

# Melanoma metastásico: nuevos tratamientos, nuevos retos

## *Metastatic melanoma: new treatments, new challenges*

Isabel Enríquez-Aceves

**E**n la actualidad, los inhibidores de BRAF y las aportaciones en inmunoterapia han establecido un parteaguas en la investigación del melanoma. Como otros tipos de cáncer, ahora el melanoma es visto como un conjunto de tumores heterogéneos que se diferencian a través de distintos marcadores moleculares, que guían a tratamientos específicos.<sup>1</sup>

A partir del 2011, dos nuevos fármacos han demostrado un beneficio en melanoma metastásico: vemurafenib, un inhibidor de tirocina cinasa que actúa sobre B-RAF V600E, e ipilimumab, que actúa como modulador de respuesta inmune.

Vemurafenib ha demostrado inducir remisión tumoral incluso en lesiones avanzadas. En primera línea fue comparado contra dacarbazina, en pacientes con melanoma BRAF<sup>+</sup> en el estudio fase III, BRIM 3, mostrando un promedio de respuesta de 48.5% *vs* 5.5% para dacarbazina. Vemurafenib demostró ser el primer fármaco en monoterapia que mejora las tasas de respuesta, así como las supervivencias libre de progresión y general, en comparación con quimioterapia estándar.<sup>2</sup> Vemurafenib impacta por lo anterior no sólo en la supervivencia, sino de forma importante, en la calidad de vida de los pacientes con melanoma avanzado BRAF mutado. Sin embargo, dos retos surgen en este nuevo avance: la existencia de resistencia a los pocos meses de tratamiento,<sup>3</sup> y la evidencia de que la inhibición de BRAF, permite el desarrollo de segundas neoplasias como carcinomas epidermoides de la piel.<sup>4,5</sup>

Por su parte, ipilimumab ha demostrado que cuatro dosis de este anticuerpo monoclonal permiten incrementar la supervivencia con una mediana de hasta 10 meses, y principalmente, ofrecer la posibilidad de mantener las respuestas de forma sostenida hasta por dos años.<sup>6,7</sup> Este anticuerpo monoclonal es dirigido contra el antígeno

cuatro asociado con linfocitos T citotóxicos (CTLA-4), el cual es amplificado en la superficie de células T, que son activadas como parte de un “punto de control” para impedir una reacción inmunitaria descontrolada. Al inhibir el CTLA-4, ipilimumab estimula el sistema inmunitario para que ataque a las células del melanoma.

Con este fármaco, los oncólogos médicos debemos familiarizarnos con un tratamiento que presenta una diferente frecuencia de administración parenteral, distinta a los usuales ciclos de quimioterapia y otros anticuerpos monoclonales. Asimismo, debemos considerar cómo, lesiones que clínica o radiológicamente presentan crecimiento de sus diámetros, podrían ser resultado de la reacción inmunológica y no necesariamente progresión de la enfermedad.

Ambas opciones abren un panorama en el tratamiento del melanoma metastásico. Estos fármacos pioneros en melanoma, generan a su vez nuevos retos, el primero, identificar la mutación de BRAF, luego en aquellos con BRAF mutado y de tener acceso a ambos fármacos, tendríamos que elegir entre un tratamiento de respuestas altas y rápidas pero relativamente cortas, como vemurafenib contra un tratamiento con posibilidad de respuestas tal vez más lentas, pero duraderas, como ipilimumab. Al momento, es razonable concluir que el juicio clínico deberá guiar esta decisión. A futuro, la búsqueda de mutaciones que señalen poblaciones con mayor riesgo de segundas neoplasias al usar inhibidores de BRAF, podría influir en esta toma de decisiones.

Finalmente, los avances en la investigación, señalarán si combinar ambos tratamientos ya sea entre ellos o bien con nuevos fármacos que bloqueen diferentes vías de señalización, seguirán sumando realidades para los pacientes con melanoma metastásico, que merecen que su tiempo y esperanzas sean recompensados.

## REFERENCIAS

1. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 2005;353:2135-2147.
2. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364:2507-2516.
3. Ribas A, Flaherty KT. BRAF targeted therapy changes the treatment paradigm in melanoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2011;8:426-433.
4. Robert C, Arnault JP, Mateus C. RAF inhibition and induction of cutaneous squamous cell carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2011;23:177-182.
5. Su F, Viros A, Milagre C, et al. RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N Engl J Med* 2012;366:207-215.
6. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364:2517-2526.
7. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711-723.

Oncología Médica, Hospital Regional  
ISSSTE, León, Gto, México.

*Correspondencia:* Allende 57-506, Centro.

C.P. 36500. Irapuato, Gto, México.

*Correo electrónico:* misaenriquez@yahoo.com.mx