos permite al sistema inmunitario atacar a las células cancerosas que estaban expresando ciertas moléculas que les servían para evadir el ataque. Las moléculas que permiten a las células cancerosas evitar el ataque del sistema inmune mediante linfocitos T son la proteína PD-1 (del inglés *programmed cell death 1*) y la proteína CTLA-4 (del inglés *Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4*)²¹.

La proteína PD-1 está presente en los linfocitos T (célula citotóxica del sistema inmunitario). Cuando PD-1 se une a otra proteína denominada PD-L1 (ligando 1 de muerte programada) presente en células cancerosas, se evita el ataque de los linfocitos T. La proteína PD-L1 se expresa en la membrana de las células cancerosas como resultado de la inhibición o pérdida del supresor tumoral PTEN y de la activación de la vía PI3K/Akt causadas por la presencia de mutaciones en *NRAS* y *BRAF* en el caso del melanoma. Esta interacción entre PD-1 y PD-L1 inhibe la acción de los linfocitos T, por ello las células cancerosas pueden escapar al ataque del sistema inmune y seguir proliferando (figura 6)²².

Figura 6. Representación de la interacción entre los linfocitos T y las células cancerosas mediante PD-1 y PD-L1. (Fuente: Alsaab H et al. ²²).



Por este motivo era de vital importancia encontrar un fármaco que bloquease la interacción entre PD-1 y PD-L1 y así el sistema inmunitario podría acabar con las células cancerosas (figura 7).

De esta manera, y con su aprobación por la FDA, se empezaron a usar los anticuerpos anti-PD-1 (**pembrolizumab** y **nivolumab**) en casos de melanoma avanzado²¹.

Figura 7. Inhibición de la interacción PD-1/PD-L1 mediante anticuerpos anti-PD-1. Este bloqueo permite a los linfocitos T reconocer a las células tumorales y así eliminarlas. (Fuente: Instituto Nacional del Cáncer)²³.

Por otro lado, la proteína CTLA-4 es clave en la regulación negativa de los linfocitos T, y por ello las células cancerosas pueden evadir al sistema inmune. Los linfocitos T para poder activarse y así actuar contra las células cancerosas requieren la interacción con otro tipo de células del sistema inmune: las células presentadoras de antígenos (CPA). Esta interacción consta de dos señales: en la primera las CPA presentan los antígenos mediante el complejo mayor de histocompatibilidad tipo I o II (CMH I/II) al receptor de linfocitos (TCR); la segunda señal requerida se genera cuando los receptores CD28 de los linfocitos T se unen a sus ligandos B7 presentes en las células CPA (figura 8A). Una vez se ha dado esta interacción, los linfocitos T para poder proliferar y atacar, translocan a su membrana los receptores CTLA-4, los cuales también pueden unirse al ligando B7 al ser homólogo del receptor CD28. De esta manera los CTLA-4 compiten con los CD28 para unirse al ligando B7. La unión entre CTLA-4 y B7 genera una señal contraria a lo que haría CD28/B7, de manera que se inhibe la proliferación de los

linfocitos T y así estos no pueden atacar (*figura 8B*). Este mecanismo es el que utilizan las células cancerosas: presentan en su superficie antígenos específicos que después serán presentados por las CPA a los linfocitos T, de manera que provoquen la translocación masiva de CTLA-4 y así inhibir a los linfocitos T y escapar a su ataque. Por este motivo, la creación de los anticuerpos anti-CTLA-4 (**ipilimumab**) y su aprobación, permitió su uso como tratamiento efectivo contra el melanoma avanzado (*figura 8C*)^{21,24}.

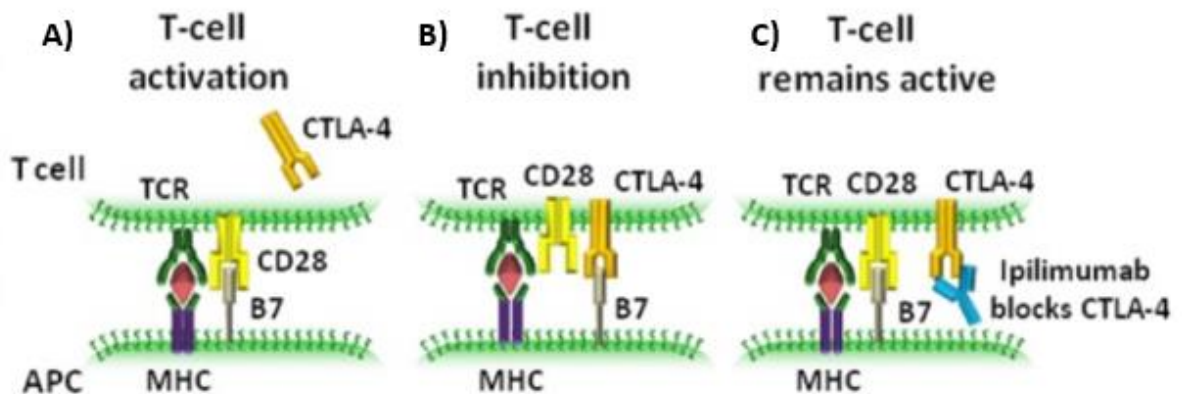


Figura 8. Interacción entre los linfocitos T y las células presentadoras de antígenos (CPA). **A)** Activación de los linfocitos T por unión del receptor CD28 a su ligando B7. **B)** Inhibición de los linfocitos T al unirse el homólogo de CD28 (CTLA-4) a su ligando B7. **C)** Bloqueo de CTLA-4 mediante el anticuerpo anti-CTLA-4 (ipilimumab). (Fuente: J. Wolchok et al.²⁴).

2. Objetivos

En este trabajo bibliográfico se han revisado las causas patofisiológicas del melanoma, así como las diversas estrategias terapéuticas que se utilizan para combatir este tipo de cáncer cuando se encuentra en un estado avanzado o metastásico. La principal terapia que se usaba en melanoma avanzado era la quimioterapia, pero en los últimos años, diversos avances en el campo de la biología molecular han permitido desarrollar nuevas terapias que prometen una mejoría en la supervivencia de los pacientes afectados como son la terapia dirigida y la inmunoterapia. Por tanto, los objetivos de este trabajo son los siguientes:

1. Revisión bibliográfica sobre las características patofisiológicas del melanoma avanzado y sobre los distintos tipos de tratamientos que existen para combatirlo.
2. Analizar y comparar si en el tratamiento del melanoma avanzado la inmunoterapia sola o combinada con otros tratamientos resulta ventajosa frente a la quimioterapia convencional.

3. Materiales y métodos

3.1. Búsqueda bibliográfica

La primera búsqueda bibliográfica consistió en una búsqueda general sobre el melanoma en la base de datos MedlinePlus, la cual deriva a páginas oficiales como son el *National Cancer Institute (NIH)*, la *American Academy of Dermatology (AAD)* y la Sociedad contra el Cáncer Americana, donde se procedió a recoger información básica y general sobre este tipo de cáncer. A continuación, en la base de datos Pubmed se buscaron revisiones actualizadas cubriendo los últimos diez años y usando las palabras clave: *(melanoma[Title]) OR (skin cancer[Title]) AND (pathogenesis[Title]) AND (epidemiology[Title]) NOT (carcinoma [Title]) NOT (non-melanoma[Title])*. La búsqueda se amplió examinando las listas de referencia de todas las publicaciones identificadas e incluidas en el trabajo.

La segunda búsqueda literaria tenía como objetivo la búsqueda de estudios donde se hubieran probado la eficacia de diversos agentes quimioterapéuticos (mayormente la dacarbazina) y de terapias basadas en los inhibidores de *BRAF/MEK*. Las palabras clave utilizadas fueron: *(melanoma[Title]) AND (chemotherapy [Title]) AND (dacarbazine[Title]); (melanoma [Title] AND (dabrafenib [Title/Abstract]) AND trametinib [Title/Abstract]) AND (vemurafenib[Title/Abstract])*. La búsqueda se amplió examinando las listas de referencia de todas las publicaciones identificadas e incluidas en el trabajo.

Finalmente, la última búsqueda se centró en estudios donde se testaba la eficacia de la inmunoterapia sola, combinada y *versus* la dacarbazina, y publicados en los últimos 5-7 años. Para ello se utilizaron combinaciones con las palabras clave: *(melanoma [Title]) AND (ipilimumab [Title/Abstract]) AND (dacarbazine[Title/Abstract]); (melanoma [Title]) AND (pembrolizumab [Title/Abstract]) AND (nivolumab [Title/Abstract])*. La búsqueda se amplió examinando las listas de referencia de todas las publicaciones identificadas e incluidas en el trabajo.

3.2. Criterios de selección

En la primera búsqueda en Pubmed se obtuvieron 72 resultados, de los cuales se seleccionaron 4 artículos para el trabajo. El resto de los artículos se descartaron por tratar otro tipo de melanomas que no eran de piel, por incluir revisiones sobre carcinomas y por incluir mayormente información sobre los tratamientos. En la segunda búsqueda se obtuvieron 41 resultados, pero solo se seleccionó 1 artículo para su inclusión en el trabajo, debido a que el resto de los artículos trataban sobre otros agentes quimioterapéuticos que no han sido aprobados para su uso o que no ofrecían resultados, o bien hacían comparaciones con agentes inmunoterapéuticos y estos no eran el objetivo en esta búsqueda. A continuación, se seleccionaron 3 artículos más al añadir los nombres comerciales de las terapias de diana contra los inhibidores *BRAF/MEK*. Finalmente, en la última búsqueda se obtuvieron 7 resultados al buscar artículos que fueran publicados entre el año 2011 y el 2015 y en los cuales se usara el ipilimumab y/o dacarbazina. De estos 7 solo se seleccionó 1 artículo para su inclusión en el

trabajo en base a la eficacia observada en los ensayos clínicos. En la siguiente búsqueda, acotando entre los años 2011 y 2017 se obtuvieron 29 artículos que trataran sobre el melanoma metastásico y el nivolumab, y se seleccionaron 3 de estos artículos para su inclusión en el trabajo.

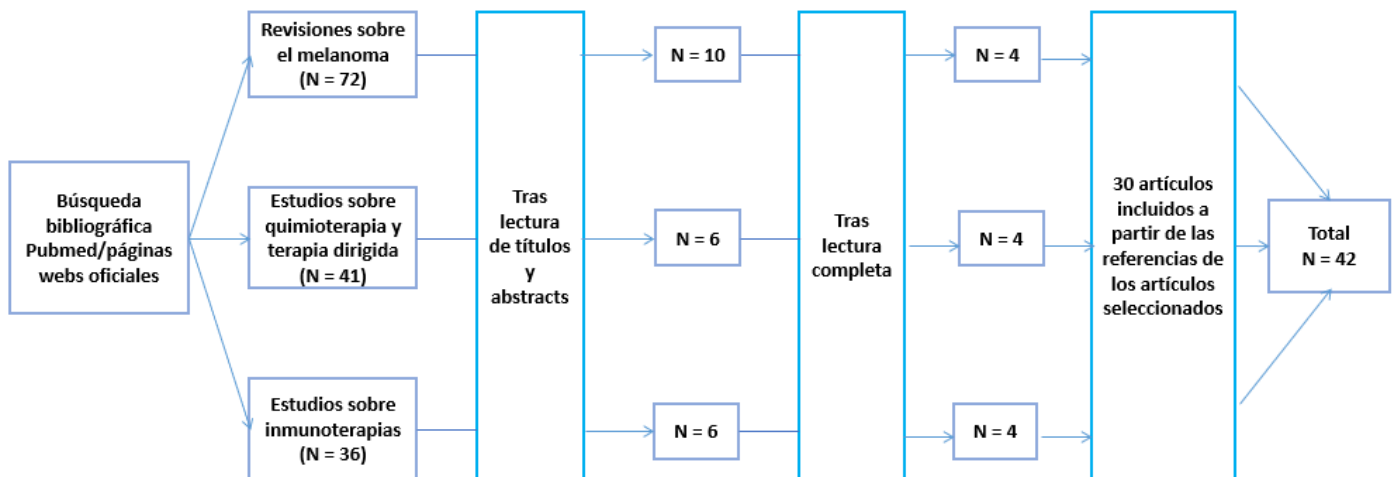


Figura 9. Esquema del proceso de selección e inclusión de la bibliografía.

4. Resultados y discusión

En los últimos 10 años se ha podido observar un aumento del número de casos de melanoma cutáneo, que, junto con su mala prognosis en estadios avanzados o metastásicos, han provocado que la quimioterapia convencional utilizada no sea suficiente y, por tanto, deban incrementarse los ensayos clínicos en los que se prueban terapias alternativas. Estas terapias empezaron a despuntar entre los años 2011 y 2012, ya que es durante este período cuando las terapias dirigidas (inhibidores *BRAF/MEK*) y las inmunoterapias (anti-CTLA-4 y anti-PD-1) fueron aprobadas por la FDA y la Comisión Europea para el tratamiento contra el melanoma cutáneo avanzado. Por tanto, el objetivo de estas terapias es mejorar la supervivencia global de los pacientes, o al menos alargar su supervivencia sin progresión de la enfermedad, así como intentar mejorar su estado de salud y no someterlos a terapias tan agresivas como es la quimioterapia. Esta última se utilizaría como tratamiento paliativo para intentar mantener una buena calidad de vida en los últimos meses del paciente.

Debido a la alta tasa de efectividad de las terapias dirigidas (inhibidores de *BRAF/MEK*) y al ser más específicas que la quimioterapia, en los últimos años se han establecido protocolos en los que se combinan estos dos tratamientos, ya que se ha demostrado que las terapias con estos inhibidores dan mejores resultados que las terapias con dacarbazina y otros agentes quimioterapéuticos. Por este motivo, las efectividades de estos dos tipos de tratamientos se agrupan en la tabla 3, mientras que la tabla 4 se dedicará a los avances observados en el campo de la inmunoterapia. Posteriormente, se discutirán los resultados de cada una de ellas y finalmente se compararán los dos tipos de tratamiento.

Tabla 3. Respuesta a fármacos quimioterapéuticos convencionales y de terapia dirigida.

Quimioterapia convencional e inhibidores de <i>BRAF/MEK</i>							
Artículo	Nº pacientes	Condiciones	Tratamiento	OR (%)	OS meses	PFS meses	Respuesta en nº pacientes
Hersh, E. M. <i>et al.</i> (2015) ²⁵	264	Los pacientes no habían recibido quimioterapia previa, pero podían haber recibido inhibidores de <i>BRAF/MEK</i>	150 mg/m ² de <i>nab</i> -Paclitaxel	15	12,6	4,8	PR 39 (15%); PD 93 (35%) SD 67 (25%); NOR 65 (25%)
	265		1000 mg/m ² de dacarbazina	11	10,5	2,5	PR 30 (11%); SD 41 (16%) PD 128 (48%); NOR 65 (25%)
McArthur, G. A. <i>et al.</i> (2014) ²⁶	335	Los pacientes no habían recibido ningún tratamiento previo.	2 pastillas de 960 mg/día de vemurafenib	57	13,6	6,9	CR 19 (6%)
	289	Esperanza de vida ≥ 3 meses	1000 mg/m ² de dacarbazina	9	9,7	1,6	CR 4 (1%)
Long, G. V. <i>et al.</i> (2014) ²⁷	211	Pacientes debían presentar la mutación <i>BRAF</i> ^{V600E} o <i>BRAF</i> ^{G600K} y no haber recibido terapias de inhibidores <i>BRAF/MEK</i> anteriormente	2 pastillas de 150 mg/día de dabrafenib + 1 pastilla de 2 mg/día de trametinib	67	13,7	9,3	CR 22 (10%); PR 118 (56%) SD 54 (26%); PD 13 (6%) [-] 3 (1%)
	212		2 pastillas de 150 mg/día de dabrafenib	51	8,9	8,8	CR 18 (9%); PR 90 (43%) SD 69 (33%); PD 19 (9%) [-] 14 (7%)
Dummer, R. <i>et al.</i> (2017) ²⁸	269	Pacientes con mutación en <i>NRAS</i> , que no habían recibido ningún tipo de tratamiento o bien habían recibido solo algún tipo de inmunoterapia	2 pastillas de 45 mg/día de binimetinib	15	11	3	CR 4 (1%); PR 37 (14%) SD 109 (41%); PD 72 (27%)
	133		1000 mg/m ² de dacarbazina	7	10,1	1,8	CR 0; PR 9 (7%) SD 23 (17%); PD 59 (44%)

OR: respuesta total (entendida como cualquier respuesta positiva al tratamiento); **OS:** supervivencia global; **PFS:** supervivencia libre de progresión de la enfermedad;

PR: respuesta parcial (sin curación total, pero mejora la calidad de vida del paciente y aumenta el tiempo de supervivencia); **SD:** enfermedad estable; **PD:** enfermedad progresiva; **CR:** respuesta completa (curación); **NOR:** no evaluable; [-]: sin datos.

La dacarbazina es uno de los pocos agentes quimioterapéuticos que ha ofrecido datos relevantes en cuanto a la supervivencia global o al tiempo medio de supervivencia de los pacientes afectados de MM. Pero este agente alquilante no deja de ser una molécula inespecífica, por tanto, no solo atacará a las células tumorales, sino que también provocará la apoptosis de células sanas lo que produce los efectos secundarios de toda quimioterapia²⁰. Al ser tan inespecífico, este tratamiento es considerado como el “estándar” y es el que se usa como primera opción en el MM. Sin embargo, no se demostró en ningún ensayo clínico de fase III que la dacarbazina mejore la supervivencia global, y tan solo se ha asociado con un 10-20% de respuesta y una supervivencia libre de progresión de 3 a 6 meses²⁹. Como efectos secundarios la dacarbazina provoca náuseas, vómitos y la supresión de la médula ósea, por lo que estos pacientes presentan moratones y sangrados recurrentes al tener menor número de glóbulos rojos y plaquetas, y además son más susceptibles a padecer infecciones recurrentes como consecuencia de la leucopenia adquirida²⁰. En caso de metástasis cerebral, este agente es adecuado ya que puede atravesar la barrera hematoencefálica y así actuar sobre las células tumorales.

La baja especificidad y efectividad de la dacarbazina instó a crear nuevos protocolos basados en combinaciones de diversos agentes quimioterapéuticos, pero estos no han demostrado ser mejores que el uso exclusivo de la dacarbazina. Por este motivo, fue necesario buscar y mejorar otras opciones terapéuticas. Una de estas opciones surgió en el 2010 cuando E. M. Hersh y colaboradores³⁰ en un estudio de fase II comprobaron que una combinación de un taxano (Paclitaxel) con nanopartículas de albúmina aseguraba una respuesta al tratamiento del 21,6%. La supervivencia libre de progresión (PFS) fue de 4,5 meses, y la media de la supervivencia global (OS) fue de 9,6 meses en pacientes con MM que no habían recibido quimioterapia anteriormente. El Paclitaxel es un terpeno que se extrae de la planta *Taxus brevifolia* y que posee actividad antitumoral, ya que al unirse a la tubulina provoca la inhibición de la polimerización de los microtúbulos, de manera que la célula no puede alcanzar la metafase y no puede dividirse, haciendo finalmente que se active la apoptosis celular²⁰. Los resultados tan prometedores del uso del *nab*-Paclitaxel en MM provocaron que el mismo autor, E. M. Hersh y otros colaboradores, iniciaran un nuevo estudio pero de fase III (*tabla 3*), en el que se comparó la eficacia y seguridad de este agente por sí solo *versus* el uso de dacarbazina en pacientes con estadio IV de melanoma maligno que no habían recibido quimioterapia previa²⁵. Los 529 pacientes fueron separados al azar en dos grupos: 264 pacientes recibieron 150 mg/m² de *nab*-Paclitaxel vía intravenosa en los días 1, 8 y 15 cada 28 días; y a los otros 265 pacientes se les administró 1000 mg/m² de dacarbazina 1 vez cada 21 días. Después de 3 ciclos para cada rama de tratamiento, la PFS del *nab*-Paclitaxel fue de 4,8 meses mientras que para la dacarbazina fue de 2,5 meses. En cuanto a la OS fue de 12,6 meses para el *nab*-Paclitaxel y 10,5 para la dacarbazina. En conclusión, se demostró que el *nab*-Paclitaxel era mejor que la dacarbazina, ya que mejoraba casi el doble la PFS y ofrecía mejores

respuestas en los pacientes, al mantenerse estable la enfermedad durante más tiempo y no progresar provocando la muerte del paciente. Además, también se concluyó que los efectos secundarios del *nab*-Paclitaxel (neuropatías, leucopenias) podían reducirse al ajustar las dosis del tratamiento, mientras que los mismos efectos no podían regularse en el tratamiento con dacarbazina al ser unas dosis establecidas por protocolo para asegurar su efectividad.

La aprobación en el 2011 de los agentes inhibidores de *BRAF* y *MEK* permitió a muchos pacientes con MM en fase III o IV recibir un tratamiento mucho más específico contra el tipo de mutación que originó su melanoma. Sin embargo, hasta ese momento los investigadores seguían sin poder afirmar que la administración de este tipo de terapia pudiera ser el tratamiento de primera línea para MM obviando la quimioterapia. Por ello, en el año 2014, G. A. McArthur y colaboradores²⁶ ampliaron un estudio previo³¹, en el cual se demostró que pacientes con la mutación *BRAF*^{V600E} (la más común en melanoma maligno) tratados con vemurafenib (inhibidor de *BRAF*) en primera línea, presentaron mayor PFS y menor ratio de muerte, comparado con pacientes que fueron tratados solo con dacarbazina. Esta ampliación consistió en un estudio de fase III en el que se requería que los pacientes con MM en fase III o IV inoperables no hubieran recibido ningún tratamiento previo contra el cáncer, que hubieran sido testados y detectados como positivos para *BRAF*^{V600}, y además que tuvieran una esperanza de vida de 3 meses o superior. Se dividió a los pacientes al azar en dos grupos: el primero recibió dos pastillas al día de 960 mg de vemurafenib, y el segundo grupo recibió 1000 mg/m² de dacarbazina vía intravenosa cada 3 semanas. Además, utilizando el método Sanger se secuenció el DNA de los tumores de los pacientes para determinar si había los dos tipos de mutaciones (*BRAF*^{V600E} y *BRAF*^{V600K}) y determinar si el vemurafenib podía actuar también contra la mutación *BRAF*^{V600K} de manera tan específica como se había demostrado que lo hacía contra la mutación *BRAF*^{V600E}.³¹ Los resultados tras el tratamiento concluyeron que la OS para el grupo vemurafenib y el grupo dacarbazina fuera de 13,6 y 9,7 meses respectivamente, y en cuanto a la PFS fueron de 6,9 *versus* 1,6 meses respectivamente. En cuanto a la respuesta al tratamiento, 19 pacientes que recibieron el vemurafenib consiguieron una respuesta completa (CR), es decir, consiguieron curarse completamente; mientras que solo 4 pacientes lo hicieron en el grupo de la dacarbazina. En conclusión, estos datos confirmaron los hallazgos del estudio anterior: el vemurafenib es mucho más eficaz que la dacarbazina en melanomas que presentan la mutación *BRAF*^{V600E}, y además se confirmó que la mutación *BRAF*^{V600K} también es sensible al vemurafenib.

Sin embargo, los tratamientos con un solo inhibidor de *BRAF* llegan a reducir su eficiencia por varios motivos: a) porque aparecen resistencias que provocan la reactivación de la vía MAPK, o b) porque estos propios inhibidores inducen la activación de esta vía provocando la aparición de otros tipos de cánceres secundarios (por ejemplo, carcinoma cutáneo de células escamosas)³². Una excepción es el

trametinib (inhibidor de *MEK*) que al administrarse de manera individual, no solo mejoró la OS de pacientes con la mutación *BRAF*^{V600} sino que no activó secundariamente la vía MAPK³³. Por este motivo, el siguiente objetivo fue determinar si una combinación de estos dos tipos de inhibidores podía ser más eficaz que una terapia con un solo tipo de agente inhibidor. Para ello G. V. Long y colaboradores²⁷ mediante un estudio de fase III compararon si una combinación de inhibidores *BRAF* y *MEK* (dabrafenib y trametinib respectivamente) en primera línea frente a un solo inhibidor *BRAF* (dabrafenib) podían retardar la aparición de las resistencias a este tipo de tratamiento y reducir los efectos tóxicos en pacientes con mutaciones *BRAF*^{V600E} y *BRAF*^{V600K}. El tratamiento consistió en la administración de una combinación de pastillas de dabrafenib (150 mg dos veces al día) y trametinib (2 mg una vez al día) a un grupo de 211 pacientes. Al otro grupo de 212 pacientes solo se le administraron dos pastillas al día de dabrafenib (150 mg). Los resultados concluyeron que la combinación dabrafenib-trametinib en comparación con dabrafenib resultó en una mayor PFS de: 9,3 meses *versus* 8,8 meses, respectivamente. En cuanto a la OS, la OS de los pacientes que recibieron la combinación de inhibidores fue de 13,7 meses, mientras que la de los pacientes que recibieron solo el dabrafenib fue de 8,9 meses. En conclusión, se demostró que la combinación de los dos inhibidores de la vía MAPK reduce el riesgo de progresión de la enfermedad, y por tanto, reduce la aparición de la resistencia y mejora la supervivencia global hasta un 25% comparado con la administración de un inhibidor *BRAF* únicamente.

Finalmente, el último tipo de terapia dirigida presentado en la tabla 3 es el inhibidor de *MEK* binimetinib. Se destaca este fármaco porque en un estudio de fase II mostró efectividad con un 15% de respuesta en pacientes que presentaban MM por mutación en *NRAS*³⁴. Estos datos permitieron que se siguiera investigando la eficacia del binimetinib en pacientes con mutaciones en *NRAS*, ya que hasta la fecha la mayoría de los inhibidores que se utilizaban estaban dedicados a aquellos pacientes con la mutación más común *BRAF*^{V600}. Por ello, R. Dummer y colaboradores²⁸ iniciaron el estudio en fase III en el cual se compara la eficacia del binimetinib con la de la dacarbazina en pacientes con MM por mutación en *NRAS* que no habían recibido ningún tratamiento o habían recibido previamente algún tipo de inmunoterapia. Durante el tratamiento, los pacientes recibieron una pastilla de 45 mg de binimetinib dos veces al día o bien 1000 mg/m² de dacarbazina por vía intravenosa una vez a la semana y se repetía la dosis cada 3 semanas. Los resultados para el grupo que recibió binimetinib fueron significativamente superiores en cuanto a la PFS y OS (PFS de 3 meses y OS de 11 meses) comparados con los del grupo tratados con dacarbazina (PFS de 1,8 meses y OS de 10,1 meses). En conclusión, en pacientes con mutación *NRAS* el tratamiento con binimetinib ofreció mayor respuesta que la dacarbazina, la cual mostró resultados similares a los obtenidos en otros estudios en cuanto a la supervivencia global y a la supervivencia libre de progresión.

En definitiva, tal y como se ha podido observar con los datos recogidos en la tabla 3, los tratamientos quimioterapéuticos no son suficientes para asegurar una mayor supervivencia en pacientes con melanoma en estado avanzado o metastásico. En cambio, las terapias dirigidas con inhibidores de *BRAF/MEK* sí que ofrecen una mayor supervivencia y períodos de tiempo en los que la enfermedad no progresa. Por tanto, estos datos corroboran que son necesarios más estudios para asegurar la eficacia y seguridad de estos nuevos tipos de tratamientos y así dejar atrás los tratamientos con dacarbazina en primera línea que son más tóxicos y que se han usado como última opción como tratamiento paliativo en los últimos meses de vida de los pacientes con MM.

Tabla 4. Respuesta a fármacos inmunoterapéuticos.

Inmunoterapias							
Artículo	Nº pacientes	Condiciones	Tratamiento	OR (%)	OS meses	PFS meses	Respuesta en nº pacientes
C. Robert et al. (2011) ³⁵	250	Pacientes con MM en fase III o V que no habían recibido ningún tipo de tratamiento y con una esperanza de vida \geq 16 semanas	10 mg/kg ipilimumab + 850 mg/m ² dacarbazina	15,2	11,2	[-]	CR 4 (1,6%); PR 34 (13,6%); SD 45 (18%); PD 111 (44,4%); NOR 56 (22,4%)
	252		850 mg/m ² dacarbazina	10,3	9,1	[-]	CR 2 (0,8%); PR 24 (9,5%); SD 50 (19,8%); PD 131 (52%); NOR 45 (17,9%)
J. Larkin et al. (2015) ³⁶	217 BRAF WT	Pacientes con MM en fase III o V que podían haber recibido tratamiento inmunoterapéutico previo y tener la mutación BRAF	nivolumab	34,6	[-]	[-]	CR 9 (4,1%); PR 66 (30,4%); SD 53 (24,4%); PD 74 (34,1%); NOR 15 (6,9%)
	74 BRAF MUT			29,7	[-]	[-]	CR 2 (2,7%); PR 20 (27%); SD 13 (17,6%); PD 33 (44,6%); NOR 6 (8,1%)
A. Ribas et al. (2015) ³⁷	180	Pacientes con MM en fase III o V que hubieran recibido ipilimumab, inhibidores de BRAF/MEK y/o tuvieran la mutación BRAF.	2 mg/kg de pembrolizumab	21	NOR	5,4	CR 4 (2%); PR 34 (19%); SD 32 (18%); PD 84 (47%); NOR 26 (14%)
	181		10 mg/kg de pembrolizumab	25	NOR	5,8	CR 5 (3%); PR 41 (23%); SD 31 (17%); PD 86 (48%); NOR 18 (10%)
	179		Combinación de agentes quimioterapéuticos	4	NOR	3,6	CR 0; PR 8 (4%); SD 33 (18%); PD 111 (62%); NOR 27 (15%)
C. Robert et al. (2015) ³⁸	277	Pacientes con MM en fase III o IV que hubieran recibido un tratamiento previo (que no fuera inmunoterapéutico) y que presentasen la mutación BRAF ^{V600} .	10 mg/kg de pembrolizumab cada 2 semanas	33,7	[-]	5,5	[-]
			10 mg/kg de pembrolizumab cada 3 semanas	32,9	[-]	4,1	
	278		4 dosis de 3 mg/kg de ipilimumab	11,9	[-]	2,8	[-]
L. Zimmer et al. (2017) ³⁹	47	Pacientes con MM en fase III o IV tratados con una terapia fallida de anti-PD-1.	3 mg/kg de ipilimumab	16	[-]	3	CR 0; PR 7 (15%); SD 11 (23%); PD 25 (53%); [-] 4 (9%).
	37		1 mg/kg de ipilimumab + 3 mg/kg de nivolumab	21	[-]	2	CR 1 (3%); PR 6 (16%); SD 4 (11%); PD 22 (59%); [-] 4 (11%).

OR: respuesta total (entendida como cualquier respuesta positiva al tratamiento); **OS:** supervivencia global; **PFS:** supervivencia libre de progresión de la enfermedad; **PR:** respuesta parcial (sin curación total, pero mejora la calidad de vida del paciente y aumenta el tiempo de supervivencia); **SD:** enfermedad estable; **PD:** enfermedad progresiva; **CR:** respuesta completa (curación); **NOR:** no evaluable; **[-]:** sin datos.

Desde su aprobación en el año 2012, múltiples estudios avalan la eficacia de las terapias inmunológicas en comparación con las quimioterapéuticas convencionales en el tratamiento del melanoma avanzado. En la tabla 4 se recogen una serie de ensayos clínicos en los cuáles se prueba la eficacia y seguridad de varios agentes inmunoterapéuticos (ipilimumab, nivolumab y pembrolizumab) por sí solos, en combinación con dacarbazina o se comparan ambos tratamientos.

El primer estudio fue llevado a cabo por C. Robert y colaboradores³⁵ en el cual mediante un ensayo clínico de fase III se trataron a pacientes con MM en fase III o IV, que no habían recibido ningún tipo de tratamiento previo y con una esperanza de vida superior o igual a las 16 semanas, con el fármaco ipilimumab (anti-CTLA-4) y dacarbazina o dacarbazina sola. El objetivo principal era determinar si el grupo que recibía los dos tipos de fármacos presentaría una mayor tasa de supervivencia global (OS) que el grupo que solamente recibía la dacarbazina. A un grupo de 250 pacientes se les administró 10 mg/kg de ipilimumab en combinación con 850 mg/m² de dacarbazina; y al otro grupo de 252 pacientes solo se les administró 850 mg/m² de dacarbazina y placebo. Los resultados en cuanto a la OS fueron de 11,2 *versus* 9,1 meses para los grupos ipilimumab-dacarbazina *versus* dacarbazina respectivamente. Los valores para la supervivencia media libre de progresión (PFS) fueron muy similares en ambas ramas de tratamiento. No obstante, sí que se pudo observar una reducción del 24% del riesgo de progresión en el grupo que recibió ipilimumab-dacarbazina comparado con el grupo que solo recibió la dacarbazina. Uno de los objetivos secundarios del ensayo era determinar qué tipo de efectos secundarios mostrarían los pacientes que recibieron el agente inmunológico y si estos podían ser revertidos o minimizados para asegurar la supervivencia del paciente. Entre los efectos secundarios observados en los pacientes que recibieron el ipilimumab destacaron el prurito (picação de la piel), sarpullidos, diarrea y elevación de algunas funciones hepáticas (elevación de los niveles de aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa) que pudieron ser reducidas con la administración de glucocorticoides y otros agentes inmunosupresores. Asimismo, no se produjo ninguna muerte relacionada con este tipo de efectos secundarios o del tratamiento inmunológico en general. En conclusión, los pacientes que recibieron la combinación de ipilimumab y dacarbazina presentaron un incremento en la OS en comparación con los que solo recibieron el agente quimioterapéutico. Además, en el grupo de ipilimumab-dacarbazina un 28,5% de los pacientes seguían vivos a los 2 años y un 20,8% a los 3 años, mientras que en el caso del grupo de la dacarbazina fueron de 17,9% y 12,2% respectivamente. Unos años más tarde, M. Maio y colaboradores⁴⁰ realizaron un estudio de seguimiento de aquellos pacientes que recibieron la anterior combinación de ipilimumab-dacarbazina en un ensayo clínico de fase III para determinar si la supervivencia a largo plazo aumentaba (OS a 5 años) y si recibir ipilimumab como terapia de mantenimiento era seguro. Los resultados confirmaron la hipótesis de los investigadores, ya que se demostró que los pacientes que habían recibido la

combinación ipilimumab-dacarbazina presentaban un mayor beneficio a largo plazo con este tratamiento.

El segundo estudio recogido en la tabla 4 tenía como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del fármaco nivolumab (anti-PD-1) en pacientes con MM que presentaran la mutación *BRAF*. Se escogió el nivolumab porque no se tenían datos sobre su eficacia en MM con la mutación *BRAF*, mientras que sí había evidencias que el ipilimumab tenía similar eficacia en MM con mutación *BRAF* y en MM sin mutación *BRAF* (*wild-type*). Este estudio realizado por J. Larkin y colaboradores³⁶ recogió los datos obtenidos en 4 ensayos clínicos en los que se trató con nivolumab a pacientes con MM con mutación *BRAF*^{V600} o con tumores *wil-type* (WT) que podían haber recibido tratamiento inmunoterapéutico previo (nivolumab o ipilimumab). Los resultados establecieron que la respuesta al tratamiento con nivolumab en pacientes *wild-type* o con mutación *BRAF* era muy similar: 34,6% y 29,7% respectivamente, y que se conseguían en 2,2 meses en ambos casos. Por tanto, se concluyó que, en el tratamiento de MM, sin tener en cuenta si el paciente presenta la mutación *BRAF* o no, el fármaco nivolumab era efectivo y seguro.

El otro fármaco anti-PD-1 aprobado para su uso en MM es el pembrolizumab. A. Ribas y colaboradores³⁷ mediante un ensayo clínico de fase II estudiaron la eficacia del pembrolizumab *versus* un agente quimioterapéutico en pacientes con MM que ya hubieran recibido ipilimumab, inhibidores de *BRAF/MEK* y/o tuvieran la mutación *BRAF* y no respondieran a estos tratamientos previos. El tratamiento consistió en administrar 2 mg/kg o 10 mg/kg de pembrolizumab vía intravenosa cada 3 semanas o bien una combinación de dacarbazina-paclitaxel-carboplatin. Los efectos secundarios asociados a la respuesta inmunitaria en la mayoría de los casos fueron reducidos o eliminados al administrar corticoesteroides y no se asoció ninguna muerte a este tipo de efectos. En cuanto a la PFS fue muy similar en los dos grupos con diferente concentración de pembrolizumab (2 y 10 mg/kg) 5,4 y 5,8 meses respectivamente; mientras que en el grupo que recibió la quimioterapia convencional fue de 3,6 meses. En conclusión, en aquellos pacientes con MM que había continuado progresando a pesar de recibir ipilimumab y/o inhibidores de *BRAF/MEK*, el tratamiento con pembrolizumab reducía el riesgo de progresión o muerte comparado con el uso de quimioterapia.

El siguiente paso requería comparar los dos tipos de agentes inmunoterapéuticos. Para ello, C. Robert y colaboradores³⁸ llevaron a cabo un estudio de fase III en el cual compararon la eficacia del pembrolizumab *versus* ipilimumab en pacientes con MM en fase III o IV que habían recibido al menos un tratamiento previo (pero que no fuera inmunoterapéutico) y que presentasen la mutación *BRAF*^{V600}. Los pacientes recibieron por vía intravenosa 10 mg/kg de pembrolizumab cada 2 o 3 semanas, o bien recibieron 4 dosis de 3 mg/kg de ipilimumab cada 3 semanas. Los resultados para los dos grupos que

recibieron pembrolizumab cada 2 o 3 semanas fueron de 5,5 y 4,1 meses respectivamente para la PFS, mientras que la PFS del grupo ipilimumab fue de 2,8 meses. En cuanto a la OS a un año, el porcentaje de respuesta en los dos grupos de pembrolizumab fue tan elevado (74,1% y 68,4%) comparado con el del ipilimumab (58,2%), que permitieron a aquellos pacientes que solo habían recibido el ipilimumab pasar a recibir el pembrolizumab para beneficiarse del fármaco. Por este motivo al finalizar el estudio no hubo datos sobre el tiempo medio en meses de OS. Los efectos secundarios del pembrolizumab e ipilimumab fueron los habituales (diarrea, pruritos, sarpullidos, fatiga); los efectos relacionados con la respuesta inmune (hepatitis, colitis) en ambos tratamientos fueron mitigados o reducidos con medicación. No obstante, algunos pacientes que recibieron el pembrolizumab desarrollaron hipotiroidismo (10,1% y 8,7%) e hipertiroidismo (6,5% y 3,2%). En conclusión, se determinó que los dos regímenes de pembrolizumab, comparados con el ipilimumab, mejoraban la PFS y OS en pacientes con MM.

Actualmente no existe un régimen que dictamine en qué orden se debe administrar a un paciente con melanoma avanzado los anticuerpos anti-CTLA-4 y anti-PD-1. Porque para muchos pacientes funcionará uno de ellos como primera opción y a lo mejor necesitará el otro a continuación. Sin embargo, otros pacientes este patrón no les servirá. Por este motivo, en los últimos 3-4 años los ensayos clínicos que se están desarrollando tienen como objetivo intentar elucidar cuál podría ser el mejor régimen de tratamiento a administrar a un paciente con MM, teniendo en cuenta que en la mayoría de los casos acaban apareciendo resistencias a estas terapias. Consecuentemente, se trabaja en el estudio de combinaciones de los dos tipos de inhibidores de los puntos de control, para así asegurar el mayor tiempo de supervivencia libre de progresión y global. Un ejemplo reciente (año 2017) de este tipo de ensayos clínicos es el que aparece en la tabla 4. En este ensayo, L. Zimmer y colaboradores³⁹ estudiaron la eficacia al tratar pacientes con MM con ipilimumab (3 mg/kg) o ipilimumab-nivolumab (1 y 3 mg/kg respectivamente) después de haber sido tratados con una terapia fallida de anti-PD-1 al haber desarrollado resistencia a ella. En el caso del grupo de pacientes tratados solo con ipilimumab la respuesta al control de la enfermedad, es decir, el porcentaje de pacientes que no progresaron fue del 42%; mientras que en el grupo tratado con la combinación fue del 33%. En cuanto a la OS a un año fue de un 54% y 55%, respectivamente. En conclusión, el tratamiento con ipilimumab debe ser considerado en pacientes en los que una terapia anti-PD-1 haya fallado previamente. En contraste, la administración de una combinación de ipilimumab y nivolumab en pacientes con terapia fallida anti-PD-1 da resultados inferiores a los que se conseguirían en un paciente que no haya recibido ningún tipo de tratamiento previo.

Los resultados presentados en la tabla 4 exponen que en pacientes con melanoma avanzado la respuesta total a los agentes inmunoterapéuticos se encuentra entre un 32-25%, siendo el más bajo un 16%. Asimismo, todos los tratamientos con este tipo de agentes inmunoterapéuticos revelaron ser más eficaces y seguros en comparación con los fármacos de quimioterapia convencional presentados en las tablas 3 y 4. No obstante, también cabe destacar la eficacia y respuestas positivas obtenidas en los tratamientos con inhibidores de *BRAF/MEK* en pacientes con MM recogidas en la tabla 3, ya que este tipo de terapia es mucho más específica y eficaz en pacientes que presentan las mutaciones diana para estos agentes. Debido a estas elevadas tasas de respuesta positiva y eficacia de las terapias inmunológicas y de las terapias dirigidas, actualmente se están llevando a cabo ensayos clínicos de fase I y II en los que se combinan ambos agentes para tratar de elucidar si esta combinación sería beneficiosa y no tóxica para administrar como tratamiento de primera línea a pacientes con MM⁴¹. Los primeros resultados de estos ensayos sugieren que la combinación de estos dos tipos de agentes terapéuticos sería beneficiosa y mejoraría la supervivencia de los pacientes. No obstante, en algunos pacientes se han dado casos de toxicidad relacionada con las dosis administradas. Por tanto, estos datos sugieren que esta combinación podría ser muy beneficiosa, pero primero deben estudiarse las respuestas a largo plazo para así determinar si efectivamente es mejor administrar una combinación de inhibidores de *BRAF/MEK* y agentes inmunoterapéuticos o bien terapias individuales.

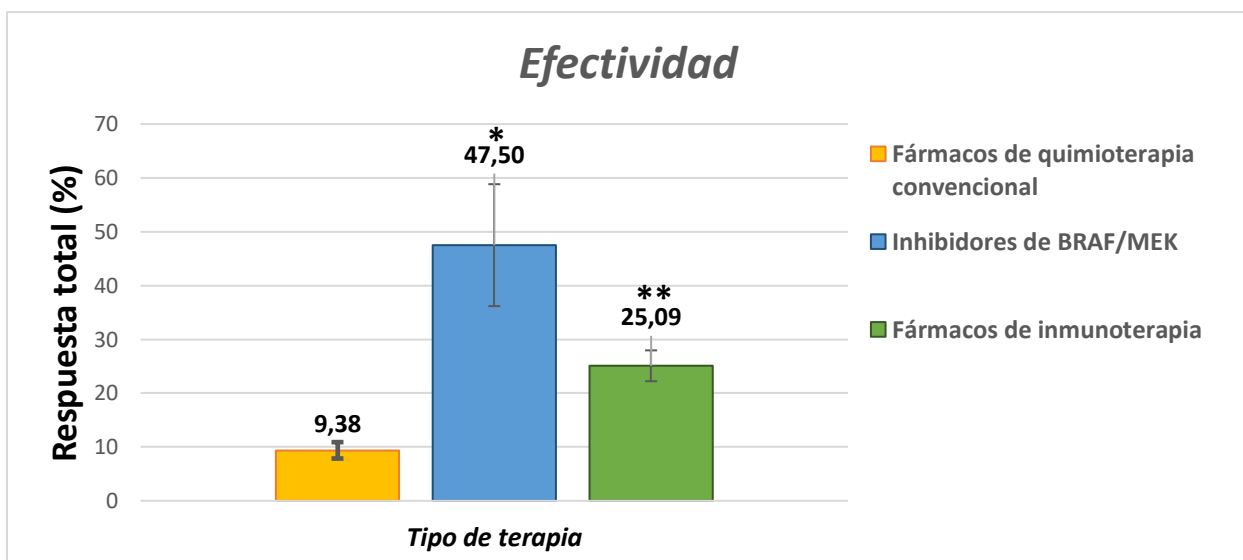


Figura 10. Gráfico en el que se compara la efectividad entre los fármacos de quimioterapia, inmunoterapia y los inhibidores de BRAF/MEK en términos de respuesta total (% de OR). Los porcentajes de respuesta se expresan como media \pm S.E.M. Las diferencias entre la quimioterapia y la inmunoterapia se consideran altamente significativas con un *p*-valor $< 0,001$ (**), y la diferencia entre quimioterapia e inhibidores BRAF se considera muy significativa con un *p*-valor $< 0,01$ (*).

En la figura 10 se presenta un análisis estadístico en el que se compara el promedio de los valores de respuesta total (OR) obtenida en los diversos estudios con fármacos de quimioterapia convencional y con la de inmunoterapia (tablas 3 y 4) mediante la prueba *t-Student*, en el cual se considerará, con un intervalo de confianza del 95%, una diferencia muy significativa (*) cuando *p*-valor $< 0,01$, y diferencia

altamente significativa (**) cuando $p\text{-valor} < 0,001$. También se representan los resultados obtenidos en los ensayos clínicos que se han llevado a cabo con fármacos de terapia dirigida (inhibidores de *BRAF/MEK*) recogidos en las tablas 3 y 4, ya que, con el avance de la caracterización molecular del melanoma, muchos pacientes ya no se tratan con agentes quimioterapéuticos tan inespecíficos como la dacarbazina, sino con fármacos de terapia dirigida solos o combinados con la dacarbazina entre otros.

Tal y como se puede observar en la figura 10, existen claras diferencias significativas entre las respuestas totales de los tratamientos con fármacos de quimioterapia convencional ($9,38\% \pm 1,53$), de inmunoterapia ($25,09\% \pm 2,87$) y de terapia dirigida ($47,50\% \pm 11,32$) en pacientes con melanoma avanzado. Estos datos confirman que las terapias con anticuerpos anti-PD-1 y anti-CTLA-4 y las terapias dirigidas (inhibidores de *BRAF/MEK*), por si solas o en combinación, son mucho más efectivas y seguras que los agentes de quimioterapia convencional. Estos hechos se sustentan en que las terapias dirigidas y las inmunológicas son mucho más específicas en comparación con la quimioterapia convencional, que es más inespecífica y, por tanto, afecta tanto a células sanas como cancerosas. Sin embargo, debido a que se ha demostrado que con el tiempo los pacientes desarrollan resistencia a estas terapias dirigidas, es importante seguir llevando a cabo más estudios clínicos sobre si su combinación con la inmunoterapia contrarresta esta resistencia mejorando aún más la supervivencia global y el tiempo de supervivencia libre de progresión de enfermedad en este cáncer.

5. Conclusiones

Tras la recopilación de los datos de los diferentes ensayos clínicos recogidos en este trabajo bibliográfico, se concluye que en pacientes con melanoma avanzado o metastásico:

1. La quimioterapia convencional en general es poco efectiva, por lo que, en última instancia y a falta de la posibilidad de recibir otro tipo de tratamiento, se debería administrar solo como tratamiento paliativo.
2. Las terapias dirigidas que utilizan inhibidores de *BRAF/MEK*, al ser más específicas, son más eficaces y beneficiosas que las terapias con quimioterapia convencional, especialmente en pacientes que presenten la mutación *BRAF*^{V600} o mutación en *NRAS*.
3. La inmunoterapia utilizando fármacos inmunoterapéuticos de manera individual, combinados con fármacos de terapia dirigida o administrados después de las terapias dirigidas es mucho más beneficiosa que el tratamiento con fármacos de quimioterapia convencional, ya que en conjunto son más eficaces porque mejoran la respuesta ($25,09\%$ frente a un $9,38\%$) y el tiempo de supervivencia global ($11,2$ meses frente a $9,1$ meses).

6. Bibliografía

1. Ali, Z., Yousaf, N. & Larkin, J. Melanoma epidemiology, biology and prognosis. *Eur. J. Cancer, Suppl.* **11**, 81–91 (2013).
2. D’Orazio, J., Jarrett, S., Amaro-Ortiz, A. & Scott, T. UV radiation and the skin. *Int. J. Mol. Sci.* **14**, 12222–12248 (2013).
3. Maranduca, M. *et al.* Synthesis and physiological implications of melanic pigments (Review). *Oncol. Lett.* 4183–4187 (2019). doi:10.3892/ol.2019.10071
4. Nasti, T. H. & Timares, L. Invited Review MC1R, Eumelanin and Pheomelanin: their role in determining the susceptibility to skin cancer. **91**, 188–200 (2015).
5. Leonardi, G. C. *et al.* Cutaneous melanoma: From pathogenesis to therapy (Review). *Int. J. Oncol.* **52**, 1071–1080 (2018).
6. Russo, A. *et al.* Emerging targeted therapies for melanoma treatment (Review). *Int. J. Oncol.* **45**, 516–524 (2014).
7. Rastrelli, M., Tropea, S., Rossi, C. R. & Alaibac, M. Melanoma: Epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In Vivo (Brooklyn)*. **28**, 1005–1012 (2014).
8. Pennello, G., Devesa, S. & Gail, M. Association of surface ultraviolet B radiation levels with melanoma and nonmelanoma skin cancer in United States blacks. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **9**, 291–297 (2000).
9. Sullivan, R. J. & Fisher, D. E. Understanding the Biology of Melanoma and Therapeutic Implications. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* **28**, 437–453 (2014).
10. Lazovich, D. *et al.* Indoor tanning and risk of melanoma: a case-control study in a highly exposed population. *Biomarkers* **19**, 1557–1568 (2011).
11. Russo, A. E. *et al.* Melanoma: Molecular pathogenesis and emerging target therapies (Review). *Int. J. Oncol.* **34**, 1481–1489 (2009).
12. Kong, Y., Kumar, S. M. & Xu, X. Molecular pathogenesis of sporadic melanoma and melanoma-initiating cells. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **134**, 1740–1749 (2010).
13. *Melanoma Treatment (PDQ®): Health Professional Version. PDQ Cancer Information Summaries* (2002).
14. What Is Melanoma Skin Cancer? Available at: <https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer/about/what-is-melanoma.html>.
15. Melanoma Skin Cancer Stages. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer/detection-diagnosis-staging/melanoma-skin-cancer-stages.html>.
16. Signs and Symptoms of Melanoma Skin Cancer. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer/detection-diagnosis-staging/signs-and-symptoms.html>.
17. Gorantla, V. C. & Kirkwood, J. M. State of Melanoma. An Historic Overview of a Field in Transition. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* **28**, 415–435 (2014).
18. Tarhini, A. & Kudchadkar, R. R. Predictive and on-treatment monitoring biomarkers in advanced melanoma: Moving toward personalized medicine. *Cancer Treat. Rev.* **71**, 8–18 (2018).
19. Sondak, V. K. & Gibney, G. T. Surgical Management of Melanoma. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* **28**, 455–470 (2014).
20. Luke, J. J. & Schwartz, G. K. Chemotherapy in the Management of Advanced Cutaneous Malignant Melanoma. *Clin Dermatol.* **31**, 290–297 (2013).
21. Luke, J. J., Flaherty, K. T., Ribas, A. & Long, G. V. Targeted agents and immunotherapies: optimizing outcomes in melanoma. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **14**, 463–482 (2017).
22. Alsaab, H. O. *et al.* PD-1 and PD-L1 Checkpoint Signaling Inhibition for Cancer Immunotherapy: Mechanism, Combinations, and Clinical Outcome. *Front. Pharmacol.* **8**, 561 (2017).
23. Definición de inhibidor de puntos de control inmunitario - Diccionario de cáncer - National Cancer Institute. Available at: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/inhibidor-de-puntos-de-control-inmunitario>.

24. Wolchok, J. D. *et al.* Development of ipilimumab: a novel immunotherapeutic approach for the treatment of advanced melanoma. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1291**, 1–13 (2013).
25. Hersh, E. M. *et al.* A randomized, controlled phase III trial of nab-Paclitaxel versus dacarbazine in chemotherapy-naïve patients with metastatic melanoma. *Ann. Oncol.* **26**, 2267–2274 (2015).
26. McArthur, G. A. *et al.* Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF V600E and BRAF V600K mutation-positive melanoma (BRIM-3): Extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol.* **15**, 323–332 (2014).
27. Long, G. V. *et al.* Combined BRAF and MEK Inhibition versus BRAF Inhibition Alone in Melanoma. *N. Engl. J. Med.* **371**, 1877–1888 (2014).
28. Dummer, R. *et al.* Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **18**, 435–445 (2017).
29. Pasquali, S., Hadjinicolaou, A. V., Chiarion Sileni, V., Rossi, C. R. & Mocellin, S. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2**, CD011123 (2018).
30. Hersh, E. M. *et al.* A phase 2 clinical trial of nab-paclitaxel in previously treated and chemotherapy-naive patients with metastatic melanoma. *Cancer* **116**, NA-NA (2009).
31. Chapman, P. B. *et al.* Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *N. Engl. J. Med.* **364**, 2507–2516 (2011).
32. Hatzivassiliou, G. *et al.* RAF inhibitors prime wild-type RAF to activate the MAPK pathway and enhance growth. *Nature* **464**, 431–435 (2010).
33. Flaherty, K. T. *et al.* Improved Survival with MEK Inhibition in BRAF-Mutated Melanoma. *N. Engl. J. Med.* **367**, 107–114 (2012).
34. van Herpen, C., Agarwala, S. S., Hauschild, A. & Dummer, R. Overall survival and biomarker results from a phase 2 study of MEK1/2 inhibitor binimetinib (MEK162) in patients with advanced NRAS-mutant melanoma. *Ann. Oncol.* **25**, 1–41 (2014).
35. Robert, C. *et al.* Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. *N. Engl. J. Med.* **364**, 2517–2526 (2011).
36. Larkin, J. *et al.* Efficacy and Safety of Nivolumab in Patients With BRAF V600 Mutant and BRAF Wild-Type Advanced Melanoma. *JAMA Oncol.* **1**, 433 (2015).
37. Ribas, A. *et al.* Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): A randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* **16**, 908–918 (2015).
38. Robert, C. *et al.* Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N. Engl. J. Med.* **372**, 2521–2532 (2015).
39. Zimmer, L. *et al.* Ipilimumab alone or in combination with nivolumab after progression on anti-PD-1 therapy in advanced melanoma. *Eur. J. Cancer* **75**, 47–55 (2017).
40. Maio, M. *et al.* Five-year survival rates for treatment-naïve patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. *J. Clin. Oncol.* **33**, 1191–1196 (2015).
41. Atkins, M. B. & Larkin, J. Immunotherapy Combined or Sequenced With Targeted Therapy in the Treatment of Solid Tumors: Current Perspectives. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* **108**, (2016).
42. Wood, K. & Luke, J. *The Biology and Therapeutic Approach to BRAF-Mutant Cutaneous Melanoma.*