

Nuevas posibilidades terapéuticas en melanoma metastásico

Amalia Luna, Leisa Molinari, Damián Ferrario, Gastón Galimberti y Alicia Kowalczuk

RESUMEN

El melanoma ha experimentado un aumento constante en su tasa de incidencia en las últimas cinco décadas a nivel mundial. El pronóstico del paciente con melanoma se relaciona con el estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico, con una supervivencia global media de 6,2 meses en pacientes con melanoma metastásico. El avance en las investigaciones sobre la biología y el comportamiento tumoral permitió el desarrollo de nuevas terapias con distintos mecanismos de acción y mayor eficacia.

En esta revisión se abordan las terapias biológicas en melanoma metastásico, su mecanismo de acción y principales resultados en ensayos clínicos.

Palabras clave: melanoma, inmunoterapia, terapias dirigidas.

NOVEL THERAPEUTICS POSSIBILITIES FOR METASTATIC MELANOMA

ABSTRACT

Melanoma has experienced a consistent increase in incidence over the past five decades worldwide. The prognosis of patients with melanoma is related to the stage of disease at diagnosis, with a median overall survival of 6.2 months in metastatic melanoma. Progress in research on tumor biology allowed the development of new therapies with different mechanisms of action and greater efficiency.

In this review, biologic therapies in metastatic melanoma, its mechanism of action and main results in clinical trials are discussed.

Key words: melanoma, immunotherapy, molecular targeted therapy.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2016; 36(3): 84-90.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de piel es la neoplasia más frecuente en los seres humanos; si bien el melanoma cutáneo corresponde al 5% de los tumores de piel, es la principal causa de muerte debido a su elevada capacidad metastásica¹.

El melanoma ha experimentado un aumento constante en su tasa de incidencia en las últimas cinco décadas a nivel mundial. Se estima que este incremento oscila entre un 3 y un 7% anual y que continuará en crecimiento por al menos dos décadas más^{1,2}.

El pronóstico del paciente con melanoma se correlaciona con el estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico. Los pacientes con melanoma localizado en la piel presentan una supervivencia a 5 años del 89-95%, mientras que, en aquellos que presentan metástasis a distancia, la supervivencia a 5 años disminuye al 9-19%³.

El tratamiento del melanoma metastásico, históricamente, tenía como objetivo reducir la carga tumoral mediante quimioterapia, con tasas de respuesta del 5-25% para la monoterapia con dacarbazina y hasta un 45% con poliquimioterapia, sin beneficio en la supervivencia global⁴.

En un metanálisis que incluyó 42 estudios fase 2 se evaluó la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) de 2100 pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico tratados con quimioterapia entre 1975 y 2005; la mediana de SLP fue de 1,7 meses mientras que la mediana de SG fue de 6,2 meses, con una supervivencia a 1 año del 25,5%⁵.

El avance en las investigaciones sobre la biología y el comportamiento tumoral permitió el desarrollo de nuevas terapias con distintos mecanismos de acción y mayor eficacia. A partir de 2011 fueron aprobados otros fármacos con impacto en la supervivencia global del paciente.

Dentro de las terapias biológicas aprobadas para el tratamiento del melanoma metastásico contamos con dos grandes grupos:

1. Inhibidores de la vía MAPK (*mitogen activated protein kinase*)
2. Inmunoterapia.

A continuación se desarrollarán las principales características de cada uno.

INHIBIDORES DE LA VIA MAPK

Las células tumorales acumulan mutaciones que llevan a la activación de vías mitogénicas, lo cual no solo les confiere una ventaja proliferativa sino también aumenta la suscep-

tibilidad a adquirir nuevas mutaciones que favorecen la progresión y la agresividad tumoral⁶.

La vía MAPK interviene en la proliferación celular, la supervivencia y diferenciación, y fisiológicamente se activa como respuesta a la unión entre un factor de crecimiento y su receptor tirosina-cinasa (RTK). BRAF (*brain rapidly accelerated fibrosarcoma*) es miembro de la familia de serina/treonina quinasas RAF y participa en la transducción de señales de la vía MAPK (Fig. 1).

En 2002, Davies y cols. hallaron mutaciones en BRAF en el 5-10% de los tumores humanos, incluyendo un 66% en melanomas⁷. Varios estudios posteriores confirmaron que cerca del 50% de los melanomas cutáneos presentan mutaciones a nivel de BRAF. La más frecuente consiste en la sustitución de un ácido glutámico por una valina en el codón 600 (V600E), la cual se presenta en el 74% de los casos, seguida de la mutación V600K en el 20%⁸. Esas mutaciones llevan a la activación continua de la vía, perdiendo la regulación fisiológica y los mecanismos de retroalimentación negativa que normalmente controlan su activación (Fig. 2).

Inhibidores de BRAF

Actualmente se encuentran aprobados dos inhibidores de BRAF (BRAFi): vemurafenib (Zelboraf[®]) y dabrafenib (Tafinlar[®]). Son pequeñas moléculas que inhiben las mutaciones V600E y V600K de BRAF, por lo tanto solo se indican en pacientes que presenten la mutación.

Vemurafenib fue aprobado en 2011 por la FDA (Food and Drug Administration) basándose en un estudio fase 3 en el cual se evaluaron SLP y SG en pacientes con melanoma metastásico aleatorizados a vemurafenib o dacarbazina⁹. En el análisis preliminar se evidenciaron SLP y SG significativamente superiores en el grupo de estudio, por lo cual los pacientes aleatorizados a dacarbazina fueron cruzados a la rama de vemurafenib. En el seguimiento extendido, la mediana de SG fue de 13,6 meses para vemurafenib vs. 9,7 meses para dacarbazina (HR 0,70; IC95% 0,57-0,87; $p < 0,001$) y la mediana de SLP de 6,9 meses para vemurafenib vs. 1,6 meses para dacarbazina (HR 0,38; IC 95% 0,32-0,46; $p < 0,0001$), con una tasa de respuesta del 57% para vemurafenib vs. 9% para dacarbazina¹⁰. Los eventos

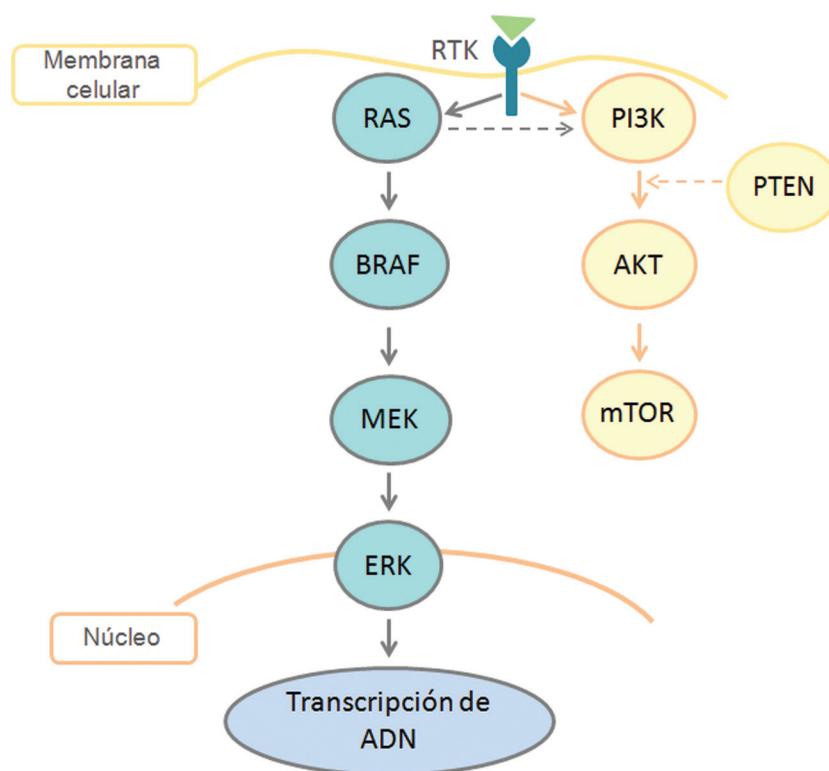


Figura 1. Vía de señalización MAPK. La unión de un factor de crecimiento (FC) al RTK activa la vía iniciando por RAS (*rat sarcoma*), que induce la dimerización y activación de BRAF, que fosforila a MEK (*MAPK extracelular kinasa*) el cual, a su vez, fosforila y activa a ERK (*extracelular regulated kinasa*). ERK se transloca al núcleo estimulando la progresión del ciclo celular y la proliferación celular. RTK también activa la vía PI3K/AKT/mTOR (fosfatidil inositol 3 quinasa/proteína quinasa B/*mammalian target of rapamycin*), la cual interactúa en varios puntos con la vía MAPK principalmente a través de RAS. PTEN (*phosphatase and tensin homolog*) inhibe la activación de la vía PI3K/AKT/mTOR.

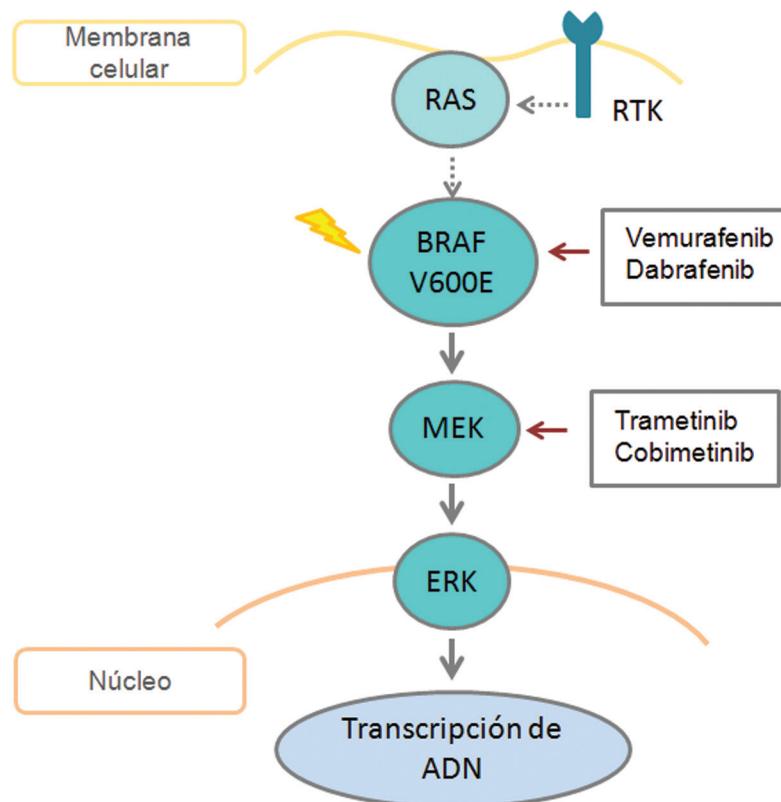


Figura 2. En las células con BRAF mutado, BRAFV600E se encuentra constitutivamente activado y lleva a la activación continua de ERK con la consiguiente proliferación celular sin control. Vemurafenib y dabrafenib inhiben la actividad de BRAF mutado; trametinib y cobimetinib inhiben la activación de MEK.

adversos más frecuentes en pacientes tratados con vemurafenib fueron artralgias, *rash* (exantema), fatiga, náuseas, alopecia, fotosensibilidad, carcinomas espinocelulares y queratoacantomas¹⁰.

Dabrafenib fue aprobado en 2013 por la FDA a partir de un estudio fase 3 en el cual se comparó dabrafenib vs. dacarbazina en pacientes con melanoma metastásico. Se evidenciaron una tasa de respuesta del 53% para dabrafenib y una SLP de 5,1 meses para dabrafenib vs. 2,7 meses para dacarbazina (HR 0,30; IC 95% 0,18-0,53; $p < 0,0001$)¹¹. Los efectos adversos más frecuentes para dabrafenib fueron hiperqueratosis, cefalea, pirexia, artralgias y carcinomas espinocelulares¹¹. La aparición de carcinomas espinocelulares y queratoacantomas en pacientes en tratamiento con BRAFi se produciría por activación paradójica de la vía MAPK en células con BRAF no mutado¹².

Resistencia a BRAFi

Los pacientes que reciben BRAFi suelen desarrollar resistencia al tratamiento entre los 6 y 8 meses de iniciado, con la consiguiente progresión de la enfermedad¹². Este fenómeno se denomina resistencia adquirida y se produce

a través de la reactivación de la vía MAPK por distintos mecanismos como la activación de vías *by pass* por sobreexpresión de COT (*cancer Osaka thyroid kinasa*), mutaciones de NRAS y MEK, dimerización y variantes por *splicing* alternativo del ARNm de BRAFV600E con formas aberrantes de BRAF y activación de receptores tirosina-quinasa. Asimismo, puede producirse una activación cruzada a través de la vía PI3K/AKT/mTOR (Fig 1)^{13, 14}. Por otra parte, entre el 10 y 15% de los pacientes en tratamiento con BRAFi nunca presentan respuesta a la terapia, lo que se denomina resistencia intrínseca. Se postulan distintos mecanismos relacionados con la resistencia intrínseca como la sobreexpresión de ciclina D1, mutaciones en PTEN, COT, NF1 (neurofibromina 1), secreción de HGF (*hepatocyte growth factor*) por células estromales y alteraciones en el RTK^{12,14}.

Inhibidores de MEK

El estudio de los mecanismos de resistencia a los BRAFi llevó al desarrollo de inhibidores de MEK (MEKi), con el objetivo de retrasar la resistencia tumoral a la inhibición de la vía MAPK.

En 2013 la FDA aprobó el MEKi trametinib (Mekinist®), el cual es una pequeña molécula inhibidora de MEK1/MEK2¹⁵.

Trametinib fue aprobado sobre la base de un estudio de fase 3 en el cual se comparó trametinib vs. quimioterapia (QT) con dacarbazina/paclitaxel en 322 pacientes con melanoma metastásico¹⁵.

En el estudio se observó una tasa de respuesta del 22% para trametinib vs. 8% con QT ($p = 0,01$), SLP de 4,8 meses con trametinib vs. 1,5 meses con QT (HR 0,45; IC 95% 0,33-0,63; $p < 0,001$), y sobrevivida a 6 meses del 81% en la rama con trametinib vs. 67% en la rama de QT (HR 0,65; IC 95% 0,32-0,92; $p = 0,01$).

Los principales efectos adversos de trametinib son: exantema, fatiga, edemas, diarrea y dermatitis acneiforme. Como eventos adversos infrecuentes: disminución de la fracción de eyección y toxicidad ocular¹⁵. No se observó el desarrollo de carcinomas espinocelulares en pacientes tratados con trametinib.

Inhibición combinada BRAF-MEK

En 2014 se publicaron dos estudios donde se presentaron los resultados de los ensayos clínicos con la terapia combinada BRAFi-MEKi^{16,17}.

En uno de los estudios fase 3 se comparó la respuesta a la terapia combinada con dabrafenib y trametinib vs. dabrafenib en monoterapia en 423 pacientes con melanoma metastásico. La tasa de respuesta fue del 67% en la rama de terapia combinada vs. 51% en monoterapia. La SLP fue de 9,3 meses para la rama con tratamiento combinado vs. 8,8 meses para dabrafenib (HR 0,75; IC 95% 0,57-0,99; $p = 0,03$) y la sobrevivida a 6 meses fue del 93% para el tratamiento combinado vs. 85% para la monoterapia¹⁶.

En el estudio fase 3 que comparó el tratamiento combinado con vemurafenib y cobimetinib (MEKi) vs. vemurafenib en monoterapia en 495 pacientes, se evidenció una SLP de 9,9 meses para la rama de terapia combinada vs. 6,2 meses con vemurafenib (HR 0,51; IC 95% 0,39-0,68; $p < 0,001$)¹⁷. La tasa de respuesta fue del 68% (terapia combinada) vs. 45% (monoterapia) y la sobrevivida a 9 meses fue del 81% para el grupo en tratamiento combinado vs. 73% para el grupo con vemurafenib¹⁷.

En cuanto al perfil de seguridad del tratamiento combinado con BRAFi-MEKi, si bien se observó mayor número de eventos adversos grado 3, la diferencia no fue significativa con respecto al grupo de monoterapia (65% vs. 59%)¹⁷.

En ambos estudios se destacó la menor frecuencia de carcinomas espinocelulares *de novo* en pacientes con terapia combinada.

INMUNOTERAPIA

Las investigaciones sobre la regulación del sistema inmunitario y su interacción con las células tumorales llevaron a realizar los primeros estudios con inmunoterapia.

Los estudios realizados en las décadas de 1980 y 1990 con altas dosis de IL-2 en pacientes con melanoma metastásico demostraron respuestas objetivas en el 16% de los pacientes, con respuestas duraderas en la mitad de ellos¹⁸. Si bien la elevada toxicidad limitó su uso generalizado, las respuestas a la IL-2 en melanoma metastásico fueron alentadoras y sentaron las bases para continuar las investigaciones en inmunoterapia.

Fue también durante la misma época cuando James Allison y cols. describieron la estructura del receptor de linfocitos T (TCR) y su mecanismo de activación en el reconocimiento antigénico, y la molécula CD28 que constituye la segunda señal (o coestimuladora) para la activación linfocitaria. En un trabajo posterior se describió la molécula inhibidora CTLA-4 (*cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4*), la cual bloquea la activación de CD28, previniendo la activación del linfocito T, y se postuló que el bloqueo de CTLA-4 llevaría a la activación linfocitaria contra las células tumorales¹⁹. A partir de este trabajo nace el concepto de “quitar los frenos” a la inmunidad para generar una respuesta antitumoral efectiva, a partir del bloqueo de los llamados puntos de chequeo inmunológicos, los cuales constituyen vías inhibitorias que modulan la activación del sistema inmunitario²⁰.

En la actualidad hay tres anticuerpos monoclonales que actúan sobre los puntos de chequeo inmunológicos, aprobados para inmunoterapia en melanoma metastásico: ipilimumab, nivolumab y pembrolizumab.

CTLA-4

CTLA-4 es una molécula que se expresa en la superficie del linfocito T citotóxico y, durante la presentación antigénica, bloquea la unión de CD28 con su ligando B7, necesaria para la activación del linfocito T contra el antígeno presentado (Fig. 3)¹⁹.

Por lo tanto, el bloqueo de CTLA-4 llevará a que la presentación antigénica produzca una respuesta inmunitaria efectiva.

Ipilimumab (Yervoy®) es un anticuerpo monoclonal IgG1 dirigido contra CTLA-4. Fue aprobado por la FDA en 2011 sobre la base de un estudio fase 3 en el cual se comparó ipilimumab con o sin gp100 vs. la vacuna gp100 en monoterapia²¹. En ese estudio se observó que ipilimumab disminuyó el riesgo de progresión un 36% vs. gp100 (HR 0,64; $p < 0,001$), con una media de sobrevivida global de 10 meses vs. 6,4 meses en el grupo de gp100 ($p = 0,003$), una tasa de control de la enfermedad de 28,5% y una tasa de respuesta de 10,9%. La SG a 3 años fue del 20% en el grupo de ipilimumab²¹.

Otro estudio fase 3 comparó ipilimumab + dacarbazina vs. dacarbazina monoterapia. Se observó una tasa de respuesta del 15% en el grupo de ipilimumab vs. 10% en el grupo de monoterapia con dacarbazina, con una duración media de la respuesta de 19,3 meses vs. 8,1 meses, respectivamente. La media de SG a 3 años fue del 20,8% en el grupo con

ipilimumab vs. 12,2% con dacarbazina sola ($p < 0,001$)²². Schaendorf y cols. publicaron un análisis de los datos de 1861 pacientes tratados con ipilimumab en 12 ensayos clínicos²³. En ese estudio se informó una mediana de SG de 11,4 meses (IC 95% 10,7-12,1) y se incluyó el seguimiento de 254 pacientes a 3 años, evidenciando una SG de 22% a 3 años, con una meseta en la curva de supervivencia a partir del tercer año independientemente de si habían recibido tratamiento previo o no, la cual se extendía hasta 10 años en algunos pacientes²³.

Estos trabajos demuestran que ipilimumab presenta respuesta duradera con claro beneficio en la supervivencia en un subgrupo de pacientes con melanoma metastásico.

En un estudio de toxicidad de ipilimumab en 14 ensayos clínicos se observó una incidencia de 84,8% de eventos adversos de cualquier grado. Los más frecuentes fueron los que afectaban el tracto gastrointestinal (diarrea, náuseas, dolor abdominal) y la piel (exantema y prurito). En la mayoría de los casos los eventos adversos son inmunomediados, teniendo en cuenta el mecanismo de acción del fármaco. Con menor frecuencia pueden observarse hepatitis, pancreatitis y eventos adversos endocrinos como hipofisitis y adrenalitis²⁴.

PD-1/PD-L1

La molécula PD-1 (*programmed death 1*) es un punto de chequeo inmunológico que se expresa en la superficie de los linfocitos T activados. Tiene dos ligandos: PD-L1 y PD-L2 (*programmed death ligand 1 and 2*). Sus ligandos son expresados por células tumorales y células del estroma tumoral. Cuando PD-1 se une con su ligando, se produce la inhibición y apoptosis del linfocito T (Fig. 4).

Dos anticuerpos monoclonales que actúan bloqueando la unión de PD-1 y su ligando fueron aprobados en 2014: nivolumab (Opdivo®) y pembrolizumab (Keytruda®).

Nivolumab en un estudio fase I demostró una tasa de respuesta del 41%, una SLP de 9,7 meses y una SG media de 20,3 meses²⁵. En cuanto a supervivencia global a 1, 2, 3 y 4 años, nivolumab demostró tasas de 63%, 48%, 42% y 32%, respectivamente²⁶. En un ensayo clínico de fase Ib se evaluó la seguridad y respuesta a pembrolizumab en distintas dosis, en 655 pacientes con melanoma metastásico. Se evidenció una tasa de respuesta del 33%, SLP a 12 meses del 35% y una SG media de 23 meses²⁷.

En cuanto a los efectos adversos en pacientes tratados con anti-PD1, los más frecuentes son: fatiga, exantema, prurito y alteraciones de laboratorio²⁷.

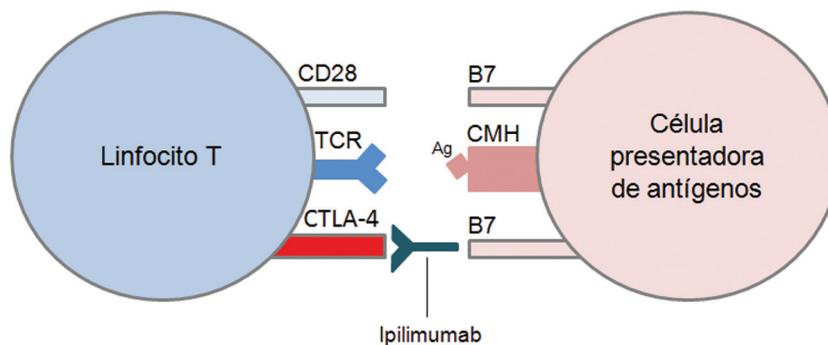


Figura 3. La activación del linfocito T requiere la presentación del antígeno (Ag) tumoral al TCR y la unión de CD28 con B7. CTLA-4 compete con CD28 y se une a B7 inhibiendo la activación del linfocito T. Ipilimumab bloquea a CTLA-4.

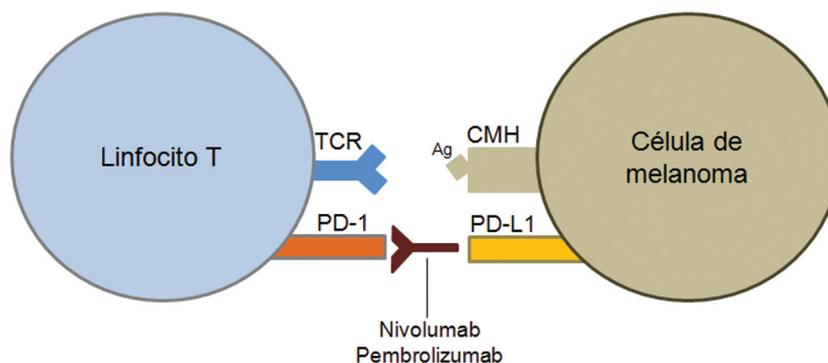


Figura 4. La unión de PD-1 con su ligando PD-L1 lleva a la inhibición y agotamiento del linfocito T. Nivolumab y pembrolizumab bloquean la unión de PD-1 y su ligando.

Inmunoterapia combinada

Teniendo en cuenta que los inhibidores de CTLA-4 y PD-1 actúan sobre distintos puntos de chequeo inmunológico, se realizaron ensayos clínicos con esquemas combinados. En un estudio donde se evaluó, en pacientes con melanoma metastásico, la respuesta a ipilimumab + nivolumab vs. nivolumab vs. ipilimumab, se evidenció una tasa de respuesta del 57,6% con la combinación vs. 43,7% con nivolumab y 19% con ipilimumab en monoterapia. La SLP fue de 11,5 meses en la rama con esquema combinado vs. 6,9 meses con nivolumab y 2,9 meses con ipilimumab ($p < 0,001$)²⁸. En el esquema combinado, las tasas de supervivencia global aún no han sido alcanzadas.

Con respecto al perfil de seguridad del esquema combinado se observó un 55% de eventos adversos grado 3-4 en la rama nivolumab + ipilimumab, 16,3% en la rama nivolumab y 27,3% en la rama ipilimumab²⁸.

Los estudios con tratamientos combinados anti-CTLA-4 y anti-PD-1 demostraron una importante actividad antitumoral. Si bien el esquema combinado conlleva un incremento en la toxicidad, se evidenció que en pacientes que discontinuaron el tratamiento por efectos adversos la

respuesta se sostuvo en el tiempo independientemente de la suspensión²⁹.

CONCLUSIONES

El advenimiento de nuevas terapias con dianas moleculares y anticuerpos monoclonales en el tratamiento del melanoma metastásico produjo un cambio en el pronóstico de la enfermedad, con resultados muy diferentes de los observados cuando la quimioterapia era la única opción terapéutica.

El campo de investigación y generación de nuevos agentes para el tratamiento del melanoma metastásico se encuentra en constante desarrollo. Actualmente están en estudio múltiples esquemas combinados y nuevas dianas terapéuticas, así como fármacos con mejor perfil de seguridad. Por lo tanto, las nuevas terapias en melanoma metastásico no solo han mejorado el pronóstico del paciente, sino también permitieron sentar las bases para el mayor conocimiento de esta enfermedad.

Es nuestra responsabilidad conocer y mantenernos actualizados en este aspecto, para poder ofrecer a nuestros pacientes la mejor opción terapéutica.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

- Nikolaou V, Stratigos AJ. Emerging trends in the epidemiology of melanoma. *Br J Dermatol*; 2014; 170 (1):11-9.
- Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol* 2009; 27(1): 3-9.
- Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous Melanoma. *J Clin Oncol* 2001;19(16):3635-48.
- Michielin O, Hoeller C. Gaining momentum: New options and opportunities for the treatment of advanced melanoma. *Cancer Treat Rev* 2015; 41(8): 660-70.
- Korn EL, Liu PY, Lee SJ, et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 527-34.
- Malumbres M, Barbacid M. Cell cycle, CDKs and cancer: a changing paradigm. *Nat Rev Cancer* 2009; 9(3):153-66.
- Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002; 417: 949-54.
- Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2011; 29(10):1239-46.
- Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; 364(26): 2507-16.
- McArthur GA, Chapman PB, Robert C, 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* 2014;15(3):323-32.
- Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: A multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:358-365.
- Zhang W. BRAF inhibitors: the current and the future. *Curr Opin Pharmacol* 2015; 23:68-73.
- Karimkhani C, Gonzalez R, Dellavalle RP. A review of novel therapies for melanoma. *Am J Clin Dermatol* 2014; 15: 323-37.
- Spagnolo F, Ghiorzo P, Queirolo P. Overcoming resistance to BRAF inhibition in BRAF-mutated metastatic melanoma. *Oncotarget* 2014; 5:10206-21.
- Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012; 367:107-14.
- Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition Alone in Melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1877-88.
- Larkin JL, Ascierto PA, Dreno B, et al. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1867-76.
- Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol* 1999;17:2105-16.
- Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of Antitumor Immunity by CTLA-4 Blockade. *Science* 1996; 271: 1734-6.
- Ribas A. Releasing the brakes on cancer immunotherapy. *N Engl J Med* 2015;373:1490-2.
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 711-23.
- Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364: 2517-26.
- Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol* 2015; 33:1889-94.
- Ibrahim RA, Berman DM, De Pril V, et

al. Ipilimumab safety profile: summary of findings from completed trials in advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2011; 29 (Suppl): abstr 8583.

25. Hodi FS, Kluger HM, Sznol M, et al. Long-term survival of ipilimumab-naïve patients (pts) with advanced melanoma (MEL) treated with nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) in a phase 1 trial.

Pigment Cell Melanoma Res 2014;27:1169–241.

26. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, et al. Survival, durable tumor remission and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1020-30.

27. Ribas A, Hamid O, Daud A, et al. Association of Pembrolizumab With

Tumor Response and Survival Among Patients With Advanced Melanoma. *JAMA* 2016;315:1600-9.

28. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373:23-34.

29. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372: 2006-17.

Glosario de abreviaturas

BRAF: Brain rapidly accelerated fibrosarcoma
 BRAFi: inhibidor de BRAF
 COT: cancer Osaka thyroid kinasa
 CTLA-4: Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4
 ERK: Extracellular regulated kinasa
 MAPK: Mitogen-activated protein kinase

MEK: MAPK extracellular kinasa
 MEKi: inhibidor de MEK
 mTOR: Mammalian target of rapamycin
 NF1: Neurofibromina 1
 PD-1: Programmed death 1
 PD-L1: Programmed death ligand 1

PI3K: Fosfatidil inositol 3 quinasa
 PTEN: Phosphatase and tensin homolog
 RAF: Rapidly accelerated fibrosarcoma
 RAS: Rat sarcoma
 RTK: Receptor tirosin kinase