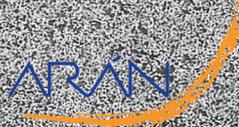
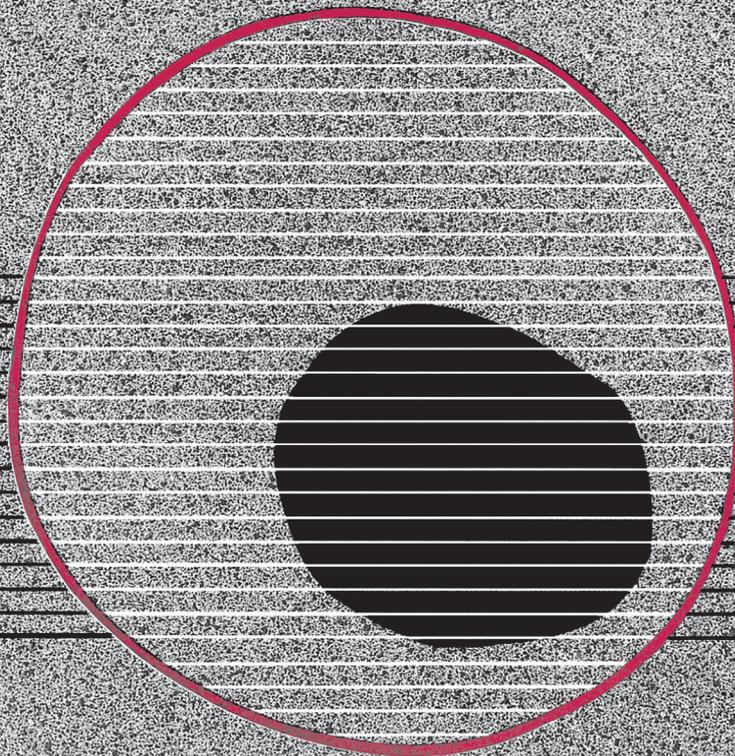


revisiones en

CANCER

MELANOMA

VOL. 18, NUM. 5, 2004



revisiones en

CÁNCER

SUMARIO

VOL. 18

NÚM. 5

Lesiones precursoras de melanoma maligno. Histología del melanoma I. Mora Morillas	239
Factores pronósticos en el melanoma maligno V. Guillem, R. Botella	245
Tratamiento adyuvante del melanoma M. C. Esteban Esteban	253
Inmunoterapia del melanoma J. I. Mayordomo, R. Andrés, A. Tres	260
Melanoma: tratamiento de la enfermedad avanzada B. Loboff De León, J. L. González Larriba, E. Díaz-Rubio	268
Evolución del tratamiento radioterápico en el manejo del melanoma L. Cerezo, A. Marín, A. Pérez-Torrubia	276

Lesiones precursoras de melanoma maligno. Histología del melanoma

I. MORA MORILLAS

Instituto de Enfermedades y Cirugía de la Piel. Servicio de Dermatología. Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense. Madrid

RESUMEN

La suposición de que todos los tumores cutáneos se inician a través de un precursor, en el que las células de la estirpe originaria del tumor presentan alteraciones morfológicas y estructurales entre las benignas y las claramente neoplásicas, ha conducido incesantemente a la búsqueda de las lesiones precursoras del melanoma dada su alta mortalidad y el aumento de su incidencia. Sin embargo la identificación clínica de la lesión premaligna, cuyo conocimiento sería básico para el tratamiento precoz de estos tumores, es hoy por hoy una cuestión en discusión.

PALABRAS CLAVE: Lesiones precursoras de melanoma. Nevus displásico. Nevus atípico. Alteraciones cromosómicas. Luz solar. Dermatoscopia.

ABSTRACT

The assumption that all the cutaneous tumours are initiated through a precursor, in which the cells from the original lineage of the tumour present morphological and structural alterations among the benign and clearly neoplastic, has constantly driven to the search of the lesions previous to the melanoma, given their high mortality and the increase of their impact. However the clinical identification of the premalignant lesion, whose knowledge would be the key for the early treatment of these tumours, is today a matter of discussion.

KEY WORDS: Precursors lesions of melanoma. Dysplastic naevus. Atypical naevus. Chromosomal alterations. Sunlight. Dermatoscopic.

LESIONES PRECURSORAS

La incidencia de cáncer cutáneo está aumentando en proporciones epidémicas (1) sobre todo el melanoma, cuya progresión no es alcanzada por ningún otro tumor, y que en estos momentos representa el 75% de todas las muertes producidas por cáncer cutáneo.

La mayoría de los tumores cutáneos se desarrollan sobre lesiones precursoras bien definidas que habitualmente están presentes durante varios años (2). Esto permite reducir la incidencia de cáncer cutáneo mediante el reconocimiento y tratamiento de estas lesiones.

Diferentes lesiones han sido consideradas precursoras de melanoma (Tabla I). Sin embargo no se conoce el riesgo de transformación maligna de los llamados precursores (2) y la mayoría de los melanomas parecen proceder de melanocitos epidérmicos sin estar asociados con ningún precursor (3), encontrándose en el estudio histopatológico restos de nevus sólo en un 20-40%

de los casos (4,5) lo que hizo que se considerara el número total de nevus como un marcador de riesgo (6) al demostrarse (7) que los sujetos portadores de melanoma tienen un número significativamente más alto de estas lesiones que los grupos control (8-13).

TABLA I

<i>Tipo de lesión</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Presencia en MM</i>
Lentigo maligno	3/1000	4%
Nevus congénito	1/100	0,1%
Nevus displásico	2/100	20%

Cuando Clark en 1978 (14) describe el llamado nevus displásico en portadores de melanoma familiar, con su histología característica, la displasia melanocí-

tica epidérmica, pareció que por fin se encontraba el precursor de los melanomas y a partir de ese momento comienzan a aparecer infinidad de estudios y publicaciones sobre las características no sólo clínicas e histológicas sino a nivel genético y molecular de estas lesiones. Sin embargo estas lesiones pigmentarias se presentan también en sujetos sin incidencia de melanoma familiar, los llamados nevus displásicos esporádicos, que son tan frecuentes en individuos jóvenes, que si su degeneración fuera tan alta como la que se refirió en un principio (15,16), la incidencia de melanoma sería casi diez veces la actual. Por otra parte estos nevus displásicos se describen en el 85% de los melanomas familiares, pero sólo el 10% de los melanomas lo son.

Todos estos datos no concordaban con el teórico potencial maligno del nevus displásico, y es en 1988, 10 años después de la descripción de Clark, cuando Ackerman, en una síntesis acertada de los estudios realizados hasta la fecha (4), plantea la idea aceptada unánimemente en la actualidad: que el llamado nevus displásico, hoy nevus de Clark, representa una etapa transitoria en la maduración de los nevus adquiridos fundamentalmente en su forma juntural, o lesiones estables (17-21,23) y que la degeneración de estas lesiones se debe a factores de predisposición del huésped (23-27), lo que es claramente demostrable en el xeroderma pigmentoso, que pueden ponerse en marcha por desencadenantes exógenos (24,28).

Los estudios histológicos, inmuno-histoquímicos y genéticos confirman esta teoría, encontrándose alteraciones de los cromosomas (26-36) con pérdida del gen supresor p16 (37-41), pero no del p53, que parece ser un evento tardío (42) e implicando a la radiación ultravioleta, que ya había sido descrita como factor que determina el número de nevus que se desarrollan en la edad adulta (43-45), en la etiología del melanoma (1,27,46-52), sobre sujetos con un fenotipo especial: pelo claro o pelirrojos, con pecas, piel tipo I o II con tendencia a desarrollar nevus irregulares o atípicos; (53) y que tienen menor capacidad de reparación de dímeros de pirimidina producidos por la acción de la luz sobre el DNA (41,54). Se ha visto (55) que la mayor frecuencia de melanomas se desarrollan en áreas expuestas intermitentemente a la luz solar y sin embargo el patrón de distribución del nevus displásico es distinto del de distribución del melanoma y del de los nevus melanocíticos comunes, sugiriendo que la luz ultravioleta no es el mayor factor etiológico del nevus displásico.

ANATOMÍA PATOLÓGICA DEL MELANOMA MALIGNO

En 1984 Clark y Elder (56) postularon su teoría de la progresión del melanoma en 6 etapas. Hoy 20 años después, este modelo está en discusión; el patrón de progresión nevus melanocítico, nevus displásico, tumor microinvasivo, melanoma primario con competencia para metástasis no siempre se realiza en todos los melanomas. Los melanomas acrolentiginosos en palmas y

plantas parecen originarse en un estadio microinvasivo, sin lesiones precursoras. En los melanomas nodulares, los mismos autores para explicar las diferencias con los melanomas de extensión superficial, postularon la aparición de una nueva población de células dentro del tumor, y no una expansión de las que existen en la fase radial.

Así pues hoy sólo podemos clasificar estos tumores en sus cuatro formas clásicas, sin que podamos establecer ningún nexo de unión evolutivo entre ellas. El único dato común, parece ser el aumento del número de melanosomas por melanocito; anormalidades en la matriz laminar, o con matriz granular o en grumos (57).

MELANOMA LÉNTIGO MALIGNO

Su histopatología se caracteriza por epidermis atrófica con adelgazamiento y pérdida de las papilas con elevado número de melanocitos basales intensamente atípicos. Estos melanocitos tienen una gran variedad de aspectos, formas y tamaños con núcleos de diferentes tamaños, irregularmente hiper cromáticos. El citoplasma de estas células, que por lo general, está arrugado alrededor del núcleo, dejando un espacio entre los bordes celulares y los melanocitos adyacentes, varía de rosado a púrpuro o rojo pardusco e irregularmente granular. Característicamente se observa un infiltrado de células mononucleares por debajo de los melanocitos proliferados. En la dermis se observan cambios elastóticos del tejido conectivo por daño solar crónico.

MELANOMA DE EXTENSIÓN SUPERFICIAL

Se caracteriza por una población de melanocitos de aspecto uniformemente maligno, no se observa el pleomorfismo melanocítico característico del melanoma lentigo maligno. Se observa una distribución "pagetoid" de grandes melanocitos por toda la epidermis; estas células pueden aparecer de forma aislada o en nidos. Tienen abundante citoplasma que contiene finas partículas de melanina regularmente dispersas, el aspecto "polvoriento" de las células, cuando se observan al microscopio, es el resultado de estos numerosos gránulos, en las áreas de invasión laterales se observan estas mismas células. Ocasionalmente pueden observarse células en forma de huso.

MELANOMA NODULAR

El melanoma nodular tiene escasa tendencia al crecimiento intraepidérmico. Típicamente se origina en la unión dermoepidérmica y parece poseer desde su comienzo la capacidad de extenderse y sobrevivir en la dermis. El crecimiento intrapidérmico sólo está presente como resultado de la invasión hacia la epidermis por un grupo de células tumorales que simultáneamente invaden la dermis subyacente; la epidermis lateral a áreas de

TABLA II

<i>Estructura dermatoscópica</i>	<i>Correlación histopatológica</i>
Retículo pigmentado	Pigmentación a nivel de la unión dermo-epidérmica
Pseudo-retículo pigmentado	Pigmentación en la unión dermo-epidérmica, separada por folículos y salidas glandulares
Puntos negros	Melanina en agregados o melanocitos en la capa córnea o intraepidérmicos
Puntos azul-gris (“en pimienta”)	Melanina en melanofagos
Glóbulos marrones	Agregados de melanocitos en nidos
Proyecciones radiales y pseudopodos	Agregados de células tumorales con distribución paralela a la superficie en la zona de extensión superficial en periferia
Velo azul-blanquecino	Nidos compactos de células tumorales pigmentadas en la dermis con ortoqueratosis compacta
Manchas de pigmento	Acúmulos densos de melanina en la capa córnea, epidermis o dermis superficial
Patrón paralelo del surco	Pigmentación melanocítica en el “ <i>sulcus profundus</i> ” de la estructura del dermatoglifo palmo-plantar
Patrón paralelo de la cresta	Células pigmentadas de melanoma <i>in situ</i> en “la cresta intermedia” del dermatoglifo

invasión no presenta melanocitos atípicos. Este tumor puede presentar células grandes epitelioides, en huso, células pequeñas o mezcla de todos los tipos.

MELANOMA LENTIGINOSO ACRAL

La lesión se caracteriza clínicamente por un componente de crecimiento periférico macular, con bordes irregulares y coloración variada, sobre el que con frecuencia se observan pápulas o nódulos. Histopatológicamente, las áreas maculares presentan proliferación basal de grandes melanocitos de núcleo grande con patrones de cromatina atípica. El citoplasma está lleno de gránulos de melanina y se observan algunas dendritas elongadas que pueden extenderse hasta la capa granulosa. En las áreas papulosas, frecuentemente los melanocitos malignos tienen forma de huso y se extienden hacia la dermis.

Aparte de la clasificación en estos cuatro tipos histológicos, los melanomas deben clasificarse según su profundidad en niveles del I al V de Clark desde la afectación estrictamente intraepidérmica, inicio de invasión del dermis papilar en el grado II, invasión manifiesta de dermis papilar en el III, afectación del dermis medio en el grado IV y de hipodermis en el V. Asimismo debe medirse, por su importancia en cuanto al pronóstico el espesor de la lesión o índice de Breslow. Ambos criterios, el de Clark y el de Breslow, son coherentes entre sí, y en el fondo, ambos son la reducción a datos matemáticos, más o menos exactos o fiables, del principio general de que un tumor maligno es tanto más agresivo cuanto en mayor profundidad infiltra la piel y los tejidos subyacentes.

CONCLUSIONES

No conocemos por tanto un precursor de melanoma maligno, el nevus displásico o de Clark no ha demostrado su especificidad para el desarrollo de la neoplasia, salvo quizás en los melanomas familiares, pero el 90% de estos tumores no tienen incidencia familiar.

Sin embargo todos tenemos la experiencia clínica de observar lesiones pigmentarias abigarradas, con diferentes tonos, que inducen a pensar en lesiones premalignas. Pero, ¿cuál extirpar? ¿Cómo plantearse protocolos de prevención? Esto ha dado lugar a teorías, como la del “patito feo” (58) en la que se postula la vigilancia y/o extirpación de aquella lesión que es diferente morfológicamente del resto de los nevus que presenta el sujeto, que no se parece a sus “hermanos”.

En estos momentos sólo tenemos dos vías de prevención del melanoma, por un lado la protección solar, fundamentalmente en infancia y adolescencia (43,44,46,59), y la vigilancia de las lesiones sospechosas mediante la dermatoscopia o microscopía de epiluminiscencia, sistemas que constan de una lente que en contacto con la lesión, intercalando un fluido transparente con un índice de refracción próximo al de la capa córnea, para disminuir la reflexión y la refracción irregular de la superficie de la epidermis, con un foco de iluminación en un ángulo de 20 grados, para disminuir la refracción del estrato córneo, nos permiten visualizar estructuras profundas *in vivo*. Se han descrito una serie de estructuras dermatoscópicas, con su correspondiente correlación histopatológica (Tabla II) y unos criterios de análisis de patro-

TABLA III
ANÁLISIS DE PATRONES

<i>Criterio dermatoscópico</i>	<i>Definición</i>	<i>Significado diagnóstico</i>
<i>Características globales</i>		
Patrón reticulado	Retículo pigmentado que cubre la mayoría de la lesión	N melanocítico
Patrón globular	Estructuras redondas u ovales de varios tamaños con tonos marrón y/o negro grisáceo	N melanocítico
Patrón en empedrado	Glóbulos grandes, de forma poligonal, semejando un empedrado	N dérmico
Patrón homogéneo	Pigmentación difusa marrón, gris azulado a negruzco	N azul
Patrón en estallido	Proyecciones radiadas en el borde de la lesión	N Reed/Spitz
Patrón paralelo	En palmas y plantas la pigmentación puede seguir los surcos o crestas, a veces en ángulo recto	N acral o melanoma
Patrón multicomponente	Combinación de tres o más estructuras distintas	Melanoma
Patrón inespecífico	Falta de características distintivas	Melanoma
<i>Características locales</i>		
Retículo pigmentado	Típico, marrón en forma regular adelgazándose hacia la periferia	Lesión benigna
	Atípico, negro, marrón o gris, orificios irregulares y líneas gruesas	Melanoma
Puntos-glóbulos	Regulares	Benigno
	Irregulares	Melanoma
Proyecciones radiales	Regulares	N Reed/Spitz
	Irregulares	Melanoma
Velo azul gris	Área irregular desestructurada con apariencia de cristal esmerilado	Melanoma
Estructuras de regresión	Despigmentación blanca tipo cicatriz y/o granulos azulados como pimienta	Melanoma
Hipopigmentación	Pigmentación en menor grado que el resto de la lesión	Melanoma
Manchas de pigmento	Simétricas	N melanocítico
	Asimétricas	Melanoma
Estructuras vasculares	Vasos tipo coma	N dérmico
	Vasos en "horquilla"	Melanoma
	Vasos lineales irregulares	Melanoma
	Vasos puntiformes	Melanoma
	Vasos o eritema dentro de áreas de regresión	Melanoma

nes para la diferenciación dermatoscópica entre lesiones dermatológicas benignas y malignas (Tabla III), que son las que hoy utilizamos para el seguimiento de las lesiones pigmentarias clínicamente atípicas, en previsión de su evolución a neoplasias melanocíticas.

CORRESPONDENCIA:
D. I. Mora Morillas
Instituto de Enfermedades y Cirugía de la Piel
Servicio de Dermatología
Hospital Clínico San Carlos
C/ Doctor Martín Lagos, s/n
28040 Madrid

BIBLIOGRAFÍA

1. Jerant AF, Johnson JT, Sheridan CD, Caffrey TJ. Early detection and treatment of skin cancer. *Am Fam Physician* 2000; 62 (2): 357-68, 375-6, 381-2.
2. Fitzgerald DA. Cancer precursors. *Semin Cutan Med Surg* 1998; 17 (2): 108-13.
3. Ross PM. Apparent absence of a benign precursor lesion: implications for the pathogenesis of malignant melanoma 1989; 21 (3): 529-38.
4. Ackerman AB. What naevus is dysplastic, a syndrome and the commonest precursor of malignant melanoma? a riddle and an answer. *Histopathology* 1988; 13: 241-56.
5. Grube SB, Barnhill RL, Sten KS, et al. Nevomelanocytic proliferations in association with cutaneous malignant melanoma: a multivariate analysis. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 773-80.
6. White E, Kirkpatrick CS, Lee JAH. Case-control of malignant melanoma in Washington State. 1. Constitutional factors and sun exposure. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 857-68.
7. Dubin N, Moseson M, Pasternack BS, et al. Sun exposure and malignant melanoma among susceptible individuals. *Environ Health Perspectives* 1989; 81: 139-51.
8. Mackie RM, English J, Aitchison TC, et al. The number and distribution of benign pigmented moles (melanocytic nevi) in a healthy British population. *Br J Dermatol* 1985; 113: 167-74.
9. Pope DJ, Sorahan T, Marsden JR, et al. Benign pigmented nevi in children. Prevalence and associated factors: the West Midlands United Kingdom Mole Study. *Arch Dermatol* 1992; 128: 1201-6.
10. Baer RL, Witten WH. Selected benign pigmented cutaneous Dermatology 1958; 59: 8-38.
11. Gallagher RP, Rivers JK, Yang CP, et al. Melanocytic nevus density in Asian, into Pakistan and white children: the Vancouver mole study. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 507-12.
12. Augustsson A, Stiener U, Suurkula M, et al. Prevalence of common and dysplastiv naevi in a Swedish population. *Br J Dermatol* 1991; 124: 154-6.
13. García Perez A. Sobre la prevalencia de algunos procesos y rasgos constitucionales en una población sana. *Anales Real Acad Nac Med* 1994; 111: 77-91.
14. Clark WH Jr, Reimer RR, Greene M, et al. origin of familial malignant melanomas from heritable melanocytic lesions "The B-K mole syndrome". *Arc Dermatol* 1978; 114: 732-8.
15. Marghoob AA, Salopek TG, Slade J, et al. Solar neovogenesis: A surrogate for predicting a rise in incidence of malignant melanoma because of ozone depletion. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 134-5.
16. Kang SW, Barnhill RL, Mihm MC, et al. Melanoma risk in individuals with clinically atypical nevi. *Arch Dermatol* 1994; 130: 999-1001.
17. Bale SJ, Chakravarti A, Greene MH. Cutaneous malignant melanoma and familial dysplastic nevi: evidence for autosomal dominance and pleiotropy. *Am J Hum Genet* 1986; 38: 186-8.
18. Happle R. Dysplastic nevus syndrome: the emergence and decline of an erroneous concept. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1993; 2: 275-80.
19. Ackerman AB, Milde P. Naming acquired melanocytic nevi common and dysplastic, normal and atypical, or Unna, Miescher, Spitz and Clark? *Am J Dermatopathol* 1992; 14: 454-61.
20. Seykora J, Elder D. Dysplastic nevi and other risk markers for melanoma. *Semin Oncol* 1996; 23 (6): 682-7.
21. Cook MG, Robertso I. Melanocytic displasia and melanoma. *Histopathology* 1985; 9 (6): 647-58.
22. Sanchez Yus E, Rueda M, Simon R, Del Cerro M, Herrera M. El nevo melanocítico displásico, 24 años después: existe, pero no es displásico. *Actas Dermosifilogr* 2002; 93 (5): 289-309.
23. Demenais F, Cesarini JP, Daveau M, Cavellier B, Gony J, Feingold N, et al. A linkage between HLA and cutaneous malignant melanoma or precursor lesions or both. *J Med Genet* 1984; 21 (6): 429-35.
24. Koh HK, Sinks TH, Geller AC, Miller DR, Lew RA. Etiology of melanoma. *Cancer Treat Res* 1993; 65: 1-28.
25. Ernstoff MS, Duray P, Stenn K, Kirkwood JM. Antigenic phenotype of pigment cell lesions: a study of melanoma, its precursor lesions and heterogeneity in metastatic melanoma. *J Invest dermatol* 1985; 84 (5): 430-2.
26. Berwick M, Halpern A. Melanoma epidemiology. *Curr Opin Oncol* 1997; 9 (2): 178-82.
27. Albino AP, Nanus DM, Mentle IR, Cordon-Caro C, McNutt NS, Bressler J, et al. Analysis of ras oncogene in malignant melanoma and precursor lesions: correlation of point mutations with differentiation phenotype. *Oncogene* 1989; 4 (11): 1363-74.
28. Stern JB, Peck GL, Haupt HM, Hollingsworth HC, Beckerman T. Malignant melanoma in xeroderma pigmentosum: Search for a precursor lesion. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28 (4): 591-4.
29. Bogdan I, Smolle J, Kerl H, Burg G, Boni R. Melanoma ex naevo: a study of the associated naevus. *Melanoma Res* 2003; 13 (2): 213-7.
30. Recio JA, Noonan FP, Takayama H, Anver MR, Duray P, Rush WL, et al. Ink4a/arf deficiency promotes ultraviolet radiation-induced melanogenesis. *Cancer Res* 2002; 15; 62 (22): 6274-30.
31. Cloos J, Willems EM, van Warmerdan JM, Braakhuis BJ, Snow GB, Meijer S. Mutagen sensitivity in commoncutaneous malignant melanoma and dysplastic naevus syndrome. *Melanoma Res* 1999; 9 (3): 292-6.
32. Greene MH. Genetics of cutaneous melanoma and nevi. *Mayo Clin Proc* 1997; 72 (5): 467-74.
33. Dracopoli NC, Harnett P, Bale SJ, Stanger BZ, Tucker MA, Housman DE, et al. Loss of alleles from the distal short arm of chromosome 1 occurs late in melanoma tumor progression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86 (12): 4614-8.
34. Parris CN, Jeppard S, Silver A, MacKie R, McGregor JM, Newbold RF. Telomerase activity in melanoma and non-melanoma skin cancer. *Br J Cancer* 1999; 79 (1): 47-53.
35. Dopp E, Papp T, Schiffmann D. Detection of hiperdiploidy and chromosome breakage affecting the 1 (1cen-q12) region in lentigo malignant melanoma (LMM), superficial spreading melanoma (SSM) and congenital nevus (CN) cells in vitro by the multicolor FISH technique. *Cancer Lett* 1997; 120 (2): 157-63.
36. Tran TP, Titus-Ernstoff L, Perry AE, Ernstoff MS, Newsham IF. Alteration of chromosome 9p21 and/or p16 in benign and dysplastic nevi suggests a role in early melanoma progression. *Cancer Causes Control* 2000; 13 (7): 675-82.
37. Vasen HF, Gruis NA, Frants RR, Van Der Velden PA, Hille ET, Bergman W. Risk of developing pancreatic cancer in families with familial atypical multiple mole melanoma associated with a specific 19 deletion of p16 (p16 Leiden). *Int J Cancer* 2000; 15; 87 (6): 809-11.
38. Liggitt WH, Sidransky D. Role of the p16 tumor suppressor gene in cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16 (3): 1197-206.
39. Gruis NA, Bergman W. From gene to disease; from p16 to melanoma. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144 (44): 2100-2.
40. Yang P, Becker D. Telomerase activity and expression of apoptosis and anti-apoptosis regulators in the progression pathway of human melanoma. *Int J Oncol* 2000; 17 (5): 913-9.
41. Waldmann V, Boch M, Jackel A, Deichmann M, Dockendorff K, Naher H. Pathogenesis of malignant melanoma. *Molecular biology aspects. Hautarzt* 1999; 50 (6): 398-405.
42. Lassam NJ, From L, Kahn HJ. Overexpression of p53 is a late event in the development of malignant melanoma. *Cancer Res* 1993; 53 (Supl. 10): 2235-8.
43. Swetter SM. Dermatological perspectives of malignant melanoma. *Surg Clin North Am* 2003; 83 (1): 77-95.
44. Demierre MF, Nathanson L. Chemoprevention of melanoma: an unexplored strategy. *J Clin Oncol* 2003; (211): 158-65.
45. Doré JF, Pedeux R, Boniol M, Chignol MC, Autier P. Intermediate-effect biomarkers in prevention of skin cancer. *IARC Sci Publ* 2001; 154: 81-91.
46. Elder DE. Human melanocytic neoplasms and their etiologic relationship with sunlight. *J Invest Dermatol* 1989; 92 (Supl. 5): 297-303.
47. Ley RD. Ultraviolet radiation induced precursors of cutaneous melanoma in *Monodelphis domestica*. *Cancer Res* 1997; 57 (17): 3682-4.

48. Mora Morillas I. Algunas consideraciones sobre la epidemiología y etiología del melanoma maligno: situación actual e interrogantes. *An Med Int* 1998; 15 (2): 105-10.
49. Husain Z, Pathak MA, Flotte T, Wick MM. Role of ultraviolet radiation in the induction of melanocytic tumors in hairless mice following 7,12-dimethylbenz (a) anthracene application and ultraviolet radiation. *Cancer Res* 1991; 52 (8): 2369.
50. Weinstock MA, Stryker WS, Stampfer MJ, Lew RA, Willett WC, Sober AJ. Sunlight and dysplastic nevus risk. Results of a clinic-based case-control. *Cancer* 1991; 67 (6): 1701-6.
51. Elder DE, Clark WH Jr, Elenitsas R, Guerry D 4th, Halpern AC. The early and intermediate precursor lesions of tumor progression in the melanocytic system: common acquired nevi and atypical (dysplastic) nevi. *Semin Diagn Pathol* 1993; 10 (1): 18-35.
52. Wang Y, Rao U, Mascari R, Richards TJ, Panson AJ, Edington HD, et al. Molecular analysis of melanoma precursor lesions. 1996; 7 (12): 1733-40.
53. Larse TE, Mogensen SB, Holme I. Clinical and histological intercorrelations in pigmented naevi indicating potential melanoma precursor lesions. *APMIS* 1988; 96 (2): 147-54.
54. Zhao C, Snellman E, Jansen CT, Hemminki K. In situ repair of cyclobutane pyrimidine dimers in skin and melanocytic nevi of cutaneous melanoma patients. *Int J Cancer* 2002; 98 (3): 331-4.
55. Stierner U, Augustsson A, Rosdahl I, Suurkula M. Regional distribution of common and dysplastic naevi in relation to melanoma site and sun exposure. A case-control study. *Melanoma Res* 1992; 1 (6-6): 367-75.
56. Clark WH, Elder DE, Guerry D 4th, Epstein MN, Greene MH, Van Horn M. A study of tumor progression: the precursor lesions of superficial spreading and nodular melanoma. *Hum Pathol* 1984; 15 (12): 1147-65.
57. Vicente Ortega V, Martínez Díaz F, Carrascosa Romero C, Ortuño Pacheco G. Abnormal melanosomes: ultrastructural markers of melanocytic atypia. *Ultrastruct Pathol* 1995; 19 (2): 119-28.
58. Boni R, Burg G. The atypical nevus: a risk situation? *Schweiz Med Wochenschr* 1999; 129 (22): 825-32.
59. Kaskel P, Sander S, Kron M, Kind P, Peter RU, Krahn G. Outdoor activities in childhood: a protective factors for cutaneous melanoma? Results of a case-control study in 271 matched pairs. *Br J Dermatol* 2001; 145 (4): 602-9.

Factores pronósticos en el melanoma maligno

V. GUILLEM, R. BOTELLA

Servicio de Oncología Médica. Instituto Valenciano de Oncología. Valencia

RESUMEN

En los últimos años se ha detectado un aumento constante en la incidencia del melanoma. Sin embargo, la supervivencia media a los 5 años ha mejorado significativamente en las últimas décadas. Una de las explicaciones de estos dos hechos es la detección temprana de un gran número de casos. Los principales factores pronósticos histológicos del melanoma son el espesor tumoral de Breslow, la existencia o no de ulceración y el nivel de invasión de Clark. El principal factor clínico es el estadio en el que se encuentra el tumor (localizado, metástasis ganglionares o a distancia), el sexo, la localización y la edad. En el grupo de los pacientes con metástasis ganglionares, la introducción de la técnica del ganglio centinela ha supuesto un avance, al permitir separar aquellos pacientes con metástasis microscópicas (con mejor pronóstico), de los pacientes con metástasis ganglionares macroscópicas clínicamente palpables. En los últimos años se están estudiando nuevos factores pronósticos como la expresión de Ki-67, de ciertas moléculas de adhesión e integrinas, y de metaloproteinasas. La caracterización de los melanomas según su perfil de expresión génica, mediante sistemas tales como los microarrays, son las vías que parecen más prometedoras.

PALABRAS CLAVE: Melanoma. Factores pronósticos.

ABSTRACT

A constant rise in the incidence of cutaneous malignant melanoma has been detected in recent years. Nevertheless, median five-year survival has improved considerably in the last decades. Early detection is one of several factors that can explain both facts. The most important histological prognostic factors in melanoma are Breslow thickness, ulceration, and Clark level. Though clinical stage is the main clinical prognostic factor (localized, lymph node or visceral metastasis), sex, location and age have also shown to be relevant. The staging of patients with lymph node metastases has been improved since the introduction of the sentinel lymph node technique. It has been demonstrated that those patients with micrometastasis carry a better prognosis than those with macrometastasis (clinically palpable). New prognostic factors currently under evaluation are the expression of Ki-67, the expression of several adhesion and integrine molecules, the expression of metalloproteinases, and the characterization of melanomas according to their gene expression profile with microarrays.

KEY WORDS: Melanoma. Prognostic factors.

INTRODUCCIÓN

El melanoma maligno constituye un importante problema sanitario, debido, fundamentalmente, al gran aumento de incidencia que se ha observado en las últimas décadas. A partir de estudios epidemiológicos, se calcula que 1 de cada 75 norteamericanos nacidos en el año 2000 desarrollarán un melanoma durante su vida. Junto a este incremento en la incidencia, la mortalidad global por melanoma ha aumentado en un 150% en las últimas 4 décadas (1).

Desafortunadamente, no se disponen de datos fiables sobre la incidencia global en nuestro país, debido a que las campañas promovidas por la Academia Española de Dermatología y Venereología no han tenido todavía el suficiente eco para obtener resultados definitivos. Sí que existen datos recogidos de forma aislada por algunas provincias de los que se puede estimar la incidencia real. Se ha estimado que esta incidencia es de 2,4 casos anuales por cada 100.000 hombres y de 4,99 casos anuales por cada 100.000 mujeres para el periodo 1993-1996 (2).

En un estudio que revisaba la evolución de la mortalidad por melanoma en Europa durante el periodo comprendido entre 1970 y 1990 se observó que el aumento de la mortalidad era progresivo. Durante ese periodo, en España la tasa de mortalidad aumentó 4 veces (de 0,28 a 1,22 hombres al año por 100.000 y de 0,18 a 0,77 mujeres al año por 100.000) (3).

Sin embargo, la supervivencia media a los 5 años de un paciente al que se le diagnostica un melanoma en la actualidad es del 83%, mientras que en 1950 la supervivencia era de sólo el 49%. Uno de los factores responsables del aumento en la incidencia es la detección temprana de un gran número de casos, pero este mismo ha permitido la instauración precoz de un tratamiento quirúrgico, con lo que las posibilidades de curación son mucho más elevadas. A esto han contribuido, extraordinariamente, las campañas de sensibilización y educación pública, así como nuevas aproximaciones terapéuticas, con técnicas quirúrgicas más exactas y estadiajes más precisos.

Como en cualquier neoplasia maligna, las posibilidades de curación del melanoma maligno dependerán de una serie de factores o características que de una u otra manera pueden predecir el curso de la enfermedad, la respuesta a los tratamientos y/o la supervivencia de los pacientes, y que son los llamados factores pronósticos.

En el caso del melanoma maligno, la identificación de factores pronósticos es fundamental, ya que por una parte establecen el pronóstico individual de los pacientes y por otra nos ayudan en la planificación del tratamiento. Además sirven para comparar los resultados de diferentes tratamientos, en grupos de pacientes estratificados por factores de igual pronóstico, evitando que las diferencias de resultados sean debidas a la presencia de factores pronósticos negativos, más que a los distintos tratamientos.

Desde hace más de 25 años, se han estudiado múltiples factores clínicos y patológicos que de una u otra manera predicen el resultado de los pacientes con melanoma. Las perspectivas actuales se centran en determinar el papel de nuevos factores biológicos y moleculares para predecir la evolución de la enfermedad y su respuesta a los tratamientos.

El estadio tumoral del melanoma maligno es un factor pronóstico reconocido por todos los autores. Actualmente la clasificación más utilizada es la de la *American Joint Committee on Cancer* de 2001 (Tabla I) (4,5). Esta versión se basa tanto en aquellos factores pronósticos identificados como más relevantes en la literatura como en los datos recogidos a partir de un total de 17.600 pacientes con melanoma procedentes de 13 centros oncológicos (6). Aunque esta clasificación resulta más compleja que las anteriores, incorpora una serie de novedades que reflejan de manera más adecuada determinados factores pronósticos independientes que son utilizados en ensayos clínicos y en la publicación de resultados de los diversos tratamientos.

Los principales cambios respecto a la clasificación previa son: se considera el espesor tumoral y la ulceración pero no el nivel de invasión de Clark, excepto en aquellos melanomas con un Breslow ≤ 1 mm; el número

TABLA I

PROPUESTA DE ESTADIAJE PARA EL MELANOMA CUTÁNEO. *AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER STAGING SYSTEM 2001*

Estadio	Criterios
0	Melanoma <i>in situ</i>
IA	Melanoma localizado, $\leq 1,0$ mm sin ulceración y con nivel de Clark II/III
IB	Melanoma localizado $\leq 1,0$ mm con ulceración o con nivel de Clark IV/V o 1,01-2,0 mm sin ulceración
IIA	Melanoma localizado 1,0-2,0 mm con ulceración o 2,01-4,0 mm sin ulceración
IIB	Melanoma localizado 2,01-4,0 mm con ulceración o > 4 mm sin ulceración
IIC	Melanoma localizado $> 4,0$ mm con ulceración
IIIA#	Micrometástasis en 1-3 ganglios con melanoma primario no ulcerado
IIIB	Micrometástasis en 1-3 ganglios con melanoma primario ulcerado o macrometástasis en 1-3 ganglios con melanoma primario no ulcerado o metástasis en tránsito/satélite(s) sin ganglios metastáticos con cualquier melanoma primario
IIIC	Macrometástasis en 1-3 ganglios con melanoma primario ulcerado o > 4 ganglios metastáticos, o metástasis en tránsito/satélite(s) con ganglios metastáticos
IV	Tres grupos: M1a: metástasis a distancia cutáneas, subcutáneas o ganglionares. M1b: metástasis pulmonares. M1c: el resto de las metástasis viscerales o cualquier metástasis visceral con LDH sérica elevada

#Se ha propuesto un estadiaje clínico y otro patológico. No hay subgrupos en el estadio III en el estadiaje clínico.

de ganglios linfáticos metastáticos y la consideración de metástasis ganglionares clínicamente indetectables (microscópicas) frente a metástasis ganglionares palpables (macroscópicas) en la categoría N; la localización de las metástasis a distancia y la presencia de niveles elevados de lactodeshidrogenasa sérica (LDH) en la categoría M; un cambio en el estadiaje de los pacientes en estadio I, II o III pasando al estadio superior cuando el melanoma primario estaba ulcerado; un acuerdo según el cual se diferencia un estadiaje clínico y otro patológico tomando de esta manera en consideración la información obtenida del mapeo linfático intraoperatorio y de la biopsia del ganglio centinela.

Esta clasificación determina, con mayor precisión, estadios con distinto pronóstico. La supervivencia a los 5 años según esta clasificación se resume en la tabla II.

El riesgo de recurrencias disminuye a medida que el tiempo tras la exéresis del melanoma transcurre, y es proporcional para cada estadio. La disminución en la supervivencia es especialmente importante en los estadios II, III y IV en los primeros 5 años tras la exéresis del tumor primario. Es importante recordar que existen

TABLA II

SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON MELANOMA TENIENDO EN CUENTA LOS DATOS HISTOPATOLÓGICOS PARA EL ESTADIAJE (Adaptado de Balch)

<i>Estadio patológico</i>	<i>Supervivencia a los 5 años</i>
IA	95%
IB	90%
IIA	78%
IIB	65%
IIC	45%
IIIA	66%
IIIB	52%
IIIC	26%
IV	9-18%

series publicadas de recurrencias de melanoma muy tardías (habiendo transcurrido más de 15 años tras el tratamiento quirúrgico inicial), por tanto no debe asegurarse a los pacientes que existe una certeza de que su tumor esté curado. La mejor estrategia es educar a los pacientes a autoexplorarse y comunicar inmediatamente cualquier anomalía que detectasen, y además ofrecerles optimismo a largo plazo y confianza en el equipo médico encargado de su manejo.

FACTORES PRONÓSTICOS EN ESTADIOS LOCALIZADOS (Tabla III)

El pronóstico de los pacientes con estadios localizados (I y II) es excelente, con una supervivencia a los 10 años

TABLA III

FACTORES PRONÓSTICOS EN ESTADIOS LOCALIZADOS

Factores histológicos

Espeor de Breslow
 Ulceración
 Nivel de invasión de Clark
 Fase de crecimiento
 Infiltración perineural
 Infiltración linfocitaria
 Regresión
 Embolización vascular
 Satelitosis microscópica
 Índice mitótico
 Tipo celular

Factores clínicos

Estadio
 Sexo
 Edad
 Localización anatómica

que oscila entre el 93 y 96%, para los pacientes con tumores inferiores a 1 mm de espesor, y un tiempo medio hasta la recidiva de 50 meses. Sin embargo existen una serie de factores que aumentan el riesgo de recaída y por tanto empeoran el pronóstico (7-9).

FACTORES HISTOLÓGICOS

Existen múltiples características histológicas que se han relacionado en mayor o menor medida con el pronóstico. A pesar de que sólo algunas de ellas se consideran imprescindibles para un adecuado estadiaje de los pacientes, se aconseja reflejar en los informes patológicos el mayor número de datos por cuanto los sistemas de clasificación están en constante revisión (Tabla IV). En la actualidad, el factor pronóstico más importante en el melanoma localizado es el espesor de Breslow. Los estudios multivariados realizados han situado a la ulceración como el segundo factor pronóstico en importancia.

Espesor tumoral (índice de Breslow)

El espesor tumoral medido en milímetros a partir de la capa granulosa representa todavía el mejor factor pronóstico en el melanoma localizado. La relación entre la supervivencia y el espesor tumoral sigue una curva exponencial sin intervalos naturales con pronóstico similar. Sin embargo, como herramienta de trabajo se consideran 4 segmentos definidos por los valores 1, 2 y 4 mm, tal y como se describe en el apartado de estadiaje.

Ulceración tumoral

La ulceración es el segundo factor pronóstico en importancia. Se considera que existe ulceración cuando la epidermis que recubre el melanoma ha desaparecido y es reemplazada por un exudado inflamatorio. Aunque existe una correlación entre el espesor tumoral y la presencia de ulceración, es un factor pronóstico independiente. Añade información al índice de Breslow de tal manera que su presencia condiciona que el pronóstico se equipare al segmento inmediatamente superior.

Nivel de invasión de Clark

Los niveles de invasión de Clark consideran la situación de las células del melanoma. Se distinguen 5 niveles:

- Nivel I: tumor confinado a la epidermis.
- Nivel II: tumor que infiltra parcialmente dermis papilar.
- Nivel III: tumor que ocupa toda la dermis papilar.
- Nivel IV: tumor que infiltra dermis reticular.
- Nivel V: tumor que llega hasta el tejido celular subcutáneo.

TABLA IV

VARIABLES RECOMENDADAS PARA EL INFORME HISTOLÓGICO DE UN MELANOMA

Variable	Categorías	Valor
Breslow	Numérico	Imprescindible
Clark	I-V	Imprescindible para melanomas ≤ 1 mm
Ulceración	Presencia/ausencia	Imprescindible
Satelitosis microscópicas	Presencia/ausencia	Imprescindible
Afectación de márgenes	Sí/No	Imprescindible
Regresión	Presencia/ausencia	Recomendable
Patrón de invasión	MES, LMM, MN, MLA, desmoplásico, inclasificable	Recomendable
Infiltrado linfocitario	Ausente, leve/moderado, intenso	Recomendable
Índice mitótico	Número de mitosis/mm ² medido en 10 CGA	Recomendable
Pigmentación	Nula, moderada, intensa	Dudoso
Lesión pigmentada asociada	Nevus melanocítico común, nevus atípico, nevus congénito, nevus azul, nevus <i>spilus</i>	Dudoso

Los niveles de Clark son más subjetivos y dependientes de la localización del melanoma que el espesor tumoral medido en milímetros. Por esta razón, ha perdido la relevancia pronóstica que tenía antiguamente, y en la clasificación más reciente de la AJCC sólo se considera en el estadio IA (melanomas con espesor ≤ 1 mm).

Fase de crecimiento

Clark y cols. describieron un modelo según el cual el melanoma crece en dos fases: una primera fase de crecimiento radial, que se correspondería con el melanoma *in situ* o mínimamente invasivo, y a partir de esta fase, y tras un periodo de tiempo que puede ser muy variable, el melanoma pasa a una fase de crecimiento vertical (10). Cuando el melanoma se extirpa en la fase horizontal, las posibilidades de curación se aproximan al 100%, y es en la fase vertical cuando el melanoma adquiere la capacidad para metastatizar. Se diferencian cuatro tipos de melanoma según los hallazgos clínicos e histológicos. En tres de ellos, una fase de crecimiento radial precede, en ocasiones por un periodo de meses o años, a la fase de crecimiento vertical. Los tres tipos de melanoma con fase de crecimiento horizontal son el melanoma de extensión superficial, el lentigo melanoma maligno y el melanoma lentiginoso acral. En el caso del lentigo melanoma maligno, a la fase de melanoma *in situ* se la denomina lentigo maligno. El cuarto tipo de melanoma, el melanoma nodular, entra en fase de crecimiento vertical sin pasar previamente por una fase horizontal.

El pronóstico para los tumores en fase de crecimiento vertical depende fundamentalmente de su espesor. El tipo de melanoma no parece afectar al pronóstico con la excepción del lentigo maligno melanoma. En este caso, por causas desconocidas, pacientes con tumores de más de 3 mm tienen supervivencias a los 10 años del 80% (40-50% en el conjunto de melanomas). Todavía se des-

conoce si el melanoma lentiginoso acral tiene también un comportamiento biológico diferente, aunque en algunos trabajos asocia un peor pronóstico, incluso cuando se considera el espesor tumoral. El melanoma desmoplásico es un tipo muy poco frecuente de melanoma, con un comportamiento más benigno en cuanto a supervivencia, aunque con una mayor tendencia a la recidiva local.

Invasión perineural. Es una circunstancia especialmente asociada a la variedad desmoplásica. Esta variedad representa menos del 1% de los casos y tiene la particularidad de invadir localmente alrededor de los nervios, lo que le confiere una especial tendencia a la recurrencia local, por lo que requieren de un tratamiento local más agresivo, en especial en la cabeza y cuello.

Infiltración linfocitaria. Se cree que expresa la capacidad de respuesta del organismo frente al melanoma. La mejor manera de clasificar el infiltrado es según su disposición: periférico o dispuesto entre las células tumorales (intersticial); y según la intensidad del infiltrado (leve, moderado o intenso) (11). Aunque existen resultados contradictorios, la mayoría de estudios apoyan que un infiltrado inflamatorio denso se asocia con un mejor pronóstico. Por otra, existe una correlación con el espesor tumoral de manera que a mayor espesor se observa una menor intensidad en el infiltrado.

Regresión. Las características de la regresión son variadas y están constituidas fundamentalmente por una marcada fibrosis en la dermis papilar, numerosos espacios vasculares dilatados, un número variable de macrófagos y un menor grado de melanización. El significado de la regresión es muy controvertido por cuanto se han publicado trabajos con resultados opuestos. Aparece en un 20% de los melanomas, en especial los de pequeño espesor.

Embolización vascular. El reconocimiento de la invasión vascular, linfática y sanguínea es a veces difí-

cil. Su valor pronóstico es también controvertido aun- que parece conferir un peor pronóstico.

Satelitosis microscópicas. Se definen como la presencia de nidos de células tumorales de un diámetro mayor de 0,05 mm y separados del nódulo tumoral primario por una banda de dermis reticular o hipodermis normal. Su presencia se correlaciona significativamente con un menor intervalo libre de enfermedad y una menor supervivencia. En el actual sistema de clasificación su importancia es tal que su presencia determina un estadio patológico similar a tener 1-3 ganglios afectos con macrometástasis (con tumores no ulcerados).

Índice mitótico. Se define como la cantidad de mitosis por mm² medida en la zona tumoral con mayor cantidad de mitosis, calculada como una media de 10 campos de gran aumento. Se ha observado un peor pronóstico asociado a un mayor número de mitosis (superior a 5 ó 10/mm², según autores), aunque existe una cierta correlación con el Breslow y la ulceración.

La supervivencia a los 8 años es del 95% si no se observan mitosis, 79% entre 1 y 6 mitosis y 38% si se observan más de 6 mitosis por mm² (12).

No obstante, no es un dato que esté reflejado en la mayoría de estudios, motivo por el cual no se incluye en el sistema de clasificación actual.

Tipo celular. El pronóstico del melanoma en relación con el tipo celular no tiene especial significación, salvo en los melanomas de células nevoides que parecen tener mejor pronóstico, mientras que el tipo fusocelular parece asociar un peor pronóstico respecto al epiteliode.

Otros. Existen otros datos histológicos de valor más dudoso como la presencia o ausencia de lesiones pigmentadas asociadas o la ploidía nuclear. Otros tienen una mayor complejidad en su determinación lo que los hace poco prácticos, como el volumen tumoral o el volumen nuclear.

FACTORES CLÍNICOS

Estadio

La existencia de metástasis regionales o sistémicas empeora mucho el pronóstico. La incorporación de la técnica del ganglio centinela, ha permitido identificar un grupo de pacientes con micrometástasis en los ganglios linfáticos regionales. En un estudio prospectivo con un gran número de pacientes, se encontró que la existencia de micrometástasis era el factor pronóstico principal en el melanoma (13). En ausencia de micrometástasis seguimos considerando que el principal factor pronóstico del melanoma maligno cutáneo es el espesor de Breslow.

Sexo

En la mayor parte de trabajos se ha constatado un pronóstico más favorable en las mujeres que en los hombres, sobre todo en los tumores menores de 1,5 mm de espesor. Esta circunstancia parece estar favorecida

por una tendencia mayor a presentar tumores en las piernas. Sin embargo, en estudios multivariados mantiene su significación aún tras ajustarlo con otras variables como el espesor de Breslow, la localización y la ulceración. Por el contrario, su significación desaparece al ajustarlo según el resultado del estudio del ganglio centinela.

Localización anatómica

La localización anatómica del tumor primario se correlaciona con la supervivencia. Los melanomas localizados en las extremidades tienen en general un mejor pronóstico que aquellos localizados en el tronco o en la región de cabeza y cuello. Dentro de las extremidades parece existir un gradiente de forma que el pronóstico es peor cuanto más distal es la localización, de tal forma que los tumores localizados en manos y pies son los que tienen peor pronóstico. Entre el tronco y la cabeza o cuello no parecen existir diferencias significativas, aunque sí que existe un peor pronóstico en los tumores localizados en el cuero cabelludo.

Las áreas BANS (espalda superior, brazo posterior, cuello posterior y cuero cabelludo), descritas por Day o las áreas TANS (tórax, brazo superior, cuello y cuero cabelludo) descritas por Garbe, son las que tienen peor pronóstico.

Edad

La edad se correlaciona con una menor supervivencia; en general, los pacientes jóvenes tienen mejor supervivencia que los pacientes mayores, en especial a partir de los 60 años. Este factor es el tercero en importancia tras el espesor tumoral y la ulceración en el estudio multivariado cuando se consideran las variables más fácilmente reproducibles (espesor tumoral, ulceración, edad, localización, nivel de Clark y sexo). Es desplazado al cuarto lugar por la localización cuando, además, se considera el estado del ganglio centinela. Se atribuye a un peor funcionamiento del sistema inmunitario asociado al envejecimiento.

FACTORES PRONÓSTICOS GENÉTICOS, MOLECULARES E INMUNOLÓGICOS (Tabla V)

Se han estudiado múltiples variables biológicas que expresan diferentes capacidades de las células tumorales para progresar: adhesión, crecimiento incontrolado y escape inmunológico. La mayoría de ellas han demostrado un valor pronóstico importante, en ocasiones superando incluso al espesor tumoral (14). Sin embargo, las dificultades técnicas y de interpretación han determinado que no se usen de forma rutinaria. Así, un aumento de la expresión de Ki-67, un marcador de proliferación celular, una pérdida de expresión de p16, o pérdidas de heterocigosidad en

TABLA V

FACTORES PRONÓSTICOS GENÉTICOS, MOLECULARES E INMUNOLÓGICOS

Factores genéticos:

Ki-67
p16
p53
C-myc
Actividad de la telomerasa

Factores moleculares:

—*Proteasas* (degradación matriz extracelular)
Activadores del plasminógeno
Metaloproteinasas
—*Moléculas de adhesión*
Integrinas
CD44
Cadherinas

Factores inmunológicos:

Melanoma primario
Disposición del infiltrado
Composición celular del infiltrado
Ganglio centinela
Citoquinas
Células de Langerhans

determinados fragmentos cromosómicos (p. ej. 6q), implican un peor pronóstico, modificando incluso el calculado a partir del Breslow. Igualmente, marcadores de moléculas de adhesión o integrinas como el ICAM-1, ELAM-1 o VLA-4, demuestran que su presencia en porcentajes elevados empeora el pronóstico como expresión de una mayor capacidad de producir metástasis. Una mayor expresión de metaloproteinasas expresa una mayor capacidad de invasión local (en especial MMP-2). La pérdida de la expresión de moléculas del antígeno mayor de histocompatibilidad de clases I y II parece asociar un peor pronóstico, y el perfil de respuesta linfocitaria (respuestas tipo T helper 1 ó 2) expresa la capacidad de respuesta del huésped y parece condicionar el pronóstico.

El índice mitótico y la expresión de Ki-67 son factores pronósticos independientes. La probabilidad de desarrollar metástasis es de sólo 3% cuando la expresión de Ki-67 es inferior a 28% y el índice mitótico inferior a 1, mientras que es de más del 30% cuando la expresión de Ki-67 es superior a 28% y el índice mitótico es superior a 1.

De todos los avances el más prometedor es la utilización de "microarrays" para la caracterización de los melanomas según el perfil de expresión génica. El melanoma muestra un comportamiento biológico muy complejo y la posibilidad de caracterizarlo de forma más precisa mediante un panel que determine el patrón de expresión de múltiples genes, tal y cómo se ha publicado recientemente (15), abre nuevas posibilidades futuras.

FACTORES PRONÓSTICOS EN ESTADIOS III

Como ya hemos comentado previamente, la presencia o ausencia de adenopatías locorreregionales es probablemente el factor pronóstico más importante en el melanoma maligno, con una supervivencia de 46% a los 5 años, para los pacientes con afectación ganglionar. En los pacientes con afectación ganglionar la supervivencia se ha relacionado con:

—*Número de ganglios*: la supervivencia a los 3 años es del 65% si solamente hay 1 ganglio afecto, mientras que es de sólo el 22% si hay más de 4 ganglios afectados (Tabla VI).

TABLA VI

SUPERVIVENCIA DE PACIENTES ESTADIO III, SEGÚN NÚMERO DE GANGLIOS

<i>Nº de ganglios</i>	<i>Supervivencia a 3 años</i>	<i>Supervivencia a 10 años</i>
1	65%	40%
2-4	43%	26%
> 4	22%	13%

—*Localización de los ganglios*: los pacientes con una sola localización ganglionar tienen mejor supervivencia que los que tienen varias regiones ganglionares afectas.

—*Extensión de la infiltración*: los pacientes con infiltración macroscópica tienen peor pronóstico que los que presentan infiltración microscópica. Igualmente, los pacientes que presentan invasión de la cápsula ganglionar y/o afectación de tejido extraganglionar tienen peor pronóstico.

—*Ulceración*: la supervivencia de los pacientes con estadio III, también está relacionada con la presencia e ulceración del tumor primario. La supervivencia a los 3 años en pacientes con melanoma ulcerados es del 29%, frente al 61% en melanomas no ulcerados.

—*Tamaño de los ganglios*: aunque no en todas las series, el tamaño de los ganglios también se ha considerado factor pronóstico habiéndose observado diferencias entre los estadios N1 (< 3 cm) o N2 (> 3 cm).

—Los pacientes diagnosticados mediante linfadenectomía profiláctica y/o ganglio centinela tienen mejor pronóstico que los diagnosticados con adenopatías palpables (16).

—*Ganglio centinela*: los pacientes con una biopsia negativa por ganglio centinela tienen un aumento del 58,6 y 38,5% de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia específica a los 3 años, comparado con los pacientes con biopsia positiva por ganglio centinela (17).

—La detección de tirosinasa, por PCR, confiere peor pronóstico a los pacientes, según un estudio reciente (Sunbelt). Igualmente, en el estudio de González Cao la detección de tirosinasa en pacientes con ganglio centi-

TABLA VII
SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS SEGÚN N.º DE GANGLIOS, TIPO DE METÁSTASIS Y ULCERACIÓN

N.º ganglios	Infiltración		p	Ulceración		p
	Micro	Macro		Sí	No	
1	61	46	< 0,0001	65	45	< 0,0001
2	56	37	< 0,0001	59	30	0,001
3	56	27	0,001	47	32	0,015
4	36	24	0,103	32	17	0,040
> 4	35	24	0,001	26	22	0,048

nela histológicamente negativo, predice un patrón más agresivo de recidiva y se correlaciona con una pobre supervivencia (supervivencia a 5 años, 97,2% en tirosinasa negativos vs 78,6% en tirosinasa positivos).

El análisis multivariado de Cox, de la base de datos de la AJCC y otros estudios demuestran que los factores pronósticos más importantes son: el número de ganglios afectos, la afectación (microscópica vs macroscópica) y la presencia o ausencia de ulceración en la lesión primaria, existiendo, además, una correlación directa entre estos tres factores y la supervivencia (Tabla VII).

La presencia de metástasis en tránsito o satélites, confiere mal pronóstico a los pacientes, con una supervivencia de alrededor del 50% a los 10 años si no existe afectación ganglionar y de aproximadamente 30% si existe afectación ganglionar.

FACTORES PRONÓSTICOS EN ESTADIOS IV

El pronóstico de los pacientes con melanoma metastásico es muy pobre, con una supervivencia media entre 6-7 meses, y una supervivencia a los 5 años inferior al 5%. Existen pocas variables que predigan la evolución clínica de estos pacientes, dado su mal pronóstico y el bajo índice de respuestas a los distintos tratamientos (18).

—*Localización de la metástasis*: las localizaciones hepáticas y cerebrales son las que conllevan peor pronóstico, con una supervivencia al año inferior al 10% y una supervivencia media de 4 meses. Igualmente, la afectación gastrointestinal es de mal pronóstico con una supervivencia media de 3,5 meses. Las metástasis pulmonares tienen una supervivencia media de 8 meses, mientras que las metástasis cutáneas y ganglionares tienen una supervivencia media de 12 meses.

—*Número de localizaciones metastásicas*: además de la localización de la metástasis, el número de estas también influye en el pronóstico. Los pacientes con una sola localización tienen una supervivencia media de 7 meses, mientras que en los que tienen 2 localizaciones la supervivencia es de 4 meses y de 2 meses para los de 3 o más localizaciones. La supervivencia al año es del 36% para una localización, 13% para dos localizaciones y 0% para 3 o más localizaciones.

—*Resección de metástasis*: la exéresis completa de las metástasis (sobre todo las pulmonares) aumenta claramente las posibilidades de supervivencia y del número de pacientes con largas supervivencias (13% a los 5 años).

—*Intervalo entre el diagnóstico y la metástasis*: un intervalo libre de enfermedad superior a 12 meses implica mejor pronóstico y una evolución más favorable de la enfermedad.

—*Estado general*: los pacientes que presentan buen estado general, con ausencia de síntomas tienen mejor pronóstico. La pérdida de peso superior al 10% en los últimos 6 meses confiere mal pronóstico.

La supervivencia de los pacientes con ECOG 0 es de 8,5 meses mientras que es de 1,5 meses en pacientes con ECOG 3.

—*Marcadores tumorales*: el nivel de LDH constituye el mejor marcador tumoral para predecir el pronóstico en pacientes con melanoma metastásico. Valores séricos elevados de LDH y/o de S-100 implican peor supervivencia (19-21).

La elevación sérica de MIA y de tirosinasa también se ha asociado con disminución de la supervivencia.

La elevación de S-100, MIA y tirosinasa, durante el seguimiento de pacientes de alto riesgo, tienen una sensibilidad para predecir la presencia de metástasis que oscila entre el 20 y 30%. La sensibilidad de la LDH para predecir la presencia de metástasis es de sólo un 2%.

El análisis multifactorial de todos estos factores, realizado en alguna serie como la de MD Anderson muestra que el número de localizaciones metastásicas, la localización de las metástasis y la duración de la remisión eran los tres factores pronósticos más importantes y por tanto los únicos que deben ser considerados como criterio de estratificación en ensayos clínicos.

CORRESPONDENCIA:
Vicente Guillem
Servicio de Oncología Médica
Instituto Valenciano de Oncología
Profesor Beltrán Báquena, 11, 8 y 19
46009 Valencia

BIBLIOGRAFÍA

1. Azzola M, Shaw HM, Thomson JF, et al. Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma. An Analysis of 3661 patients from a single center. *Cancer* 2003; 97: 1488-98.
2. Balch CM, Soong SJ, Atkins MB, Buzaid AC, Cascinelli N, Coit DG, et al. An evidence-based staging system for cutaneous melanoma. *CA Cancer J Clin* 2004; 54 (3): 131-49; quiz 182-4.
3. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Cutaneous Melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3635-48.
4. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging System. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3622-34.
5. Bittner M, Meltzer P, Chen Y, Jiang Y, Seftor E, Hendrix M, et al. Molecular classification of cutaneous malignant melanoma by gene expression profiling. *Nature* 2000; 406: 536-40.
6. Clark WH Jr, Elder DE, Van Horn M. The biologic forms of malignant melanoma. *Hum Pathol* 1986; 17: 443-50.
7. Cherpelis BS, Haddad F, Messina J, et al. Sentinel lymph node micrometastasis and other histologic factors that predict outcome in patients with thicker melanomas. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 762-6.
8. Clemente CG, Mihm MC Jr, Bufalino R, et al. Prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes in the vertical growth phase of primary cutaneous melanoma. *Cancer* 1996; 77: 1303-10.
9. Deichmann M, Benner A, Bock M, et al. S-100 – Beta, melanoma inhibiting activity and lactate dehydrogenase discriminate progressive from non progressive AJCC stage IV melanoma. *Journal Clin Oncolo* 1999; 17: 1891-6.
10. Fernández E, González JR, Borràs JM, Moreno V, Sánchez V, Peris M. Recent decline in cancer mortality in Catalonia (Spain). A jointpoint regression analysis. *Eur J Cancer* 2001; 37: 2222-8.
11. Finley JW, Gipss JF, Rodríguez LM, et al. Pathologic and clinical features influencing outcome of thin cutaneous melanoma: correlation with newly proposed staging system. *Am Surg* 2000; 66: 527-31.
12. Hieken T, Ronan S, Farolan M, et al. Molecular prognostic markers in intermediate-thickness cutaneous malignant melanoma. *Cancer* 1999; 85: 375-82.
13. Lipsker DM, Hedelin G, Heid E, Grosshans EM, Cribier BJ. Striking increase of thin melanomas contrasts with stable incidence of thick melanomas. *Arch Dermatol* 1999; 135: 1451-6.
14. Manola J, Atkins M, Ibrahim J, et al. Prognostic factors in metastatic melanoma: A pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group Trials. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3782-93.
15. McKinnon J, Yu XQ, McCarthy WH, et al. Prognosis for patients with thin cutaneous melanoma: Long-term survival data from new south Wales central cancer registry and the Sydney melanoma unit. *Cancer* 2003; 98: 1223-31.
16. Martenson E, Hansson L, Nilsson B, et al. Serum S-100 protein as a prognostic marker in malignant cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 824-31.
17. Moreno V, González JR, Soler M, Bosch FX, Kogevinas M, Borràs JM. Estimación de la incidencia de cáncer en España: periodo 1993-1996. *Gac Sanit* 2001; 15: 380-8.
18. Parkin DM, Whelana SL, Ferlay J, Raymond L, Young J, eds. *Cancer Incidence in Five Continents. Vol. VII (IARC Scientific Publications n° 143)*. Lyon: IARC, 1997.
19. Morton DL, Waneck LA, Nizze JA, et al. Improved long term survival after lymphadenectomy of melanoma metastatic to regional nodes. *Ann surg*; 1991; 214: 491-6.
20. Presant CA, Bartolucci AA, and the Southeastern cancer Study Group. Prognostic factors in metastatic malignant melanoma. *Cancer* 1982; 49: 2192-6.
21. Wagner JD, Gordon MS, Chuang TY, et al. Predicting sentinel and residual lymph node basing disease after sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Cancer* 2000; 89: 453-62.

Tratamiento adyuvante del melanoma

M. C. ESTEBAN ESTEBAN

Servicio de Oncología Médica. Hospital Virgen de la Salud. Toledo

RESUMEN

En la última década se han llevado a cabo diversos estudios con la intención de responder a una serie de preguntas. En primer lugar, el objetivo ha sido reproducir los resultados publicados inicialmente por Kirkwood con interferón a dosis altas y hacer una evaluación de los mismos con un seguimiento más largo. Por otra parte, han sido testadas otras pautas con interferón con el objeto de encontrar terapias eficaces con menor toxicidad y, por último, se han introducido tratamientos con inmunoterapia específica frente a dianas de melanoma, como son ciertos gangliósidos de membrana.

El interferón, con cierto efecto dosis dependiente, ha demostrado tener un impacto en la supervivencia libre de enfermedad de forma estadísticamente significativa, pero no en la supervivencia global, con un coste de toxicidad considerable. Por ello, la mayoría de los autores coinciden en seguir recomendando incluir a los pacientes con melanomas de alto riesgo en ensayos clínicos y, en su defecto, recomendar una pauta de interferón a dosis altas, explicando sus efectos tóxicos y la eficacia probable esperada de acuerdo con los datos de la literatura.

PALABRAS CLAVE: Tratamiento adyuvante. Interferón. Vacuna anti-GM2. Melanoma.

INTRODUCCIÓN

El melanoma constituye actualmente un serio problema de salud. En los últimos cincuenta años ha sido uno de los cánceres que más ha aumentado en incidencia. Como ejemplo diremos que en Australia ha llegado a ser la tercera neoplasia en incidencia, afectando a una de cada 25 mujeres y uno de cada 36 hombres (1), en Estados Unidos se estima una frecuencia de un caso por cada 75 habitantes (2) y en Europa, según los datos del estudio EUROPREVAL, el melanoma presenta una incidencia ajustada a la edad de 6,9 casos por cien mil

ABSTRACT

In the last decade, several trials have been carried out to answer some questions. The first objective has been reproducing the results published initially by Kirkwood with high-dose interferon and testing them with longer follow-up.

Furthermore, there have been tested another interferon schedules in order to find effective therapies with less toxicity and, finally, there have been initiated specific immunotherapy against melanoma targets, like certain gangliosides of cell membrane.

Interferon, with a certain dose-dependent effect, has shown that offers improvement in relapse-free survival, but not in global survival, with a significant toxicity cost. Therefore, most of authors suggest that patients with high-risk melanomas should enter on clinical trials, if possible. If not, they recommend an adjuvant treatment with high-dose interferon, once advised its toxicity profile and the probability of effectiveness according to the results in the literature.

KEY WORDS: Adjuvant treatment. Interferon. Anti GM-2 vaccine. Melanoma.

habitantes y año y una supervivencia global ajustada a la edad del 76% a los 5 años. Las áreas de registro de Suecia y Austria tienen las prevalencias globales y ajustadas más altas. En el caso de Suecia interviene una supervivencia superior al resto de las áreas (87,6%) y una incidencia moderadamente alta (10,9 casos por cien mil habitantes y año). España ocupa uno de los últimos lugares en cuanto a incidencia dentro de la Unión Europea (3,5 casos por cien mil habitantes y año) (3). Todo ello nos da una idea de la importancia de este tumor. Si a esto unimos que un 15% de los pacientes a los que se extirpa un melanoma morirá por esta causa (2), entende-

remos la importancia de los esfuerzos de la comunidad científica por investigar tratamientos eficaces que eviten la recidiva.

RIESGO DE RECIDIVA: GRUPOS PRONÓSTICOS

Como hemos mencionado anteriormente, una parte de los pacientes con melanomas localizados sufrirán una recaída de la enfermedad y acabarán muriendo por esta causa. De hecho, la supervivencia mediana una vez diagnosticada la recidiva está entre seis y nueve meses (2).

Los factores pronósticos que más influyen en la supervivencia son el estatus ganglionar y, en menor medida, el espesor de Breslow y la presencia de ulceración. La valoración de los ganglios regionales es posible realizarla con una especificidad superior al 90% mediante la técnica del ganglio centinela, la cual lleva camino de convertirse en el principal instrumento para valorar el riesgo de recidiva y la supervivencia en estadios iniciales (4-9).

Según el actual sistema de estadificación de la *American Joint Committee on Cancer* (Tablas I y II) los pacientes con melanomas en estadio I tienen una supervivencia a 10 años entre el 79-83% (estadios IB) y el 88% (estadio IA) y, por tanto, no se consideran generalmente candidatos a recibir tratamiento complementario después de la cirugía. Los estadios IIA, IIB y IIIA suponen un grupo de riesgo intermedio con una supervivencia global a 10 años entre el 51-64% y los estadios IIC, IIIB y IIIC tienen una supervivencia menor del 50%, por lo que constituyen el grupo de alto riesgo (10). La principal novedad de esta clasificación es la introduc-

TABLA II

Estadio	SG a 10 años (%)	Grupo de riesgo
IA	88	
IB	79-83	Bajo
IIA	64	
IIB	51-54	Intermedio
IIIA	57-63	
IIC	32	
IIIB	35-48	Alto
IIIC	15-24	

ción del factor ulceración en la subdivisión del T y del número total de ganglios afectados y la clasificación microscópica ganglionar en el N.

TRATAMIENTO ADYUVANTE

INMUNOTERAPIA NO ESPECÍFICA

La experiencia clínica de que existe una respuesta inmune espontánea anti-melanoma ha impulsado la búsqueda de métodos inductores de esa respuesta en pacientes con melanoma. Cabe destacar entre ellos los estudios con BCG, levamisol, interferones y otras citoquinas. Por el momento, no existen datos a favor del uso de BCG (11-13) ni de levamisol (14,15), tras largos seguimientos de estudios aleatorizados y por el momento el fármaco más desarrollado es el interferón.

TABLA I

Estadio	TNM	
IA	T1aN0M0	Breslow \leq 1 mm. No ulceración
IB	T1bN0M0 T2aN0M0	Breslow \leq 1 mm. Ulceración o nivel IV,V de Clark Breslow: 1,01-2,0 mm. No ulceración
IIA	T2bN0M0 T3aN0M0	Breslow: 1,01-2,0 mm. Ulceración Breslow: 2,01-4,0 mm. No ulceración
IIB	T3bN0M0 T4aN0M0	Breslow: 2,01-4,0. Ulceración Breslow > 4,0 mm. No ulceración
IIC	T4bN0M0	Breslow > 4,0 mm. Ulceración
IIIA	cualquierTN1aM0 cualquierTN2aM0	1 ganglio afecto de forma microscópica 2-3 ganglios afectados de forma macroscópica
IIIB	cualquierTN1aM0 cualquierTN2aM0 cualquierTN1bM0 cualquierTN2bM0	1 ganglio afecto de forma microscópica. Ulceración 2-3 ganglios afectados de forma microscópica. Ulceración 1 ganglio afecto de forma macroscópica. No ulceración 2-3 ganglios afectados de forma macroscópica. No ulceración
IIIC	cualquierTN1bM0 cualquierTN2bM0 cualquierTN3M0	1 ganglio afecto de forma macroscópica. Ulceración 2-3 ganglios afectados de forma macroscópica. Ulceración 4 ganglios afectados de forma micro/macroscópica con/sin ulceración

Interferón

En 1996 Kirkwood y cols. publicaron un estudio aleatorizado (ECOG 1684) en melanomas de alto riesgo de tratamiento adyuvante con una pauta de inducción con interferón alfa 2b de 20 MU/m² i.v. durante 5 días x 4 semanas seguido de un tratamiento de mantenimiento con 10 MU/m² s.c. 3 veces a la semana x 48 semanas *versus* observación. En dicho estudio se incluyeron melanomas sin afectación ganglionar pero con un espesor de Breslow superior a 4 mm, con afectación ganglionar microscópica detectada en la linfadenectomía electiva, lesiones con afectación ganglionar clínicamente evidente y recaídas en ganglios regionales. Tras un seguimiento mediano de 6,9 años la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global estimadas fueron mayores en el grupo de tratamiento (SLE a 5 años: 37 vs 26%; SG a 5 años: 46 vs 7%). Los efectos secundarios consistieron en fiebre, escalofríos, astenia, sudoración, mielosupresión, hepatotoxicidad y neurotoxicidad; fueron graves en un 67% de los pacientes, produciéndose dos muertes por hepatotoxicidad en pacientes en los que no se hicieron las variaciones de dosis que indicaba el protocolo (16). A pesar de ello, un análisis de calidad de vida realizado en los pacientes que colaboraron en el estudio, en el que se tuvo en cuenta el tiempo hasta la aparición de síntomas de recaída o de toxicidad, fue favorable para el grupo tratado con interferón (17).

Este estudio ECOG 1684 sirvió para la aprobación del interferón a dosis altas en el tratamiento adyuvante del melanoma en Estados Unidos y en Europa. Sin embargo, dicha medida no estuvo exenta de controversia y se iniciaron nuevos estudios para ratificar los resultados de Kirkwood y para intentar encontrar alternativas menos tóxicas.

Los datos del ECOG 1684 con un seguimiento mediano mayor (12,6 años) reiteran el beneficio en la SLE, pero no en la SG (18). La ganancia en supervivencia mediana para el grupo tratado con interferón a dosis altas es de 13,8 meses (45,8 vs 32 meses).

El Intergroup comenzó entonces el E1690, un estudio aleatorizado con tres ramas: interferón a dosis altas con el esquema del ECOG 1684 (“*high dose interferon*”: HDI), interferón 3 MU s.c. tres veces a la semana durante dos años (“*low dose interferon*”: LDI) y observación tras escisión radical amplia con o sin linfadenectomía. Tras un seguimiento mediano de 52 meses la SLE estimada a 5 años es superior en la rama de altas dosis (HDI: 44% vs LDI: 40% vs observación: 35%; $p = 0,054$), sin diferencias en la supervivencia global (HDI: 52% vs LDI: 53% vs observación: 55%). La explicación de la mayor supervivencia de la rama de observación respecto al estudio ECOG 1684 (55 vs 37%) ha sido atribuida sólo en parte a que un tanto por ciento de los pacientes de dicho grupo fue tratado con interferón a dosis altas en la recaída (19,20).

Un segundo estudio del Intergroup (Intergroup E1694) compara su rama estándar, el interferón a dosis altas, frente a una rama experimental con vacuna frente al gangliósido de membrana GM2 (GMK: GM2 + KLH

+ QS-21). Un análisis interino ha hecho cerrar con antelación este ensayo al mostrarse claramente inferior el brazo tratado con GMK (SLE a 2 años: 62 vs 49%, SG a 2 años: 79 vs 73%) (21). Previamente, un estudio piloto de ECOG (E2696) había comparado dos combinaciones de interferón a altas dosis y GMK, una concomitante y otra secuencial, frente a una rama con GMK. Nuevamente los datos de SLE fueron favorables para las ramas que contenían interferón y no así los de SG (22).

Otras pautas con interferón han sido también evaluadas. En la tabla III se resumen los principales estudios aleatorizados (23-30). Sólo en dos de ellos, el de Rusciani, con un escaso número de pacientes, y el del grupo cooperativo francés, en pacientes con ganglios negativos, existe un beneficio significativo para la SLE con interferón a dosis bajas. En el resto, tanto la SLE como la SG muestran resultados sin diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo de no tratamiento. En conjunto, los datos acerca del interferón a bajas dosis desaconsejan su uso de forma rutinaria (31,32). Dos meta-análisis publicados hasta la fecha concluyen que el tratamiento con interferón adyuvante es capaz de disminuir el número de recidivas con cierto efecto dosis dependiente, sin claro impacto en la supervivencia global (incremento absoluto de SLE en un 8-9% y de SG en un 4-5%) (33,34).

En cuanto a la recomendación individual de aplicar o no un tratamiento con interferón adyuvante puede decirse que existen en la literatura argumentos a favor de su uso, en cuanto a que aumenta el tiempo hasta la recidiva de forma estadísticamente significativa en melanomas de alto riesgo (evidencia de nivel I), sin datos concluyentes acerca de su efecto sobre la supervivencia global y siempre con una toxicidad no desdeñable. Por tanto, la mayoría de los autores coinciden en que, siempre que sea posible, los pacientes con melanomas de alto riesgo deben incluirse en ensayos clínicos. En caso de no ser así, es lícito ofrecer al paciente un tratamiento con interferón explicándole los pros y los contras. A este respecto, varios grupos han ideado modelos de formularios para conocer las preferencias de los pacientes y, valorar así el posible beneficio o detrimento en su calidad de vida. Killbridge, en su estudio realizado en 107 pacientes con melanomas de bajo e intermedio riesgo observa que, al menos un 50% estarían dispuestos a sufrir efectos secundarios leves-moderados y graves para una ganancia en supervivencia libre de enfermedad a 5 años del 4 y 10% respectivamente (35).

La administración de interferón a dosis altas conlleva una serie de efectos secundarios, entre ellos: síntomas constitucionales (astenia, fiebre, mialgias, náuseas), mielosupresión, elevación de enzimas hepáticas y síntomas neurológicos (depresión y alteraciones cognitivas). La incidencia y severidad de estos efectos está directamente relacionada con la dosis y la duración del tratamiento. En el estudio E1684 de los pacientes que recibieron interferón a altas dosis, el 66% experimentaron al menos un efecto adverso en grado 3 y un 14% en grado 4. En cambio, con esquemas que utilizan dosis intermedias y bajas de interferón la incidencia es mucho menor. Por otra parte, la infusión intravenosa también

TABLA III

<i>Autor</i>	<i>Pacientes</i>	<i>Tratamiento (versus observación)</i>	<i>Comentarios</i>
Rusciani (23)	Estadios I, II	INF α 2b 3 MU i.m. 3 veces /sem x 3 años	↑SLE escaso n° de pacientes
Creagan (24)	Estadios I, II	INF α 2a 20 MU 3 veces /sem x 12 meses	↑SLE en estadios II. Escaso n° de pacientes Toxicidad importante
Cameron (25) (Escocia)	Breslow > 3 mm y/o ganglios +	INF 3 mU 2 veces /sem x 6 meses	Diferencias NS
Grob (26) (Francia)	Breslow > 1,5 mm ganglios -	INF α 2a 3 mU 3 veces /sem x 18 meses	↑SLE a 3 años (44 vs 33%) SG: diferencias NS (21 vs 15%) 10% toxicidad G 3-4
Cascinelli (27) (OMS)	Ganglios +	INF α 2a 3 MU s.c. veces /sem x 3 años	Diferencias NS
Hancock (28) (Reino Unido)	Breslow > 4 mm y/o ganglios +	INF α 2a 3 megaU 3 veces /sem x 2 años	Diferencias NS
Kleeberg (29) (EORTC)	Breslow < 3 mm y/o ganglios +	INF α 2b s.c. /2 d vs INF γ s c /2d vs ISCADOR M vs observación	Diferencias NS
Pehamberger (30) (Austria)	Breslow \geq 1,5 mm ganglios -	INF α 2a 3 mMU s.c./d x 3 sem seguido de 3 MU s.c. 3 veces/sem x 1 año	↑SLE
Kirkwood (31) (EE.UU.)	Estadios IIB-III	HDI vs LDI	↑SLE dosis dependiente sin diferencias en SG

SLE: supervivencia libre de enfermedad; NS: no significativas; INF: interferón; MU: millones de unidades; i.m.: intramuscular; s.c.: subcutáneo; HDI: interferón a altas dosis; LDI: interferón a bajas dosis.

se asocia a peor tolerancia que la vía subcutánea. En el estudio E1684, se produjeron cuatro muertes tóxicas por hepatotoxicidad, que no se han vuelto a observar en estudios posteriores en los que se cumplieron estrictamente las indicaciones del protocolo. En ocasiones, algunos efectos adversos fueron de carácter agudo y se hicieron más leves tras unos días de administrar el fármaco debido a fenómenos de taquifilaxia (fiebre, escalofríos, cefalea, náuseas y vómitos). Por el contrario, otros se acentuaron con la continuidad del tratamiento e incluso fueron de difícil manejo a pesar de suspender el mismo (fatiga, depresión). En la tabla IV se recogen los principales efectos adversos del interferón a dosis altas. En cuanto a su perfil de coste y efectividad, el tratamiento con interferón se considera una estrategia terapéutica que implica un balance de coste/beneficio similar a otras intervenciones aplicadas en otras patologías asumidas actualmente por la mayoría de los sistemas nacionales de salud europeos (37-39).

INMUNOTERAPIA ESPECÍFICA

Determinadas moléculas de la superficie celular del melanoma pueden ser reconocidas como antígenos por el sistema inmune y se relacionan con el potencial

metastático e invasivo del tumor. En concreto, determinados glucolípidos han sido testados como dianas terapéuticas, como son los gangliósidos GM2, GD2 y GD3. La existencia de reacción autoinmune frente a antígenos de melanoma y en concreto, la presencia de anticuerpos frente a GM2 en el suero de pacientes con melanoma reseca es un factor pronóstico favorable para la supervivencia (40). Esto, unido a la capacidad lítica específica sobre células de melanoma de los anticuerpos anti-GM2 demostrado en estudios preclínicos (41), ha impulsado el desarrollo de estas vacunas en el tratamiento adyuvante del melanoma. Otra ventaja de estos tratamientos es su especificidad, lo que conlleva una nula toxicidad para el paciente.

Por el momento, la vacuna con mayor desarrollo es la vacuna frente al gangliósido GM2 de células de melanoma. El primer obstáculo para el desarrollo de estos tratamientos ha sido la escasa inmunogenicidad de los antígenos de carbohidratos asociados a tumor (TACAs), lo que ha impulsado su asociación a inmunostimulantes no específicos y otras sustancias. En el estudio inicial de Livingston, la vacuna de gangliósidos GM2 asociada a BCG fue capaz de inducir anticuerpos IgM anti GM2 en un 74% de los pacientes, pero sólo un 10% de ellos crearon IgG anti-GM2 (36). La asociación con KLH y el inmunostimulador QS21 es la base de la

TABLA IV

<i>Toxicidad</i>	<i>% pacientes (Grado 3-4)</i>	<i>Observaciones</i>
Síntomas pseudogripales: fiebre, escalofríos/rigidez, mialgias, dolor de cabeza, náuseas, vómitos	98% (48%)	Aparecen pronto tras la administración y duran entre 4-8 horas Raro: rabdomiolisis y fracaso multiorgánico
Reacciones dérmicas: alopecia, rash, reacciones locales (eritema, induración), exacerbación de psoriasis		Raro: necrosis cutánea en el lugar de inyección
Alteraciones agudas de laboratorio: Neutropenia Hepáticas ↑TG, ↓colesterol	92% (26-60%) 63% (14-29%)	
Fatiga	96% (25%)	TLD más frecuente
Depresión	40% (2-10%)	Raro: trastornos bipolares
Alteraciones cognitivas: pérdida de atención, alteraciones en la memoria a corto plazo, enlentecimiento, alteraciones de coordinación		Factores de riesgo: edad avanzada, radioterapia craneal previa
Anorexia	69%	Pérdida de peso leve- moderada
Alteraciones crónicas de laboratorio; Mielosupresión Elevación de enzimas hepáticos Disfunción tiroidea	Poco frecuente	Puede ser toxicidad amenazante para la vida

TLD: toxicidad limitante de dosis.

vacuna GMK, capaz de inducir anticuerpos IgG anti GM2 en un 76% de los casos (42). Esta vacuna, ha sido evaluada en estudios prospectivos aleatorizados en melanomas de alto riesgo frente a interferón a altas dosis (Intergroup E1694 (15) y E2696 (19)) y en melanoma de riesgo intermedio frente a observación (EORTC) (43). De este último estudio carecemos por el momento de resultados.

El Intergroup E1694, como se ha indicado con anterioridad, fue cerrado prematuramente tras comprobar en un análisis interino la superioridad de la rama con interferón (SLE a 2 años: 62 vs 49%, HR=1,47; SG a 2 años: 79 vs 73%, HR= 1,52). En este estudio, un 88% de los pacientes de la rama con GMK consiguió una respuesta de IgM frente a GM2, mientras que tan sólo un 50% de ellos lo hizo de IgG. Los datos de SLE y SG de la rama de la vacuna son superponibles a controles históricos de observación en otros estudios, por lo que no parece tener un efecto deletéreo (15). Este dato es importante, de cara a la posible investigación de su uso en asociación.

En el estudio Intergroup E2696 se incluyeron melanomas en estadios IIB, III y IV entre los que se encontraban pacientes con metástasis resecaadas, metástasis en tránsito regionalmente avanzadas y enfermedad ganglionar con extensión extracapsular, lo cual constituía un grupo de especial mal pronóstico. En este estudio las

tres ramas evaluadas fueron: a) GMK + HDI comenzando el interferón el día 1; b) GMK + HDI comenzando el interferón el día 28; y c) GMK. El objetivo primordial de este estudio era conocer el efecto del interferón a altas dosis sobre la respuesta de anticuerpos anti-GM2 a la vacuna GMK. En la población de este estudio un 5% de los pacientes presentaba antes del tratamiento títulos de anticuerpos anti-GM2 \geq 1:40, nivel de corte considerado como factor pronóstico favorable para la supervivencia (36). Dichos pacientes estuvieron equitativamente distribuidos en las tres ramas. No se detectaron diferencias en cuanto al tanto por ciento de pacientes que desarrollaron anticuerpos anti-GM2 a títulos \geq 1:40, ni tampoco en cuanto a la rapidez de la respuesta ni en cuanto a los títulos pico medianos de IgM e IgG logrados (24).

PERSPECTIVAS FUTURAS

La técnica del ganglio centinela y la determinación de anticuerpos anti-GM2 son instrumentos para determinar el riesgo de recidiva que probablemente formen parte de los próximos estudios de tratamiento adyuvante en melanoma para designar nuevos grupos pronósticos con los que estratificar la población a estudio. En este sentido, el

mayor conocimiento de los mecanismos moleculares de desarrollo e invasividad del cáncer y la detección de la expresión génica y proteica de cada tumor en cuestión, permitirá obtener nuevos factores de riesgo que determinen la supervivencia, más allá de las características clínicas e histológicas, y hará diferenciar tumores aparentemente iguales, pero con un curso clínico distinto y con una sensibilidad diferente a los tratamientos, lo cual ayudará a emplearlos de forma más selectiva, evitando que sean aplicados en situaciones de bajo riesgo o de escasa utilidad. Por otra parte, el estudio de la biología molecular del melanoma servirá teóricamente para encontrar nuevos

fármacos que incidan sobre los mecanismos celulares alterados responsables de la invasión tumoral y generación de metástasis tanto en las propias células tumorales como en el estroma circundante.

CORRESPONDENCIA:

M^a del Carmen Esteban Esteban
Servicio de Oncología Médica
Hospital Virgen de la Salud
Avda. de Barber, 30
45004 Toledo

BIBLIOGRAFÍA

1. Kefford RF. Adjuvant therapy of cutaneous melanoma: the interferon debate. *Annals of Oncology* 2003;14: 358-65.
2. Herlyn M, Satyamoorthy K. Melanoma. En: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
3. Micheli A, Mugno E, et al. Prevalencia de cáncer en los registros de área en Europa. Ed. Española: *Annals of Oncology* 2002; 11: 1020-45.
4. Macruto G, Quaglino P, et al. Sentinel lymph node dissection in stage I/II melanoma patients: surgical management and clinical follow-up study. *Melanoma Res* 2004; 14 (2): S9-S12.
5. Vuylsteke RJ, Van Leeuwen PA, et al. Clinical outcome of stage I/II melanoma patients after selective lymph node dissection: long term follow-up results. *J Clin Oncol* 2003; 21 (6): 1057-65.
6. Nowecki ZI, Rutkowski P, et al. Sentinel lymph node biopsy in melanoma patients with clinically negative regional lymph nodes- one institution's experience. *Melanoma Res* 200; 13 (1): 35-43.
7. Gershenwald JE, Thompson N, et al. Multiinstitutional melanoma lymphatic mapping experience: The prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol* 1999; 17 (3): 976-83.
8. Cascinelli N, Belli F, et al. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: The WHO programme experience. *Ann Surg* 2000; 7 (6): 469-74.
9. Clary BM, Brady MI, et al. Sentinel lymph node biopsy in the management of cutaneous melanoma: Review of a large single-institutional experience with emphasis on recurrence. *Ann Surg* 2001; 233 (2): 250-8.
10. Balch CM, Buzaid AC, et al. Final version of the American Joint Committee on cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3635-48.
11. Nathan FE, Mastrangelo MJ. Adjuvant therapy for cutaneous melanoma. *Seminars in Oncology* 1995; 22 (6): 647-61.
12. Agarwala SS, Neuberg D. Mature results of a phase III randomized trial of bacillus Calmette-Guérin (BCG) versus observation and BCG plus dacarbazine versus BCG in the adjuvant therapy of American Joint Committee on Cancer Stage I-III melanoma (E1673): a trial of the Eastern Oncology Group. *Cancer* 2004; 100 (8): 1692-8.
13. Czarniecki BM, Macher E. Long-term adjuvant immunotherapy in stage I high risk malignant melanoma, comparing two BCG preparations versus non-treatment in a randomised multicentre study (EORTC Protocol 18781). *Eur J Cancer* 1993; 29A (9): 1237-42.
14. Spittler LE. A Randomized trial of levamisole versus placebo as adjuvant therapy in malignant melanoma. *J Clin Oncol* 1991; 9 (5): 736-40.
15. Laufti A, Shaker A, et al. Double blind randomized prospective trial of levamisole/placebo in stage I cutaneous malignant melanoma. *Clin Invest Med* 1987; 10 (4): 325-8.
16. Kirkwood JM, Strawdermann MH, et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: The Eastern Cooperative Group trial E1684. *J Clin Oncol* 1996; 14: 7-17.
17. Cole BF, Gelber RD, et al. Quality-of-life-adjusted survival analysis of interferon alfa-2b adjuvant treatment of high-risk resected cutaneous melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1996; 14 (10): 2666-73.
18. Kirkwood JM, Ibrahim J, et al. High-dose interferon versus GM2 vaccine in high-risk malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4350.
19. Kirkwood JM, Ibrahim JG, et al. High- and low-dose interferon α -2b in high-risk melanoma: first analysis of Intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2444-58.
20. Whalen J, Lee S. Post-adjuvant (salvage) therapy of high-risk melanoma patients following the Intergroup E1694 trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22, 720 (abst 2896).
21. Kirkwood JM, Ibrahim JG, et al. High-dose interferon α -2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of Intergroup trial E1694/S9512/C509801. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2370-80.
22. Kirkwood JM, Ibrahim JG, et al. High-dose interferon α -2b does not diminish antibody response to GM2 vaccination in patients with resected melanoma: results of the Multicentre Eastern Cooperative Oncology Group phase II trial E2696. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1430-6.
23. Rusciani L, Petraglia S. Postsurgical adjuvant therapy for melanoma. Evaluation of a 3-year randomized trial with recombinant trial with recombinant interferon-alpha after 3 and 5 years of follow-up. *Cancer* 1997; 79 (12): 2354-60.
24. Creagan ET, Dalton RJ. Randomized surgical adjuvant clinical trial of recombinant interferon alfa-2a in selected patients with malignant melanoma. *J Clin Oncol* 1995; 13 (11): 2776-83.
25. Cameron DA, Cornbleet MC. Adjuvant interferon alpha 2b in high risk melanoma.-The Scottish Study. *Br J Cancer* 2001; 84 (9): 1146-9.
26. Grob JJ, Dreno B. Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma. *Lancet* 1998; 251 (9120): 1905-10.
27. Cascinelli N, Belli F. Effect of long-term adjuvant therapy with interferon alpha-2a in patients with regional node metastases from cutaneous melanoma: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358 (9285): 866-9.
28. Hancock BW, Wheatley K. Adjuvant interferon in high-risk melanoma: the AIM HIGH Study-United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research randomize study of adjuvant low-dose-extended-duration interferon Alfa 2a in high-risk resected melanoma. *J Clin Oncol* 2004; 22 (1): 53-61.

29. Kleeberg UR, Suci S. Final results of the EORTC 18871/DKG 80-1 randomised phase III trial. rIFN-alpha 2b versus rINF-gamma versus ISCADOR M versus observation after surgery in melanoma patients with either high-risk primary(thickness > 3 mm) or regional lymph node metastasis. *Eur J Cancer* 2004; 40 (3): 390-402.
30. Pehamberger H, Soyer HP. Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1998; 16 (4): 1425-9.
31. Punt CJ, Eggermont AM. Adjuvant interferon-alpha for melanoma revisited: news from old and new studies. *Ann Oncol* 2001; 12 (12): 1663-6.
32. Lens MB, Dawes M. Interferon Alfa therapy for Malignant melanoma: a systematic review of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2002; 20 (7): 1818-25.
33. Wheatley K, Ives N. Does adjuvant interferon-alpha for high-risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta-analysis of the randomised trials. *Cancer Treat Rev* 2003; 29 (4): 241-52.
34. Pirard D, Heenen M, et al. Interferon alpha as adjuvant postsurgical treatment of melanoma: a meta-analysis. *Dermatology* 2004; 208 (1): 43-8.
35. Killbridge KL, Weeks JC. Patient preferences for adjuvant interferon alfa-2b treatment. *J Clin Oncol* 2001; 19 (3): 812-23.
36. Kirkwood JM, Bender C. Mechanism and management of toxicities associated with high-dose interferon alfa-2b therapy. *J Clin Oncol* 2002; 20 (17): 3703-18.
37. Hillner BE, Kirkwood JM. Economic analysis of adjuvant interferon alfa-2b in high-risk melanoma based on projections from Eastern Cooperative Oncology group 1684. *J Clin Oncol* 1997; 15 (6): 2351-8.
38. Wilson LS, Reyes CM. Modelling the cost-effectiveness of sentinel lymph node mapping and adjuvant interferon treatment for stage II melanoma. *Melanoma Res* 2002; 12 (6): 607-17.
39. González Larriba JL, Serrano S. Cost-effectiveness analysis of interferon as adjuvant therapy in high-risk melanoma patients in Spain. *Eur J Cancer* 2000; 36 (18): 2344-52.
40. Livingston PO, Wong GY. Improved survival in stage III melanoma patients with GM2 antibodies: a randomized trial of adjuvant vaccination with GM2 ganglioside. *J Clin Oncol* 1994; 12 (5): 1036-44.
41. Nishinaka T, Ravindranath MH. Development of a human monoclonal antibody to ganglioside G (M2) with potential for cancer treatment. *Cancer Res* 1996; 56 (24): 5666-71.
42. Helling F, Zhang S. GM2-KLH conjugate vaccine: Increased immunogenicity in melanoma patients after administration with immunological adjuvant QS-21. *Cancer Res* 1995; 55 (13): 2783-8.
43. Eggermont AM, et al. The EORTC Melanoma Group translational Research programme on prognostic factors and ultrastaging in association with the adjuvant therapy trials in stage II and III melanoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; 8 (Supl. 9): 38S-40S.

Inmunoterapia del melanoma

J. I. MAYORDOMO, R. ANDRÉS, A. TRES

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

RESUMEN

Al ser el melanoma avanzado un tumor muy resistente a quimio y radioterapia, existe gran interés en el desarrollo de nuevos tratamientos que estimulen la respuesta inmune antitumoral en pacientes con melanoma. A partir de la descripción de los mecanismos de reconocimiento de antígenos tumorales por linfocitos T y de la constatación de que existen antígenos tumorales reconocibles por linfocitos T CD8+ en pacientes con melanoma y de que tales linfocitos T tumores específicos existen en pacientes con melanoma diseminado, especialmente en aquellos que presentan respuestas objetivas a tratamiento con citoquinas como la interleuquina-2, se están desarrollando nuevas inmunoterapia para mejorar el mal pronóstico de los pacientes con melanoma diseminado. Algunas de las líneas en desarrollo incluyen: a) caracterización de antígenos de melanoma humano reconocidos por linfocitos CD4+; b) estudios de vacunación antitumoral con células dendríticas; c) estudio de los mecanismos eferentes del sistema inmune que deben permitir transformar una reacción inmune antitumoral detectable analíticamente en una respuesta clínica objetiva del tumor.

PALABRAS CLAVE: Inmunoterapia. Melanoma. Vaccine. Citokine. Dendritic cells

INTRODUCCIÓN

Existe un gran interés en el desarrollo de tratamientos que estimulen la respuesta inmune antitumoral en pacientes con melanoma. Las razones de este interés son en parte históricas. Fue en pacientes con metástasis cutáneas irsecables de melanoma en los que inicialmente se administró tratamiento local con bacilo de Calmette-Guerin (micobacteria atenuada que induce un intenso infiltrado inflamatorio en el lugar de inyección), que indujo regresión, parcial o completa, de las lesiones

ABSTRACT

Since advanced melanoma is highly resistant to chemo and radiotherapy, there is great interest in developing novel treatments to stimulate antitumor immune responses in patients with melanoma. After the description of the mechanisms underlying recognition of tumor antigens by T lymphocytes and the demonstration that specific antitumor CD8+ T lymphocytes do exist in patients with melanoma, especially in those who show objective responses to cytokine therapy, p.e with interleukin-2, new immunotherapy strategies are under development to improve the poor prognosis of patients with disseminated melanoma. Some of these research areas include: a) characterization of antigens from human melanoma that are recognized by CD4+ lymphocytes; b) studies on dendritic cell-based antitumor vaccines; c) study of the efferent mechanisms of the immune system, those that can potentially convert an analytically-detectable antitumor immune response into an objective clinical tumor response.

KEY WORDS: Immunotherapy. Melanoma. Vaccine. Cytokine. Dendritic cells.

tratadas en un alto porcentaje de casos. Asimismo fue en pacientes con melanoma diseminado en quienes primero se observó que el tratamiento sistémico con interleuquina-2, una citoquina que carece de efecto antitumoral directo y actúa estimulando los linfocitos antitumorales del huésped, induce respuestas objetivas en un 20% de los pacientes tratados, incluido un 10% de respuestas completas, muchas de ellas mantenidas.

Pero son razones más complejas las que mantienen al melanoma en el punto de mira de la inmunoterapia. Concretamente, a partir de la descripción del mecanis-

mo de reconocimiento de antígenos por linfocitos T realizada por Ralph Zinkernagel en la década de los 80, galardonada con el Premio Nobel, fue posible abordar la identificación de antígenos presentes en tumores humanos y reconocidos por linfocitos T. Los primeros fueron Mage-1, Mart-1/Melan-A y gp100, todos ellos identificados en melanoma. Actualmente, la lista de antígenos tumorales reconocidos por linfocitos T en pacientes con melanoma es amplia (Tabla I). La gran mayoría de ellos son proteínas del melanosoma/premelanosoma, una organela presente exclusivamente en células melánicas.

TABLA I
PRINCIPALES ANTÍGENOS DE MELANOMA HUMANO
RECONOCIDOS POR LINFOCITOS T

<i>Tipo de antígeno</i>	<i>Nombre</i>
Histoespecífico (melanosoma)	MART-1/Melan-A
Histoespecífico (melanosoma)	Gp100 (antígeno reconocido por el anticuerpo HMB-45)
Histoespecífico (melanosoma)	Tirosinasa
Oncofetal (tumor/testículo)	Mage-3

En este momento, los pacientes con melanoma y HLA-A2 (+) (el alelo de HLA-A más frecuente, presente en la mitad de los sujetos de países occidentales) son el único grupo de pacientes oncológicos en los que se conocen los principales antígenos tumorales a los que va dirigida la respuesta inmune celular. Ello permite el desarrollo de inmunoterapia específica (vacunas antitumorales) dirigida frente a esos antígenos, y también debe permitir estudiar el efecto de inmunoterapia inespecífica (p. e. citoquinas) sobre tal reacción inmune.

Entrado ya el siglo XXI, es momento de preguntarnos qué avances se han producido en la inmunoterapia del melanoma en el último medio siglo y que perspectivas se abren en este tercer milenio.

En primer lugar, la propia incidencia de melanoma ha aumentado, y de ser considerado un tumor raro, el melanoma ha pasado a ser un tumor frecuente en las razas blanca y asiática: cabe desear que este aumento de incidencia, posiblemente debido al aumento de la exposición solar que recibe la población como consecuencia de las alteraciones en la atmósfera de la Tierra debidas a la actividad humana, no se traduzca necesariamente en un aumento de la mortalidad por melanoma en la población, si se impulsan medidas de prevención y diagnóstico precoz como las que han resultado ya eficaces en Australia, uno de los países con mayor incidencia de melanoma.

Efectivamente, son sobre todo los avances en la prevención y diagnóstico precoz los que pueden frenar las muertes por melanoma (1). La prevención incluye sobre

todo disminuir la exposición solar, así como fomentar el uso de cremas protectoras, especialmente en fototipos claros. El diagnóstico precoz incluye desde la evaluación de toda lesión pigmentada sospechosa por un dermatólogo, con extirpación a la menor duda, hasta medidas más estrictas como la evaluación por fotografía corporal total periódica de las personas de mayor riesgo (p. ej. aquellas ya intervenidas de un melanoma) y la identificación de personas de muy alto riesgo en familias con múltiples melanomas mediante el estudio de mutaciones en genes que controlan el ciclo celular.

Los avances diagnósticos, incluida la biopsia del ganglio centinela (2-4), con linfadenectomía selectiva sólo si este está invadido, permiten determinar precozmente el riesgo de recidiva en cada paciente, y han llevado a la nueva clasificación TNM/AJCC del melanoma.

Frente a un panorama bastante alentador en el diagnóstico precoz y tratamiento locorregional del melanoma, los resultados de los tratamientos sistémicos actuales (quimioterapia e inmunoterapia) en pacientes con melanoma diseminado son modestos. Sólo uno de ellos, el interferón alfa, ha mostrado ser activo como tratamiento adyuvante (5,6).

En efecto, iniciado ya el tercer milenio, y existiendo ya pruebas concluyentes de que existe una reacción inmune frente al tumor en los pacientes con cáncer, y asimismo de que la magnitud de dicha reacción inmune tiene valor pronóstico en pacientes con neoplasias tan frecuentes como el cáncer de pulmón operable (7) y el cáncer de mama (8), debemos reconocer lo modestos que son los resultados de la bioterapia (los tratamientos encaminados a atacar el tumor potenciando la respuesta inmune del huésped o administrando sustancias naturales de mamíferos, como las citoquinas) del cáncer y más concretamente del melanoma. Debemos analizar los resultados clínicos de la bioterapia del cáncer y las razones por las cuales, a pesar de todo, son dos de las modalidades más prometedoras para el futuro de la Oncología junto a las terapias antiangiogénicas y la inhibición de la transducción de señales celulares de proliferación. Y lo que parece claro es que, si queremos ganar la batalla contra el cáncer, es necesario desarrollar armas totalmente nuevas.

LA REACCIÓN INMUNE ANTITUMORAL COMO FACTOR PRONÓSTICO EN ONCOLOGÍA

La observación de que los pacientes en cuyos tumores se observan infiltrados linfoides tienen una evolución más favorable se realizó hace ya más de medio siglo, y poco después se observó el mismo dato en los pacientes con abundante infiltrado intratumoral de células dendríticas (las que presentan antígenos al sistema inmune). Lamentablemente, quizá por haber sido publicados en revistas histomorfológicas, estos datos han tenido poca difusión en Oncología.

Dos trabajos sobre tumores sólidos, indirectamente aplicables al melanoma, publicados en revistas de amplia difusión, muestran que este tipo de resultados persisten con metodología estadística estricta.

El estudio de Di Giorgio y cols. (7) evalúa mediante técnicas inmunohistoquímicas el infiltrado linfoide locorregional en la pieza reseada a 172 pacientes con carcinoma de pulmón reseable. Los pacientes que presentaban infiltrado linfoide abundante en el tumor primario tuvieron una supervivencia significativamente superior a los pacientes con infiltrado escaso. Los datos son aún más interesantes al estudiar los ganglios linfáticos regionales, en los que se identificaron cuatro tipos morfológicos de respuesta: predominio de la inmunidad celular (predominio de linfocitos T), respuesta mixta (linfocitos B y T), predominio de la inmunidad humoral (linfocitos B), y respuesta pobre (escasos linfocitos). Los pacientes con predominio de respuesta celular tuvieron la mejor supervivencia, seguidos de los que presentaron respuesta mixta. Los grupos que peor supervivencia presentaron fueron los que presentaron respuesta pobre, y los que tenían respuesta humoral, sin diferencia entre ambos. Estos datos clínicos están en concordancia con los estudios animales en los que la respuesta inmune más eficaz frente a tumores es la Th1 (predominio de la respuesta celular), mucho más que la Th1 (predominio de la respuesta humoral).

Otro estudio europeo (8) analiza la respuesta inmune frente a la mucina Muc-1, una glucoproteína que es la constituyente más abundante del glucocáliz de las células epiteliales glandulares, en pacientes intervenidas por cáncer de mama con ganglios axilares negativos. Dado que la respuesta inmune celular frente a este antígeno es muy débil, se analiza la respuesta humoral. Las pacientes con anticuerpos anti-Muc-1 tuvieron una supervivencia libre de enfermedad superior a aquellas en las que no existía respuesta humoral detectable. La diferencia fue significativa en los análisis uni y multivariante.

LA INMUNOTERAPIA DEL MELANOMA: DEL RATÓN AL HUMANO

Existen abundantes datos preclínicos en animales que muestran dramáticas regresiones de tumores transplantables ya establecidos *in vivo* mediante inmunoterapia con vacunas o citoquinas. ¿Por qué no se han podido reproducir estos magníficos datos en clínica humana?

En primer lugar, la situación clínica del animal al que se le ha inyectado pocos días antes un tumor trasplantable no es equiparable a la del paciente portador de un cáncer diseminado, surgido años atrás, en el que el tumor ha inducido una acusada inmunosupresión, que incluye defectos en los linfocitos T, mediada por sustancias inmunosupresoras secretadas por el tumor tales como la interleuquina-10 y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (9).

En segundo lugar, mientras es factible identificar antígenos tumorales potentes capaces de inducir respuestas inmunes eficaces en animales, en tumores humanos muchos de los antígenos son moléculas de superficie que el tumor es capaz de dejar de expresar para defenderse de una respuesta inmune. Puede por ello ser útil centrar los esfuerzos en antígenos que cumplan una función importante en la célula tumoral, por lo

que difícilmente puedan aparecer variantes con pérdida de expresión del antígeno en respuesta a la inmunoterapia. Ejemplos de tales antígenos son los productos de genes supresores de tumores (tales como p53 en animales) o de oncogenes (Her-2 en humanos).

Por último, existe un problema metodológico importante. Mientras es factible tratar a grupos de muchos animales con tumores de tamaño y evolución similar, no ocurre lo mismo en humanos, en los que pacientes con neoplasias similares tienen a menudo evoluciones dispares (el melanoma es un ejemplo clásico de este errático comportamiento biológico). Por ello, es difícil valorar los resultados del tratamiento con inmunoterapia en pacientes aislados tratados en pequeños ensayos piloto. Sin negar por completo su valor, pues la existencia o no de respuestas, aun en número escaso, orienta sobre la eficacia del tratamiento, hacen falta ensayos aleatorizados de tamaño adecuado. Dada la heterogeneidad de los pacientes con melanoma diseminado y la posibilidad de utilizar la respuesta inmune como marcador intermedio de eficacia, puede ser útil centrarlos básicamente en adyuvancia.

PANORAMA DE LA INMUNOTERAPIA DEL MELANOMA EN HUMANOS: CITOQUINAS, ANTICUERPOS MONOCLONALES Y VACUNAS

A continuación describiremos algunas de las modalidades de inmunoterapia más prometedoras que han alcanzado la fase de ensayo clínico (Tabla II). Las agruparemos en tres apartados: las citoquinas y los anticuerpos monoclonales, ambos considerados como inmunoterapias pasivas (atacarían al tumor sin requerir la activación del sistema inmune del paciente), y las vacunas, en las que centraremos este capítulo, consideradas inmunoterapias activas (requieren la activación del sistema inmune del paciente, que es el que finalmente destruye el tumor). Esta división entre inmunoterapias activas y pasivas parece actualmente artificial, puesto que citoquinas tales como las interleuquina-2 y 12 actúan potenciando la respuesta inmune celular frente al tumor, y los anticuerpos monoclonales, además de destruir al tumor, activan la generación de una respuesta inmune

TABLA II

MODALIDADES DE INMUNOTERAPIA DEL MELANOMA EN ENSAYO CLÍNICO

Tipo de tratamiento	Fármaco
Anticuerpos monoclonales	Varios
Vacunas	Cels. completas, proteínas, gangliósidos, péptidos, antígenos presentados por cel. dendríticas
Citoquinas	Interferón alfa, GM-CSF, ligando Flt3, Interleuquinas 2, 12, 18,...

frente al antígeno, lo que se denomina red idiotipo-antiidiotipo.

Por brevedad no abordaremos los métodos de monitorización de la respuesta inmune antitumoral, que son imprescindibles para la valoración correcta de los ensayos clínicos en este campo. A técnicas de detección de anticuerpos bien conocidas ya a una técnica clásica en la valoración de la respuesta celular, la reacción cutánea de hipersensibilidad retardada, se han añadido en los últimos años nuevas técnicas cada vez más finas de valoración de la respuesta celular, que incluyen el ELISPOT, las técnicas de tetrámeros de HLA y las basadas en PCR.

Parece conveniente también recordar que muchas de las estrategias de terapia génica (inserción de un gen en humanos para restaurar una función o permitir la adquisición de una nueva función) actualmente en fase de ensayo clínico (Tabla III) se basan en la bioterapia, utilizando eso sí la terapia génica como herramienta para hacer llegar el gen de interés a la célula tumoral.

TABLA III

ALGUNAS MODALIDADES DE TERAPIA GÉNICA EN ENSAYO CLÍNICO

<i>Modalidad de tratamiento</i>	<i>Tipo de tumor</i>
Gen p53 (Ad-p53)	Ca. ORL, pulmón, otros
Otros genes pro-apoptosis (Onyx)	Ca. ORL, otros
Genes de citoquinas (p. e. IL-2, GM-CSF)	Melanoma, otros

VACUNAS ANTITUMORALES (Tabla IV)

CÉLULAS COMPLETAS

La inyección de células tumorales inactivadas a pacientes con neoplasias para inducir una respuesta inmune específica y, ojalá, una regresión del tumor, lleva siendo ensayada desde hace 50 años, aunque no siempre con metodología adecuada. La profusión de ensayos no aleatorizados con controles históricos han impedido que, entrado ya el siglo XXI, podamos conocer la actividad de este tipo de inmunoterapia.

Lo cierto es que diversos investigadores han obtenido respuestas objetivas en pacientes con melanoma diseminado inyectando células de melanoma de otros pacientes (alógenas) inactivadas, solas o con adyuvantes (10). El panorama es otro al hablar de su administración como tratamiento adyuvante pues, aunque siguen abiertos ensayos clínicos en Australia y Norteamérica, el único ensayo aleatorizado publicado, el de Wallack y cols., en 250 pacientes con metástasis ganglionares extirpadas, es negativo. El ensayo australiano de Hersey y cols. (11) encuentra un aumento casi significativo de la supervivencia ($p < 0,07$).

La importancia que se concede actualmente a la reac-

TABLA IV

REQUISITOS PARA UNA VACUNA ANTITUMORAL EFECTIVA

1. Existencia de un antígeno tumoral
2. Administración de un adyuvante inmunogénico apropiado además del antígeno
3. Capacidad de generar respuestas antígeno-específicas mediadas por linfocitos T
4. Capacidad de mantener respuestas antígeno-específicas mediadas por linfocitos T
5. Capacidad de los linfocitos T de reconocer al tumor *in vivo*
6. Capacidad de los linfocitos T de evitar el escape tumoral
7. Existencia de modelos animales para probar rápidamente nuevas vacunas
8. Diseño de ensayos clínicos apropiados para documentar la actividad terapéutica
9. Monitorización inmunológica apropiada

ción inmune mediada por linfocitos T en pacientes con melanoma, que requiere compatibilidad HLA entre las células presentadoras y los linfocitos del paciente, sugiere que sería interesante ensayar vacunas elaboradas con células autólogas de melanoma en pacientes de alto riesgo, del tipo de las que en enfermos metastásicos son capaces de inducir un 12% de respuestas objetivas. No obstante, la necesidad de recoger tejido tumoral de cada paciente y de que la recogida sea en fresco, proscribiendo la práctica usual de introducir toda la pieza extirpada a un paciente oncológico en formalina, y la necesidad de preparar inmediatamente una suspensión celular, dificultan los estudios amplios con vacunas autólogas.

Ello no ha impedido a varios grupos europeos y norteamericanos llevar a cabo ensayos aleatorizados de tratamiento adyuvante con vacunas autólogas en cáncer de colon (12). Un metaanálisis de todos estos ensayos encuentra beneficio significativo para la vacuna. No se ha generalizado todavía esta estrategia en el tratamiento del cáncer de colon, a la espera de nuevas vacunas más eficaces o de preparación más sencilla.

PROTEÍNAS

A pesar de que la vacunación con proteínas completas induce en general una reacción inmune predominantemente humoral, la constatación de que las células dendríticas, residentes p. ej. en la piel, son capaces de procesar proteínas y presentarlas adecuadamente a los linfocitos T, obliga a ensayar la inmunización con proteínas sobreexpresadas en tumores combinadas con adyuvantes apropiados.

Existen vacunas proteicas en fase más avanzada de desarrollo en melanoma avanzado, entre ellas la vacuna de la proteína Mage-3 con la que la EORTC ha iniciado un ensayo clínico en pacientes con melanoma diseminado.

ANTÍGENOS NO PROTEICOS: GANGLIÓSIDOS

El grupo de Livingston y colaboradores ha sido pionero en el estudio de vacunas con gangliósidos, un grupo de glucolípidos complejos de membrana expresados abundantemente por tumores derivados de la cresta neural, incluido el melanoma. Las vacunas con gangliósidos inducen una respuesta preferentemente humoral. Tras un pequeño ensayo aleatorizado de tratamiento adyuvante con una vacuna de gangliósido en 122 pacientes con melanoma estadio III en el que se observó una diferencia casi significativa a favor del grupo tratado (13), se conocieron en el año 2000 los resultados negativos del estudio aleatorizado ECOG 1697 que investigaba si la vacuna tenía un efecto comparable al interferón como tratamiento adyuvante del melanoma estadio III, y si la combinación de ambos agentes era superior al interferón solo. A pesar de que dichos resultados enfriaron el interés por las vacunas de gangliósidos en melanoma, los datos en el subgrupo de riesgo intermedio (melanoma estadio II) parecen prometedores, y la EORTC tiene en marcha un ensayo aleatorizado en este subgrupo.

PÉPTIDOS

Desde los trabajos de Zinkernagel (14), galardonados con el Premio Nobel, sabemos que los linfocitos T reconocen antígenos sólo cuando les son presentados por células con HLA apropiado, y que estos antígenos son péptidos cortos (9 aminoácidos para los reconocidos por linfocitos T citotóxicos) derivados del procesamiento de proteínas.

Boon identificó el primer antígeno de un tumor humano (melanoma) reconocido por linfocitos T (15). El grupo de Rosenberg, que obtuvo respuestas objetivas en pacientes con melanoma diseminado infundiéndoles linfocitos infiltrantes de tumor (que son predominantemente linfocitos T citotóxicos), logró identificar los antígenos tumorales a los que reconocían los linfocitos inyectados a pacientes que presentaron respuestas completas. Gracias a estos y otros grupos (16-18) sabemos hoy que más del 90% de los clones de linfocitos T citotóxicos restringidos por HLA-A2 (el alelo más frecuente en la población europea y norteamericana), que reconocen específicamente células autólogas de melanoma, reconocen péptidos derivados de las proteínas Mart-1/Melan-A, gp100 o tirosinasa. Las tres son proteínas localizadas en los melanosomas/premelanosomas, expresadas casi exclusivamente por melanocitos normales y células de melanoma.

El grupo europeo de Boon y Parmiani inmunizó a pacientes con melanoma recidivado con otro péptido de melanoma, el Mage-3 administrado por vía subcutánea sin adyuvantes, y obtuvo respuestas objetivas en un tercio de los pacientes tratados. Las respuestas aparecieron sólo en pacientes con enfermedad confinada a piel y ganglios. No hubo respuestas en enfermedad visceral. Otros autores han verificado que la inmunización con péptidos es más eficaz en pacientes

en remisión que con enfermedad activa. Rosenberg y cols. han inmunizado a pacientes con melanoma diseminado con un péptido modificado derivado de la gp100. El péptido por sí solo, aun induciendo reacción inmune celular específica en todos los pacientes, sólo indujo un 5% de respuestas objetivas. Pero al combinarlo con interleuquina-2, se obtuvieron un 42% de respuestas (19) (el doble de las obtenidas con interleuquina-2 sola por el mismo grupo). Estos y otros estudios clínicos piloto (20) han descrito como únicas toxicidades relevantes las reacciones locales a la inyección y el vitíligo, el cual se asocia a respuesta objetiva. No se han descrito problemas visuales por lesión de las células melánicas del epitelio pigmentario ocular, que expresan moderadamente los antígenos descritos, quizá por ser el ojo una localización santuario para la inmunidad celular.

Ante los datos de estudios animales que muestran que la inmunización con péptidos tumorales protege de una posterior inyección de tumor viable, más si se asocia a citoquinas como la interleuquina-2 y el GM-CSF, y basados en los datos de tolerancia de los estudios clínicos piloto, el grupo ECOG activó el año 2000 un ensayo clínico aleatorizado en pacientes con HLA-A2 y metástasis (linfáticas voluminosas o a distancia) extirpadas comparando vacuna con péptidos derivados de Mart-1, gp100 y tirosinasa *versus* GM-CSF *versus* vacuna+GM-CSF *versus* control.

Dos ensayos clínicos recientes muestran la respuesta inmunológica y clínica en amplias series de pacientes con melanoma diseminado y HLA-A2. En el ensayo E1696 del grupo ECOG (21), 120 pacientes recibieron inmunizaciones con tres péptidos cortos derivados de los antígenos MART-1, gp100 y tirosinasa y reconocidos por linfocitos T citotóxicos. Se detectó respuesta inmune específica por ELISPOT en 44 pacientes. Su supervivencia mediana fue 21,3 meses *versus* 13,4 meses en los pacientes sin respuesta inmunológica a la vacuna ($p=0,046$). Incluso se obtuvieron algunas respuestas objetivas (7%). Datos similares se obtuvieron en el estudio de Slingluff (22). Estos resultados acrecientan el interés por conocer la actividad de este tipo de vacunas, de mínima toxicidad, administradas en adyuvancia.

ANTÍGENOS PRESENTADOS POR CÉLULAS DENDRÍTICAS

Las células dendríticas son potentes células presentadoras de antígenos al sistema inmune. Habiendo quedado establecido que las células dendríticas de pacientes con cáncer están cuantitativa y cualitativamente disminuidas por efectos inmunosupresores del tumor, que la intensidad de dicha disminución tiene valor pronóstico y que la inmunización con células dendríticas cultivadas *ex vivo* e incubadas con antígenos tumorales induce la regresión de tumores establecidos en modelos animales (23-26), a través de una reacción inmune mediada por linfocitos T, están en marcha diversos ensayos clínicos en pacientes oncológicos. Debe señalarse que no hay

consenso sobre el tipo celular, dosis, ruta, vía de administración y método de incubación con antígenos, pudiendo tomar como base los datos de un estudio en voluntarios sanos.

El primer ensayo clínico en Oncología fue el del grupo norteamericano de la Universidad de Stanford (27), que obtuvo 4 respuestas objetivas en 4 pacientes con linfoma B indolente recidivado tras quimioterapia tratados con infusiones intravenosas de células dendríticas incubadas con la inmunoglobulina de superficie idiopática de su tumor. Este mismo grupo tiene actualmente en marcha un importantísimo estudio aleatorizado multicéntrico comparando esta inmunización *versus* control como tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma B indolente en primera respuesta a quimioterapia.

Un ensayo multicéntrico europeo (28) obtuvo 2 respuestas completas y 3 parciales en 16 pacientes con melanoma metastásico tratados por vía intralinfática con células dendríticas preincubadas con péptidos o lisados de células tumorales. Debe señalarse que otros estudios, aun corroborando la generación de potentes respuestas inmunes, no han podido reproducir el porcentaje de respuestas objetivas. Así ha sucedido en el ensayo llevado a cabo en Zaragoza con inyecciones intravenosas de células dendríticas incubadas con antígenos tumorales (1 respuesta parcial en 10 pacientes con melanoma diseminado) (29), y también en tres ensayos con células dendríticas incubadas con péptidos: uno australiano (Hersey P, comunicación personal), otro austriaco (0 respuestas objetivas en 11 pacientes, aun con varias respuestas mixtas), y el de la Universidad de Pittsburgh (1 respuesta completa y 2 parciales en 22 pacientes tratados) (Lotze MT, comunicación personal). Quizá esta modalidad de inmunoterapia sea más activa en pacientes con menor carga tumoral.

Los resultados parecen mejores en pacientes con carcinoma de células renales diseminado, incluyendo 1 respuesta completa.

De entre los ensayos en otros tumores, destacan el llevado a cabo en 37 pacientes con cáncer de próstata, con un 30% de respuestas (1 completa y 10 parciales, sobre todo disminuciones >50% del PSA sérico).

Una estrategia similar a la utilizada en linfoma B indolente ha sido ensayada en pacientes con mieloma múltiple, tanto en enfermedad refractaria como sobre todo como tratamiento de mantenimiento tras autotrasplante.

En los últimos años asistimos a un aumento importante del número de ensayos clínicos con células dendríticas. Además de proseguir los ensayos clínicos en estos y otros tumores, se están desarrollando mejores inmunoterapias con células dendríticas tales como las que transfectan genes de citoquinas a células dendríticas por terapia génica para mejorar su función presentadora de antígenos, o la utilización como vacuna de los exosomas, organelas claves en la presentación de antígenos, que permitiría simplificar los complejos ensayos clínicos actuales.

NUEVAS VÍAS DE ACTIVAR LA RESPUESTA INMUNE

ANTITUMORAL EN PACIENTES CON MELANOMA

Mientras que se ha prestado mucha atención al brazo aferente de la inmunidad antitumoral y se ha conseguido en múltiples ensayos clínicos inducir respuestas inmunes potentes, las respuestas objetivas han sido escasas. Esto puede tener relación con la poca atención que se ha prestado al brazo eferente del sistema inmune, en el cual los linfocitos T reconocen dianas específicas e inducen la lisis de las células tumorales.

Reconociendo que en muchos casos el tumor consigue evadir al brazo eferente de la respuesta inmune, se está prestando cada vez más atención al microambiente del interior del tumor (30), puesto que la inmunosupresión inducida por tumores es más local que sistémica. Los mecanismos de la supresión de la respuesta inmune dentro del tumor incluyen defectos en la presentación antigénica, secreción de citoquinas inmunosupresoras por el tumor y falta de expresión de moléculas coestimuladoras clave por las células tumorales. El hecho es que el infiltrado inflamatorio presente en el interior del tumor incluye importantes cantidades de linfocitos T reguladores CD4+CD25+, con actividad supresora de la respuesta inmune, así como células dendríticas funcionalmente defectuosas. Algunas de las estrategias actualmente en estudio para modificar el microambiente tumoral inmunosupresor se muestran en la tabla V. En todas ellas subyace la idea de añadir a la inmunización antitumoral una señal de alarma que permita una acción tumoricida más eficaz por parte del brazo eferente del sistema inmune.

En el caso concreto de la inmunización antitumoral

TABLA V

ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LA INMUNOSUPRESIÓN LOCAL EN INMUNIZACIÓN ANTITUMORAL (30)

1. Inyección local de citoquinas (IL-2, IL-18, GM-CSF) o quimoquinas (CCL21) estimuladoras
2. Inactivación local de citoquinas inmunosupresoras (TGF- β) mediante anticuerpos u oligonucleótidos antisentido
3. Activación de la secreción local de citoquinas estimuladoras mediante inyección local de virus (p. ej. poxvirus) con o sin inserción de genes de antígenos tumorales o citoquinas
4. Administración local de moléculas coestimuladoras
5. Combinación de vacunas con tratamientos locales que inducen apoptosis tumoral (radioterapia) o con antiangiogénicos

TABLA VI

ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LA ACTIVIDAD DE LA INMUNIZACIÓN CON CÉLULAS DENDRÍTICAS MEDIANTE LA MANIPULACIÓN DEL MICROAMBIENTE TUMORAL (32)

1. Inyección local (intratumoral o intraganglionar) de las células dendríticas
2. Administración concomitante (local o sistémica) de citoquinas estimulantes (p. e. IL-2, GM-CSF)
3. Destrucción de linfocitos T reguladores previa a la inmunización con células dendríticas mediante fludarabina o mediante quimioterapia a altas dosis y rescate con progenitores hematopoyéticos

con células dendríticas, una de las estrategias más prometedoras pero a la vez aquella en que con más claridad se evidencia la discordancia entre las potentes respuestas inmunológicas que se inducen y las escasas regresiones tumorales que se consiguen, están actualmente en ensayo clínico diversas estrategias para mejorar la actividad de la inmunización con células dendríticas mediante la manipulación del microambiente tumoral (32), que se resumen en la tabla VI.

CONCLUSIONES

Puesto que la gran mayoría de los pacientes con melanoma no presentan metástasis al primer diagnóstico, pero muchos las desarrollan más tarde y fallecen, el desarrollo de tratamientos sistémicos eficaces frente al melanoma maligno es un reto pendiente de la Oncología. A pesar de que el melanoma maligno es un tumor curable con tratamiento quirúrgico en un alto porcentaje de casos cuando se diagnostica en estadios precoces, el mal pronóstico de los pacientes con melanoma maligno y metástasis locorregionales o a distancia no se ha modificado significativamente en todo el siglo XX (1). Actualmente, la aparición en la clínica de tratamientos con moderada actividad en melanoma maligno metastásico (interleukina-2 e interferón- α), y la constatación por primera vez de que un tratamiento administrado de modo adyuvante (el interferón- α a altas dosis) induce un moderado pero significativo incremento de supervivencia libre de progresión en pacientes con melanoma maligno y metástasis ganglionares clínicamente evidentes (2), ha comenzado a alterar el desalentador panorama del tratamiento del melanoma maligno avanzado. La aparición de una técnica mínimamente invasiva para saber el estado de los ganglios linfáticos regionales, la biopsia del ganglio centinela (3-5), y el hecho de que la mayoría de los pacientes con afectación ganglionar acaban recidivando, aun con tratamiento adyuvante, hacen imperiosamente necesario buscar nuevos tratamientos adyuvantes que, solos o probablemente asociados al interferón, mejoren los resultados actuales.

¿Qué nuevos tratamientos adyuvantes hay en ensayo? Aunque no siempre tratamiento nuevo equivale a tratamiento mejor, como ha sucedido con la vacuna de gangliosídeos GMK, y dejando aparte nuevas moléculas derivadas de los interferones, como los PEG-interferones (interferones conjugados con polietilenglicol para aumentar su vida media y mejorar su tolerancia), cuyo ensayo comparativo vs control en pacientes con ganglios positivos (EORTC 18991) ha completado ya su reclutamiento, hay actualmente en ensayo nuevos tratamientos adyuvantes que, caso de mostrar alguna efectividad, podrían ensayarse combinados entre sí o con el interferón. El GM-CSF ha mostrado una mejoría muy significativa de supervivencia global respecto a controles históricos en un ensayo no aleatorizado en pacientes de muy alto riesgo (tras extirpación de masas ganglionares con rotura capsular, letáldes o metástasis a distancia) (32), por lo que ya se ha iniciado un ensayo aleatorizado, el E4697, que también evaluará la eficacia en

adyuvancia de un tratamiento muy prometedor, la inmunización con péptidos de melanoma reconocidos por linfocitos T (15-18,33), tales como los derivados de los antígenos Mart-1, gp100 y tirosinasa. Dicho ensayo prevé completar el reclutamiento de pacientes en 2008.

Se están realizando importantes avances en el estudio del brazo eferente del sistema inmune y la inmunosupresión local presente en el tumor, y se esperan en los próximos años los resultados, clínicos e inmunológicos, de varios ensayos clínicos con vacunas antitumorales en pacientes de melanoma que, caso de ser positivos, permitirían integrar esta modalidad terapéutica en la práctica clínica oncológica.

CORRESPONDENCIA:

José I. Mayordomo
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa
C/ San Juan Bosco, 15
50009 Zaragoza
e-mail: josemayordomo@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Balch CM, Soong SJ, Milton GW, et al. An analysis of prognostic factors in 8500 patients with cutaneous melanoma. In: Balch CM, ed. *Cutaneous Melanoma* (2nd ed.). Philadelphia, PA: Lippincott, 1992. p. 165-87.
- Balch CM. The role of elective lymph node dissection in melanoma: rationale, results and controversies. *J Clin Oncol* 1988; 6: 163-71.
- Testori A, Bartolomei M, Grana C, et al. Sentinel lymph node localization in primary melanoma: Learning curve and results. *Melanoma res* 1999; 9: 587-93.
- Albertini JJ, Cruse CW, Rapaport D, et al. Intraoperative radiolymphoscintigraphy improves sentinel node identification in melanoma patients. *Ann Surg* 1996; 223: 217-26.
- Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al. Interferon α -2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma. The Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996; 14: 7-17.
- Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak V, et al. High- and low-dose interferon α -2b in high-risk melanoma: First analysis of Inter-group Trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2444-58.
- Di Giorgio A, Mingazzini P, Sammartino P, et al. Host defense and survival in patients with lung carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 2038-45.
- von Mensdorff-Pouilly S, Verstraeten AA, Kenemans P, et al. Survival in early breast cancer is favorably influenced by a natural humoral immune response to polymorphic epithelial mucin. *J Clin Oncol* 2000; 18: 574-81.
- Marincola FM, Jaffee EM, Hicklin DJ, et al. Escape of human solid tumors from T-cell recognition: molecular mechanisms and functional significance. *Adv Immunol* 2000; 74: 181-273.
- Mitchell MS, Harell W, Kan-Mitchell J, et al. Active immunotherapy of melanoma with allogeneic cell lysates: rationale, results and possible mechanisms of action. *Ann NY Acad Sci* 1993; 690: 153-66.
- Hersey P, Coates AS, McCarthy WH, et al. Adjuvant immunotherapy of patients with high-risk melanoma using vaccinia viral lysates of melanoma: results of a randomised trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4181-90.
- Hoover HC, Brandhorst JS, Peters LC, et al. Adjuvant active specific immunotherapy for human colorectal cancer: 6.5-year median follow-up of a phase III prospective randomized trial. *J*

- Clin Oncol 1993; 11: 390-399B.
13. Livingston PO, Wong GYC, Adluri S, et al. A randomized trial of adjuvant vaccination with BCG versus BCG plus the melanoma ganglioside GM2 in patients with AJCC stage III melanoma. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1036-43.
 14. Zinkernagel RM, Doherty PC. MHC-restricted cytotoxic T cells: studies on the biological role of polymorphic major transplantation antigens determining T-cell restriction-specificity, function and responsiveness. *Adv Immunol* 1979; 27: 51-177.
 15. Van del Bruggen P, Traversari C, Chomez P, et al. A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science* 1991; 254: 1643-7.
 16. Kawakami Y, et al. Identification of a human melanoma antigen recognized by tumor infiltrating lymphocytes associated with in vivo tumor rejection. *Proc Natl Acad Sci USA* 91 1994; 6458-62.
 17. Castelli C, Storkus WJ, Maeurer MJ, et al. Mass spectrometric identification of a naturally processed melanoma peptide recognized by CD8+ cytotoxic T lymphocytes. *J Exp Med* 1995; 181: 363-8.
 18. Frassanito MA, Mayordomo JI, De Leo RM, et al. Identification of Meth A sarcoma-derived class I major histocompatibility associated peptides recognized by a specific CD8+ cytotoxic T lymphocyte. *Cancer Res* 1995; 55: 124-9.
 19. Rosenberg SA, Yang JC, Schwartzentruber DJ, et al. Immunologic and therapeutic evaluation of a synthetic peptide vaccine for the treatment of patients with metastatic melanoma. *Nat Med* 1998; 4: 321-7.
 20. Storkus W, Kirkwood J, Mayordomo J, et al. Melanoma peptide vaccine: a randomized phase II evaluation of MART-1, gp100 and tyrosinase peptide vaccines in patients with advanced melanoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: 556.
 21. Kirkwood JM, Lee S, Land S, et al. E1696: Final analysis of the clinical and immunological results of a multicenter ECOG phase II trial of multi-epitope peptide vaccination for stage IV melanoma with MART-1 (27-35), gp100 (209-217, 210M), and tyrosinase (368-376, 370D) (MGT)+/- IFN α 2b and GM-CSF. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 707(A-7502).
 22. Slingluff CL, Petroni G, Bullock KA, et al. Immunological results of a phase II randomised trial of multi-peptide vaccines for melanoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 707(A-7503).
 23. Mayordomo J, Zorina T, Storkus WJ, et al. Bone marrow-derived dendritic cells pulsed with synthetic tumour peptides elicit protective and therapeutic antitumour immunity *Nat Med* 1995; 1: 1297-302.
 24. Mayordomo JI, Loftus DJ, Sakamoto H, et al. Therapy of murine tumors with p53 wild-type and mutant sequence peptide-based vaccines. *J Exp Med* 1996; 183: 1357-65.
 25. Zitvogel L, Mayordomo JI, Tjandrawan T, et al. Therapy of murine tumors with tumor-peptide pulsed dendritic cells: dependence on T cells, B7 costimulation and T helper cell-1 associated cytokines. *J Exp Med* 1996; 183: 87-97.
 26. Celluzzi C, Mayordomo J, Storkus WJ, et al. Peptide-pulsed dendritic cells induce antigen-specific CTL-mediated protective tumor immunity. *J Exp Med* 1996; 183: 283-287.
 27. Hsu FK, Benike C, Fagnoni F, et al. Vaccination of patients with B-cell lymphoma using autologous antigen-pulsed dendritic cells. *Nat Med* 1996; 2: 52-8.
 28. Nestle FO, Alijagic S, Gilliet M, et al. Vaccination of melanoma patients with peptide- or tumor lysate-pulsed dendritic cells. *Nat Med* 1998; 4: 328-32.
 29. Cajal R, Mayordomo JI, Yubero A. Immunological and clinical effects of immunotherapy with dendritic cells pulsed with tumor lysates in patients with advanced cancer. A pilot trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 454 a (abstract 1780).
 30. Kaufman HL. Manipulation of the local tumor microenvironment for cancer immunotherapy. En: Perry MC, ed. *ASCO 2004 Educational Book*. ASCO, Alexandria, 2004. p. 165-71.
 31. Mule JJ. Strategies to enhance the potency of dendritic cell-based cancer vaccines for clinical use. En: Perry MC, ed. *ASCO 2004 Educational Book*. ASCO, Alexandria, 2004. p. 172-3.
 32. Spittle LE, Grossbard ML, Ernstoff MS, et al. Adjuvant therapy of stage III and IV malignant melanoma using granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1614-21.
 33. Timmerman JM, Levi R. Melanoma vaccines: Prim and proper presentation. *Nature Med* 1998; 4: 269-70.

Melanoma: tratamiento de la enfermedad avanzada

B. LOBOFF DE LEÓN, J. L. GONZÁLEZ LARRIBA, E. DÍAZ-RUBIO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense. Madrid

RESUMEN

El melanoma es uno de los tumores con un mayor incremento en su prevalencia en los últimos años. Cuando se encuentra en una fase de enfermedad avanzada o diseminada, deberemos intentar la resección de las metástasis, cuando sean únicas o pocas y fácilmente extirpables.

El tratamiento sistémico estándar del melanoma metastático sigue siendo la dacarbazina, aunque en la actualidad otros agentes como la temozolamida y la fotemustina han demostrado la misma actividad con mejor tolerancia.

A pesar de que bastantes estudios fase II y un metaanálisis han observado una mayor actividad de la asociación de citostáticos con interferón y/o interleuquina-2 (bioquimioterapia), sólo un ensayo fase III ha podido confirmarlo. Recientemente otros tres estudios comparativos no han permitido confirmar la superioridad de la combinación de estrategias frente a la quimioterapia aislada.

Actualmente existen fármacos en desarrollo con distintos mecanismos de acción a los citostáticos, como son los proapoptóticos (oblimersen) y los inhibidores de la RAF kinasa (BAY 43 9006) que han producido unos resultados muy esperanzadores.

PALABRAS CLAVE: Melanoma metastático. Dacarbazina. Bioquimioterapia. Inmunoterapia.

INTRODUCCIÓN

El melanoma es la neoplasia que más incremento relativo está presentando en las últimas décadas, a pesar de lo cual la mortalidad se mantiene sin cambios, lo que indica que cada día conocemos mejor su historia natural, diagnosticamos de forma más precoz y existe un tratamiento más activo.

Sin duda, el factor etiológico más importante es la exposición al sol, fundamentalmente con antecedentes

ABSTRACT

Melanoma is one of the tumors with larger increase on prevalence of the last years. When it is found in advanced stage of the disease, the surgical resection of the metastases is indicated mainly when they are few singles or easy to eradicate.

The standard systemic treatment of metastatic melanoma is dacarbazine even though drugs like temozolomide and fotemustine have shown the same activity with better tolerance.

Several phase II studies and one meta-analysis has shown a major activity from the association of cytostatic with interferon and/or interleukin-2 (bio-chemotherapy) and only one phase III trial confirmed this data. Recently, other 3 comparative studies did not confirm the superior activity of this combination versus chemotherapy alone.

Actually, there are drugs in early phase of development with different mechanism of action like the proapoptotics (oblimersen) and RAF kinase inhibitors (BAY 439006) that open the hopes in the treatment of melanoma.

KEY WORDS: *Metastatic melanoma. Dacarbazine. Biochemotherapy. Immunotherapy.*

de quemaduras. Existe un 10% de melanomas de carácter hereditario lo que ha abierto un amplio campo de investigación a nivel genético para intentar determinar algún parámetro que permita identificar aquellas personas con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. Otros factores de riesgo son: fenotipo cutáneo (piel blanca, ojos claros y pelo rubio), presencia de nevus, sexo (2/1 a favor de las mujeres) y edad.

Dentro de las técnicas diagnósticas, tanto para una adecuada estadificación como en la enfermedad a dis-

tancia, contamos, además de los procedimientos clásicos, con la técnica de detección del ganglio centinela y la tomografía por emisión de positrones (PET). Actualmente, gracias a estas nuevas técnicas y a la valoración de una serie de factores pronósticos, se ha puesto en marcha una nueva clasificación TNM (AJCC 6ª edición).

En el melanoma metastático o estadio IV se establecen tres categorías dependiendo de la localización de las metástasis y los niveles de lactatodeshidrogenasa sérica (1,2). La afectación en piel, tejido subcutáneo o ganglios linfáticos a distancia se correlaciona con un pronóstico discretamente mejor que la afectación de otros órganos. La afectación pulmonar confiere un pronóstico intermedio y la elevación de la LDH sérica se asocia a una peor evolución, independientemente de la localización de las metástasis.

La cirugía es el único tratamiento que puede ser curativo en el melanoma localizado. Este hecho es claro y se han determinado las condiciones de una adecuada cirugía, como son los bordes libres de enfermedad, o las indicaciones de la técnica del ganglio centinela en los melanomas de riesgo intermedio (Breslow 2-4 mm). En contraste con otro tipo de tumores, las metástasis cutáneas y en partes blandas son frecuentes.

El pronóstico del melanoma depende del estadio al diagnóstico. En las fases precoces la supervivencia a los 5 años tras la cirugía es excelente, descendiendo al 54% si existe afectación linfática (3). El pronóstico de la enfermedad diseminada es muy pobre, con una supervivencia global a los 5 años menor del 6% y una mediana de supervivencia de 5-7 meses (4).

El objetivo de esta revisión es conocer la situación actual del tratamiento del melanoma metastático.

TRATAMIENTO DEL MELANOMA METASTÁSICO

AGENTES EN MONOTERAPIA

La dacarbazina (DTIC), como agente único, ha sido el tratamiento estándar del melanoma metastático en muchos ensayos clínicos randomizados realizados a partir de los años 70. Sin embargo, su tasa de respuesta es baja, alrededor de un 19%, y de corta duración (4 meses). Otros agentes citostáticos como la temozolamida, los derivados del platino, nitrosureas o derivados de la vinca ofrecen datos de eficacia similares. La supervivencia a 5 años en pacientes con melanoma metastático tratados con DTIC es menor del 2% (5).

El DTIC es considerado el agente de referencia en estos pacientes. Aunque ha sido aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA), no existen estudios fase III que lo comparen con un tratamiento de soporte para valorar si existe un beneficio en la supervivencia (5). Generalmente es bien tolerado, siendo la toxicidad hematológica, náuseas y vómitos los efectos secundarios más frecuentes. Las tasas de respuestas no dependen del esquema de administración y estos varían de 200 mg/m² i.v. durante 5 días a 850-1000 mg/m² i.v. en 1 hora día 1 cada 2-4 semanas.

La temozolamida es un análogo del DTIC que se degrada a pH fisiológico en MTIC. Este se trata del metabolito activo del DTIC y, al contrario de aquel, no necesita activación metabólica. Presenta como ventajas su administración oral y su capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica. Un estudio fase II llevado a cabo por el *Cancer Research Campaign* demostró una buena tolerancia y una tasa de respuestas objetivas del 21%, incluyendo un 5% de respuestas completas (RC), con una mediana de duración de 6 meses. Uno de los cuatro pacientes con enfermedad cerebral presentó regresión de la enfermedad.

En un ensayo fase III se ha comparado, en 300 pacientes con melanoma avanzado, la temozolamida (200 mg/m² por día durante 5 días cada 4 semanas) con DTIC (250 mg/m² por día durante 5 días cada tres semanas), no encontrando diferencias significativas en cuanto a supervivencia global, tiempo a la progresión y calidad de vida (6). Los estudios con este fármaco continúan, fundamentalmente en el tratamiento de las metástasis cerebrales del melanoma en combinación con la radioterapia y otros tratamientos como la inmunoterapia y los antiangiogénicos.

La talidomida tiene un efecto antiangiogénico e inmunomodulador habiéndose demostrado su utilidad en el mieloma múltiple y en otros tumores sólidos infrecuentes. Reiriz y cols. presentaron en la reunión del 2003 de la *American Society of Clinical Oncology* un ensayo fase II en donde se evaluaba su actividad antitumoral sin observarse ninguna respuesta en los 14 pacientes evaluados.

La talidomida ha demostrado cierta actividad al combinarse con la temozolamida, siendo un régimen oral bien tolerado (7). Recientemente se han presentado los datos de un ensayo fase II en pacientes con melanoma y metástasis cerebrales con los mismos fármacos comprobándose que producen unas reducidas tasas de respuestas y mediana de la duración de las mismas (8).

El cisplatino y carboplatino también han mostrado una modesta actividad en estos pacientes. El cisplatino ha sido utilizado a diferentes dosis con una respuesta muy variable entre el 0 y 53% (mediana 15-20%).

Un estudio randomizado fase II llevado a cabo por el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) comparando cisplatino (150 mg/m²) y amifostina con dosis más bajas de cisplatino (120 mg/m²) demostró que ambos regímenes muestran actividad pero la toxicidad es excesiva. El carboplatino ha sido menos estudiado y su valor tiene que ser determinado en más ensayos clínicos (9).

Las nitrosureas, carmustina (BCNU), lomustina (CCNU) y semistina (metil-CCNU), producen respuestas de alrededor un 15%. La alopecia es más severa que con el cisplatino o el DTIC y la trombopenia más prolongada. Aunque teóricamente tienen mucha facilidad para atravesar la barrera hematoencefálica, su capacidad para prevenir o tratar las metástasis cerebrales está por demostrar.

La fotemustina es una cloretil nitrosurea que presenta una mayor capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica. Este agente ha sido muy estudiado en Euro-

pa, habiéndose obtenido algunas respuestas completas en pacientes con metástasis cerebrales (10,11). Estos datos permitieron poner en marcha un estudio multicéntrico, fase II, por la *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) pero no demostraron una actividad importante en pacientes con enfermedad avanzada (12).

También ha sido comparada con DTIC en un estudio randomizado que incluían 229 pacientes con enfermedad avanzada, con o sin metástasis cerebrales. En una primera parte del estudio la tasa de respuestas fue el doble con fotemustina (17 *versus* 7%), pero la mediana del tiempo a la progresión (1,9 y 1,8 meses) y la mediana de la supervivencia global (7,4 y 5,8 meses) no presentaron diferencias estadísticamente significativas (13).

Los agentes antimicrotúbulos son toxinas de los microtúbulos y entre ellos se encuentran los alcaloides de la vinca (vinblastina, vindesina o vinorelbina) y los agentes que interfieren en la despolimerización de los mismos, como los taxanos. En los iniciales estudios fase II, en monoterapia, se ha observado cierta actividad lo que ha facilitado la incorporación de ellos a algunos regímenes de poliquimioterapia (14-18). Un estudio fase II evaluó la eficacia del paclitaxel (225 mg/m² en tres horas, cada tres semanas) combinado con tamoxifeno (40 mg v.o. diario) en 21 pacientes con melanoma metastático que habían progresado tras el esquema de Dartmouth (DTIC, BCNU, cisplatino y tamoxifeno) con un 24% de respuestas y toxicidad limitada (19).

En la tabla I se señalan los índices de respuestas obtenidas por diferentes agentes empleados en monoterapia.

ESQUEMAS DE POLIQUIMIOTERAPIA

En general, las distintas combinaciones de fármacos han demostrado unas tasas de respuesta del 30-50%. En la tabla II se indican los distintos estudios que comparan combinaciones citostáticas con el DTIC (20).

Las combinaciones que producen mayores tasas de respuesta son: cisplatino, vinblastina y DTIC (CVD) y las pautas de cuatro drogas con cisplatino, DTIC, BCNU y tamoxifeno (CDBT o régimen de Dartmouth).

En un estudio randomizado que comparaba DTIC con el esquema CVD, los datos iniciales demostraban un aumento en las tasas de respuesta en el brazo CVD junto con un aumento en el tiempo de respuesta y supervivencia (28). Sin embargo, datos mas a largo plazo de este ensayo, con un mayor número de pacientes, no encontraron diferencias ni en la tasa de respuesta ni en la supervivencia.

Inicialmente, el régimen de Dartmouth logró una tasa de respuestas, en algunos casos, superiores al 45% (29). La inclusión del tamoxifeno parecía esencial en el tratamiento, disminuyendo la tasa de respuesta en un 10% cuando se omitía del tratamiento (30). Otros estudios posteriores no han confirmado la importancia del tamoxifeno (31-35). Dos estudios fase III randomizados, que incluían 240 y 100 pacientes con melanoma metastáti-

TABLA I

ACTIVIDAD DE LOS AGENTES QUIMIOTERÁPICOS EN EL MELANOMA METASTÁTICO

Agente	Nº pacientes evaluables	Nº pacientes con RC+RP	95% IC
Dacarbacina (DTIC)	1936	382 (20%)	18-22
Temozolamida	56	12 (21%)	11-32
Carmustina (BCNU)	122	22 (18%)	11-25
Lomustina (CCNU)	270	35 (13%)	9-17
Fotemustina	153	37 (24%)	17-31
Cisplatino	188	43 (23%)	17-29
Carboplatino	43	7 (16%)	5-27
Vinblastina	62	8 (13%)	5-21
Vindesina	273	39 (14%)	10-18
Taxol®	65	12 (18%)	9-28
Taxotere®	26	4 (15%)	2-29

co, no demostraron que existiesen diferencias en la tasa de respuestas entre CDBT y DTIC. La media de supervivencia fue aproximadamente de 7 meses en ambos estudios, sin diferencias significativas entre ambos tratamientos, mientras que la mielosupresión, las náuseas y vómitos y la astenia eran significativamente más importantes en los pacientes tratados con CDBT (36,37).

Muchos han sido los esfuerzos por encontrar esquemas de quimioterapia que mejorasen la tasa de respuesta y la supervivencia global de DTIC en monoterapia (Tabla II). Este, ha sido evaluado en algunos estudios en combinación con tamoxifeno (Tabla III) e interferón alfa (IFN α). Aunque en los primeros estudios sí se observaron beneficios, un estudio fase III llevado a cabo por el grupo cooperativo ECOG comparando los cuatro posibilidades de tratamiento (DTIC *vs* DTIC + IFN α *vs* DTIC + Tam *vs* DTIC + Tam + IFN α) no encontró diferencias (38).

Aunque como agente único el docetaxel tiene una actividad limitada en el melanoma avanzado, se ha visto que puede ser útil en combinación con temozolamida, especialmente en pacientes con metástasis cerebrales. Un estudio que asoció docetaxel (80 mg/m² día 1) con temozolamida (150 mg/m² 1-5 d cada 4 semanas) en 65 pacientes que no habían sido tratados previamente produjo 17 respuestas, de las cuales 5 fueron completas. En los 8 pacientes que presentaban metástasis cerebrales 3 tuvieron respuestas parciales duraderas. El tratamiento fue bien tolerado, con un 25% de neutropenia grado 3-4 (39).

INMUNOTERAPIA

Es bien conocido el papel del interferón y de la IL-2 en el posible tratamiento del paciente con melanoma.

TABLA II
ESTUDIOS RANDOMIZADOS DE COMBINACIONES CITOSTÁTICOS VS DTIC

Autor	Esquema de tratamiento	n	RC %	RP %	SG (meses)	p
Moon (21)	DTIC 300 mg/m ² 1-6 d cada 30 días	25	8,0	16,0	6	-
	DTIC 100 mg /m ² cada 8 h 1-6 d cada 30 días	21	4,8	23,8	6	
	Carmustina 150 mg/m ² día 1; vincristina 2 mg/m ² día 1 cada 30 días	51	3,9	11,8	4	
Carter (22)	DTIC 4,5 mg/kg 1-10 d cada 42 días	48	6,3	10,4	8	-
	DTIC 2,7 mg/kg 1-5 d; lomustina 1,5 mg/kg día 2; vincristina 0,027 mg/kg días 1 y 5 cada 42 días.	67	3,0	13,4	7	
	DTIC 2,7 mg/kg 1-5 d; carmustina 2 mg/kg día 2; vincristina 0,027 mg/kg días 1 y 5 cada 42 días.	65	0	23,1	7	
	DTIC 2,7 mg/kg 1-5 d, carmustina 2 mg/kg día 2; hidroxiurea 30 mg/kg días 2, 5, 9, 12, 16 y 19 cada 42 días	63	4,8	7,9	6	
Luikart (23)	DTIC 250 mg/m ² 1-10 d cada 28 días	28	7,1	7,1	5	-
	DTIC 250 mg/m ² 1-10; vindesina 6 mg/m ² días 1 y 2; bleomicina 15 U/m ² 1-5 d; cisplatino 50 mg /m ² 1-5 d cada 28 días	41	0	9,8	4	
Chavuergne (24)	DTIC 250 mg/m ² 1-4 d cada 28 días	26	0	15,4	5	-
	DTIC 250 mg/m ² 1-4 d; detorubicina 120 mg/m ² día 1 cada 21 días	22	13,6	22,7	8	
Rinborg (25)	DTIC 250 mg/m ² 1-5 d cada 28 días	51	7,8	9,8	4,7	-
	DTIC 250 mg/m ² 1-5 d, vindesina 3 mg /m ² día 1 cada 28 días	59	13,6	11,9	5,8	
Chapman (26)	DTIC 1000 mg/m ² día 1 cada 21 días	118	0	10,2	6,3	0,52
	DTIC 220 mg/m ² 1-3 d; cisplatino 25 mg/m ² 1-3 d; carmustina 150 mg/m ² día 1 de cada 2º ciclo; tamoxifeno 10 mg/12 h todos los días cada 21 días	108	0	18,5	7,7	
Chiarion (27)	DTIC 1200 mg/m ² día 1 cada 21 días	19	0	5,3	7	-
	DTIC 220 mg/m ² 1-3 d; cisplatino 25 mg/m ² 1-3 d; carmustina 150 mg/m ² día 1 de cada 2º ciclo; tamoxifeno 160 mg/día 1 semana antes del tratamiento cada 28 días	41	2,4	22,0	9	

En los últimos años se ha investigado con el desarrollo de citoquinas recombinantes solas o en combinación con otros productos biológicos, vacunas, anticuerpos monoclonales y terapias génicas.

1. *Citoquinas recombinantes*: además de la actividad bien conocida de la IL-2 e INF α en monoterapia, se han realizado estudios con su combinación no ofreciendo mayores ventajas. Una excepción sería lo que se denomina "régimen de IL2 e IFN α decrescendo". Inicialmente fue diseñado para evitar la toxicidad inducida por las citoquinas liberadas al modular el receptor de la IL-2 y se observaron tasas de respuestas del 31%, incluyendo un 22% que habían progresado a DTIC. La mediana de supervivencia fue de 17 meses (40).

La interleukina 12 es una citoquina recombinante humana que ha sido evaluada en ensayos fase I en pacientes con melanoma avanzado, consiguiendo algunas respuestas. Actualmente, sigue en fase de investigación (41).

Otros agentes inmunes estudiados son: TNF, INF gamma, IL-4 e IL-6 habiendo obtenido resultados muy pobres (42,43).

2. *Anticuerpos monoclonales (Ac Mo)*: han sido investigados solos, los denominados no conjugados, y los conjugados con sustancias con actividad en el melanoma.

—No conjugados: la mayoría de los estudios son experimentales o fase I.

TABLA III
ESQUEMAS DE TRATAMIENTO CON TAMOXIFENO

Esquema de tratamiento	n	RC %	RP %	P respuesta	SG meses	p
DTIC 250 mg/m ² 1-5 d	52	5,8	5,8	0,03	7,3	0,02
DTIC 250 mg/m ² 1-5; tamoxifeno 20 mg/d cada 21 ciclos (31)	60	6,7	21,7		12	
DTIC 220 mg/m ² 1-3 d, 22-24 d; carmustina 150 mg/m ² d1; cisplatino 25 mg/m ² 1-3, 22-24d más placebo durante 42 d.	97	6	14	0,19	7,1	0,52
DTIC 220 mg/m ² 1-3 d, 22-24 d; carmustina 150 mg/m ² d 1; cisplatino 25 mg/m ² 1-3, 22-24 d; tamoxifeno 160 mg -0 -7 y 40 mg/día los 42 días del ciclo (32)	98	3	27		7,1	
DTIC 220 mg/m ² 1-3 d; carmustina 150 mg/m ² día 1 todos los 2º ciclos; cisplatino 25 mg/m ² 1-3 d cada 21 días	72	12,5	23,6	0,52	6,8	0,55
DTIC 220 mg/m ² 1-3 d; carmustina 150 mg/m ² día 1 todos los 2º ciclos; cisplatino 25 mg/m ² 1-3 d; tamoxifeno 20 mg /d cada 21 días (33)	72	0	31,9		6,8	
DTIC 1000 mg/m ² 1 d; carboplatino 300 mg/m ² 1 d cada 28 días.	28	3,6	7,1	1,0	7,0	0,14
DTIC 1000 mg/m ² 1 d; carboplatino 300 mg/m ² 1 d Tamoxifeno 20 mg/día cada 28 días (34)	28	3,6	10,7		4,6	
DTIC 250 mg/m ² 1-5 d; tamoxifeno 20 mg/ 1-5 d cada 21 días	57	1,8	8,8	0,98	6,5	0,21
Vindesina 3 mg/m ² 1 d; tamoxifeno 20 mg/m ² 1 d cada 7 días durante 6 semanas. Se repite cada 14 días (35)	57	1,7	12,3		10,5	

—Conjugados: Los Ac Mo se han conjugado con otras citoquinas, radionucleótidos e inmunotoxinas en un esfuerzo por aumentar la actividad con una moderada toxicidad. Todos estos estudios están en fase experimental.

3. *Vacunas*: desde hace años se está intentando desarrollar agentes específicos dirigidos contra los antígenos del melanoma. Sin embargo, la poca inmunogenicidad de estos, la tolerancia del tumor y su heterogenicidad ha hecho que no se hayan alcanzado resultados prácticos. Existen varios tipos:

—Vacunas que inducen la inmunidad humoral intentando hacer de los gangliósidos los objetivos de la inmunoterapia. Se han observado respuestas después del tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-gangliósido y se ha visto una clara relación entre la presencia de anticuerpos frente a GM-2 y la supervivencia. Aunque los estudios iniciales se han realizado como tratamiento de la enfermedad residual microscópica, es de esperar, si se confirman los resultados, que se desarrollen protocolos de investigación en la enfermedad metastásica (44).

—Vacunas que inducen la inmunidad celular estimulando los linfocitos T contra determinadas proteínas de la célula tumoral.

El primer antígeno que fue clonado fue el MAGE-1 y se expresa en el 40% de los melanomas. Los primeros estudios fueron alentadores.

El MAGE-3 se expresa en aproximadamente un 70% de los melanomas y se han realizado estudios tanto en adyuvancia como en enfermedad avanzada con unos resultados aún no definitivos.

BIOQUIMIOTERAPIA EN EL MELANOMA METASTÁTICO

A mitad de los años 80, se llevaron a cabo estudios con IFN α e IL-2 mostrando una cierta actividad como agentes aislados, logrando en algunos casos largas supervivencias.

Muchos investigadores han estudiado combinaciones de IL-2 con inmunoterapia y/o quimioterapia. La asociación de IL-2 y DTIC producen una considerable toxicidad, con unas tasas de respuesta entre 13 y 33% (45, 46).

Asimismo, se iniciaron estudios con cisplatino \pm IL-2 \pm IFN α , logrando los siguientes resultados (47-51):

—Las tasas de respuestas fueron aproximadamente de un 50%, con un 10-20% de respuestas completas y una mediana de supervivencia de 11-12 meses.

—Las respuestas parciales fueron de corta duración en la mayoría de los casos, con una mediana de 4 a 6 meses, y no se asociaba a una prolongación en la supervivencia.

—En una serie de 115 pacientes tratados con CVD, IL-2 e IFN α en el MD Anderson, aproximadamente un 10% presentaron intervalos libres de progresión superiores a dos años, siendo infrecuentes las recaídas tardías. Entre los pacientes que alcanzaron remisiones completas, el 50% la mantenían más allá de los 6 años, siendo el cerebro la localización más frecuente de recaída (52).

—Las respuestas se objetivaron con independencia de la localización de las metástasis y no pareció existir una clara relación dosis-respuesta con la IL-2. Asimismo, se objetivaron respuestas en pacientes que habían recibido quimioterapia previa y estas habitualmente se asociaron a la aparición de vitíligo.

En un estudio con 631 pacientes que fueron tratados con IL-2 en monoterapia o en combinación con IFN α y/o quimioterapia, los pacientes que recibieron las tres modalidades de tratamiento presentaron respuestas en el 45% de los casos en comparación con el 21 y el 15% de aquellos que recibieron IL-2 e IFN α o IL-2 en monoterapia, respectivamente. Sin embargo, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la mediana de supervivencia (10,5 meses) con unas tasas de supervivencia a los 2 y 5 años del 20 y 10% (53). Resultados similares se han publicado en un metaanálisis en donde se analizaban 168 ensayos con un total de más de 7.500 pacientes con melanoma metastático (54).

Una de las limitaciones de estas combinaciones resultó ser la toxicidad, obligando en ocasiones al ingreso en unidades de cuidados intensivos para su administración. Esto conllevó la puesta en marcha de protocolos de bioquimioterapia que incluían IL-2 subcutánea, reduciéndose de forma importante la toxicidad y mejorando, por tanto, la tolerancia y el beneficio clínico de estas pautas (55-60).

Lega y cols. pusieron en marcha varios estudios con combinaciones de CVD, IL-2 e IFN α en pacientes con melanoma metastático. Los autores lograron alcanzar un 63% de respuestas (11 RC y 23 RP) con una mediana de la duración de estas de 6,5 meses. Hubo un 9% de los que alcanzaban la respuesta completa en los que permanecía aquella a los 4 años de seguimiento. La principal toxicidad fue la mielosupresión, con un 54% de episodios de fiebre neutropénica. En un análisis ulterior, tomando medidas de soporte y preventivas más activas, consiguieron una toxicidad más manejable (52,55).

Otros autores han intentado reproducir los datos anteriores con combinaciones de cisplatino, DTIC \pm BCNU y/o tamoxifeno, junto con IFN α e IL-2 subcutánea, logrando respuestas en el 19-55% de los pacientes y con una toxicidad más asumible.

Se ha intentado demostrar la superioridad de la bioquimioterapia frente a la poliquimioterapia realizándose varios estudios comparativos. Sólo un estudio del MD Anderson ha permitido observar la superioridad de la pri-

mera. En este, Eton y cols. compararon CVD frente a CVD + IFN α + IL-2 en 190 pacientes observando una mayor tasa de respuestas con la bioquimioterapia (48 vs 25%; p:0,001), un tiempo superior hasta la progresión (4,9 vs 2,4 meses; p:0,008) y un incremento en la supervivencia con significación estadística (12 vs 9 meses; p: 0,033) (61).

Por el contrario, estudios del *Eastern Cooperative Oncology Group*, *EORTC* e *Italian Trial* no han confirmado el beneficio de la bioquimioterapia sobre la quimioterapia. Con estos, aquella sólo debe considerarse en pacientes seleccionados como los muy sintomáticos que necesiten una respuesta rápida al tratamiento o presenten una progresión de la enfermedad, a pesar del tratamiento convencional y se añada la terapia inmune con intención de producir una estabilización de la enfermedad (62-64).

O'Day y cols. han intentado incrementar las respuestas o alargar el tiempo hasta la progresión manteniendo la IL-2 tras el tratamiento inicial, produciendo unos resultados interesantes (65).

AGENTES PROAPOPTÓTICOS

El oblimersen (Genasense®) es un inhibidor de Bcl-2 y, por tanto, inductor de la apoptosis. Dado que esta proteína se expresa en cerca del 80% de los melanomas, se ha utilizado en combinación con diferentes agentes para evitar los mecanismos de resistencia intrínseca a la quimioterapia de la célula tumoral, y así aumentar su eficacia.

En un estudio que comparó la actividad del DTIC frente a DTIC y oblimersen, se ha observado, aún con escaso seguimiento, que la adición del proapoptótico aumenta la tasa de respuestas (11,7 vs 6,8%; p: 0,019), duración de estas (78 vs 49 días; p: 0,001) y la supervivencia global (9,1 vs 7,9 meses; p: 0,184) (66).

Otros agentes en investigación son los inhibidores de la raf-kinasa, proteína que tiene un papel esencial en la transformación del nevus en melanoma (67).

CONCLUSIONES

El tratamiento sistémico de referencia del melanoma metastático no reseccable sigue siendo el DTIC.

Los últimos estudios realizados no han permitido confirmar los interesantes resultados obtenidos en varios estudios fase II y uno fase III con bioquimioterapia y que mostraban una superioridad frente a la quimioterapia.

Actualmente, aunque en fase de desarrollo clínico, los fármacos proapoptóticos y especialmente el oblimersen, parece que podría jugar un papel importante en mejorar los resultados de la quimioterapia.

CORRESPONDENCIA:

D. B. Loboff de León
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico San Carlos
C/ Doctor Martín Lagos, s/n
28040 Madrid

BIBLIOGRAFÍA

1. Balch CM, Buzaid A, Soong S-J, et al. Final version of the American Joint Cancer Committee on Cancer Staging System for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3635-48.
2. Balch CM, Soong S-J, Gershenwald JE, et al. Prognosis factors analysis of 17.600 melanoma patients: Validation of the American Joint Cancer Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3622-34.
3. Miller B, Ries L, Hankey B, Kosary C, Edwards B. Cancer statistics review: 1973-1989. Bethesda: US Department of Health and Human Services, 1992; 92: 278.
4. Barth A, Wanek LA, Morton DL. Prognostic factors in 1.521 melanoma patients with distant metastases. *J Am Coll Surg* 1995; 181: 193-201.
5. Crosby T, Fish R, Coles B, Mason MD. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev* CD001215: 2000.
6. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al. Randomized phase III study of temozolamide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 15.
7. Hwu WJ, Krown SE, Menell JH, et al. Phase II study of temozolamide plus Thalidomide for the treatment of metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3351.
8. Hwu WJ, Krown SE, Lis E, et al. Phase II study of temozolamide plus thalidomide in patients with brain metastasis from malignant melanoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 2984.
9. Evans LM, Casper ES, Rosenbluth R. Phase II trial of carboplatin in advanced malignant melanoma. *Cancer Treat Rep* 1987; 71: 171.
10. Khayat D, Giroux B, Berille J, Cour V. Fotemustine in the treatment of brain primary tumors and metastases. *Cancer Invest* 1994; 12: 414.
11. Jacquillat C, Khayat D, Banzet P, et al. Final report of the French multicenter phase II study of the nitrosurea fotemustine in 153 evaluable patients with disseminated malignant melanoma including patients with cerebral metastases. *Cancer* 1990; 66: 1873.
12. Aamdal S, Avril MF, Grob JJ, et al. A phase III randomized trial of fotemustine versus dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma with or without brain metastases. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 1361a.
13. Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: A phase III study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1118-25.
14. Quagliana JM, Stephens RL, Baker LH, Costanzi JJ. Vindesine in patients with metastatic malignant melanoma: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1984; 2: 316.
15. Feun LG, Savaraj N, Hurley J, et al. A clinical trial of intravenous vinorelbine tartrate plus tamoxifen in the treatment of patients with advanced malignant melanoma. *Cancer* 2000; 88: 584.
16. Einzig AI, Hochster H, Wiernik PH, et al. A phase II study of taxol in patients with malignant melanoma. *Invest New Drugs* 1991; 9: 59.
17. Bedikian AY, Weiss GR, Legha SS, et al. Phase II trial of docetaxel in patients with advanced cutaneous malignant melanoma untreated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2895.
18. Aamdal S, Wolff I, Kaplan S, et al. Docetaxel in advanced malignant melanoma: a phase II study of the EORTC Early Clinical Trials Group. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 1061.
19. Nathan FE, Berd D, Sato T, Mastrangelo MJ. Paclitaxel and tamoxifen: An active regimen for patients with metastatic melanoma. *Cancer* 2000; 88: 79.
20. Eigenthetler TK, Caroli UM, Radny P, Garbe C. Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials. *Lancet* 2003; 4: 748-58.
21. Moon JH, Galiani S, Cooper MR, et al. Comparison of the combination of BCNU and vincristine with two dose schedules of DTIC in the treatment of disseminated malignant melanoma. *Cancer* 1975; 35: 368-71.
22. Carter RD, Kremenz ET, Hill GJ, et al. DTIC (nsc-45388) and combination therapy for melanoma: I, studies with DTIC, BCNU (nsc-409962), CCNU (nsc-79037), vincristine (nsc-67574) and hydroxyurea (nsc-32065). *Cancer Treat Rep* 1976; 60: 601-9.
23. Luikart SD, Kennealey GT, Kirkwood JM. Randomized phase III trial of vinblastine, bleomycin and cis-dichlorodiammine-platinum versus dacarbazine in malignant melanoma. *J Clin Oncol* 1984; 2: 164-8.
24. Chauvergne J, Bui NB, Cappelaere P, et al. Chemotherapy in advanced malignant melanoma: results of a controlled trial comparing a combination of dacarbazine (DTIC) and detorubicin with dacarbazine alone. *Sem Hop* 1982; 58: 2697-701.
25. Rinborg U, Rudenstam CM, Hansson J, et al. Dacarbazine versus dacarbazine-vindesine in disseminated malignant melanoma: a randomized phase II study. *Med Oncol Tumor Pharmacother* 1989; 6: 285-9.
26. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2745-51.
27. Chiarion-Sileni V, Nortilli R, Aversa SM, et al. Phase II randomized study of dacarbazine, carmustine, cisplatin and tamoxifen versus dacarbazine alone in advanced melanoma patients. *Melanoma Res* 2001; 11: 189-96.
28. Buzaid AC, Legha S, Winn R, et al. Cisplatin (C), vinblastine (V) and dacarbazine (D) (CVD) versus dacarbazine alone in metastatic melanoma: Preliminary results of a phase II cancer community oncology program (CCOP) trial (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993; 12: 389.
29. Mastrangelo MJ, Berd D, Bellet RE. Aggressive chemotherapy for melanoma. *PPO Updates* 1991; 5: 1.
30. McClay EF, Mastrangelo MJ, Berd D, Bellet RE. Effective combination chemo/hormonal therapy for malignant melanoma: experience with three consecutive trials. *Int J Cancer* 1992; 50: 553.
31. Cocconi G, Bella M, Calabresi F, et al. Treatment of metastatic malignant melanoma with dacarbazine plus tamoxifen. *N Engl J Med* 1992; 237: 516-23.
32. Rusthoven JJ, Quirt IC, Iscoe NA, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial comparing the response rates of carmustine, dacarbazine and cisplatin with and without tamoxifen in patients with metastatic melanoma. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2083-90.
33. Creagan ET, Suman VJ, Dalton RJ, et al. Phase III clinical trial of the combination of cisplatin, dacarbazine and carmustine with or without tamoxifen in patients with advanced malignant melanoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1884-900.
34. Agarwala SS, Fervi W, Gooding W, et al. A phase III randomized trial of dacarbazine and carboplatin with and without tamoxifen in the treatment of patients with metastatic melanoma. *Cancer* 1999; 85: 1979-84.
35. Cocconi G, Passalacqua R, Foladone S, et al. Treatment of metastatic malignant melanoma with dacarbazine plus tamoxifen, or vindesine plus tamoxifen: a prospective randomized study. *Melanoma Res* 2003; 13: 73-9.
36. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2745.
37. Middleton MR, Lorigan P, Owen J, et al. A randomized phase III study comparing dacarbazine, BCNU, cisplatin and tamoxifen with dacarbazine and interferon in advanced melanoma. *Br J Cancer* 2000; 82: 1158.
38. Falkson CI, Ibrahim J, Kirkwood J, et al. Phase III trial of dacarbazine versus dacarbazine with interferon alpha-2b versus dacarbazine with tamoxifen versus dacarbazine with interferon alpha-2b and tamoxifen in patients with metastatic malignant melanoma: An Eastern Cooperative Oncology Group Study (E3690). *J Clin Oncol* 1998; 16: 1743.
39. Bafaloukos D, Gogas H, Georgoulas V, et al. Temozolamide in combination with docetaxel in patients with advanced melanoma: A phase II study of the Hellenic Cooperative oncology Group. *J Clin Oncol* 2002; 20: 420.

40. Eton O, Buzaid AC, Bevikian AY, et al. A phase II study of "decrecendo" interleukin-2 and interferon- α -2^a in patients with progressive metastatic melanoma after chemotherapy. *Cancer* 2000; 88: 1703.
41. Atkins MB, Robertson MJ, Gordon MS, et al. Phase I evaluation of intravenous recombinant human IL-12 in patients with advanced malignancies. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 409.
42. Bajetta E, Del Vecchio M, Mortarini, et al. Pilot study of subcutaneous recombinant human IL-12 in metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 75.
43. Lienard D, Eggermont AM, Koops HS, et al. Isolated limb perfusion with tumour necrosis factor- α and melphalan with or without interleukin-2 for the treatment of in-transit melanoma metastases: a multicentre randomized phase II study. *Melanoma Res* 1999; 9: 491.
44. Kirkwood JM, Ibrahim JM, Sosman JA, et al. High-dose interferon α -2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of intergroup trial E1694/s9512/c509801. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2370.
45. Stoter G, Aamdal S, Rodenhuis S, et al. Sequential administration of recombinant human interleukin-2 and dacarbazine in metastatic melanoma: A multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1687.
46. Dummer R, Gore ME, Hancock BW, et al. A multicenter phase II clinical trial using dacarbazine and continuous infusion of IL-2 for metastatic melanoma. Clinical data and immunomonitoring. *Cancer* 1995; 75: 1038.
47. Richards JM, Gale D, Mehta N, Lestingi T. Combination of chemotherapy with interleukin-2 and interferon α for the treatment of metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 651.
48. Legha SS, Buzaid AC. Role of recombinant interleukin-2 in combination with interferon- α and chemotherapy in the treatment of advanced melanoma. *Semin Oncol* 1993; 20: 27.
49. Demchak PA, Mier JW, Robert NJ, et al. Interleukin-2 and high-dose cisplatin in patients with metastatic melanoma: A pilot study. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1821.
50. Atkins MB, O'Boyle KR, Sosman JA, et al. Multiinstitutional phase II trial intensive combination chemioimmunotherapy for metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1553.
51. Antoine EC, Benhammouda A, Bernard A, et al. Salpetriere Hospital experience with biochemotherapy in metastatic melanoma. *Cancer J Sci Am* 1997; 3 (Supl. 1): S16.
52. Legha SS, Ring S, Eton O, et al. Development and results of biochemotherapy in metastatic melanoma: the University of Texas MD. Anderson Cancer Center Experience. *Cancer J Sci Am* 1997; 3 (Supl. 1): S9.
53. Keilholz U, Conradt C, Legha SS, et al. Results of interleukin-2-based treatment in advanced melanoma: A case record-based analysis of 631 patients. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2921.
54. Allen IE, Kupelnick B, Kumashiro M, et al. Efficacy of interleukin-2 in the treatment of metastatic melanoma: Systematic review and meta-analysis. *Semin Oncol* 1998; 1: 168.
55. Legha SS, Ring S, Eton O, et al. Development of a biochemotherapy regimen with concurrent administration of cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interferon α and interleukin-2 for patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1752.
56. McDermott DF, Mier JW, Lawrence DP, van den Brink MR. A phase II pilot trial of concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2 and interferon-2b in patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 2201.
57. O'Day SJ, Gammon G, Boasberg PD, et al. Advantages of concurrent biochemotherapy modified by decreasing interleukin-2, granulocyte colony-stimulating factor and tamoxifen for patients with metastatic melanoma: *J Clin Oncol* 1999; 17: 2752.
58. Buzaid AC, Atkins M. Practical guidelines for the management of biochemotherapy related toxicity in melanoma. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 2611.
59. Flaherty LE, Robinson W, Redman BG, et al. A phase II study of dacarbazine and cisplatin in combination with outpatient administered interleukin-2 in metastatic malignant melanoma. *Cancer* 1993; 71: 3520.
60. Flaherty LE, Atkins M, Sosman J, et al. Outpatient biochemotherapy with interleukin-2 and interferon-2b in patients with metastatic malignant melanoma: results of two phase II cytokine working group trials. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3194.
61. Eton O, Legha SS, Bevikian AY, et al. Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: Results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2045.
62. Atkins MB, Lee S, Flaherty LE, et al. A prospective randomized phase III trial of concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine and interferon α -2b versus CVD alone in patients with metastatic melanoma (E3695): An ECOG-coordinated intergroup trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003. p. 2847.
63. Keilholz U, Punt CJ, Gore M, et al. Dacarbazine, cisplatin and IFN- α 2b with or without IL-2 in advanced melanoma: Final analysis of EORTC randomized phase III trial 18951. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 2848.
64. Del Vecchio M, Bajetta E, Vitali M, et al. Multicenter phase III randomized trial of cisplatin, vindesine and dacarbazine (CVD) versus CVD plus subcutaneous interleukin-2 (IL-2) and interferon- α -2b (IFN) in metastatic melanoma patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 2849.
65. O'Day SJ, Boasberg PD, Piro L, et al. Maintenance biotherapy for metastatic melanoma with interleukin-2 and granulocyte macrophage-colony stimulating factor improves survival for patients responding to induction concurrent biochemotherapy. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 2775.
66. Dacarbazine with or without Oblimersen (G3139) in treating patients with advanced malignant melanoma. Disponible en: <http://www.biotechnologyhealthcare.com/article.php?story=20040513073343475>.
67. Flaherty KT. RAF kinase as therapeutic target in melanoma. American Society of Clinical Oncology. 2004 Educational Book 2004. p. 532-4.

Evolución del tratamiento radioterápico en el manejo del melanoma

L. CEREZO, A. MARÍN, A. PÉREZ-TORRUBIA

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

RESUMEN

Esta revisión discute la evolución del papel de la radioterapia en el manejo del melanoma. Estudios radiobiológicos y clínicos demuestran amplia variabilidad en la radiosensibilidad del melanoma maligno y su tendencia a mostrar mejor respuesta ante fracciones grandes de irradiación. Aunque la cirugía sigue siendo el tratamiento de elección para los pacientes con melanomas localizados, la radioterapia puede ser una alternativa válida en pacientes mayores en los que la cirugía puede provocar deformidad funcional o cosmética, como aquellos con lentigo maligno facial de gran extensión. La radioterapia adyuvante puede mejorar el control locorregional en casos con factores patológicos adversos como lesiones gruesas, melanomas desmoplásicos o ulcerados, varios ganglios infiltrados o con infiltración extracapsular, aunque su impacto en la supervivencia global está aún por determinar. Dentro de las indicaciones de radioterapia paliativa, la radiocirugía se está consolidando como alternativa a la resección quirúrgica en aquellos pacientes con buen estado general y un número limitado de metástasis cerebrales. Por último, el tratamiento con braquiterapia o protonterapia del melanoma de coroides constituye un gran logro oncológico ya que permite la conservación del ojo en la mayoría de estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: Radioterapia. Tratamiento radioterápico. Radioterapia adyuvante. Radiocirugía. Melanoma de coroides.

INTRODUCCIÓN

El papel de la radioterapia en el manejo del melanoma maligno continúa en debate. Históricamente se le consideraba un tumor radiorresistente, basándose en experiencias limitadas al tratamiento de la enfermedad avanzada con equipos de radioterapia inapropiados. En las dos últimas décadas varios estudios clínicos y radiobiológicos demostraron altas tasas de respuesta tumoral

ABSTRACT

This review discusses the evolution of the role of radiation therapy in the management of melanoma. Radiobiological and clinical studies reveal wide variability in the radiosensitivity of malignant melanoma and its tendency to show higher response to larger radiation fractions. Although surgery remains the primary treatment for patients with localized melanoma, radiation therapy can be a valid option for patients in whom a major ablative surgery is not feasible or appropriate, such as elderly patients with large facial lentigo malign melanoma. Adjuvant radiotherapy can significantly improve the loco-regional control rate in cases with adverse pathological factors such as thick lesions, desmoplastic or ulcerated tumors, multiple involved nodes or with extracapsular extension, although its impact on overall survival has yet to be determined. In terms of palliative radiotherapy, radiosurgery is gaining acceptance as an alternative to surgical resection in patients with good performance status and a limited number of brain metastases. Finally, treatment of uveal melanoma with brachytherapy or proton beam therapy constitutes an important oncologic achievement as it permits conservation of the eye in a great majority of patients.

KEY WORDS: Radiation therapy. Radiotherapy treatment. Adjuvant radiation. Radiosurgery. Uveal melanoma.

y de control locorregional cuando se utilizaban la dosis y el fraccionamiento adecuados, apoyando el tratamiento radioterápico como modalidad primaria y sobre todo como tratamiento adyuvante en el melanoma de alto riesgo. En este sentido en una revisión realizada por nosotros para esta misma revista hace cinco años, parecía que el papel de la radioterapia en el manejo del melanoma quedaba claramente establecido (1), sin embargo, su uso no ha ganado todavía una amplia acep-

tación y en la práctica diaria la mayoría de las peticiones sobre pacientes con melanoma que recibimos en los Servicios de Oncología Radioterápica siguen siendo para considerar tratamiento radioterápico paliativo. En una enfermedad en la que la diseminación sistémica constituye la principal causa de muerte, el beneficio del tratamiento radioterápico en el control locorregional puede quedar difuminado, siendo esto probablemente la causa de la escasez de estudios clínicos sobre radioterapia en el manejo del melanoma. Sin embargo, a la luz del progreso en el tratamiento sistémico con interferón a altas dosis, la radioterapia como tratamiento adyuvante locorregional puede adquirir mayor peso en pacientes con melanoma de alto riesgo. El objetivo del presente trabajo es revisar los últimos resultados y las indicaciones actuales de la radioterapia en los diferentes estadios y localizaciones del melanoma maligno.

CONSIDERACIONES RADIOBIOLÓGICAS

El comportamiento del melanoma ante la irradiación es distinto al de otros tumores malignos. La rápida regresión que sigue a la irradiación en la mayoría de los tumores epiteliales no suele verse en el melanoma y esta aparente radiorresistencia no pudo ser comprendida hasta el desarrollo de ensayos cuantitativos de respuesta a la radiación con cultivos celulares de melanoma (2,3). La respuesta de un tumor a la irradiación está influenciada por varios factores, entre otros su radiosensibilidad inherente, la cinética de proliferación celular y el grado de oxigenación. Además existen otros factores inherentes al huésped que pueden influir en la respuesta final como son la capacidad para eliminar las células esterilizadas y los residuos estromales y el estado inmunitario global del paciente.

Para la radiación terapéutica normal existe un hombro inicial en la curva de supervivencia celular que refleja la capacidad de reparación del daño subletal. Las curvas de supervivencia a la irradiación de las células de melanoma suelen tener un hombro ancho, posiblemente debido a mecanismos enzimáticos que aumentan la reparación del daño radioinducido (2-5). Esto puede ser la explicación radiobiológica de las pobres tasas de respuesta tumoral observadas en la práctica clínica cuando se usan tratamientos convencionales de baja dosis por fracción. Al menos el 40% de los melanomas se beneficiarían de un hipofraccionamiento de la dosis. De acuerdo con esta hipótesis se ha publicado un gran número de estudios clínicos retrospectivos utilizando fracciones de dosis grandes entre 4 y 8 Gy, administradas con intervalos mínimos de 48-72 horas (5-10), de los cuales se desprende una tendencia hacia la mejor respuesta con dosis mayores de 4 Gy. Sin embargo, no todas las líneas celulares de melanoma siguen el mismo patrón de respuesta en las curvas de supervivencia a la irradiación. Así, BcBride y cols. encontraron cuatro de ocho líneas celulares de melanoma con hombros anchos y las cuatro restantes con hombros pequeños (11), lo que sugiere una gran heterogeneidad en la cinética de proliferación-reparación entre unas líneas celulares y otras. De forma paralela también encontramos estudios clínicos retrospectivos que apoyan el fracciona-

miento convencional de dosis pequeñas por fracción para el tratamiento radioterápico del melanoma (12).

Para dirimir la controversia del fraccionamiento, el estudio randomizado del *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) de 1983 comparaba 4 fracciones de 8 Gy administradas una vez por semana con 20 fracciones de 2,5 Gy administradas diariamente en un total de 137 pacientes con enfermedad metastásica en el cerebro, tejidos blandos, piel o ganglios. No se encontraron diferencias en la respuesta parcial o completa con relación al fraccionamiento: para el hipofraccionamiento de 4 x 8 Gy la tasa de respuestas completas fue de 24,2% y la de respuestas parciales 35,5%, mientras que para el fraccionamiento más convencional, de 20 x 2,5 Gy, las tasas fueron 23,4 y 34,4% respectivamente (13). Lamentablemente, la duración de la respuesta, que reflejaría mejor el nivel de esterilización tumoral, no se recogió en ese estudio.

Otro factor en la respuesta de un tumor a la irradiación es la radiosensibilidad intrínseca, que denota la radiosensibilidad inherente del tumor, distinta de la radiosensibilidad dependiente de otros procesos biológicos como oxigenación, reparación o cronología del ciclo celular. En una revisión de la literatura, Deacon y cols. (14) presentaron cinco grandes grupos de histologías tumorales, en términos de mayor a menor radiosensibilidad. Así, las neoplasias más radiosensibles serían los neuroblastomas y los mielomas, mientras que las más resistentes serían los glioblastomas y los melanomas. Sin embargo, en estudios posteriores se ha visto que dentro de cada histología existe una amplia variabilidad en radiosensibilidad y esto sucede también en el melanoma: mientras que algunas líneas celulares de melanoma son tan radiosensibles como las del mieloma, otras son tan radiorresistentes como las del glioblastoma (15). Esta heterogeneidad intercelular puede ser incluso mayor en los tumores humanos *in vivo*. En conclusión, sería deseable desarrollar técnicas predictivas para valorar la radiosensibilidad de un tumor concreto como base para la indicación de radioterapia en cada paciente, tema en el que actualmente se está avanzando (16).

En conclusión, basados en los datos de laboratorio y en los estudios clínicos retrospectivos, se puede afirmar que el melanoma no es un tumor radiorresistente, aunque puede haber líneas celulares menos radiosensibles que otras. En cuanto al régimen de irradiación, parece razonable recomendar un hipofraccionamiento de la dosis, siempre que en el volumen de irradiación no queden incluidos órganos críticos que puedan dañarse con estas fracciones de dosis altas. Por último, la evaluación de la respuesta en los pacientes con melanoma convendrá hacerla varios meses después del tratamiento radioterápico, debido a la frecuente persistencia de células estromales no malignas abundantes en este tipo de tumor.

RADIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO LOCAL DEL MELANOMA CUTÁNEO

Aunque el tratamiento principal del melanoma cutáneo localizado es la cirugía, una revisión de la literatura aporta algunas referencias sobre el tratamiento radioterápico local del melanoma cutáneo en varias circunstan-

cias clínicas: radioterapia exclusiva con intención curativa y radioterapia adyuvante pre o postoperatoria local.

El tratamiento primario con radioterapia puede indicarse en casos de léntigo maligno melanoma (LMM) facial extenso, especialmente en personas mayores. En estos casos el tratamiento quirúrgico requiere a menudo el uso de injertos, pudiendo causar déficit cosmético y funcional. Harwood, del *Hospital Princess Margaret* de Toronto (17), publicó una serie de 28 pacientes con LMM facial tratados con radioterapia primaria, 35 Gy en 5 fracciones para lesiones menores de 3 cm, 45 Gy en 10 fracciones para aquellas entre 3 cm y 5 cm, y 50 Gy en 15 ó 20 fracciones para tumores mayores de 5 cm de diámetro. Se obtuvo control local en todos excepto en dos de estos pacientes, siendo el tiempo medio hasta la regresión completa de la lesión de 8 meses (rango: 1 a 24 meses). En una actualización de 1994 sobre 36 LMM tratados de ese mismo centro, Tsang y cols. (18) encontraron respuesta completa en 33 pacientes, con un seguimiento medio de 6 años. Los autores insisten en que la pigmentación del léntigo maligno puede tardar en desaparecer entre 12 y 18 meses tras la irradiación. Más recientemente, Schmid-Wendtner y cols. (19) han revisado sus resultados en 22 pacientes con LMM, utilizando radioterapia de contacto después de la resección de la porción nodular de la lesión. Sólo dos pacientes mostraron signos de recidiva local, con un seguimiento medio de 15 meses. En ambas series se refiere un efecto cosmético bueno o excelente en la mayoría de los pacientes, aunque debe tenerse en cuenta que los efectos tardíos de la radiación son lentamente progresivos, pudiendo manifestarse leve hipopigmentación y telangiectasias después de cinco años o más del tratamiento. La radioterapia estaría por tanto indicada en lesiones faciales grandes de personas mayores, cerca de los ojos, en las que el tratamiento quirúrgico supondría una reconstrucción compleja.

En el caso del melanoma superficial y del melanoma nodular en los que la cirugía constituye el principal tratamiento, la radioterapia puede tener ventajas en ciertas circunstancias, como en pacientes mayores o debilitados, o en localizaciones anatómicas donde una cirugía extensa se considere funcional o cosméticamente inaceptable. En estos casos el tratamiento radioterápico después de una resección simple puede obtener resultados comparables al tratamiento quirúrgico radical (20,21).

Por último, la radioterapia como tratamiento adyuvante local tiene el potencial de aumentar el control local en los pacientes con alto riesgo de recidiva local, como son los que presentan melanomas de más de 4 mm de espesor, ulcerados, el subtipo desmoplásico y en los que se observa invasión perineural (22). Los estudios publicados sobre radioterapia adyuvante local provienen casi exclusivamente de dos grandes centros: *MD Anderson* y *Sydney Melanoma Unit*. La experiencia del primer grupo, publicada por Ang y cols. en 1994 (23), incluía 111 pacientes con melanomas de cabeza y cuello, de > 1,5 mm de espesor, tratados con RT local y regional después de resección local o resección local más vaciamiento, utilizando 5 fracciones de 6 Gy. Las tasas de control locorregional a 5 años se situaron alrededor del 90%. Stevens y cols., del segundo centro (24), publicaron 35 casos tratados con radioterapia postope-

ratoria local por margen quirúrgico positivo o próximo o con factores patológicos adversos, la mayoría localizados en la cara. El esquema de tratamiento también fue hipofraccionado de 30-36 Gy en 5-7 fracciones, administradas dos veces por semana. La recidiva locorregional dentro del campo de irradiación fue del 11%, frente al control histórico del 20 al 24%.

La técnica de irradiación local dependerá de la localización anatómica del melanoma. En la actualidad se dispone de varias energías de electrones con diferente grado de penetración en los tejidos. Es recomendable el uso de bolus para aumentar la dosis en superficie, y la conformación de los campos. La planificación tridimensional del tratamiento puede ser de ayuda en lesiones grandes visibles en los cortes de TAC. Teniendo en cuenta la proximidad de estructuras críticas, como el ojo o el cerebro, los márgenes del campo de irradiación alrededor del tumor primario serán entre 2 cm y 4 cm.

RADIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD REGIONAL

El papel de la radioterapia como adyuvante a la cirugía después de un vaciamiento ganglionar terapéutico o como tratamiento regional electivo en pacientes con alto riesgo de afectación ganglionar sigue siendo un tema de investigación en muchos centros. El riesgo de recidiva local y regional en pacientes con enfermedad localizada está estrechamente relacionado con el espesor del tumor (25). Dos de los estudios randomizados que evaluaban el beneficio del vaciamiento ganglionar profiláctico referían un fallo ganglionar de aproximadamente 25% en el grupo sin vaciamiento (26,27). Estos datos han sido utilizados para defender la actuación profiláctica a nivel ganglionar, generalmente con cirugía. Solamente en los centros con mayor tradición radioterápica se ha promovido la irradiación ganglionar profiláctica, en lugar del vaciamiento quirúrgico (23,24). Recientemente, con la generalización de la biopsia del ganglio centinela en pacientes con melanoma, las indicaciones de vaciamiento o irradiación electivos han disminuído considerablemente (28). Los pacientes sin adenopatías clínicas, pero con lesiones de más de 1,5 mm de espesor, pueden someterse a biopsia del ganglio centinela; si se encuentra infiltración ganglionar, serán tratados a continuación con vaciamiento o con irradiación, dependiendo de factores clínicos adicionales. Sin embargo, algunos autores siguen defendiendo la irradiación ganglionar profiláctica, especialmente en pacientes con melanomas de cabeza y cuello, donde frecuentemente se identifican múltiples ganglios centinela, incluidos los ganglios de la región parotídea, que habría que reseca para su completo estudio microscópico (29). Aún más, las altas cifras de control regional, cercanas al 90% a los 5 años, y la baja morbilidad asociada a la radioterapia, apoyan la irradiación cervical electiva después de la resección local en pacientes con alto riesgo de afectación ganglionar, esto es con lesiones > 1,5 mm de espesor o > nivel IV de Clark.

No existe disputa acerca del papel de la cirugía como principal modalidad terapéutica en el manejo de las adenopatías clínicamente patológicas de melanoma, sin

embargo, la tasa de recidivas después de una disección terapéutica es significativa, especialmente cuando existen múltiples adenopatías afectas, adenopatías grandes o con presencia de infiltración extracapsular. Byers publicó una tasa de recidiva regional en los tejidos blandos del cuello del 22% a los 2 años para pacientes con un solo ganglio afecto menor de 3 cm, y hasta el 50% para aquellos con múltiples adenopatías o con extensión extracapsular (30). Más recientemente, investigadores del John Wayne Cancer Institute han publicado los resultados con vaciamiento cervical en 196 pacientes con ganglios patológicos, con una tasa de recidiva ganglionar global del 14%, elevándose al 31% en aquellos pacientes con extensión extracapsular (31). En estos casos el papel de la radioterapia regional postoperatoria está ampliamente aceptado. En la tabla I se pueden observar los resultados de cuatro series retrospectivas utilizando radioterapia postoperatoria después de vaciamiento ganglionar positivo (12,24,32,33). La mayoría de los pacientes presentaban melanomas de cabeza y cuello y los criterios para la administración de radioterapia adyuvante fueron, dependiendo de las series, la presencia de infiltración extracapsular, adenopatías mayores de 3 cm, múltiples ganglios afectos (> 3 adenopatías), adenopatías parotídeas o vaciamiento por recidiva ganglionar. Aunque los estudios no son randomizados, comparados con estudios históricos que empleaban cirugía exclusiva, demuestran un claro beneficio en el control de la enfermedad regional con RT adyuvante. Una experiencia similar fue publicada por O'Brian, comparando pacientes con melanoma de cabeza y cuello tratados con vaciamiento exclusivo, con una tasa de recidiva ganglionar del 40%, o con vaciamiento más irradiación, con tan sólo 18% de recidivas (34). En la mayoría de las series se han empleado esquemas de hipofraccionamiento, con dosis por fracción entre 6 Gy y 8 Gy, excepto en el estudio de Fenig (12) en el que se utilizaron dos tipos de fraccionamiento, 10x3 Gy o 6x5 Gy, sin diferencias entre ambos. Las complicaciones tardías postradioterapia no superaron el 5% en ninguna de las series descritas.

Existen también estudios sobre la indicación de radioterapia adyuvante en otras localizaciones de melanoma. Al igual que en el cuello, la incidencia de recidiva ganglionar en la axila y en la ingle aumenta con el

tamaño de las adenopatías, con la presencia de extensión extracapsular y con el número de ganglios afectos. Concretamente, un análisis reciente del Roswell Park Center sobre 338 pacientes con enfermedad axilar o inguinal revelaba tasas de fallo regional del 25% para adenopatías < 3 cm, 42% para adenopatías entre 3 y 6 cm, y 80% para adenopatías > 6 cm; 63% de fallo con extensión extracapsular frente al 23% sin ella y, por último, 25% de recidivas para 1 a 3 ganglios, 46% para 4 a 10 ganglios y 63% para > 10 ganglios afectos (35). Ante estas cifras altas de fallo regional con cirugía exclusiva parece justificado el empleo de irradiación axilar o inguinal en situaciones clínicas de alto riesgo. Ballo y cols. (36) han publicado recientemente su experiencia con radioterapia adyuvante axilar en 82 pacientes con enfermedad de alto riesgo, donde el riesgo de recidiva estimado era del 30 al 50%. En contraste, el control axilar actuarial a cinco años fue del 87% con radioterapia postoperatoria. La complicación más frecuente fue el edema leve o moderado del brazo, con una incidencia del 20% de los pacientes tratados. El objetivo primordial de la radioterapia regional es evitar la recidiva ganglionar incontrolable con su morbilidad asociada, como dolor, plexopatía y edema de la extremidad.

Aunque por el momento no disponemos de estudios randomizados, nosotros generalmente recomendamos irradiación axilar o inguinal postoperatoria cuando existe extensión extracapsular, cuando las adenopatías metastásicas son mayores de 3 cm o existen más de 3 adenopatías afectas y cuando existen dudas sobre la radicalidad de la cirugía realizada (vaciamiento insuficiente). La dosis prescrita varía, según los casos, desde 24 Gy en 3 fracciones de 8 Gy, una vez por semana, hasta 36 Gy en 6 fracciones de 6 Gy, dos veces por semana. Actualmente se realiza planificación tridimensional basada en TAC, campos conformados individualmente y reducción de volúmenes para minimizar las posibles secuelas (Fig. 1).

El beneficio de la radioterapia adyuvante en la supervivencia es más difícil de demostrar debido a la alta incidencia de metástasis a distancia en este grupo de pacientes N+. Para mejorar la supervivencia sería necesario un tratamiento sistémico eficaz, sólo entonces será significativo el impacto del aumento del control local en el pronóstico

TABLA I

RADIOTERAPIA ADYUVANTE DESPUÉS DE VACIAMIENTO GANGLIONAR PATOLÓGICO EN PACIENTES DE ALTO RIESGO

	<i>Pts.</i>	<i>Localización</i>	<i>Dosis</i>	<i>CRG</i>	<i>SG</i>
Ballo (32,36)	148	Cabeza y cuello	5x6 Gy	94%	48%
Houston	82	Axila		87%	50%
Stevens (24)	76	Cabeza y cuello	5x6 Gy		
Sidney	48	Axila	6x6 Gy	82%	38%
	15	Otras			
O'Sullivan (33)	170	Cualquier localización	3x8 Gy	87% (micro)	---
Toronto				67% (macro)	
Fenig (12)	25	Cualquier localización	10x3 Gy	87%	---
Tel Aviv			6x5 Gy	82%	

Pts.: n° de pacientes; CRG: control regional actuarial a 5 años; SG: supervivencia global actuarial a 5 años; Micro: residuo microscópico tras vaciamiento; Macro: residuo macroscópico tras vaciamiento.

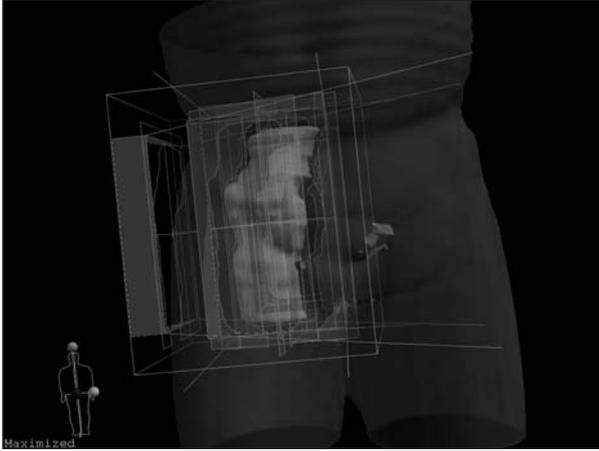


Fig. 1. Volumen de irradiación inguinal-iliaca derecha después de vaciamiento quirúrgico, con infiltración masiva en 2 de 11 ganglios aislados e infiltración extracapsular en uno de ellos. Se utilizaron 3 campos conformados, lateral derecho, oblicuo anterior y directo posterior de fotones de 6 MV para administrar una dosis de 30 Gy en 5 fracciones.

de estos pacientes. En este sentido, los resultados del estudio randomizado del ECOG (37), que demuestran un aumento en la supervivencia con interferón alfa a altas dosis, son prometedores e invitan al desarrollo de protocolos conjuntos utilizando tratamiento inmunoterápico y radioterapia postoperatoria regional.

RADIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DEL MELANOMA DE MUCOSAS

El melanoma de mucosas es una entidad rara, que representa aproximadamente el 1% de todos los melanomas y con un pronóstico global peor que el del melanoma cutáneo. No está claro todavía si su conducta desfavorable se debe a una agresividad biológica inherente o simplemente refleja un estadio más avanzado de la enfermedad al diagnóstico. El patrón de fracaso varía según la localización anatómica; así los melanomas mucosos de cabeza y cuello suelen fallar localmente y a distancia, mientras que los melanomas ano-rectales y ginecológicos fracasan predominantemente a distancia. Aparte del patrón de fracaso inicial, la mayoría de los pacientes con melanoma de mucosas desarrollan metástasis sistémicas, provocando tasas de supervivencia global de tan sólo 20 ó 30% a los cinco años (38).

Al igual que para el melanoma cutáneo, la principal arma terapéutica en el melanoma de mucosas sigue siendo la cirugía. Sin embargo, dependiendo de la localización anatómica, la resección quirúrgica completa es a menudo imposible sin causar déficit funcional o cosmético significativo. Por ese motivo, la cirugía exclusiva ha obtenido cifras bajas de control local. Cuatro series recientes incluyendo 65 pacientes con melanomas de cabeza y cuello refieren tasas de control local entre el 15 y el 40% utilizando cirugía y radioterapia postoperatoria (39-42). A pesar de ser series retrospectivas pequeñas parece que existe una tendencia a disminuir la recidiva local cuando se añade radioterapia aunque la supervivencia global no

varíe debido a la alta tasa de metástasis sistémicas. Generalmente se recomienda radioterapia postoperatoria en pacientes con melanomas mucosos de cabeza y cuello que tienen margen quirúrgico afecto o próximo, invasión perineural, gran tamaño tumoral o de cualquier tamaño localizados en la cavidad nasal y senos paranasales.

La técnica de irradiación es similar a la utilizada para los carcinomas de cabeza y cuello, basada en la planificación tridimensional con TAC. La dosis y el esquema de fraccionamiento varían entre hipofraccionamiento (5 x 6 Gy, dos fracciones por semana) o fraccionamiento clásico (50-60 Gy a 2 Gy por fracción) que conlleva mejor tolerancia y menores secuelas tardías. La inclusión profiláctica de los territorios ganglionares de drenaje en el volumen de irradiación parece razonable, ya que son localizaciones anatómicas con gran tendencia a la diseminación linfática, aunque es improbable que la irradiación electiva regional pueda influir en la supervivencia global, dadas las altas tasas de recidiva local del melanoma de mucosas de cabeza y cuello.

La experiencia con el melanoma mucoso ano-rectal o vaginal es aún más limitada, aunque parece que la incidencia del melanoma ano-rectal está aumentando. Las cifras de fallo local tras amputación abdomino-perineal están en torno al 36% (rango entre 22 y 83%), y a pesar de utilizar cirugías radicales como la amputación o la exenteración pélvica, las cifras de supervivencia global permanecen bajas debido a la alta frecuencia de metástasis a distancia, que es prácticamente universal en estos pacientes (43,44).

La radioterapia en combinación con la cirugía local puede constituir una aproximación terapéutica inicial en ambas localizaciones, reservando los procedimientos quirúrgicos más extensos para los pacientes con recidiva local tras el tratamiento conservador (44,45). El volumen de irradiación comprenderá el tumor primario y las regiones de drenaje ganglionar, incluidos los ganglios inguinales. Al ser localizaciones profundas se suelen utilizar fotones de alta energía para la irradiación pélvica combinados con campos anteriores de electrones para suplementar las regiones inguinales.

RADIOTERAPIA EN LA ENFERMEDAD METASTÁSICA

La evidencia científica sobre el uso de radioterapia en el tratamiento del melanoma metastásico es extensa. Las principales indicaciones de la radioterapia paliativa son las metástasis dérmicas, subcutáneas, ganglionares, cerebrales y óseas. Otras indicaciones incluyen la compresión medular por melanoma y metástasis viscerales aisladas no susceptibles de tratamiento quirúrgico.

Distintos fraccionamientos han sido empleados a lo largo de los años con similares buenas respuestas sintomáticas en las localizaciones cutáneas o ganglionares, generalmente con dosis grandes por fracción, en la línea de los fundamentos radiobiológicos previamente descritos, y para mayor comodidad del paciente (13,21,46,47). Aproximadamente dos tercios de los pacientes experimentarán respuesta parcial o completa dependiendo sobre todo del tamaño de la lesión al tiempo de la irradiación. Para lesiones de 1 cc o menos, la respuesta es prácticamente univer-

sal y, con frecuencia, duradera, mientras que las grandes masas tumorales responden peor. Overgaard y cols. (46) publicaron tasas de respuesta completa del 79 y 21% para tumores < 3 o > 5 cm, respectivamente. Por tanto, el uso de radioterapia debe ser considerado antes de que la enfermedad alcance proporciones masivas, especialmente para metástasis cutáneas o subcutáneas, si se quiere tener expectativas realistas de control sintomático. Las metástasis en tránsito también pueden controlarse de forma eficaz con radioterapia, utilizando campos de irradiación amplios y una energía de electrones apropiada al espesor de la lesión (Fig. 2). Si la intención del tratamiento es el control a largo plazo porque no exista enfermedad sistémica conocida, se puede valorar la resección quirúrgica seguida de radioterapia postoperatoria.



Fig. 2. Irradiación paliativa con campo de electrones directo y bolus sobre las lesiones en paciente con múltiples metástasis en tránsito 4 meses después de extirpación de melanoma del talón.

Cerca de la mitad de los pacientes con melanoma desarrollan metástasis cerebrales a lo largo de su enfermedad y en el 15 ó 20% el sistema nervioso central es el primer sitio de recaída. La irradiación holocraneal junto con la administración de corticoides tiene probada eficacia en la paliación de los síntomas causados por metástasis cerebrales en la mayoría de los pacientes, pero la supervivencia media es de tan sólo 3 ó 4 meses y la práctica totalidad de los pacientes mueren de enfermedad cerebral activa (48). En cambio, la resección quirúrgica de las metástasis seguida de radioterapia holocraneal puede prolongar la supervivencia en un grupo seleccionado de pacientes con invasión cerebral limitada y quirúrgicamente accesible (49). Skibber y cols. (50) publicaron 34 pacientes con metástasis cerebral solitaria completamente extirpada macroscópicamente, doce fueron tratados con cirugía exclusiva y 22 recibieron radioterapia postoperatoria; la recidiva intracerebral disminuyó del 75% (9 de 12) en pacientes irradiados al 23% (5 de 22) en pacientes irradiados, y la supervivencia media se triplicó desde 6 meses a 18 meses ($p=0,002$). Esquemas de fraccionamiento de 30 Gy en 10 fracciones o 20 Gy en 5 fracciones resultan asequibles y con una toxicidad tolerable. En pacientes seleccionados con buen estado general y

sin enfermedad extracra-neal conocida se pueden administrar dosis más altas, por ejemplo 39 Gy en 13 fracciones, utilizando técnicas de reducción del volumen para sobre-dosificar la metástasis, según imagen del TAC.

En los últimos años estamos asistiendo al desarrollo de la radiocirugía para el tratamiento de las metástasis cerebrales, bien con Gamma-knife o con acelerador lineal. Estas técnicas radioterápicas de alta precisión son tratamientos no invasivos que permiten administrar una dosis ablativa al tumor, sin irradiar significativamente el tejido cerebral adyacente, gracias a la utilización de múltiples puertas de entrada, siendo particularmente útil en lesiones profundas donde la resección quirúrgica conllevaría déficit funcional importante (Fig. 3). En varias series retrospectivas, los pacientes tratados con irradiación holocraneal más radiocirugía o radiocirugía exclusiva tuvieron cifras de control de la enfermedad cerebral y de supervivencia global superiores a los controles históricos (51,52). Los candidatos ideales para este tratamiento son los que presentan aceptable estado general (*Karnofsky performance status* > 70%), < 3 lesiones cerebrales y tamaño de la metástasis < 3,5 cm. Dosis mínimas entre 14 y 16 Gy en una sola fracción son generalmente administradas. Todavía no se dispone de estudios prospectivos que comparen la radiocirugía con la resección quirúrgica clásica.

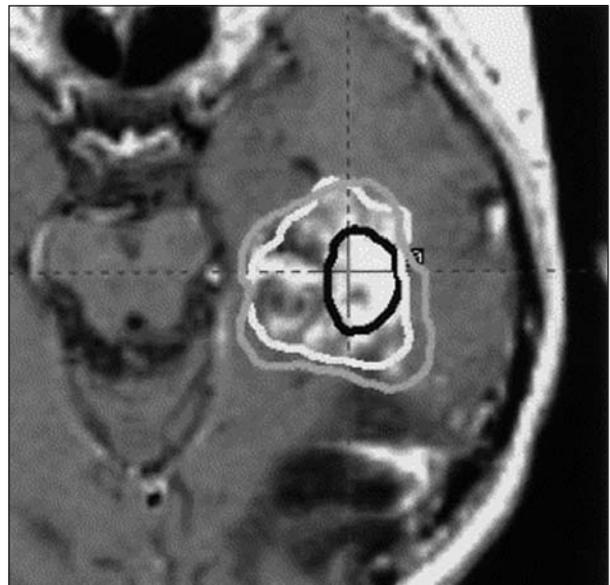


Fig. 3. Radiocirugía en paciente con metástasis única parietal izquierda profunda. Utilizando inmovilización craneal y guía estereotáxica, se administró una dosis única de 17,5 Gy con múltiples arcos o puertas de entrada.

Por último también se está investigando el efecto aditivo de la quimioterapia a la radioterapia cerebral, utilizando quimioterápicos activos frente al melanoma y con capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica como la temozolamida, un agente alquilante oral altamente eficaz frente al melanoma y frente a los tumores cerebrales en general (53).

En cuanto a la paliación del dolor causado por metástasis óseas de melanoma se consigue en el 80%

de los pacientes, utilizando esquemas cortos de 4 x 5 Gy en una semana, incluso una sesión única de 8 Gy que puede repetirse, si fuera necesario, en unas semanas, dependiendo de la localización y la extensión de la lesión metastásica. En pacientes con fractura patológica de huesos largos es conveniente colocar antes una fijación interna para conseguir la estabilidad, seguida de irradiación a dosis alta que destruya el tumor y permita la cicatrización ósea.

En pacientes con compresión medular se suele indicar la descompresión quirúrgica seguida de irradiación para retrasar el recrecimiento del tumor. Los enfermos con metástasis vertebrales sintomáticas pero sin invasión del canal medular pueden beneficiarse de irradiación primaria antes de que se establezca la compresión de la médula. El régimen de radioterapia indicado dependerá de la esperanza de vida de cada paciente, desde 8 Gy en fracción única hasta 45 Gy en 18 fracciones.

TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO DEL MELANOMA DE COROIDES

El melanoma de coroides o uveal constituye una entidad propia, con diferente evolución y mejor pronóstico, en general, que el melanoma cutáneo. Es el tumor intraocular más frecuente y su localización preferida es la coroides posterior. La radioterapia tiene un papel específico en su manejo, de tal forma que el tratamiento del melanoma de coroides sin tener que enuclea el ojo se puede considerar uno de los mayores logros oncológicos del siglo veinte. Por su localización el diagnóstico es clínico, alcanzándose un alto grado de aciertos en centros especializados mediante oftalmoscopia indirecta combinada con angiografía con fluorescencia y ecografía ocular. En caso de duda diagnóstica se puede realizar punción-aspiración con aguja fina mediante control ecográfico aunque la mayoría de los autores se inclinan por una actitud conservadora de observación periódica, especialmente si el tumor es muy pequeño o relativamente plano (54).

Tradicionalmente los melanomas uveales se trataban con enucleación, sin embargo en los últimos años se ha demostrado que la irradiación en sus diferentes modalidades obtiene tasas similares de supervivencia global (55). Se han utilizado varias técnicas de irradiación para el melanoma de coroides, dependiendo de la localización del tumor y de la experiencia de cada centro, incluida la

braquiterapia, radioterapia estereotáxica e irradiación con protones. En cualquier caso los objetivos al tratar un melanoma uveal son destruir el melanoma, mantener visión útil o, en su defecto, mantener el ojo, y disminuir el desarrollo de metástasis a distancia.

Las técnicas de braquiterapia descritas son muy variadas, utilizando diferentes aplicadores episclerales y fuentes radiactivas como cobalto, yodo, iridio o rutenio, para administrar dosis altas al tumor, de hasta 100 Gy en el ápex, preservando en nervio óptico y la mácula por debajo del límite de tolerancia. La braquiterapia produce buenos resultados en tumores de pequeño y mediano tamaño (hasta 5 mm de altura y 15 mm de diámetro), con cifras de control local entre el 85 y el 90%, y de supervivencia a los 5 años del 85 al 95%, según las series (Tabla II). Aproximadamente el 50% de los pacientes conservan la visión en el ojo con melanoma. Los pacientes con tumores muy próximos al nervio óptico o a la mácula (< 2 mm) tienen peor pronóstico en cuanto a conservación de la visión, ya que estas estructuras son muy radiosensibles y si reciben una dosis de irradiación significativa se atrofiarían. Del mismo modo, los melanomas grandes (>10 mm de altura o > 16 mm de diámetro) también pueden controlarse con braquiterapia pero con menos posibilidad de conservar visión útil en el ojo tratado (60).

El tratamiento con protones estaría más indicado en tumores de espesor superior a 5-6 mm y situados en el ecuador o posteriores al ecuador del ojo. Esta técnica de irradiación de alta precisión consigue distribuciones de dosis más homogéneas en todo el volumen tumoral, con similares o mejores resultados que la braquiterapia, pero los equipos de protonterapia están disponibles en pocos centros de referencia. Al ser la fuente de irradiación externa no precisa anestesia general pero sí una inmovilización perfecta del paciente para irradiar el melanoma uveal con margen estricto, preservando el resto de estructuras oculares. Las dosis que se administran de forma homogénea a todo el volumen tumoral están en el rango de 50 y 60 Gy equivalentes a cobalto, en cuatro o cinco fracciones consecutivas. Un análisis retrospectivo del Instituto Paul-Scherrer de Suiza sobre 2.645 pacientes con melanoma uveal tratados con protones, mostró cifras de control local de 97% para tumores de pequeño tamaño y 89% para tumores mayores, con una tasa de conservación del ojo a los 10 años del 86% (61). En un estudio retrospectivo, Desjardins y cols. (63) compararon 926 pacientes tratados con protones y 346 tratados con placa radiactiva de Yodo-125.

TABLA II

MELANOMA DE COROIDES: RESULTADOS CON BRAQUITERAPIA O PROTONTERAPIA

	<i>Pts.</i>	<i>Técnica</i>	<i>SG</i>	<i>CL</i>	<i>Visión útil</i>	<i>Enucleación</i>
Beitler (56)	116	Placa Co-60	88%	---	41%	6%
Petrovich (57)	85	Placa I-125	88%	87%	40%	15%
Valcárcel (58)	66	Hilos Ir-192	93%	98%	56%	11%
Nag (59)	78	Placa I-125	86%	94%	64%	7%
Egger (61)	2.645	Protones	73%	94%	---	11%
Munzenrider (62)	1.007	Protones	86%	96%	55%	6%

Pts.: nº de pacientes tratados; SG: supervivencia global a 5 años; CL: control local a 5 años.

Indicaron tratamiento braquiterápico en los tumores anteriores e irradiación con protones en los tumores posteriores al ecuador. Con un seguimiento medio de cinco años, la tasa de recidivas locales fue 3,75% para braquiterapia y 4% para protones. Todavía no se ha realizado una comparación directa entre ambas modalidades terapéuticas en cuanto a secuelas tardías y calidad de vida.

La enucleación es a veces necesaria en pacientes con tumores voluminosos que ocupan más de la mitad de la cavidad vítrea o que invaden la papila. En estos casos se ha preconizado la irradiación preoperatoria por algunos grupos, con la intención de disminuir el riesgo de diseminación sistémica durante la cirugía. Un estudio randomizado del *Collaborative Ocular Melanoma Study Group* comparando 506 pacientes con enucleación exclusiva frente a 497 con radioterapia preoperatoria (20 Gy en 5 fracciones) encontró cifras de supervivencia global a 5 años del 57% para enucleación y 62% para radioterapia más enucleación, sin diferencias estadísticamente significativas (64). En el 60% de los pacientes fallecidos se confirmaron histológicamente metástasis de melanoma. El tratamiento radioterápico preoperatorio no está, por tanto, justificado en el melanoma de coroides. Probablemente en estos melanomas de gran tamaño la siembra metastásica se ha realizado previamente a la enucleación.

Actualmente, gracias al alto control tumoral local conseguido, la diseminación sistémica es la principal causa de fallo y de muerte en los pacientes con melanoma de coroides, indicando la necesidad de un tratamiento adyuvante sistémico efectivo en aquellos casos con riesgo elevado de diseminación a distancia.

CONCLUSIONES

Los estudios radiobiológicos y clínicos demuestran amplia variabilidad en la radiosensibilidad del melanoma maligno y su tendencia a mostrar mejor respuesta ante fracciones grandes de irradiación. Los

esquemas hipofraccionados son bien tolerados y son cómodos para un grupo de pacientes con cortas expectativas de vida. Estudios individualizados sobre predicción de respuesta y sobre distintos esquemas de fraccionamiento son todavía necesarios.

Aunque la cirugía sigue siendo el tratamiento de elección para los pacientes con melanomas localizados, la radioterapia puede ser una alternativa válida en pacientes en los que la cirugía puede provocar deformidad funcional o cosmética, como aquellos con lentigo maligno facial de gran extensión. Los datos disponibles indican la necesidad de mejorar el control locorregional en casos con factores patológicos de mal pronóstico, como lesiones gruesas, melanomas desmoplásicos o ulcerados, varios ganglios infiltrados o presencia de infiltración extracapsular. Estudios retrospectivos han demostrado que la radioterapia adyuvante puede mejorar el control locorregional en estos casos, aunque su impacto en la supervivencia global está aún por determinar.

Dentro de las indicaciones de radioterapia paliativa, la radiocirugía se está generalizando en los últimos años como alternativa a la cirugía clásica en aquellos pacientes con buen estado general y un número limitado de metástasis cerebrales, aumentando la calidad de vida y posiblemente la supervivencia en estos pacientes.

El tratamiento radioterápico del melanoma de coroides constituye un gran logro oncológico ya que permite la conservación del ojo en la mayoría de los pacientes. Actualmente se están delimitando las indicaciones de braquiterapia o protones dependiendo de la localización del melanoma dentro del globo ocular.

CORRESPONDENCIA:

L. Cerezo
Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Universitario de La Princesa
C/ Diego de León, 62
28006 Madrid

BIBLIOGRAFÍA

1. Cerezo L, Pérez-Torrubia A. Papel de la radioterapia en el tratamiento del melanoma (II). *Rev. Cancer* 1997; 11: 134-40.
2. Rofstad EK, Brustad T. Radioresponsiveness of human melanoma xenografts given fractionated irradiation in vivo-relationship to the initial slope of the cell survival curves in vitro. *Radiother Oncol* 1987; 9: 45-56.
3. Dewey DL. The radiosensitivity of melanoma cells in culture. *Br J Radiol* 1971; 44: 816-7.
4. Trott KR, von Lieven H, Kummermehr J, Skopal D, Lukacs S, Braun-Falco O. The radiosensitivity of malignant melanomas. Part I: Experimental studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7: 9-13.
5. Weichselbaum RR, Little JB. The differential response of human tumors to fractionated radiation may be due to a post-irradiation repair process. *Br J Cancer* 1982; 46: 532-7.
6. Habermalz HJ, Fischer JJ. Radiation therapy of malignant melanoma: experience with high individual treatment doses. *Cancer* 1976; 38: 2258-62.
7. Adam Js, Habeshaw T, Kirk J. Response rate of malignant melanoma to large fraction irradiation. *Br J Radiol* 1982; 55: 605-7.
8. Harwood AR, Dancuart F, Fitzpatrick PJ, et al. Radiotherapy for nonlentiginous melanoma of the head and neck. *Cancer* 1981; 48: 2599-605.
9. Lobo PA, Liebner EJ, Chao JJ, et al. Radiotherapy in the management of malignant melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7: 21-6.
10. Overgaard J. Radiation therapy of malignant melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 41-4.
11. McBride H, Stea B, Hill A, Trent J. Possible relationship between chromosome alterations and in vitro cellular radiosensitivity of human malignant melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 349-55.
12. Fenig E, Eidelevich E, Njuguna E, et al. Role of radiation therapy in the management of cutaneous malignant melanoma. *Am J Clin Oncol* 1999; 22: 184-6.
13. ause WT, Coover JS, Rush S, et al. Fraction size in external beam radiotherapy in the treatment of melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 429-32.
14. Deacon J, Peckham MJ, Steel GG. The radioresponsiveness of human tumours and the initial slope of the cell survival curve. *Radiother Oncol* 1984; 2: 317-23.
15. Rofstad EK. Radiation biology of malignant melanoma: review article. *Acta Radiol Oncol* 1986; 25: 1-10.
16. Pak BJ, Lee J, Thai BL, et al. Radiation resistance of human melanoma analysed by retroviral insertional mutagenesis reveals

- a possible role for dopachrome tautomerase. *Oncogene* 2004; 23: 30-8.
17. Harwood AR. Conventional fractionated radiotherapy for 51 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9: 1019-21.
 18. Tsang RW, Liu FF, Wells W, Payne DG. Lentigo maligna of the head and neck. Results of treatment by radiotherapy. *Arch Dermatol* 1994; 130: 1008-12.
 19. Schmid-Wendtner MH, Brunner B, Konz B, et al. Fractionated radiotherapy of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma in 64 patients. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 477-82.
 20. Dickson RJ. Malignant melanoma: a combined surgical and radiotherapeutic approach. *Am J Roentgenol* 1958; 79: 1063-70.
 21. Johanson CR, Harwood AR, Cummings BJ, et al. 0-7-21 radiotherapy in nodular melanoma. *Cancer* 1983; 51: 226-32.
 22. O'Brien CJ, Coates AS, Petersen-Schaefer K, et al. Experience with 998 cutaneous melanomas of the head and neck over 30 years. *Am J Surg* 1991; 162: 310-4.
 23. Ang KK, Peters LJ, Weber RS, et al. Postoperative radiotherapy for cutaneous melanoma of the head and neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 795-8.
 24. Stevens G, Thompson JF, Firth I, et al. Locally advanced melanoma: results of postoperative hypofractionated radiation therapy. *Cancer* 2000; 88: 88-94.
 25. Urist MM, Balch CM, Soong S, et al. The influence of surgical margins and prognostic factors predicting the risk of local recurrence in 3445 patients with primary cutaneous melanoma. *Cancer* 1985; 55: 1398-402.
 26. Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, et al. Delayed regional lymph node dissection in stage I melanoma of the skin of the lower extremity. *Cancer* 1982; 49: 2420-30.
 27. Sim FH, Taylor WF, Pritchard DJ, et al. Lymphadenectomy in the management of stage I malignant melanoma: a prospective randomized study. *Mayo Clin Proc* 1986; 61: 697-705.
 28. Gibbs P, Robinson WA, Pearlman N, et al. Management of primary cutaneous melanoma of the head and neck: the University of Colorado experience and a review of the literature. *J Surg Oncol* 2001; 77: 179-85.
 29. Bonnen MD, Ballo MT, Myers JN, et al. Elective radiotherapy provides regional control for patients with cutaneous melanoma of the head and neck. *Cancer* 2004; 100: 383-9.
 30. Byers RM. The role of modified neck dissection in the treatment of cutaneous melanoma of the head and neck. *Arch Surg* 1986; 12: 1338-41.
 31. Wanek SP, Morton DL. Is adjuvant radiotherapy necessary after positive lymph node dissection in head and neck melanomas? *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 554-9.
 32. Ballo MT, Bonnen MD, Garden AS, et al. Adjuvant irradiation for cervical lymph node metastases from melanoma. *Cancer* 2003; 97: 1789-96.
 33. O'Sullivan B, Tsang R. Radiation therapy of malignant melanoma. En: Lejeune FJ, Chandhuri PK, Das Gupta TK, eds. *Malignant melanoma: medical and surgical management*. New York: McGraw-Hill 1994. p. 323-36.
 34. O'Brien CJ, Petersen-Schaefer K, Stevens GN, et al. Adjuvant radiotherapy following neck dissection and parotidectomy for metastatic malignant melanoma. *Head Neck* 1997; 19: 589-94.
 35. Lee RJ, Gibbs JF, Proulx GM, et al. Nodal basin recurrence following lymph node dissection for melanoma: implications for adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 467-74.
 36. Ballo MT, Strom EA, Zagars GK, et al. Adjuvant irradiation for axillary metastases from malignant melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 964-72.
 37. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al. Interferon Alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: The Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996; 14: 7-17.
 38. Dematos P, Tyler DS, Seigler HF. Malignant melanoma of the mucosal membranes: a review of 119 cases. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 733-42.
 39. Trotti A, Peters LJ. Role of radiotherapy in primary management of mucosal melanoma of the head and neck. *Semin Surg Oncol* 1993; 9: 246-50.
 40. Lee SP, Shimizu KT, Tran LM, et al. Mucosal melanoma of the head and neck: the impact of local control on survival. *Laryngoscope* 1994, 104: 121-6.
 41. Kingdom TT, Kaplan MJ. Mucosal melanoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Head Neck* 1995; 17: 184-9.
 42. Owens JM, Roberts DB, Myers JN. The role of postoperative adjuvant therapy in the treatment of mucosal melanomas of the head and neck region. *Arch Otolaryngol head Neck Surg* 2003; 129: 864-8.
 43. Miner TJ, Delgado R, Zeisler J, et al. Primary vaginal melanoma: a critical analysis of therapy. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 34-9.
 44. Moozar KL, Wong CS, Couture J. Anorectal malignant melanoma: treatment with surgery or radiation therapy, or both. *Can J Surg* 2003; 46: 345-9.
 45. Ballo MT, Gershenwald JE, Zagars GK, et al. Sphincter-sparing local excision and adjuvant radiation for anal-rectal melanoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4555-8.
 46. Overgaard J, Von der Maase H, Overgaard M. A randomized study comparing two high-dose per fraction radiation schedules in recurrent or metastatic melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 1837-9.
 47. Pyrhönen O, Kajanti M. The use of large fractions in radiotherapy for malignant melanoma. *Radiother Oncol* 1992; 24: 195-7.
 48. Douglas JG, Margolin K. The treatment of brain metastases from malignant melanoma. *Semin Oncol* 2002; 29: 518-24.
 49. Ellerhorst J, Strom E, Nardone E, et al. Whole brain irradiation for patients with metastatic melanoma: a review of 87 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 93-7.
 50. Skibber JM, Soong S, Austin L, et al. Cranial irradiation after surgical excision of brain metastases in melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 1996; 3: 118-23.
 51. Mori Y, Kondziolka D, Flickinger JC, et al. Stereotactic radiosurgery for cerebral metastatic melanoma: factors affecting local disease control and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 581-9.
 52. Noel G, Simon JM, Valery CA, et al. Linac radiosurgery for brain metastasis of melanoma. *Stereotact Funct Neurosurg* 2002; 79: 245-55.
 53. Antonadou D, Paraskevaidis M, Sarris G, et al. Phase II randomized trial of temozolomide and concurrent radiotherapy in patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3644-50.
 54. Munzenrider JE. Uveal melanomas. Conservation treatment. *Hematol Oncol Clin North Am* 2001; 15: 389-402.
 55. DePotter P, Shields CL, Shields JA, et al. Impact of enucleation versus plaque radiotherapy in the management of juxtapapillary choroidal melanoma on patient survival. *Br J Ophthalmol* 1994; 78: 109-14.
 56. Beitler JJ, McCormick B, Ellsworth RM, et al. Ocular melanoma: total dose and dose rate effects with Co-60 plaque therapy. *Radiology* 1990; 176: 275-8.
 57. Petrovich Z, Luxton G, Langholz B, et al. Episcleral plaque radiotherapy in the treatment of uveal melanomas. In *J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24: 247-51.
 58. Valcárcel F, Valverde S, Cardenas H et al. Episcleral Iridium-192 wire therapy for choroidal melanomas. In *J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 24: 1091-7.
 59. Nag S, Wang D, Bauer CJ, Chambers RB, Davidorf FH. Custom-made "Nag" eye plaques for I-125 brachytherapy. In *J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 1373-80.
 60. Nag S, Quivey JM, Earle JD, et al. The American Brachytherapy Society recommendations for brachytherapy of uveal melanomas. In *J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 544-55.
 61. Egger E, Zografos L, Schalenbourg A, et al. Eye retention after proton beam radiotherapy for uveal melanoma. In *J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 867-80.
 62. Munzenrider JE, Gragoudas ES, Seddon JM, et al. Conservative treatment of uveal melanoma: Probability of eye retention after proton treatment. In *J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 553-8.
 63. Desjardins L, Lumbroso L, Levy C, et al. Treatment of uveal melanoma with iodine 125 plaques or proton beam therapy: indications and comparison of local recurrence rates. *J Fr Ophtalmol* 2003; 26: 269-76.
 64. Earle J. Results from the Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) of enucleation versus preoperative radiation therapy in the management of large ocular melanomas. In *J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 1168-9.