

## APLICACIONES DE LA BIOQUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON MELANOMA METASTÁSICO

ANGELA TORRES, M.D.<sup>1</sup>. Y LUIS HERNANDO CAMACHO, M.D., MPH\*

<sup>1</sup> DEPARTMENT OF RESEARCH, ONCOLOGY CONSULTANTS, P.A., HOUSTON, TEXAS

### Resumen

Se ha calculado que aproximadamente 62.480 personas serán afectadas por melanoma durante el 2008 en los Estados Unidos y que un número cercano a los 8.000, morirá por esta causa. Mientras que la enfermedad localizada tiende a ser curada en casi el 90% de los casos, la Supervivencia en los formas metastásicas es generalmente inferior a un año. En la actualidad ninguno de los tratamientos aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) ha demostrado un incremento en la supervivencia de los pacientes con melanoma metastásico, aunque hay estudios que reportan repuestas completas de larga duración con la combinación de quimioterapia (cisplatino, dacarbazina y vinblastina) y modificadores biológicos (interleucina-2 e interferón- $\alpha$ 2b). En este artículo se discuten aspectos controversiales de la bioquimioterapia, su posible mecanismo de acción y las toxicidades asociadas, a la vez que se describe el caso de un paciente de 47 años de edad con hipertensión crónica y melanoma recurrente que afectaba tejidos blandos en la orbita derecha, ganglios mediastinales y tejidos blandos del mesenterio, a quien se le administró durante cuatro ciclos consecutivos bioquimioterapia modificada con cisplatino, vinblastina, temozolamida, interleucina 2, e interferón  $\alpha$ -2b, con el fin de preservar la función renal, comprometida por nefropatía hipertensiva y un quinto ciclo con temozolamida, interleucina-2, e interferón  $\alpha$ -2b, para consolidar la respuesta antitumoral. Ante la remisión completa alcanzada por el paciente y mantenida durante los últimos seis meses, con recuperación total de las toxicidades agudas inducidas por el tratamiento (fiebre, fatiga, astenia, adinamia, náusea, vómito, diarrea, eritema, prurito, mucositis, edema generalizado, hipotensión, azotemia, citopenias, bacteremia, confusión y neuropatía periférica), se concluye que el uso de esta terapia en pacientes con melanoma metastásico puede resultar en respuestas antitumorales de larga duración, estando entre las mayores limitantes, la falta de marcadores biológicos o moleculares que permitan predecir la respuesta individual al tratamiento y la acumulación de toxicidades derivadas, que para evitar daños permanentes en la función orgánica, hacen necesaria la obtención de respuestas anti-tumorales casi de inmediato.

**Palabras clave:** melanoma, quimioterapia, quimioterapia combinada, interleucina-2, interferón  $\alpha$ -2b, toxicidad

## BIOCHEMOTHERAPY APLICATIONS IN PATIENTS WITH METASTATIC MELANOMA

### Abstract

Melanoma will affect over 62,000 people in the United States this year, and approximately 8,000 of them will die as result of metastatic implants. The outcome of this common malignancy is almost invariably fatal when disseminated to distant tissues. None of the currently therapies approved by the

---

\* Correspondencia: [lcamacho@oncologyconsultants.com](mailto:lcamacho@oncologyconsultants.com) Dirección postal: Department of Research; Oncology Consultants, P.A.; 925 Gessner. Suite 600. Houston, TX 77024  
Recibido: Noviembre 15 de 2008. Aceptado: Diciembre 7 de 2008

Food and Drug Administration has demonstrated to improve the survival. Treatment with a combination of chemotherapy (cisplatin, dacarbazine, vinblastine) and biological modifiers (interleukin-2 and interferon  $\alpha$ -2b) may induce durable complete responses. However, several clinical trials have failed to demonstrate a survival benefit. The lack of established biological and molecular markers to predict subsequent response to therapy and the serious toxicities associated with the regimen are major limitations to its routine use. This report briefly describes the case of a 47 year old male with metastatic melanoma involving mediastinal lymph nodes and periorbital tissues, and mesenteric tissues treated with concurrent biochemotherapy (cisplatin, vinblastine, temozolamide, interleukin-2, and interferon  $\alpha$ -2b) during four consecutive cycles until complete remission was attained. A fifth course using a combination of temozolamide, interleukin-2 and interferon alpha 2b was administered to consolidate the anti-tumor response. The patient remains without evidence of disease six months after completing therapy. Side effects included fever, fatigue, nausea, vomiting, diarrhea, erythema, pruritus, vitiligo, mucositis, anasarca, hypotension, azotemia, myelosuppression, bacteremia, confusion, and peripheral neuropathy. All toxicities completely resolved except for Grade 1 neuropathy. This article also visits controversial aspects of this form of therapy and its associated toxicities.

**Keywords:** Melanoma, drug therapy, drug therapy combination, interleukin-2, interferon  $\alpha$ -2b, toxicity

## APLICAÇÕES DA BIOQUIMIOTERAPIA EM PACIENTES COM MELANOMA METASTÁSICO

### Resumo

Calculou-se que aproximadamente 62.480 pessoas serão afetadas por melanoma durante o 2008 nos Estados Unidos e que um número próximo aos 8.000, morrerá por esta causa. Enquanto a doença localizada tende a ser curada em quase o 90% dos casos, a Supervivencia nos formas metastásicas é geralmente inferior a um ano. Na atualidade nenhum dos tratamentos aprovados pela Administração de Drogas e Alimentos dos Estados Unidos (FDA) demonstrou um incremento na Supervivencia dos pacientes com melanoma metastásico, ainda que há estudos que reportam repostas completas de longa duração com a combinação de quimioterapia (cisplatino, dacarbazina e vinblastina) e modificadores biológicos (interleucina-2 e interferón- $\alpha$ 2b). Neste artigo se discutem aspectos controversias da bio quimioterapia, seu possível mecanismo de ação e as toxicidades associadas, ao mesmo tempo em que se descreve o caso de um paciente de 47 anos de idade com hipertensão crônica e melanoma recorrente que afetava tecidos macios na orbita direita, gânglios mediastinais e tecidos macios do mesentério, a quem se lhe administrou durante quatro ciclos consecutivos bioquimioterapia modificada com cisplatino, vinblastina, temozolamida, interleucina 2, e interferón- $\alpha$ 2b, com o fim de preservar a função renal, comprometida por nefropatía hipertensiva e um quinto ciclo com temozolamida, interleucina-2, e interferón  $\alpha$ -2b, para consolidar resposta antitumoral. Ante a remissão completa atingida pelo paciente e mantida durante os últimos seis meses, com recuperação total das toxicidades agudas induzidas pelo tratamento (febre, fadiga, astenia, adinâmia, náusea, vomito, diarréia, eritema, prurido, mucositis, edema generalizado, hipotensão, azoemia, citopenias, bacteremia, confusão e neuropatia periférica), conclui-se que o uso desta terapia em pacientes com melanoma metastático pode resultar em repostas antitumorais de longa duração, tendo entre as maiores limitantes, a falta de marcadores biológicos ou moleculares que permitam prever a resposta individual ao tratamento e a acumulação de toxicidades derivadas, e para evitar danos permanentes na função orgânica, fazem necessária a obtenção de repostas anti-tumorais quase de imediato.

**Palavras-chave:** melanoma, quimioterapia, quimioterapia combinada, interleucina-2, interferon  $\alpha$ -2b, toxicidade

## Introducción

El melanoma es un tumor mesenquimal, con origen embrionario en los melanocitos derivados de la cresta neural [1]. A nivel mundial, su incidencia ha aumentado aproximadamente en un 5% anual, siendo en los Estados Unidos el sexto tipo de cáncer más común entre los hombres y el séptimo entre las mujeres [2]. Cabe resaltar que entre 1990 y 2004, la tasa de mortalidad aumentó 0,14/100.000 entre los hombres estadounidenses, mientras que en las mujeres hubo una disminución del 0,12/100.000 [3]. Desde un punto de vista epidemiológico, esta dicotomía entre incidencia y mortalidad está asociada, probablemente, a dos factores principales: el diagnóstico temprano de la enfermedad y la alta curación con resección quirúrgica durante este estadio. Sin embargo, una vez hay diseminación a ganglios linfáticos regionales, la Supervivencia disminuye a 65% y cuando existe compromiso sistémico, solamente un 15% de los pacientes alcanza los cinco años de Supervivencia [4, 5]. Desde luego, además del estadiaje anatómico, hay otros factores pronósticos íntimamente ligados al desenlace de los pacientes que padecen esta enfermedad [6].

Existen solamente tres medicamentos aprobados por la Administración de Drogas y Medicamentos de los E.E.U.U. (FDA) para el tratamiento de la enfermedad sistémica: la hidroxíurea (Hydrea®; Bristol-Myers Squibb); la dacarbazina (Dimethyl triazeno imidazole carboxamide; DTIC®) y la interleucina-2 (IL-2 Adesleukine®). A pesar de su aprobación, desde hace varias décadas, ninguna de estas terapias ha demostrado aumentar la supervivencia de pacientes con melanoma metastásico y su aprobación fue concedida con base en respuestas anti-tumorales objetivas [7]. En principio, los regímenes de tratamiento que combinan diferentes medicamentos, generalmente resultan en mayores respuestas terapéuticas; sin embargo, su administración está también asociada a mayor toxicidad para los pacientes. De estos tratamientos, posiblemente los más conocidos y estudiados hayan sido el régimen de Dartmouth (dacarbazina, cisplatino, carmustina y tamoxifen) [8] y la bioquimioterapia [9]. Otras combinaciones han sido también utilizadas de manera casi rutinaria, pero rara vez han demostrado ser superiores a la administración de dacarbazina como agente único [2].

La bioquimioterapia nació como una alternativa al régimen de Dartmouth y fue desarrollada por Sewa

Legha en el M.D. Anderson Cancer Center de Houston [10]. Desde su concepción, múltiples estudios han evaluado su potencial para prolongar la supervivencia de pacientes con enfermedad regional y sistémica. Infortunadamente, los resultados obtenidos han demostrado gran beneficio para algunos pacientes, mas no para la población estudiada en general. En este artículo se revisan las generalidades relacionadas a la bioquimioterapia, se discuten sus bondades y las toxicidades derivadas y se plantea la gran necesidad de conocer el perfil inmunológico y molecular de los pacientes beneficiados, para así desarrollar terapias más eficaces contra esta enfermedad.

**Reporte del caso.** C.A.V. es un hombre de 47 años de edad, con historia de hipertensión arterial esencial y melanoma metastásico, inicialmente diagnosticado en diciembre de 2003, cuando el paciente notó una masa axilar de aproximadamente cinco cm de diámetro. La cirugía inicial incluyó vaciamiento ganglionar radical de la axila derecha, seguido de terapia adyuvante con interferón durante dos años, con un esquema modificado de Kirkwood [11]. Veinticinco meses después de completar la terapia adyuvante, el paciente notó una lesión subcutánea en la pared torácica anterior, de aproximadamente tres cm. El análisis histopatológico de esta lesión demostró un depósito metastásico subcutáneo de melanoma, con márgenes de resección positivos. El estadiaje inicial en febrero de 2008, con tomografía con emisión de positrones y escanografía concomitante (PET/CT) a fin de determinar áreas de compromiso tumoral, demostró una lesión nodular de aproximadamente ocho mm en la órbita derecha, aparente en la resonancia magnética cerebral, así como compromiso sistémico ganglionar mesentérico, en cuello, mediastino, inguinal, muscular y óseo en la extremidad inferior izquierda. Las lesiones de mayor diámetro se encontraban en hemitórax derecho y en región paratraqueal derecha, con medidas de 6 x 3 cm y 4,3 x 3,1 cm respectivamente. El 22 de febrero de 2008 se inició tratamiento sistémico con bioquimioterapia, con un primer ciclo administrado de manera concomitante (tabla 1). Las toxicidades observadas durante este ciclo incluyeron eritema cutáneo, fiebre, edema, náusea, vómito, diarrea, neutropenia, trombocitopenia, anemia, anorexia, falla renal aguda (creatinina sérica 2.0 mg/dL), fatiga y somnolencia. El segundo ciclo fue administrado de manera incompleta, debido al desarrollo de azotemia durante el segundo día de tratamiento. Para proteger la función renal y optimizar el posible efecto penetrante

de la temozolamida en el sistema nervioso central, el tercer ciclo de tratamiento fue modificado con temozolamida en lugar de dacarbazina y con carboplatino en lugar de cisplatino [12, 13]. Adicionalmente, se le administró factor de crecimiento de macrófagos (GM-CSF; Sargramostim Leukine® - Bayer Health Care; Wayne NJ, USA) en lugar de factor de crecimiento de neutrófilos (G-CSF; Filgrastim Neupogen® - Amgen; Thousand Oaks CA, USA), con el fin de aumentar el potencial inmunológico del tratamiento [14]. Este ciclo fue tolerado muy pobremente y la creatinina sérica presentó una elevación máxima de 3,6 mg/dL.

Además de las toxicidades observadas en los primeros tratamientos, en esta ocasión el paciente desarrolló fiebre cuantificada en 39,4 grados centígrados, durante tres días después de descontinuada la terapia. Como la evaluación exhaustiva en busca de focos infecciosos no logró demostrar la presencia de microorganismos, se determinó que probablemente la fiebre era causada por la administración concomitante del factor de crecimiento de macrófagos. Interesantemente, el recuento diferencial de leucocitos demostraba un fraccionamiento con predominio de linfocitos y monocitos.

**TABLA 1.** Régimen de bioquimioterapia secuencial

Agente	Dosis	Ruta	Horario
Cisplatino	20 mg/m <sup>2</sup>	IV	Días 1-4
Vinblastina	1,5 mg/m <sup>2</sup>	IV	Días 1-4
Dacarbazina (DTIC)	800 mg/m <sup>2</sup>	IV	Día 1
Interleucina-2	9 MU/m <sup>2</sup>	IV	Días 1-4
Interferón $\alpha$ -2b	5 MU/m <sup>2</sup>	SC	Días 1-5

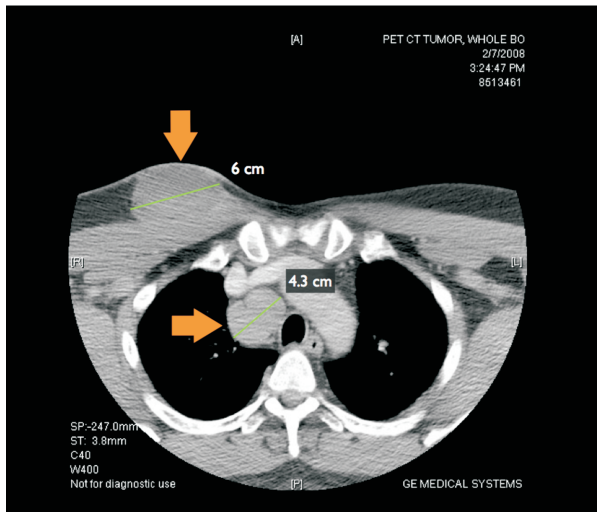
MU=Millones de unidades. IV=intravenoso. SC=subcutáneo

**Respuesta al tratamiento.** Después del segundo ciclo de terapia, el estadiaje radiográfico con PET/CT demostró una respuesta parcial cercana al 90% en todas las áreas de captación de la Fluorodeoxyglucosa (FDG). El mayor conglomerado ganglionar mediastinal, que inicialmente medía 4,3 cm, disminuyó a 1,9 cm después de dos ciclos, con resolución completa de la actividad metabólica después de cuatro ciclos de terapia (figuras 1A, 1B y 1C). La lesión orbital derecha presentó resolución completa (figura 2: A y B). A manera de consolidación, se decidió realizar un quinto ciclo de terapia que fue tolerado satisfactoriamente, utilizando un régimen modificado con IL-2, INF- $\alpha$ -2b y temozolamida, evitándose el uso de agentes derivados del platino y vinblastina, para no llevar a un mayor deterioro la función renal y por el desarrollo de neuropatía residual permanente. Actualmente el paciente se encuentra en remisión completa de su enfermedad y la única toxicidad residual ha sido una neuropatía periférica grado I (neuropatía sin limitación de actividades del diario vivir), que está siendo manejada con gabapentin 300 mg / día, con adecuado control.

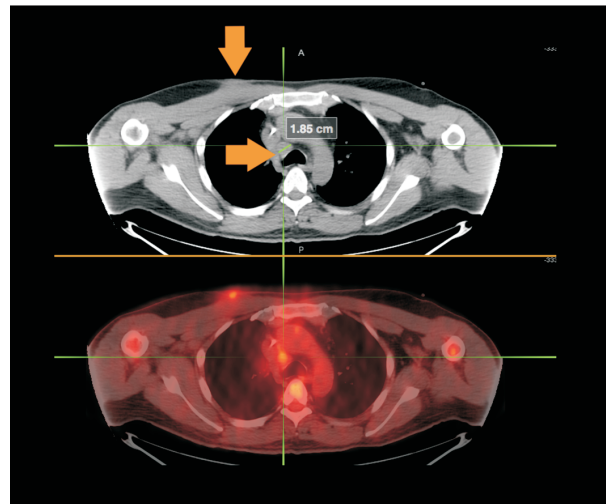
## Discusión

A pesar de los avances oncológicos en la última década, los pacientes con melanoma metastásico continúan siendo uno de los grupos con mayor necesidad de nuevas terapias, ya que ninguno de los tratamientos aprobados hasta el momento, tiene la capacidad de aumentar su Supervivencia [15]. Mas aún, mientras las respuestas a los tratamientos con agentes citotóxicos son transitorias (usualmente de cuatro a seis meses), solamente una minoría de pacientes tratados con agentes bioreguladores responden satisfactoriamente al tratamiento, logrando respuestas duraderas aproximadamente del 3% al 5% [16].

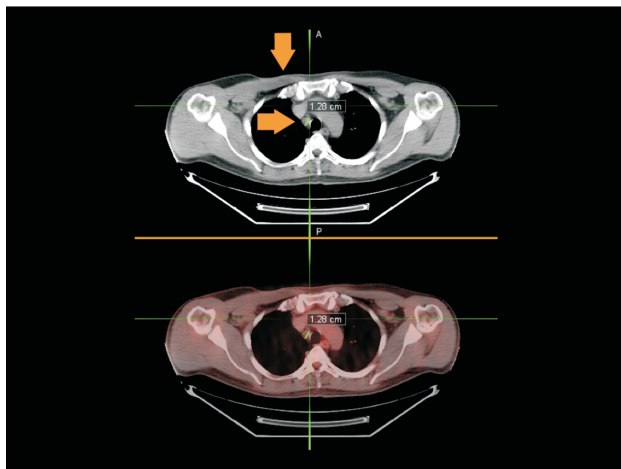
La bioquimioterapia, que combina agentes citotóxicos con agentes biorreguladores, tiene la capacidad de inducir respuestas de larga duración en pacientes con melanoma metastásico avanzado [17], a pesar de que su toxicidad y administración sean más complejas, en comparación con la de agentes citotóxicos convencionales. Históricamente, las tasas de respuesta reportadas por diferentes grupos de investigadores después del tratamiento con bioquimioterapia, oscilan entre el 17% y el 60%, con remisiones a largo plazo del 10% [18].



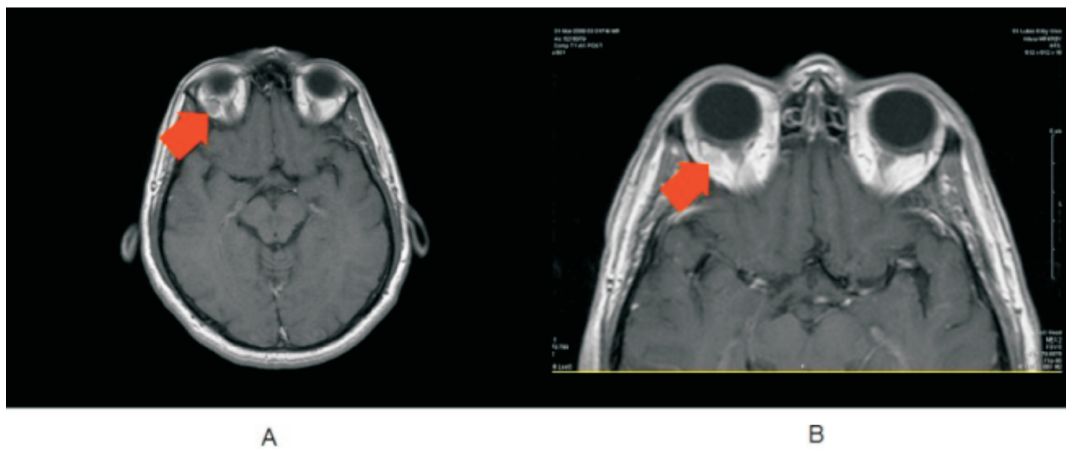
**FIGURA 1A.** Escanografía mixta PET/CT de cuerpo entero sin contraste, antes de comenzar el tratamiento. Las flechas señalan una lesión subcutánea en la pared torácica anterior derecha (6 cm) y un conglomerado ganglionar mediastinal (4,3 cm).



**FIGURA 1B.** PET/CT obtenido después del segundo ciclo de terapia. Las flechas indican el conglomerado ganglionar mediastinal con mínima captación de FDG y una resolución casi completa de la lesión en la pared torácica anterior derecha.



**FIGURA 1C.** PET/CT obtenido después del cuarto ciclo de terapia. Se evidencia resolución completa de la actividad metabólica de las lesiones presentes antes del tratamiento.



**FIGURA 2.** Imágenes de resonancia magnética del cerebro que muestran la lesión retro-orbital derecha, señalada por las flechas. A. Antes del tratamiento B. Después de dos ciclos de terapia.

## Factores pronósticos

Son varios los estudios que han evaluado los factores pronósticos asociados a mayores posibilidades de respuesta en pacientes con melanoma metastático y aunque hay diferencias entre los regímenes evaluados. De acuerdo con Eton O, Legha SS, Bedikian AY, et al (2002) el buen estado general, la deshidrogenasa láctica sérica dentro de límites normales, el compromiso de órganos viscerales, los estadios III-IV (AJCC) y las metástasis cerebrales son factores pronósticos independientes, después del tratamiento con bioquimioterapia [19] El compromiso ganglionar y de tejidos subcutáneos (en vez de órganos), el desarrollo de signos y síntomas de autoinmunidad (vitíligo e hipotiroidismo), los valores normales de deshidrogenasa láctica, el estado general y el número máximo de linfocitos, han sido identificados como factores independientes de buen pronóstico, con la administración de IL-2 [20].

## Toxicidades

Una de las principales limitaciones para la aplicación generalizada de bioquimioterapia es el desarrollo y manejo de toxicidades agudas, algunas de las cuales pueden ser acumulativas durante la terapia. La estancia hospitalaria está determinada por el tipo de régimen utilizado, habiéndose descrito varios regímenes de administración intrahospitalaria y otros ambulatorios. Con la bioquimioterapia concomitante descrita, el tratamiento tiene una duración de cinco días y en general los pacientes salen del hospital después de siete días, una vez restaurada la tolerabilidad a la vía oral. Entre los efectos colaterales más comunes se encuentran: alteraciones *hematológicas* como trombocitopenia, anemia y neutropenia; manifestaciones *cardiovasculares* como hipotensión, arritmias, falla cardíaca congestiva, cardiomiopatía y síndrome de fuga capilar debido a la liberación de óxido nítrico. Las toxicidades *renales* incluyen un incremento en el riesgo de toxicidad renal con la administración de cisplatino y un aumento en los niveles de creatinina e insuficiencia pre-renal, asociado al uso de IL-2. Los *desequilibrios electrolíticos* son también frecuentes y se deben monitorizar de cerca los niveles séricos de magnesio, potasio y sodio, principalmente. A nivel dermatológico, el cuadro clínico se caracteriza por el desarrollo de eritema difuso maculopapular generalizado, anasarca con descamación de la piel y xerodermia. Dentro de

las manifestaciones *endocrinológicas* se destacan el hipotiroidismo y las toxicidades *gastrointestinales* incluyen anorexia, náusea, vómito, diarrea y elevación en las pruebas de función hepática. Otras complicaciones asociadas a esta terapia incluyen *infecciones*, como las bacteremias relacionadas con infecciones de catéteres y mucocandidiasis oral. Finalmente, se encuentran las toxicidades *neurológicas*, entre las que figura la neuropatía periférica (principalmente disestesias en los dedos y plantas de los pies y en los dedos de las manos), depresión y episodios de confusión. Aunque las toxicidades agudas generalmente desaparecen al terminar cada ciclo de tratamiento, hay un número de toxicidades como mielosupresión, nefrotoxicidad, neuropatía y fatiga, que siguen un patrón acumulativo y limitan el uso de esta terapia por más de cuatro o seis ciclos, siendo muy contadas las ocasiones en que los pacientes toleran más de seis ciclos de tratamiento.

Durante las últimas dos décadas, múltiples estudios han explorado diferentes esquemas terapéuticos para el manejo de pacientes con melanoma metastático, combinando agentes citotóxicos y bioreguladores (tabla 2). En su gran mayoría, estos regímenes terapéuticos utilizan IL-2 como agente estimulante del sistema inmune y en ocasiones se incluye INF- $\gamma$ , a fin de reclutar otros mecanismos inmunológicos que pudiesen eventualmente robustecer el reconocimiento y la durabilidad de la respuesta inmune.

## Posibles mecanismos responsables de las respuestas duraderas

Tradicionalmente, el uso concomitante de agentes citotóxicos e inmunoreguladores ha sido considerado como ineficaz, e inclusive antagónico, por cuanto un gran número de agentes citotóxicos inducen apoptosis. Esta forma de muerte celular ha sido considerada de poca estimulación inmunológica y aun más, inductora de tolerancia (el estado en el cual las células T no pueden montar una respuesta inmune contra antígenos específicos). Otro mecanismo visto como supresor del sistema inmune es la capacidad de la gran mayoría de agentes citotóxicos para inducir linfopenia durante los periodos de tratamiento, premisa que también permite entender porque pocos investigadores intentaran explorar el efecto inmunomodulador de la quimioterapia tradicional.

**TABLA 2.** Principales ensayos clínicos evaluando la aplicación de bioquimioterapia en pacientes con melanoma metastásico

Autor	Regimen	Características	Respuesta
Thomson, 1993[26]	DTIC + IFN $\alpha$ 2a vs. DTIC	Aleatorizado	<b>Tasa de Respuesta</b>
			DTIC + IFN $\alpha$ 2a 21%
			DTIC 17%
			<b>Supervivencia (Meses)</b>
Chapman, 1999[27]	Dartmouth vs. DTIC	Aleatorizado	DTIC + IFN $\alpha$ 2a 7,6
			DTIC 8,9
			<b>Tasa de Respuesta</b>
			Dartmouth 18,5%
Rosenberg, 1999[28]	CIS + DTIC vs. CIS + DTIC + IFN $\alpha$ 2b + IL-2	Aleatorizado	DTIC 10,2%
			P=0,09
			<b>Supervivencia Media (Intento a tratar) (Meses)</b>
			Dartmouth 7,7
Young, 2001[29]	DTIC + IFN $\alpha$ 2a vs. DTIC	Aleatorizado	DTIC 6,3
			P=0,52
			<b>Tasa de Respuesta</b>
			CIS + DTIC 27%
Eton, 2002[25]	CDV + IFN $\alpha$ + IL-2 vs. CDV	Aleatorizado	CIS+DTIC+IFN $\alpha$ 2b+IL-2 44%
			<b>Supervivencia Media (Meses)</b>
			CIS + DTIC 15,8%
			CIS+DTIC+IFN $\alpha$ 2b+IL-2 10,7%
Atkins, 2002[30]	CIS + VBL + IL-2 + IFN $\alpha$ + TMZ vs. CIS + VBL + IL-2 + IFN $\alpha$ + DTIC	Fase II	P2 = 0,052
			<b>Supervivencia Media (Meses)</b>
			DTIC + IFN $\alpha$ 2a 4,8
			DTIC 7,2
Danson, 2003[31]	TMZ + IFN $\alpha$ 2b vs. TMZ + TAL	Aleatorizado fase II	P=0,90
			<b>Tasa de Respuesta</b>
			CDV + IFN $\alpha$ + IL-2 48%
			CDV 25%
Kaufman, 2005[32]	TMZ + IFN $\alpha$ 2b vs. TMZ	Aleatorizado	P=0,001
			<b>Supervivencia Media (Meses)</b>
			CDV + IFN $\alpha$ + IL-2 11,2
			CDV 9,2
Atkins, 2002[30]	CIS + VBL + IL-2 + IFN $\alpha$ + TMZ vs. CIS + VBL + IL-2 + IFN $\alpha$ + DTIC	Fase II	P=0,06
			<b>Tiempo Progresión (TTP) (Meses)</b>
			CDV + IFN $\alpha$ + IL-2 4,9
			CDV 2,4
Atkins, 2002[30]	CIS + VBL + IL-2 + IFN $\alpha$ + TMZ vs. CIS + VBL + IL-2 + IFN $\alpha$ + DTIC	Fase II	P=0,008
			<b>Progresión en SNC</b>
			TMZ 9% (2/22)
			DTIC 63% (12/19)
Danson, 2003[31]	TMZ + IFN $\alpha$ 2b vs. TMZ + TAL	Aleatorizado fase II	<b>Tasa de Respuesta</b>
			TMZ 80%
			TMZ + IFN $\alpha$ 2b 79%
			TMZ + TA 75%
Kaufman, 2005[32]	TMZ + IFN $\alpha$ 2b vs. TMZ	Aleatorizado	<b>Complete Response</b>
			TMZ + IFN $\alpha$ 2b 8,0%
			TMZ 2,2%

DTIC=Dacarbazina; IFN $\alpha$ 2=Interferón $\alpha$ ; IL2=Interleucina-2; Régimen Dartmouth=Tamoxifen, Carmustina, Cisplatino, DTIC; CDV=cisplatino, DTIC, vinblastina; VBL=vinblastina; TAL=Talidomida; TMZ=Temozolamida

Aun cuando el mecanismo responsable de la actividad anti-tumoral y la duración de estas respuestas permanece desconocido, hoy día se reconocen diferentes eventos moleculares que pudiesen disparar respuestas inmunes en contra de antígenos específicos a células cancerígenas [21, 22]. Es entonces posible que la erradicación de células tumorales por parte del sistema inmunológico incluya diversos mecanismos:

- 1) *Lisis de células tumorales mediante la aplicación de agentes citotóxicos, que a su vez liberan antígenos tumorales reconocidos por el sistema inmune.* Se cree sin embargo, que estos antígenos deben ser liberados en cantidad suficiente para inducir la atención y el reconocimiento del sistema inmune y, que además, deben de tener un mínimo grado de antigenicidad o capacidad estimuladora, para permitir el reconocimiento por parte de las células presentadoras de antígenos y ulterior activación de células T. A su vez, el reconocimiento tumoral por parte de las células T depende del umbral alcanzado por el antígeno tumoral y de la duración de la exposición del mismo al sistema inmune. Es posible que mediante lisis tumoral, la quimioterapia disminuya este umbral, desarrollando un aumento en la liberación de proteínas por parte de la membrana y el citosol de las células.
- 2) *Reacción inflamatoria a nivel celular y sistémico, caracterizada por la acumulación de macrófagos y por la liberación de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interleucina 6 (IL-6).* Esta reacción puede incrementar mediadores pro-inflamatorios y proteínas de choque térmico (HSP), las cuales pueden inducir o modular diferentes respuestas por parte de los linfocitos CD-8.
- 3) *Generación de células asesinas activadas por linfocinas (LAK).* De manera similar, la actividad antitumoral de la IL-2 se relaciona con su capacidad de inducir activación de células asesinas naturales (NK), para generar células LAK y a la vez, para incrementar la producción de TNF- $\alpha$  [18].

La asociación de respuestas autoinmunes y buenas respuestas a estos tratamientos ha sido descrita por varios grupos de investigadores, tanto en adyuvancia como en enfermedad metastásica [23]. El desarrollo de autoinmunidad expresado mediante marcadores inespecíficos (anticuerpos contra el tiroides, anticuerpos antinucleares, vitíligo, anticuerpos anti-centrómero,

etc.) en pacientes con enfermedad regional tratada con INF $\gamma$  durante un año, resulta en menor recurrencia tumoral y mayor Supervivencia libre de enfermedad [24]. De manera similar, el desarrollo de vitíligo durante la terapia con IL-2 para enfermedad metastásica, esta asociado a mejor pronóstico [16].

Estas observaciones sugieren un incremento inespecífico de la actividad inmunológica durante estas terapias, o un reconocimiento tumoral mediado de manera sinérgica. Sin embargo, existe la necesidad de mayor sofisticación en la detección y el monitoreo de respuestas inmunes en aquellos pacientes que responden satisfactoriamente al tratamiento, con el fin de demostrar de manera conclusiva, los procesos inmunológicos específicos relacionados con este tipo de terapias. Debido quizás, a que las respuestas duraderas de este régimen benefician solamente a un grupo selecto de pacientes, este tratamiento no se ha traducido en un incremento global de la supervivencia, cuando es aplicado a grandes poblaciones de pacientes con diferentes características demográficas. Más aún, el conjunto de toxicidades asociadas y la falta de factores predictivos de respuesta, han hecho que su aplicación no sea considerada de manera rutinaria para el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico, a pesar de que su tasa de respuesta es mayor que las terapias estándar disponibles en la actualidad.

## Referencias

1. Kulesa PM, Kasemeier-Kulesa JC, Teddy JM. Reprogramming metastatic melanoma cells to assume a neural crest cell-like phenotype in an embryonic microenvironment. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006; 103(10): 3752-7.
2. Bajetta E, Del Vecchio M, Bernard-Marty C. Metastatic melanoma: chemotherapy. *Semin Oncol.* 2002; 29(5): 427-45.
3. Jemal A, Siegel R, Ward E. Cancer statistics. 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58(2): 71-96.
4. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics 2007. *CA Cancer J Clin.* 2007; 57(1): 43-66.
5. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol.* 2001; 19(16): 3635-48.
6. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol.* 2001; 19(16): 3622-34.
7. Ives NJ, Stowe RL, Lorigan P, Wheatley K. Chemotherapy compared with biochemotherapy for the treatment of metastatic melanoma: a meta-analysis of 18 trials involving 2,621 patients. *J Clin Oncol.* 2007; 25(34): 5426-34.
8. Del Prete SA, Maurer LH, O'Donnell J, Forcier RJ, LeMarbre P. Combination chemotherapy with cisplatin, carmustine, dacarbazine, and tamoxifen in metastatic melanoma. *Cancer Treat Rep.* 1984; 68(11): 1403-5.



9. Legha SS, Ring S, Bedikian A. Treatment of metastatic melanoma with combined chemotherapy containing cisplatin, vinblastine and dacarbazine (CVD) and biotherapy using interleukin-2 and interferon-alpha. *Ann Oncol.* 1996; 7(8): 827-35.
10. Legha SS, Ring S, Eton O, Bedikian A, Plager C, Papadopoulos N. Development and results of biochemotherapy in metastatic melanoma: the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer J Sci Am.* 1997; 3 Suppl 1: S9-15.
11. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol.* 1996; 14(1): 7-17.
12. Bafaloukos D, Gogas H, Georgoulas V. Temozolomide in combination with docetaxel in patients with advanced melanoma: a phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2002; 20(2): 420-5.
13. Paul MJ, Summers Y, Calvert AH. Effect of temozolomide on central nervous system relapse in patients with advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2004; 351(10): 998-1012.
14. Coffey RG. Mechanism of GM-CSF stimulation of neutrophils. *Immunol Res.* 1989; 8(3): 236-48.
15. Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. *N Engl J Med.* 2004; 351(10): 998-1012.
16. Phan GQ, Attia P, Steinberg SM, White DE, Rosenberg SA. Factors associated with response to high-dose interleukin-2 in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2001; 19(15): 3477-82.
17. Buzaid AC. Biochemotherapy for advanced melanoma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2002; 44(1): 103-8.
18. Flaherty LE, Gadgeel SM. Biochemotherapy of melanoma. *Semin Oncol.* 2002; 29(5): 446-55.
19. Keilholz U, Martus P, Punt CJ. Prognostic factors for survival and factors associated with long-term remission in patients with advanced melanoma receiving cytokine-based treatments: second analysis of a randomised EORTC Melanoma Group trial comparing interferon-alpha2a (IFN alpha) and interleukin 2 (IL-2) with or without cisplatin. *Eur J Cancer.* 2002; 38(11): 1501-11.
20. Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol.* 1999; 17(7): 2105-16.
21. Eralp Y, Wang X, Wang JP, Maughan MF, Polo JM, Lachman LB. Doxorubicin and paclitaxel enhance the antitumor efficacy of vaccines directed against HER 2/neu in a murine mammary carcinoma model. *Breast Cancer Res.* 2004; 6(4): R275-83.
22. Lake RA, Robinson BW. Immunotherapy and chemotherapy--a practical partnership. *Nat Rev Cancer.* 2005; 5(5): 397-405.
23. Lygidakis NJ, Sgourakis G, Georgia D, Vlachos L, Raptis S. Regional targeting chemoimmunotherapy in patients undergoing pancreatic resection in an advanced stage of their disease: a prospective randomized study. *Ann Surg.* 2002; 236(6): 806-13.
24. Gogas H, Ioannovich J, Dafni U. Prognostic significance of autoimmunity during treatment of melanoma with interferon. *N Engl J Med.* 2006; 354(7): 709-18.
25. Eton O, Legha SS, Bedikian AY. Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol.* 2002; 20(8): 2045-52.
26. Thomson DB, Adena M, McLeod GR. Interferon-alpha 2a does not improve response or survival when combined with dacarbazine in metastatic malignant melanoma: results of a multi-institutional Australian randomized trial. *Melanoma Res.* 1993; 3(2): 133-8.
27. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 1999; 17(9): 2745-51.
28. Rosenberg SA, Yang JC, Schwartzentruber DJ. Prospective randomized trial of the treatment of patients with metastatic melanoma using chemotherapy with cisplatin, dacarbazine, and tamoxifen alone or in combination with interleukin-2 and interferon alfa-2b. *J Clin Oncol.* 1999; 17(3): 968-75.
29. Young AM, Marsden J, Goodman A, Burton A, Dunn JA. Prospective randomized comparison of dacarbazine (DTIC) versus DTIC plus interferon-alpha (IFN-alpha) in metastatic melanoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2001; 13(6): 458-65.
30. Atkins MB, Gollob JA, Sosman JA. A phase II pilot trial of concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, temozolomide, interleukin 2, and IFN-alpha 2B in patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res.* 2002; 8(10): 3075-81.
31. Danson S, Lorigan P, Arance A. Randomized phase II study of temozolomide given every 8 hours or daily with either interferon alfa-2b or thalidomide in metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol.* 2003; 21(13): 2551-7.
32. Kaufmann R, Spieth K, Leiter U. Temozolomide in combination with interferon-alfa versus temozolomide alone in patients with advanced metastatic melanoma: a randomized, phase III, multicenter study from the Dermatologic Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2005; 23(35): 9001-7.