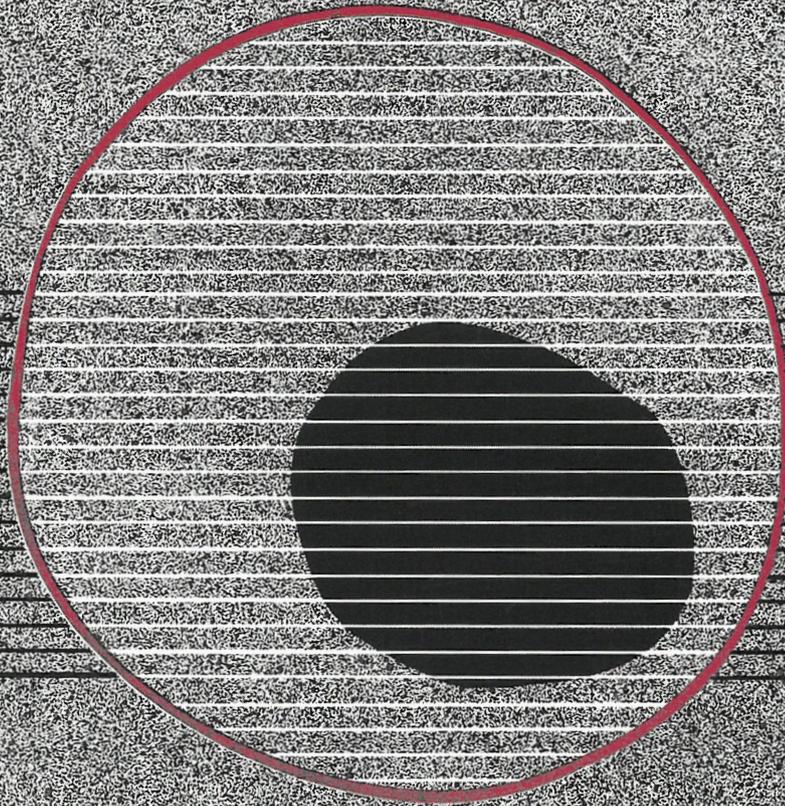


revisiones en

# CANCER

## MELANOMA II

VOL. 25, NUM. 5, 2011



ARAN



revisiones en

# CANCER

**Director:**

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

**Redactor Jefe:**

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

**Consejo Editorial:**

Prof. E. Aranda (Córdoba)	Dr. E. Lizón Giner (Alicante)
Dr. F. Cabanillas (Houston, EE.UU.)	Dr. J. J. López López (Barcelona)
Dr. P. Correa (New Orleans, EE.UU.)	Dr. M. Markman (Nueva York, EE.UU.)
Dr. H. Cortés-Funes (Madrid)	Prof. A. Matilla (Málaga)
Prof. J. Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. J. A. Moreno Nogueira (Sevilla)
Dr. A. Duque Amusco (Sevilla)	Dr. E. Murillo Capitán (Sevilla)
Prof. D. Espinós (Madrid)	Dr. S. Paulovsky (Buenos Aires, Argentina)
Prof. J. Estapé (Barcelona)	Dr. R. Pérez Carrión (Madrid)
Dr. J. M. Fernández Rañada (Madrid)	Dr. G. Pérez Manga (Madrid)
Prof. J. García-Conde Bru (Valencia)	Prof. R. Rosell Costa (Barcelona)
Prof. M. González Barón (Madrid)	Dr. A. Subías (Barcelona)
Dr. C. Herránz Fernández (Valencia)	Prof. T. Taguchi (Osaka, Japón)
Prof. G. N. Hortobagyi (Houston, EE.UU.)	Dr. J. Vicente Fernández (Madrid)
Prof. J. Klastersky (Bruselas, Bélgica)	Dr. P. Viladiú Quemada (Gerona)
Dr. E. Lanzós González (Madrid)	Dr. A. Villar Grimalt (Valencia)
Dr. E. Lasalvia (Montevideo, Uruguay)	Dr. J. Wils (Roermond, Holanda)
Dr. M. de Lena (Bari, Italia)	

© Copyright 2011. ARÁN EDICIONES, S.L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.  
Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.  
Depósito Legal: M-19548-1987.

ARÁN EDICIONES, S.L.  
28006 MADRID - Castelló, 128, 1.º - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87  
Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com  
Departamento de Editorial: Telf. 91 782 00 35 - e-mail: edita@grupoaran.com

<http://www.grupoaran.com>



Asegúrese la recepción de la revista:

revisiones en

# CANCER

Tarifa suscripción anual (6 núms./año):

- MIR y Estudiantes\*: ..... 50 €
- Médicos Especialistas: ..... 76 €
- Organismos y Empresas: ..... 121 €
- Extranjeros (zona Euro): ..... 296 €
- Resto de países: ..... 402 €

\*Los MIR y Estudiantes deberán adjuntar documento acreditativo

## BOLETÍN DE SUSCRIPCIÓN AÑO 2011

### DIRECCIÓN DE ENVÍO

Nombre y apellidos \_\_\_\_\_  
Dirección \_\_\_\_\_  
Tel. \_\_\_\_\_ E-mail: \_\_\_\_\_  
Población \_\_\_\_\_ Cod. Postal \_\_\_\_\_ Provin. \_\_\_\_\_  
Especialidad \_\_\_\_\_ Centro \_\_\_\_\_ Cargo \_\_\_\_\_

### SUSCRÍBANME A:

revisiones en

# CANCER

(6 núms./año)

- A través de mi cuenta bancaria (cumplimento autorización adjunta)
- Mediante talón n.º \_\_\_\_\_ que adjunto
- Contra reembolso

ORDEN DE PAGO POR DOMICILIACIÓN BANCARIA

revisiones en **CANCER**

BANCO/CAJA \_\_\_\_\_  
DIRECCIÓN \_\_\_\_\_ POBLACIÓN \_\_\_\_\_ C.P. \_\_\_\_\_  
TITULAR DE LA CUENTA \_\_\_\_\_  
CÓDIGO C/C.: BANCO     SUCURSAL     D.C.   N.º CUENTA

Ruego a ustedes se sirvan tomar nota de que, hasta nuevo aviso, deberán adeudar en mi cuenta con esa entidad el recibo o letra que anualmente y a mi nombre les sean presentados para su cobro por ARÁN EDICIONES, S.L.

Les saluda atentamente,

(Firma)

\_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_

DOCUMENTO PARA EL BANCO



### Más información o envíos a:

Castelló, 128 - 28006 Madrid - Telf. 917 820 030 - Fax: 915 615 787  
e-mail: suscripc@grupoaran.com - www.grupoaran.com

revisiones en

---

# CANCER

## SUMARIO

**VOL. 25**

**NÚM. 5**

Epidemiología y factores pronósticos en el melanoma maligno J. Gardezabal García	187
Melanoma ocular N. Toledano Fernández, H. Jiménez Ortiz, M. Rivera Zori, O. Gutiérrez Montero, S. García Sáenz	192
Inmunoterapia de la enfermedad avanzada A. Berrocal, C. Caballero	202
Nuevos tratamientos para el melanoma: Ipilimumab A. Riquelme, C. Bueno, L. Rodríguez, M. J. Oruezábal	210
Indicaciones de la radioterapia en el cáncer de piel, melanoma C. Conill, I. Valduvico, J. M. Domingo-Domenech, A. Arance, C. Bautista, I. Ríos	216

revisiones en

---

# CANCER

## SUMMARY

**VOL. 25**

**No. 5**

Epidemiology and prognostic factors in the malignant melanoma J. Gardezabal García	187
Uveal melanoma N. Toledano Fernández, H. Jiménez Ortiz, M. Rivera Zori, O. Gutiérrez Montero, S. García Sáenz	192
Immunotherapy of advanced disease A. Berrocal, C. Caballero	202
New targeted therapies for melanoma: Ipilimumab A. Riquelme, C. Bueno, L. Rodríguez, M. J. Oruezábal	210
Role of radiotherapy in skin cancer melanoma C. Conill, I. Valduvico, J. M. Domingo-Domenech, A. Arance, C. Bautista, I. Ríos	216

# Epidemiología y factores pronósticos en el melanoma maligno

J. GARDEAZABAL GARCÍA

*Servicio de Dermatología. Hospital de Cruces. Baracaldo, Vizcaya*

## RESUMEN

El melanoma maligno constituye un tipo de cáncer con una incidencia creciente tanto en varones como en mujeres. La mortalidad no asciende de manera paralela a la incidencia porque cada vez se diagnostican en estadios más precoces. Los factores pronósticos más importantes en los pacientes con enfermedad localizada son el índice de Breslow, la ulceración y el índice mitótico. Tanto la invasión del ganglio centinela por las células del melanoma, así como el número de ganglios afectados por las metástasis, empeora de manera significativa el pronóstico. En los pacientes con metástasis viscerales, los niveles de LDH en sangre periférica son el factor serológico más importante para determinar el pronóstico.

**PALABRAS CLAVE:** Melanoma maligno. Epidemiología. Factores pronósticos.

## ABSTRACT

*Malignant melanoma is a type of cancer with increasing incidence in both men and women. Mortality does not rise in parallel to the incidence because most of melanoma patients are diagnosed at earlier stages. The most important prognostic factors in patients with localized disease are the Breslow index, ulceration, and mitotic index. The invasion of the sentinel lymph node by melanoma cells significantly worsen diagnosis as well as the number of nodes affected by metastases. In patients with visceral metastases, LDH levels in peripheral blood are the most important serologic factor in determining prognosis.*

**KEY WORDS:** Malignant melanoma. Epidemiology. Prognostic factors.

## EPIDEMIOLOGÍA DEL MELANOMA MALIGNO

Los datos estadísticos más fiables para valorar la incidencia de melanoma son los publicados en los registros de tumores de Estados Unidos. De estos datos se deduce que, en ese país, la incidencia del melanoma se ha incrementado un 3,1% anualmente en los últimos 20 años (1), cifra sensiblemente más alta que las que se han obtenido en otros tipos de cáncer. Se estima que en 2010 se habrán diagnosticado más de 68.000 nuevos casos y que el riesgo de un ciudadano americano de desarrollar un melanoma invasivo a lo largo de la vida es de uno cada 59 (2). Estos datos confirman un incremento significativo del riesgo de padecerlo comparados

con el que tenían los americanos nacidos en 1935 que era uno de cada 1.500 (3). El Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos indica que en la actualidad hay aproximadamente 800.000 hombres y mujeres en ese país que han sido diagnosticados de melanoma (4). El melanoma constituye la sexta causa de fallecimiento por cáncer en Estados Unidos, responsable del 4% de todas las muertes por cáncer y de 6 de cada 7 fallecimientos producidos por cáncer de piel (5). Actualmente es el quinto cáncer más diagnosticado en varones (5% de todos los cánceres) y el séptimo en mujeres (4% de todos) (6). La incidencia de melanoma es mayor en mujeres que en varones hasta la edad de 40 años. Sin embargo, a los 75 años de edad la incidencia es casi 3

veces más alta en varones con respecto a mujeres (4). Se estima que en 2011 fallecerán 8.800 ciudadanos de Estados Unidos debido al melanoma, 5.750 varones y 3.040 mujeres (7).

Con respecto a Europa, la incidencia de melanoma varía entre diferentes países, siendo en Suiza, Noruega, Suecia y Dinamarca donde se dan los mayores tasas de incidencia comparados con los países del Sur de Europa (8,9).

En la última década, la mortalidad por melanoma en los hombres españoles sufrió un ligero incremento de mortalidad anual (inferior al 2%) y en las mujeres un 0,6% (10). Las tasas de fallecimientos por 100.000 habitantes en España subieron mucho hasta 1994 y desde entonces se ha producido una cierta estabilización tanto en hombres como en mujeres figuras 1 y 2 (10).

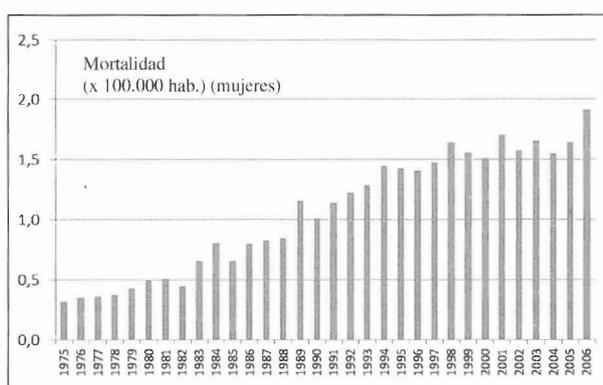


Fig. 1. Adaptado de ref. 10.

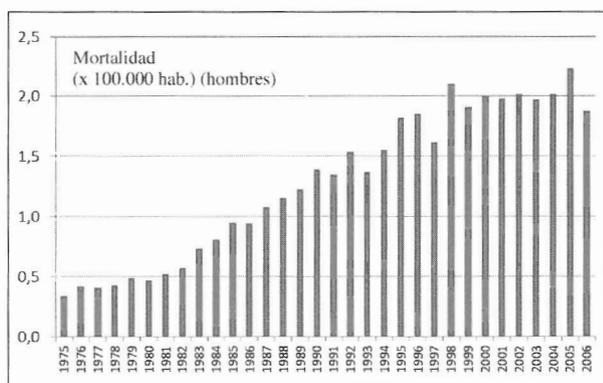


Fig. 2. Adaptado de ref. 10

## FACTORES PRONÓSTICOS CLÍNICOS DEL MELANOMA

### EDAD DEL PACIENTE

Los pacientes mayores presentan más frecuentemente melanomas más gruesos y ulcerados que los jóvenes. Esta circunstancia indica un peor pronóstico pero algunos estudios han publicado que la edad es un factor pronóstico independiente (11,12). En un estudio muy amplio de 17.000 pacientes, cada incremento de 10 años en la edad de diagnóstico se asociaba con una disminución en los ratios de supervivencia a los 5 y 10 años de seguimiento (13). Los pacientes con edades inferiores a

30 años tenían un porcentaje de supervivencia a los 5 años del 87% comparado con el 78, 71 y 60% de los que tenían 60, 70 y 80 respectivamente.

### SEXO

Muchos estudios han indicado que las mujeres tienen un mejor pronóstico que los varones, incluso en pacientes con metástasis ganglionares (7,10,14-16). Un estudio de 488 pacientes sin evidencia de enfermedad metastásica mostró una supervivencia a los 10 años del 86% de las mujeres comparada con el 68% de los varones (14).

### LOCALIZACIÓN DEL TUMOR

Algunos estudios han publicado una correlación pronóstica con la localización anatómica, mostrando que las lesiones en las extremidades tienen un pronóstico mejor que las de la cabeza, cuello y tronco (14,15,17). En una serie de 5.000 pacientes con melanoma invasivo primario, las localizaciones asociadas con un mayor riesgo de fallecimiento causado por el melanoma primario eran la espalda, tórax, zona proximal del brazo, cuello y cuero cabelludo (18). En ausencia de enfermedad metastásica y para todos los rangos de espesores de tumores, la supervivencia a los diez años era del 90% para los melanomas localizados en las extremidades comparados con el 70% cuando se encontraban en el tronco, cabeza o cuello (14).

### AFECTACIÓN GANGLIONAR

En el análisis de la AJCC de 2001, el 49% de todos los pacientes con metástasis ganglionares sobrevivían a los 5 años y el 37% a los 10 años (13). En el sistema de estadiaje propuesto por la AJCC, N1 se refiere a metástasis en un ganglio, N2 a dos o tres ganglios afectados y N3 a cuatro o más ganglios. Esta clasificación se correlaciona mejor con la supervivencia a los 5 años (19). El estadiaje de los pacientes sin adenopatías palpables clínicamente se ha afinado mucho en los últimos años con la realización de la biopsia del ganglio centinela. Se definen metástasis microscópicas cuando se documentan células malignas patológicamente en los ganglios estudiados y macroscópicas cuando los ganglios afectados por las metástasis son detectados mediante examen físico. Las tasas de supervivencia a los diez años son diferentes entre estos dos grupos de manera significativa: 63% en presencia de una adenopatía metastásica microscópica frente a una 47% macroscópicas (20).

### FACTORES PRONÓSTICOS ANATOMOPATOLÓGICOS DEL MELANOMA

#### ESPESOR DEL TUMOR: ÍNDICE DE BRESLOW

Se define como la distancia en milímetros entre la capa granular de la epidermis y la célula tumoral más

profunda. Es el factor pronóstico más importante en los pacientes con melanoma localizado. El pronóstico empeora de manera directa con el incremento en la medida de este índice. En la última clasificación de la AJCC para el melanoma (2009), se establecen los siguientes estadios dependiendo del espesor del tumor:  $\leq 1$  mm (T1), 1,01-2 mm (T2), 2,01-4 mm (T3) y  $> 4$  mm (T4). La supervivencia a los 10 años es del 92% en los T1, 80% en los T2, 63% en los T3 y 50% en los T4 (21).

#### ULCERACIÓN DEL TUMOR

Los pacientes con melanomas del mismo índice de Breslow tienen peor pronóstico si están ulcerados que los no ulcerados (21). Los pacientes con melanomas ulcerados tienen un pronóstico similar que los equivalentes a los de la categoría T superior, por lo que se utiliza el concepto de ulceración para la clasificación. Por ejemplo, la supervivencia a los 5 años era del 79% para los melanomas no ulcerados T3a y 82% para los T2b melanomas ulcerados. Por esto, ambos se incluyen en el estadio IIA.

#### ÍNDICE MITÓTICO EN EL TUMOR PRIMARIO

La proliferación del melanoma primario definida por el índice mitótico se ha identificado como un factor predictor independiente para la supervivencia. Por este motivo se ha introducido como factor pronóstico en la última clasificación del melanoma de la AJCC (21). Se define el índice mitótico como la presencia de al menos una mitosis por cada  $\text{mm}^2$ . Este factor se ha identificado como el más poderoso predictor de supervivencia después del índice de Breslow. Este factor ha reemplazado al nivel de invasión de Clark que se utilizaba en las clasificaciones anteriores. De esta manera, en la actualidad, se define como nivel T1a aquéllos que cumplen tres criterios:  $\leq 1$  mm de espesor, no ulcerados e índice mitótico inferior a  $1/\text{mm}^2$ . Los melanomas T1b serían aquéllos  $\leq 1$  mm y que tienen al menos una mitosis por  $\text{mm}^2$  o están ulcerados.

#### NIVEL DE CLARK

Se define como el nivel anatómico de la piel que invade el melanoma (Tabla I).

TABLA I

	NIVELES DE CLARK
Nivel I	Intraepidérmico
Nivel II	Invasión de dermis papilar
Nivel III	Hasta dermis reticular
Nivel IV	Invasión dermis reticular
Nivel V	Invasión tejido celular subcutáneo

Los pacientes con nivel I de Clark tienen una supervivencia a los 5 años del 95%, los de nivel II, entre el 80 y 85% los de nivel III y IV del 55% en los de nivel V. Se ha utilizado durante más de 40 años como factor pronóstico en todas las clasificaciones, pero en la última revisión de la AJCC ha sido sustituida por el índice mitótico.

#### VASCULARIDAD DEL TUMOR

Es la formación de nueva microvasculatura en la dermis de los melanomas invasivos. Se asocia con el desarrollo de la fase de crecimiento vertical en los melanomas de poco espesor (22,23). Se han descrito cuatro patrones de la vascularidad del tumor: ausente, leve, moderado y prominente. La vascularidad es más intensa en los tumores de gran espesor y en los ulcerados (24,25). La utilización de este factor pronóstico tiene la desventaja de la subjetividad del patólogo que la observa y por ello no es fácilmente reproducible entre observadores diferentes.

#### INVASIÓN LINFOVASCULAR

Describe la invasión de las células tumorales en la microvasculatura de la dermis, ya sea en la pared del endotelio (invasión incipiente) o atravesándolo y llegando a la luz vascular (invasión vascular). Varios artículos han asociado estos hallazgos con el incremento de recidiva, afectación ganglionar, metástasis a distancia y fallecimiento y su impacto en el pronóstico de los pacientes con melanoma es similar al de la ulceración (26-28). La invasión vascular estaba presente en el 57% de los pacientes con melanomas nodulares con metástasis ganglionar en el momento del diagnóstico comparado con sólo el 12% de aquellos que tenían la enfermedad limitada a la piel (29). En pacientes con melanomas  $> 4$  mm de espesor, la presencia de afectación vascular por las células tumorales se asociaba a una supervivencia a los 5 años del 25% comparada con el 50% de los que no tenían invasión vascular (30).

#### MICROSATELITOSIS

Se define microsateletosis como la presencia de pequeños nidos de células tumorales superiores a 0,05 mm de diámetro que están separadas del tumor principal por colágeno normal de la dermis o grasa subcutánea. La presencia de microsateletosis en tumores inferiores a 1,5 mm de espesor se asociaba a una supervivencia a los 5 años del 36% de los pacientes comparados con el 89% de los que no tenían este hallazgo (31). También se ha asociado este hallazgo con un incremento en la frecuencia de metástasis ganglionares regionales en tumores mayores de 1,5 mm de espesor desde el 12 hasta el 53% (32). La presencia de metástasis satélites clínicas o microscópicas alrededor de un melanoma primario así con metástasis en tránsito entre

el melanoma primario y los ganglios linfáticos regionales se incluyen como factores pronósticos en la clasificación AJCC como estadio III N2c (21).

#### REGRESIÓN

La regresión se define como el reemplazamiento del tejido tumoral por fibrosis, células de melanoma degeneradas, proliferación linfocitaria y formación de telangiectasias (33). La incidencia de regresión aparecen en más del 58% de los melanomas  $\leq 0,75$  mm (34). Aunque la mayoría de los estudios no han encontrado una relación significativa entre los signos de regresión anatomopatológicos y el pronóstico de los pacientes uno de ellos mostró que estos hallazgos constituyen un factor pronóstico negativo en la supervivencia de los melanomas de poco espesor (35). Como ocurre con la definición de microvasculatura, estos hallazgos anatomopatológicos son difíciles de reproducir de manera sistemática entre diferentes observadores y hacen complicado obtener datos objetivos en series obtenidas de un número muy amplio de pacientes reclutados en diferentes centros hospitalarios.

#### INFILTRACIÓN LINFOCITARIA TUMORAL

Se considera la infiltración linfocitaria tumoral como una respuesta del sistema inmunitario a la presencia de células de melanoma. Se puede medir el nivel de infiltrado linfocitario como abundante, escaso o ausente (36). Se encuentran hallazgos con linfocitos más abundantes en los tumores finos que en los gruesos (37) (Tabla II).

TABLA II

	% supervivencia 5 años	% supervivencia 10 años
Infiltrado abundante	77	55
Infiltrado escaso	53	45
Infiltrado ausente	37	27

Como se ha descrito previamente al definir la vascularidad del tumor y la regresión no es fácilmente reproducible la definición de la intensidad del infiltrado de linfocitos entre distintos observadores.

#### METÁSTASIS A DISTANCIA

La supervivencia media de los pacientes con metástasis a distancia es de 7,5 meses (37). Se pueden dividir en tres grupos dependiendo de la localización del órgano afectado: subcutáneo o ganglios a distancia, afectación pulmonar y otras localizaciones viscerales. Aquellos con afectación del tejido subcutáneo o ganglios a distancia tienen un pronóstico mejor que los que tienen

afectado los pulmones u otros órganos (supervivencia a un año del 59, 57 y 41% respectivamente) (19,20).

#### FACTORES PRONÓSTICOS ANALÍTICOS DEL MELANOMA

##### LACTATO DESHIDROGENASA (LDH)

La lactato deshidrogenasa (LDH) es un biomarcador inespecífico de la carga tumoral en una variedad de tumores incluido el melanoma. Los niveles séricos de LDH son un factor independiente y altamente predictivo del pronóstico de los pacientes con metástasis a distancia. De esta manera, la supervivencia al año y a los dos años para los pacientes con metástasis a distancia y niveles de LDH normales fue del 65 y 40% respectivamente comparados con el 32 y 18% de aquéllos que tenían los niveles de LDH elevados (21). Debido a su alta significancia pronóstica unida a su facilidad para realizarla en casi todos los laboratorios y su coste eficiencia se ha incluido en el actual sistema y clasificación de la AJCC para el melanoma (21).

##### OTROS FACTORES PRONÓSTICOS ANALÍTICOS

Después de la LDH, los parámetros serológicos más utilizados para la detección de una recidiva tumoral o metástasis en el seguimiento de los pacientes con melanoma son los antígenos S100 beta y el MIA ("melanoma inhibidor activity"). Ambas proteínas son expresadas por las células del melanoma y, cuando se encuentran elevadas, pueden correlacionarse con la carga tumoral del paciente. Entre ellas, S100-beta se ha mostrado superior al MIA como indicador de progresión tumoral, recidiva o metástasis, por lo que su utilización está más extendida (38,39). Ambos marcadores son indicadores pronósticos en pacientes con metástasis de melanoma a distancia (40,41), pero debido a su alta correlación con la carga tumoral, fallan como indicadores pronósticos en pacientes con melanomas en estadios tempranos que han sido intervenidos (42). Tampoco son útiles para identificar pacientes con micrometástasis ganglionares detectadas mediante la técnica del ganglio centinela (43). Por ello se utilizan más como monitorización de la respuesta a los tratamientos en pacientes con melanomas avanzados (44). También se han publicado muchos artículos en los que se describen otros marcadores serológicos que parecen ser útiles para el pronóstico y seguimiento de pacientes con melanoma pero que requieren estudios más amplios para poder confirmar su eficacia (45).

#### CORRESPONDENCIA:

J. Gardeazabal García  
Servicio de Dermatología  
Hospital de Cruces  
Baracaldo, Vizcaya

## BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics. *Cancer J Clin* 2009;59:225-49.
2. Rigel DS, Russak J, Friedman R: The evolution of melanoma diagnosis: 25 years beyond the ABCDs. *Cancer J Clin* 2010; 60:301-16.
3. Kopf AW, Rigel DS, Friedman RJ: The rising incidence and mortality rate of malignant melanoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1982;8:760-1.
4. SEER: SEER Stat Fact Sheets: Melanoma of the Skin. Disponible en: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html#prevalence>. Acceso septiembre 1, 2011.
5. Losina E, Walensky RP, Geller AC, et al. Visual screening for malignant melanoma: a cost-effectiveness analysis. *Arch Dermatol* 2007;143:21-8.
6. SEER: SEER Stat Fact Sheets: Melanoma of the Skin. Disponible en: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html#incidence-mortality>. Acceso septiembre 1, 2011.
7. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A: Cancer Statistics, 2011. The Impact of Eliminating Socioeconomic and Racial Disparities on Premature Cancer Deaths. *Cancer J Clin*. 2011; 61:212-36.
8. Curado MP, Edwards B, Shin HR, et al. Cancer Incidence in Five Continents, Vol IX. Edition. IARC Scientific publications No. 160, Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2007.
9. MacKie RM, Hauschild A, Eggemont AM. Epidemiology of invasive cutaneous melanoma. *Ann Oncol*. 2009;20(suppl 6):vi1-vi7.
10. La situación del cáncer en España, 1975-2006. Anna Cabanes Domenech, Beatriz Pérez-Gómez, Nuria Aragonés, Marina Pollán, Gonzalo López-Abente. Madrid: Instituto de Salud Carlos III, 2009.
11. Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK, et al. Prognostic factors of thin cutaneous melanoma: an analysis of the central malignant melanoma registry of the German Dermatological Society. *J Clin Oncol* 2004;22:3660-7.
12. Chang CK, Jacobs IA, Vizgirda VM, et al. Melanoma in the elderly patient. *Arch Surg*. 2003;138:1135-8.
13. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, 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.
14. Schuchter L, Schultz DJ, Synnstedt M, et al. A prognostic model for predicting 10-year survival in patients with primary melanoma. The Pigmented Lesion Group. *Ann Intern Med* 1996;125:369-75.
15. Masback A, Olsson H, Westerdaal J, et al. Prognostic factors in invasive cutaneous malignant melanoma: a population-based study and review. *Melanoma Res* 2001;11:435-45.
16. Vossaert KA, Silverman MK, Kopf AW, et al. Influence of gender on survival in patients with stage I malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:429-40.
17. Slingluff CL Jr, Reintgen D. Malignant melanoma and the prognostic implications of pregnancy, oral contraceptives, and exogenous hormones. *Semin Surg Oncol* 1993;9:228-31.
18. Garbe C, Buttner P, Bertz J, et al. Primary cutaneous melanoma. Identification of prognostic groups and estimation of individual prognosis for 5093 patients. *Cancer* 1995;75:2484-91.
19. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001;19:3635-48.
20. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, 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.
21. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification *J Clin Oncol* 2009;27:6199-206.
22. Marcoval J, Moreno A, Graells J, et al. Angiogenesis and malignant melanoma: angiogenesis is related to the development of vertical (tumorigenic) growth phase. *J Cutan Pathol* 1997;24:212-8.
23. Marcoval J, Moreno A, Graells J, et al. Vascular density and survival in cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 1996;134:809-10.
24. Kashani-Sabet M, Sagebiel RW, Ferreira CM, et al. Tumor vascularity in the prognostic assessment of primary cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2002;20:1826-31.
25. Straume O, Salvesen HB, Akslen LA. Angiogenesis is prognostically important in vertical growth phase melanomas. *Int J Oncol* 1999;15:595-9.
26. Kashani-Sabet M, Sagebiel RW, Ferreira CM, et al. Vascular involvement in the prognosis of primary cutaneous melanoma. *Arch Dermatol* 2001;137:1169-73.
27. Kashani-Sabet M, Shaikh L, Miller JR III, et al. NF-kappa B in the vascular progression of melanoma. *J Clin Oncol* 2004;22:617-23.
28. Dadras SS, Paul T, Bertoncini J, et al. Tumor lymphangiogenesis: a novel prognostic indicator for cutaneous melanoma metastasis and survival. *Am J Pathol* 2003;162:1951-60.
29. Straume O, Akslen LA. Independent prognostic importance of vascular invasion in nodular melanomas. *Cancer* 1996;78:1211-9.
30. Zettersten E, Sagebiel RW, Miller JR III, et al. Prognostic factors in patients with thick cutaneous melanoma (> 4 mm). *Cancer* 2002;94:1049-56.
31. Day CL Jr, Harrist TJ, Gorstein F, et al. Malignant melanoma. Prognostic significance of "microscopic satellites" in the reticular dermis and subcutaneous fat. *Ann Surg*. 1981;194:108-12.
32. Harrist TJ, Rigel DS, Day CL Jr, et al. "Microscopic satellites" are more highly associated with regional lymph node metastases than is primary melanoma thickness. *Cancer* 1984;53:2183-7.
33. Zettersten E, Shaikh L, Ramirez R, et al. Prognostic factors in primary cutaneous melanoma. *Surg Clin North Am* 2003;83:61-75.
34. McGovern VJ, Shaw HM, Milton GW. Prognosis in patients with thin malignant melanoma: influence of regression. *Histopathology* 1983;7:673-80.
35. Slingluff CL Jr, Vollmer RT, Reintgen DS, et al. Lethal "thin" malignant melanoma. Identifying patients at risk. *Ann Surg* 1988;208:150-61.
36. Elder DE, Guerry D IV, VanHorn M, et al. The role of lymph node dissection for clinical stage I malignant melanoma of intermediate thickness (1.51-3.99 mm). *Cancer* 1985;56:413-8.
37. Mihm MC Jr, Clemente CG, Cascinelli N. Tumor infiltrating lymphocytes in lymph node melanoma metastases: a histopathologic prognostic indicator and an expression of local immune response. *Lab Invest*. 1996;74:43-7.
38. Deichmann M, Brenner A, Bock M, Jäckel A, Uhl K, Waldmann V, Näher H. S100-beta, melanoma-inhibiting activity and lactate dehydrogenase discriminate progressive from non-progressive American Joint Committee on Cancer stage IV melanoma. *J Clin Oncol*. 1999;17:1891-6.
39. Krähn G, Kaskel P, Sander S, Waizenhofer PJ, Wortmann S, Leiter U, et al. S100 beta is a more reliable tumor marker in peripheral blood for patients with newly occurred melanoma metastases compared with MIA, albumin and lactate-dehydrogenase. *Anticancer Res* 2001;21:1311-6.
40. Hauschild A, Engel G, Brenner W, Glaeser R, Monig H, Henze E, et al. S100B protein detection in serum is a significant prognostic factor in metastatic melanoma. *Oncology* 1999;56:338-44.
41. Schultz ES, Diepgen TL, Von Den Driesch P. Clinical and prognostic relevance of serum S-100 beta protein in malignant melanoma. *Br J Dermatol* 1998;138:426-30.
42. Stahlecker J, Gauger A, Bosserho V A, Buettner R, Ring J, Hein R. MIA as a reliable tumor marker in the serum of patients with malignant melanoma. *Anticancer Res* 2000;20:5041-4.
43. Acland K, Evans AV, Abbraha H, Healy CM, Roblin P, Calonje E, et al. Serum S100 concentrations are not useful in predicting micrometastatic disease in cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol* 2002;146:832-5.
44. Hauschild A, Engel G, Brenner W, Glaeser R, Moenig H, Henze E, et al. Predictive value of serum S100B for monitoring patients with metastatic melanoma during chemotherapy and/or immunotherapy. *Br J Dermatol* 1999;140:1065-71.
45. Utikal J, Schadendorf D, Uguirel S: Serologic and immunohistochemical prognostic biomarkers of cutaneous malignancies. *Arch Dermatol Res* 2007; 298:469-77.

# Melanoma ocular

N. TOLEDANO FERNÁNDEZ<sup>1</sup>, H. JIMÉNEZ ORTIZ<sup>1</sup>, M. RIVERA ZORI<sup>1</sup>, O. GUTIÉRREZ MONTERO<sup>1</sup>,  
S. GARCÍA SÁENZ<sup>2</sup>

*Servicio de Oftalmología. <sup>1</sup>Hospital Universitario de Fuenlabrada. <sup>2</sup>Hospital Universitario de Móstoles. Madrid*

## RESUMEN

El melanoma uveal es el tumor maligno primario ocular más frecuente. Afecta en mayor proporción a pacientes de raza blanca, siendo el color de piel, la presencia previa de nevus oculares y nevus de Ota y la existencia de nevus cutáneos atípicos los factores de riesgo más relacionados con su aparición. Clínicamente, la mayoría son asintomáticos y se trata de hallazgos casuales. La aparición de sintomatología ocular depende de la afectación de la mácula o del nervio óptico, del aumento de la presión intraocular y de desarrollo de desprendimiento de retina asociado. El diagnóstico se basa en la clínica, siendo las pruebas diagnósticas más determinantes la ecografía ocular y la RNM orbitaria. El tratamiento depende de la localización, el tamaño y la agudeza visual del paciente destacando la termoterapia transpupilar, la braquiterapia, la enucleación y la resección quirúrgica. El pronóstico vital está relacionado con el tamaño del tumor, su extensión extraescleral y pleomorfismo celular. Todavía no está claro que la radiación previa a enucleación mejore el pronóstico.

**PALABRAS CLAVE:** Melanoma uveal.

## INTRODUCCIÓN

El melanoma uveal es un tumor maligno que se desarrolla en el tejido corioideo ocular a partir de células procedentes de la cresta neural. Representa una amenaza para la vida y para la visión. Su incidencia se estima en torno a 6/106 personas/año. Es más frecuente a partir de la sexta década y aumenta exponencialmente con la edad. En cuanto al sexo es ligeramente más frecuente en varones (1).

Es el tumor maligno intraocular primario más frecuente. Su incidencia es mayor en personas de raza cau-

## ABSTRACT

*Uveal melanoma is the most frequent primary malignant ocular tumour. The main risk factors include white race, skin type, ocular nevi, Ota nevus or other atypical skin nevi. Most cases are clinically silent, and very often are casual findings. Ocular symptoms are related to the optic nerve and macular involvement due to a high ocular pressure or a retinal detachment. Diagnosis is based on the clinical findings, but also on radiological tests as an orbital MNR and an ocular ecography. Treatment depends on the visual acuity of the patient and location and size of the tumour. There are different treatment options as transpupillary thermotherapy, brachytherapy, enucleation of the globe and surgical excision of the tumour. Life expectancy is related to the size and extraescleral extension of the melanoma as well as to the cellular pleomorphism. Is not yet clearly elucidated if radiotherapy previous to enucleation improves the prognosis.*

**KEY WORDS:** Uveal melanoma.

cásica (2) y es extremadamente raro en raza negra, proporción 9/1 entre caucásicos y raza negra. Se ha encontrado un riesgo relativo de 3,8 veces mayor en personas con piel clara respecto a piel oscura en individuos de raza blanca. El color claro de iris parece tener una relación débil. Se admite que es una enfermedad hereditaria en el 10% de los casos (1).

Respecto a la relación entre nevus uveales y melanoma, el 3% de los mayores de 30 años tienen nevus corioides posteriores, 1 de cada 5.000 de estos presentan un melanoma. La prevalencia de melanocitosis ocular y

nevus de Ota era mayor en pacientes con melanoma que en la población general, por lo que ambos trastornos se han relacionado (1). Los estudios de Bataille describieron una relación dosis-efecto entre el número de nevus atípicos cutáneos y el melanoma uveal, uno o más nevus atípicos triplicaba el riesgo de melanoma y tres o más quintuplicaba el riesgo (3). No obstante la relación entre nevus cutáneos y melanoma uveal sigue siendo controvertida.

Entre los factores ambientales implicados en el desarrollo del melanoma uveal se ha destacado la exposición a luz solar. Aunque el cristalino y el iris parecen ser un filtro muy eficaz para la radiación ultravioleta, parece haber una relación entre exposición solar y melanoma uveal. A favor de esta hipótesis estaría que aparecen con más frecuencia en polo posterior y sector inferior del ojo, donde la exposición solar es presumiblemente mayor. En cuanto a la dieta y el tabaco no se ha demostrado ninguna relación clara hasta el momento.

En definitiva, los factores de riesgo conocidos más importantes son el origen étnico, el grado de pigmentación y la cantidad de nevus atípicos cutáneos, todos ellos no modificables. También hay algunos casos de posible origen hereditario. Las exposiciones intensas a luz ultravioleta pueden incrementar el riesgo de melanoma uveal pero no está claro el papel de la radiación ambiental habitual.

#### CLÍNICA

Habitualmente se trata de una lesión asintomática que se descubre de forma casual a menos que afecte a una zona de la retina próxima a la mácula o nervio óptico. En este último caso el paciente refiere disminución de agudeza visual o un escotoma central o paracentral. Los tumores grandes van a producir escotomas en el campo visual que al ser lentamente progresivos pueden haber pasado desapercibidos para el paciente (4).

Con frecuencia se observa un desprendimiento de retina exudativo asociado que producirá defectos en el campo visual y fosfenos. Si el tumor afecta al cuerpo ciliar o ha invadido el trabeculum podemos tener episodios de hipertensión ocular con dolor y ojo rojo (Fig. 1).

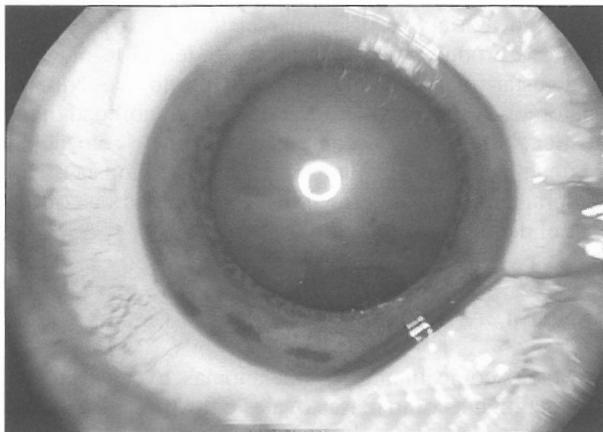


Fig. 1. Melanoma coroideo inferior visible tras midriasis.

Un paciente adulto que presenta un aumento de su hipermetropía debe hacer sospechar el crecimiento de una masa en el polo posterior del ojo. Por orden de frecuencia los síntomas subjetivos son: disminución de agudeza visual, defecto campimétrico o escotoma, hallazgo casual, metamorfopsias, hipermetropía, dolor y fosfenos.

En la exploración con lámpara de hendidura podremos observar un vaso conjuntival ingurgitado (“vaso centinela”) ocasionado por dificultad del drenaje venoso por la presión ejercida localmente por el tumor (5). Si el tumor invade o atraviesa la esclera podremos ver la masa hiperpigmentada que constituye el propio tumor.

En la exploración del fondo de ojo debemos preguntarnos si la lesión es efectivamente un melanoma uveal u otro tipo de lesión. En general a mayor tamaño mayor probabilidad de malignidad. El melanoma adopta una forma en cúpula u “hongo” mientras que el nevus coroidal suele ser plano o escasamente elevado. El melanoma difuso es más difícil de diagnosticar porque presenta una elevación generalizada de toda la coroides. Excepcionalmente aparecen melanomas multinodulares. La lesión característica es color marrón oscuro, de pigmentación irregular y presenta manchas anaranjadas en su superficie que son muy características (4) (Fig. 2). Estas manchas anaranjadas son excepcionales en los nevus benignos. La lesión es unilateral, sin embargo existen publicados algunos casos excepcionales de melanoma bilateral (6). El tumor puede sangrar y producir un hemovítreo que no nos permitirá ver la lesión, tendremos que recurrir, entonces, a pruebas de imagen para llegar al diagnóstico.

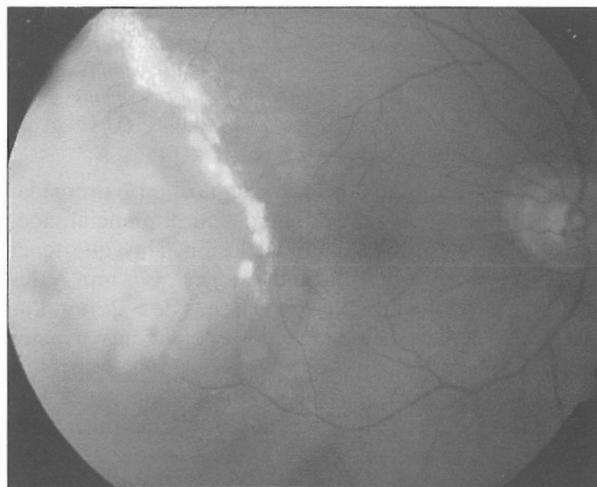


Fig. 2. Melanoma coroideo temporal en ojo derecho. Obérvase desprendimiento de retina exudativo asociado y compromiso macular.

#### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de certeza de melanoma coroideo lo tendremos tras el estudio anatomopatológico de la muestra. El principal reto consiste en diferenciar el melanoma de los nevus benignos. En el paciente vivo

sólo podremos realizar dicho estudio tras enucleación, biopsia transescleral o biopsia con aguja fina por pars plana. Las pruebas de imagen que nos pueden ayudar en el diagnóstico son la angiografía, la ecografía y la resonancia magnética.

#### ANGIOGRAFÍA FLUORESCÉINICA

En los tumores pequeños es indistinguible de otras lesiones, cuando aumenta el tamaño del tumor (> 4 mm) podemos observar llenado irregular con alternancia de hiper e hipofluorescencia en fase de llenado precoz. En fases más tardías puede aparecer la doble circulación característica de estos tumores (Fig. 3).

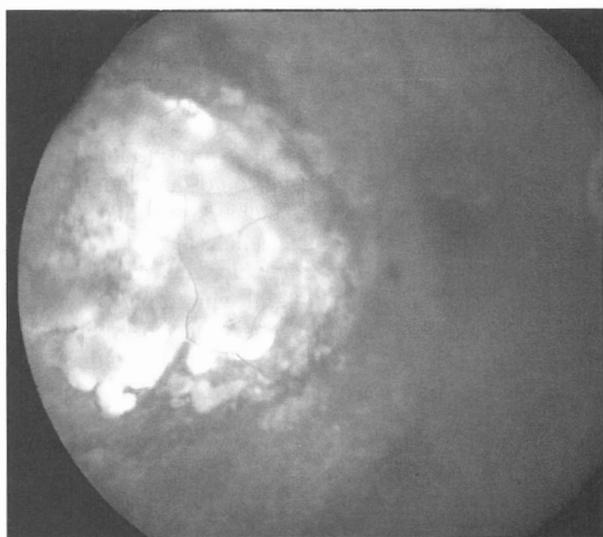


Fig. 3. Angiografía fluoresceínica del melanoma coroideo de la figura 2. Se aprecia llenado irregular de la lesión con fluoresceína, alternando zonas de hiper-hipofluorescencia.

La ecografía es un método diagnóstico extremadamente útil para realizar el diagnóstico diferencial, además nos va a permitir medir la lesión. Hay que tener presente que solo detecta las lesiones > 1 mm y las mediciones solo son fiables en lesiones de > 2 mm. Las características ecográficas de los melanomas uveales son (7):

- Puede aparecer bien en forma de cúpula o en forma de “hongo”, esta última es la traducción macroscópica de la rotura de la membrana de Bruch por el tumor. Con menor frecuencia se presentará en forma multinodular o difuso.

- La reflectividad interna en el melanoma es medibaja y da lugar al conocido ángulo Kappa (gradiente de ecogenicidad descendente desde el exterior al interior de la lesión en torno 10-40%) (Fig. 4).

- Vacío ecogénico orbitario o sombra orbitaria.

Estructura interna uniforme, hiperecogenicidad en todo el tumor.

- Signos de vascularización interna.

- Ausencia de postmovimientos (lesión no móvil).

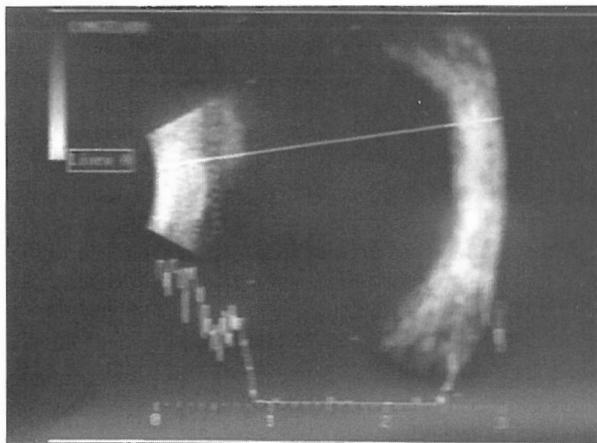


Fig. 4. Ecografía ocular en melanoma coroideo. Se observa un ángulo Kappa (gradiente de ecogenicidad descendente desde el exterior al interior de la lesión).

Con frecuencia los tumores malignos oculares ocasionan desprendimiento de retina e invasión extraescleral del mismo. Los nevus coroideos por el contrario suelen ser menos elevados (< 2,5) y tienen reflectividad interna alta (ausencia de ángulo kappa o reflectividad interna 80-100%) (7).

#### RESONANCIA MAGNÉTICA

En la gran mayoría de los melanomas observamos, hiperintensidad en T1 e hipointensidad en T2. En caso de invasión del nervio óptico se observa isointensidad en T2 (Fig. 5). Son características también las áreas de necrosis, hemorragias intratumorales y desprendimiento de retina exudativo (líquido subretiniano denso). También nos permite estudiar con precisión la invasión escleral y orbitaria. La imagen del tumor se refuerza con gadolinio.

Si tras la anamnesis, exploración y pruebas de imagen no hemos conseguido llegar al diagnóstico podemos recurrir a la biopsia transescleral o punción con aguja fina vía pars plana (8). Estas pruebas son invasivas y presentan considerables riesgos para el ojo por lo que deben reservarse para casos excepcionales. Existe el riesgo teórico de diseminar el tumor extraescleralmente o producir siembras vítreas, además la muestra suele estar fragmentada y ser escasa por lo que requiere anatomopatólogos expertos para tener rentabilidad diagnóstica. No obstante durante la maniobra de colocación de una placa de I-125 el procedimiento de biopsia transescleral es sencillo y ofrece una oportunidad de confirmar el diagnóstico en manos expertas.

#### ANATOMÍA PATOLÓGICA

Macroscópicamente los melanomas uveales crecen habitualmente como masas ovales o fusiformes. Cuando su crecimiento rompe la membrana de Bruch suprayacente adoptan forma de hongo. En ocasiones aparecen

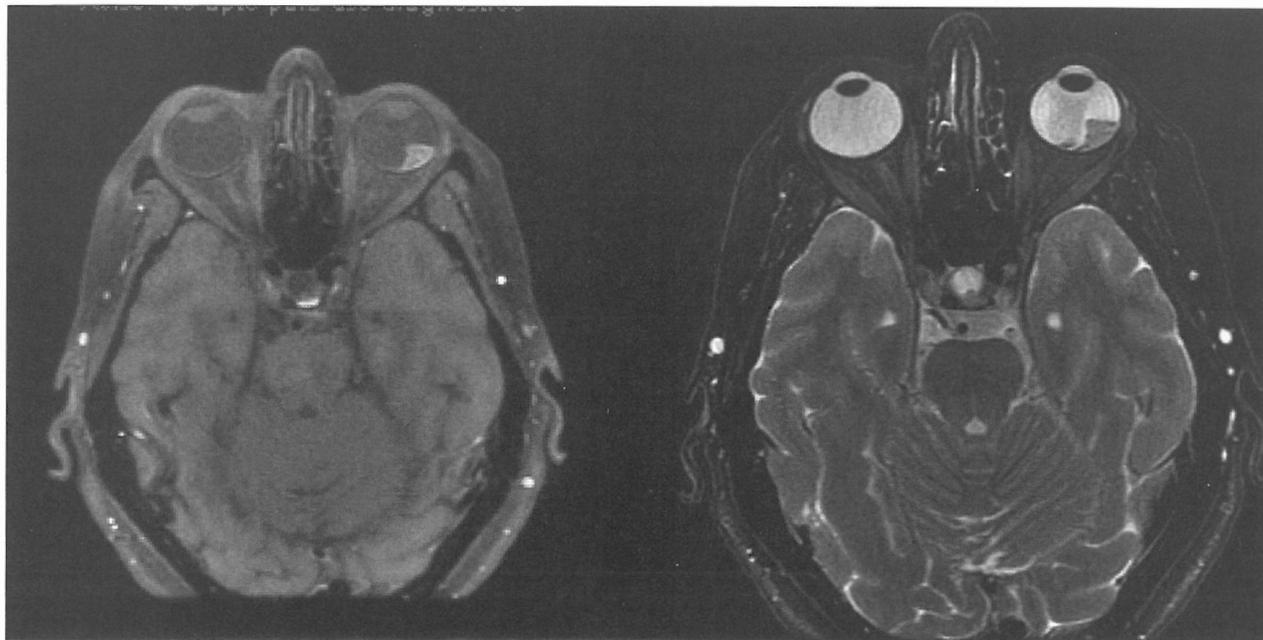


Fig. 5. RNM de melanoma coroideo. Se aprecia hiperintensidad de la lesión en T1 e hipointensidad en T2.

de forma difusa afectando a todo el tracto uveal, esta forma es especialmente difícil de diagnosticar pues no presentan elevación localizada.

Los tejidos adyacentes se ven dañados por el tumor, la retina suprayacente presenta degeneración quística y los fotorreceptores severamente dañados. Es habitual un desprendimiento de la retina circundante. En el EPR suelen aparecer melanófagos cargados de lipofucsina que se observan como pigmento anaranjado en el fondo de ojo y que nos ayudan a diferenciarlo de los *nevus* benignos, pues en estos el pigmento suele ser más amarillo.

En el análisis de los ojos enucleados se han observado varias vías de diseminación; extraocularmente por el drenaje venoso del ojo (10,1% según el estudio COMS (*Collaborative Ocular Melanoma Study*) (9) y por destrucción directa de tejidos adyacentes (esclera). Hacia el interior del globo ocular tras destrucción de la membrana de Bruch y diseminación vítea.

En cuanto a la caracterización histológica existe una clasificación clásica realizada por Callender en 1931 (10) que posteriormente fue simplificada, la clasificación modificada tiene correlación con la mortalidad y fue empelada en el estudio COMS :

1. *Fusiforme*: peor pronóstico. El 9% de los tumores en el estudio COMS. Núcleo alargado y márgenes citoplásmicos mal definidos. Las células pueden estar dispuestas en fascículos o haces.

2. *Epiteliode*: suponen el 5% en el estudio COMS. Citoplasma eosinófilo abundante bien definido y núcleo redondo con uno o más nucléolos.

3. *Mixto*: representan la mayoría, un 86% en el estudio COMS.

Además del tipo histológico existen otras variables importantes como la desviación estándar del área nu-

clear (medida con soporte informático). Esta se relaciona con la mortalidad debida al tumor pero su estudio es un procedimiento lento. Recientemente se ha descrito la medición del mayor diámetro de los 10 nucleolos más grandes en 50 campos, es una medida más rápida que también tiene alto valor pronóstico (11). La alta tasa mitótica, la aneuploidía y la alta vascularización del tumor también se han relacionado con mayor mortalidad (12).

Los antígenos asociados a melanoma cutáneo también se han asociado al uveal, más del 90% de los melanomas de coroides son positivos para S-100, HMB-47 y el 85% para NKI-C3 (13).

#### TRATAMIENTO

El primer paso que debemos dar ante la sospecha clínica de melanoma coroideo es un estudio de extensión sistémica. Si la enfermedad se encuentra en estadio metastásico el pronóstico vital es inferior a un año por lo que nuestra actuación debe ir encaminada a aliviar los síntomas que presente el paciente evitando maniobras agresivas. Las metástasis del melanoma coroideo asientan principalmente en hígado y con frecuencia son el único órgano extraocular afectado. En este punto difiere mucho del melanoma cutáneo, en el que solo el 1,5% de las metástasis afectan al hígado. Por orden de frecuencia las metástasis coroides asientan en hígado (93%), pulmón (56%) y hueso (16%) (13). El estudio de extensión incluye una exploración física completa, prestando especial atención a la piel y abdomen. Se deben realizar bioquímica sanguínea con perfil hepático (transaminasas, lactato deshidrogenasa, albúmina,...) , radiografía de tórax y ecografía hepática. La sensibili-

dad de las pruebas bioquímicas de función hepática es baja por lo que muchos autores recomiendan la ecografía hepática de forma rutinaria para detectar metástasis. Si la bioquímica o ecografía son sugestivas de metástasis debe considerarse realizar una resonancia magnética abdominal (5,14).

A continuación se mencionan todas las alternativas terapéuticas de que disponemos actualmente. Salvo el estudio COMS (que más adelante será desarrollado en mayor profundidad), no existen estudios suficientes como para extraer conclusiones terapéuticas definitivas, por lo que muchas de las recomendaciones se basan en criterios de paneles de expertos. El algoritmo de tratamiento propuesto en la actualidad para el melanoma coroideo aparece simplificado en la figura 6.

TERMOTERAPIA TRANSPUPILAR

En el pasado se emplearon diferentes fuentes de luz y longitud de onda para provocar la destrucción del tumor. Fueron empleados el láser argón y el arco de Xenon. El primero tiene una longitud de onda de 488 nm, absorbido en su totalidad por la melanina, aparentemente es una ventaja pero el problema resultó en que no penetraba en el tumor, siendo absorbido solamente por las capas más superficiales. El arco de Xenon tenía

una longitud de onda amplia, entre 400-1.600 nm, el problema es que se absorbía por cristalino y córnea y la cantidad de energía suministrada era tan alta que presentaba riesgo de combustión del segmento posterior. Tras muchos estudios se ha encontrado una fuente de luz y una longitud de onda que presentan una espectro de absorción ideal para el tratamiento de estos tumores. Es el láser diodo a 811 nm, también conocido como termoterapia transpupilar. Consiste en exponer el tumor a una fuente de luz infrarroja durante el tiempo suficiente para calentar el tejido hasta 65 °C, lo cual tiene efecto citotóxico. En esta longitud de onda hay un absorción adecuada por parte del tejido tumoral y, al mismo tiempo, se consigue una buena penetración coroidea, que se ha demostrado que puede llegar a ser de hasta 3,9 mm de profundidad. Las indicaciones descritas inicialmente fueron: tamaño máximo de 12 mm de base y 4 mm de altura y localización posterior. Sin embargo series posteriores describieron una alta tasa de recidivas (9%). Actualmente se considera una técnica ideal para aplicar posterior a la braquiterapia, habiéndose descrito frecuencias de control local del 97% (15). La TTT serviría para eliminar restos tumorales y para tratar algunas complicaciones derivadas de la radiación como el desprendimiento de retina exudativo y la neovascularización secundaria a la isquemia retiniana (5).

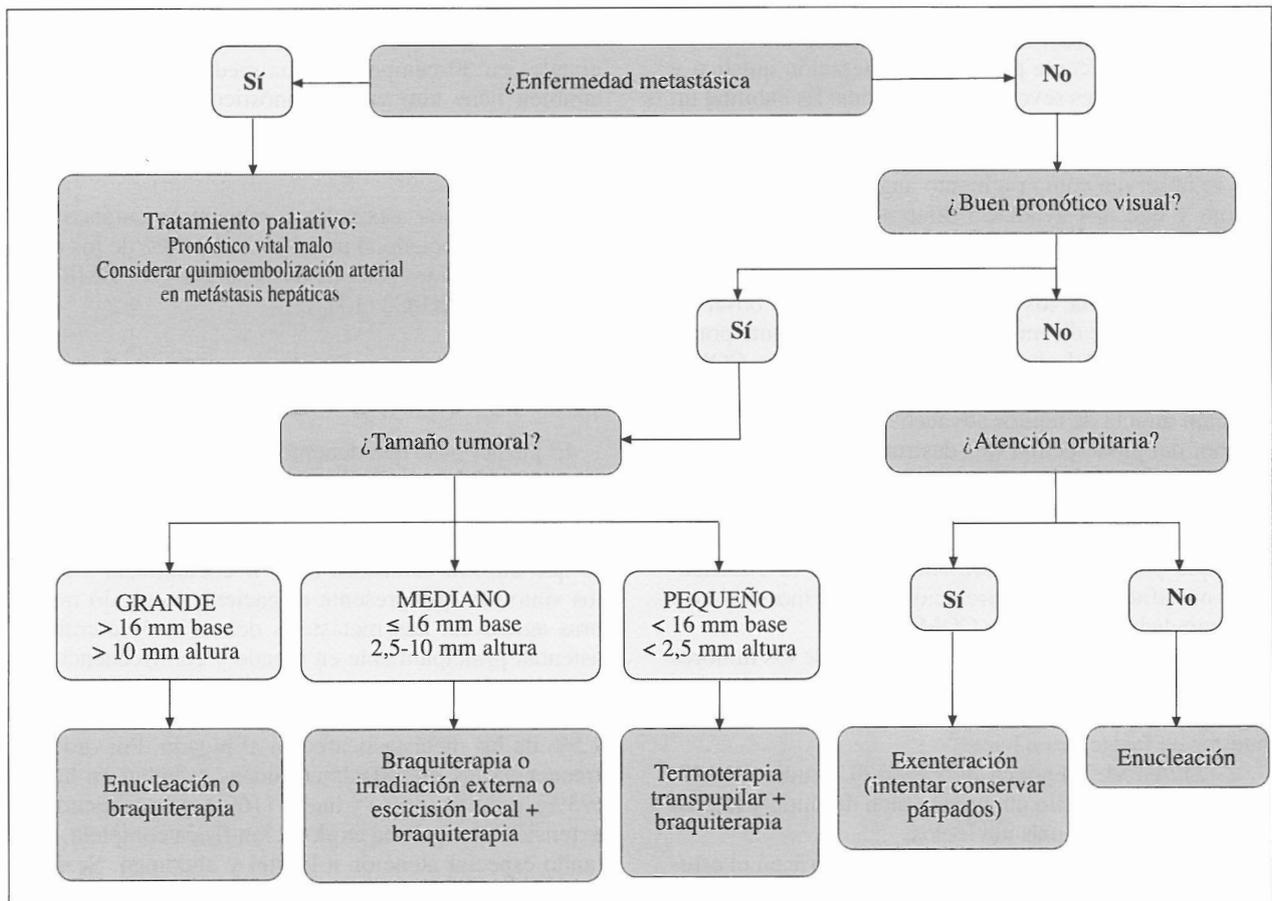


Fig. 6. Algoritmo de tratamiento del melanoma coroideo.

### ENUCLEACIÓN

Consiste en la amputación del globo ocular respetando el contenido orbitario (músculos extraoculares, grasa orbitaria, glándula lagrimal,...). Sus indicaciones más aceptadas actualmente son (16-18):

—Ojo ciego doloroso, glaucoma neovascular o ambas

—Pacientes con tumores medianos o grandes y visión útil en ojo contralateral que eligen enucleación.

—Extensión extraescleral, melanoma en anillo o invasión de más de la mitad del cuerpo ciliar.

—Melanomas grandes (> 16 mm base y 10 mm altura) o melanomas a < 2 mm de la papila.

En la serie más grande hasta la fecha de pacientes sometidos a enucleación por melanoma de coroides (estudio COMS) se ha descrito una supervivencia del 40%.

### BRAQUITERAPIA

Actualmente el yodo 125 (I-125) es el isótopo más habitual para el tratamiento de estos tumores. En el pasado se han empleado otros isótopos como Rutenio 106, pero el I-125 recubierto de plomo u oro es un isótopo de fácil adquisición y con un periodo de semidesintegración (60 d), protección tisular y forma física que le hacen óptimos para esta aplicación. En el estudio COMS se aleatorizaron 1.300 pacientes para recibir braquiterapia o enucleación en tumores de tamaño medio, encontrándose tasas de mortalidad a los 12 años similares para ambos grupos. Indicaciones (19-22):

—Melanomas pequeños que muestran indicios de crecimiento.

—Melanomas de tamaño mediano en ojo con visión útil.

—Melanomas grandes si el paciente elige este tratamiento. No está establecido el tamaño máximo que puede tener un tumor para no ser candidato a braquiterapia, las series sugieren una tendencia a la enucleación en tumores > 16 mm de base y >10 mm de altura.

La dosis óptima de radiación no se ha establecido con certeza pero se considera entre 50 y 100 Gy. Normalmente el diseño de las placas se realiza para administrar hasta 100 Gy en el ápex del tumor. La técnica incluye identificación y marcado de la extensión tumoral por transiluminación, se cose el implante de I-125 a la esclerótica sobrepasando 2 mm la extensión del tumor y reinsertando músculos extraoculares si es preciso. La duración del implante será de cuatro o cinco días.

Los efectos de la braquiterapia son una reducción paulatina del tumor a lo largo de dos años (el 50% se reducen a la mitad). Sin embargo se ha descrito una falta de respuesta desde el 10% (COMS) hasta el 16% (16). Las recurrencias son más frecuentes en tumores grandes y en los situados cerca (< 3 mm) del nervio óptico.

Las complicaciones a largo plazo de la braquiterapia son numerosas. La mácula o el nervio óptico sufren daños severos con dosis de 20-30 Gy, estos daños apa-

recen de media a los 32 meses de su aplicación. La cercanía del isótopo a la mácula o papila es el principal factor de riesgo para pérdida de agudeza visual. El COMS informa de una pérdida significativa de visión (seis líneas o más) en el 50% de los pacientes en un periodo de 3 años (23).

Los estudios realizados para comparar la supervivencia tras enucleación o braquiterapia presentaban resultados confusos debido a un diseño heterogéneo y grupos no comparables, esto motivó el desarrollo del estudio COMS, financiado por el *National Eye Institute* (16). Con 1.317 pacientes aleatorizados para enucleación o braquiterapia con I-125 en tumores de tamaño medio no se han observado diferencias en la tasa de mortalidad a los 12 años. La mortalidad por todas las causas a los 5 años fueron aproximadamente del 30%, sin diferencias significativas entre ambos grupos.

### IRRADIACIÓN CON PARTÍCULAS CARGADAS (PROTONES, IONES DE HELIO O BISTURÍ DE RAYOS GAMMA)

Su principal ventaja es que permite una gran precisión en la distribución de la radiación y una gran penetración en relación a la dosis, así las lesiones por la radiación quedan confinadas al campo deseado con un margen de 1 mm de tejido circundante. Esta propiedad hace que sea ideal para tratar tumores cercanos a papila o nervio óptico. Todavía no está establecido el fraccionamiento óptimo de la dosis, se emplean 70 Gy equivalentes de cobalto (CGE) en cinco fracciones durante 7-10 días. Precisa la colocación de anillos de tantalio esclerales que delimiten el tumor y que guíen el haz de protones (24).

La remisión es paulatina entre 1 y 24 meses, la remisión completa del tumor se ha descrito hasta en un 15% de los ojos. Las complicaciones incluyen maculopatía y neuropatía por radiación, descritas en el 65 y 35% de los casos respectivamente, siempre relacionadas con la proximidad (< 3 mm) del haz a dichas estructuras. El desarrollo de cataratas es muy frecuente y proporcional a la dosis administrada al cristalino. Entre el 2-5% presentan recidiva tras este tratamiento, por lo tanto la probabilidad de control local de la enfermedad se describe en torno al 95% (Lusanne, Suiza). La tasa de mortalidad por el tumor a 15 años varía entre el 5% para tumores de bajo riesgo y 63% para tumores de alto riesgo. Es por tanto un tratamiento efectivo para la enfermedad local y para preservar la visión en tumores alejados (> 3 mm) de papila o macula.

### RESECCIÓN QUIRÚRGICA DEL MELANOMA COROIDEO

Descrita por primera vez en 1925 se han publicado numerosas series de casos de tratamiento mediante resección local e injerto de colgajo escleral. La intención es preservar el ojo y la visión.

En la técnica quirúrgica se identifican los márgenes tumorales mediante transiluminación y se realiza una escisión del tumor con coroides y retina adyacentes con

5 mm de margen de seguridad. Esta maniobra requiere realizar vitrectomía pars plana y administrar medicación sistémica hipotensora para reducir el riesgo de desprendimiento de retina. Se aposiciona después del colgajo previamente diseccionado y finalmente suele asociarse braquiterapia 100 Gy a 1-2 mm de profundidad como terapia complementaria.

—*Indicaciones:* esta técnica se reserva para pacientes no candidatos a braquiterapia sola pero que presentan visión útil. Los tumores de > 6 mm de grosor presentan complicaciones locales importantes en tratamiento exclusivo con braquiterapia, sin embargo la escisión local permite reducir significativamente la dosis de radiación y por tanto las complicaciones. Las contraindicaciones relativas son: tumores de > 16 mm de diámetro, extensión a menos de un diámetro papilar del nervio óptico, extensión extraocular y afectación de más de un tercio del cuerpo ciliar o ángulo. Las contraindicaciones absolutas son: invasión del nervio óptico, melanoma difuso coroideo, imposibilidad de administrar drogas hipotensoras sistémicas durante la cirugía (25).

Los resultados visuales publicados con esta técnica describen una visión de contar dedos o mejor en torno a un 90% y 0,5 o mejor en torno al 50%.

Respecto a las recidivas se ha comprobado enfermedad residual tras la cirugía hasta en el 6% de los casos, sin embargo cuando se asocia braquiterapia las recidivas son extremadamente raras y aparecen en zonas donde la radiación no alcanza. Hasta la fecha no hay indicios de que con esta técnica aumente el riesgo de diseminación local.

También se ha descrito la escisión ab interno, realizando una vitrectomía vía pars plana 25 G, levantando la hialoides posterior, y practicando una retinotomía. La escisión tumoral también permite asegurar el diagnóstico anatomopatológico. La complicación más importante descrita fue el desprendimiento de retina que afecta aproximadamente a un 20% de los ojos operados (26).

La información más fiable de que disponemos actualmente para planificar el tratamiento proviene de un macroproyecto: *The Collaborative Ocular Melanoma Study* (COMS) (27). Es el estudio con mayor número de pacientes y con una metodología más exhaustiva realizado hasta la fecha. Se trata de un estudio multicéntrico (43 centros de Estados Unidos y Canadá) diseñado para evaluar las intervenciones terapéuticas en pacientes con melanoma de coroides. Evalúa cual de las opciones terapéuticas tiene mejor supervivencia, supervivencia libre de cáncer, supervivencia libre de metástasis y años de visión útil. Se inició en septiembre de 1985. En aquel momento el factor pronóstico mejor conocido era el tipo histológico. Pero para obtener una muestra de tejido era necesario enucleo al paciente o realizar una necropsia. El estudio se planteó decidir la estrategia terapéutica en función del tamaño tumoral.

Según el tamaño del tumor se dividió a los pacientes en tres grupos, tumores de tamaño pequeño (base < 16 mm, altura < 2,5 mm), mediano (base = 16 mm, altura 2,5-10 mm) y grande (base > 16 mm y altura > 10 mm).

Se llevaron a cabo dos ensayos clínicos controlados:

—En tumores de tamaño mediano se comparó la

enucleación frente a radioterapia con I-125. Desde 1987 a 1998, contó con 1.317 pacientes.

—En tumores de tamaño grande se comparó la enucleación estándar frente a la radioterapia con haz externo (20Gy) seguida de enucleación. Desde 1986 a 1994, contó con un tamaño muestral de 1.003 pacientes.

Y un estudio observacional:

—En tumores de tamaño pequeño se diseñó un estudio observacional para determinar el tamaño muestral necesario para un ensayo clínico y conocer las pautas de tratamiento en la práctica clínica habitual, los índices de crecimiento tumoral y mortalidad. Desde 1987 a 1989, se inscribieron 204 pacientes.

Quedaron excluidos los pacientes con tumores cerca del nervio óptico, ya que impedía la aplicación de la placa radioactiva, también se excluyeron del estudio los pacientes en que predominaba el melanoma de cuerpo ciliar, y se excluyeron a los pacientes que presentaban opacidad de medios que pudiera interferir con el diagnóstico o el seguimiento. En los tumores de tamaño grande no existieron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad a 5 años entre ambos grupos (Tabla II). Las complicaciones postoperatorias fueron poco frecuentes, y de poca importancia y no difirieron significativamente entre ambos grupos.

En los tumores de tamaño mediano no existieron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad a 5 años entre tratamientos (Tabla II) la radioterapia fracasó en el 10,35% de los pacientes (IC 95%, 8-13,2%) los factores de riesgo relacionados con el fracaso fueron, mayor grosor del tumor, edad avanzada, proximidad del tumor a fovea (zona avascular), la disminución de agudeza visual de 6 o más líneas desde el inicio fue de 18% de los pacientes en el primer año, 34% a los dos años y 49% a los tres años, la disminución de agudeza visual = 20/200 ocurrió en el 43% de los pacientes. El riesgo de pérdida de visión se asoció a: historia previa de diabetes mellitus, tumor cercano o en macula, tumores con desprendimiento de retina secundarios. En este grupo los porcentajes de mortalidad media pueden hacer pensar que el beneficio de la radioterapia pueda ser mayor a más largo plazo.

En los tumores de tamaño pequeño, con una duración media de seguimiento de 92 meses, 8 pacientes decidieron tratarse en el momento de la inclusión en el estudio y 67 decidieron el tratamiento durante el seguimiento. De los 27 fallecidos, en sólo 6, su muerte se debió a metástasis de melanoma.

La mortalidad en el COMS era menor de la esperada por estudios anteriores como los desarrollados en países nórdicos (1923-1966) o el Helsinki-Study (28), en el cual se mostraba el pronóstico a largo plazo de los pacientes tratados con enucleación, o el metaanálisis, en el cual se demostró que el tamaño del tumor estaba fuertemente relacionado con la supervivencia (Tabla I).

Las principales conclusiones del COMS son: que la radioterapia preenucleación en los melanomas de coroides grandes no mejora la supervivencia en comparación con la enucleación sola, y que no hay diferencias a 5 años de supervivencia en los melanomas coroides de tamaño mediano tratados con braquiterapia o con enu-

TABLA I  
TASAS DE MORTALIDAD DEL MELANOMA DE COROIDES (COMS)

	<i>Tamaño pequeño</i>	<i>Tamaño mediano</i>	<i>Tamaño grande</i>
COMS. Mortalidad a los 5 años, de cualquier causa	6% (2,7-9,3%)	19% (16-23%) <sup>a</sup> 18% (15-21%) <sup>b</sup>	43% (38-48%) <sup>c</sup> 38% (34-43%) <sup>d</sup>
COMS. Mortalidad a los 5 años, causas relacionadas con el tumor	1% (0-2.5%)	11% (8-13%) <sup>a</sup> 9% (7-11%) <sup>b</sup>	28% (24-48%) <sup>c</sup> 26% (22-31%) <sup>d</sup>
Metaanálisis. Mortalidad a los 5 años, de cualquier causa	16% (14-18%)	32% (29-34%)	53% (50-56%)
Helsinki-Study. Mortalidad relacionada con el tumor.	Todos los tamaños	4 años: 31% 15 años: 45% 25 años: 49% 35 años: 52%	(26-37%) (40-51%) (43-55%) (45-58%)

<sup>a</sup>Enucleación; <sup>b</sup>radioterapia I-125; <sup>c</sup>enucleación estándar; <sup>d</sup>radioterapia haz externo + enucleación.

cleación. El hecho de que la radioterapia preenucleación no confiera ninguna ventaja argumenta en contra de la hipótesis de Zimmerman (29), de que los émbolos del tumor durante la cirugía aceleren la muerte. No se han realizado ensayos clínicos que evalúen la efectividad de otros tratamientos que no sean la enucleación en melanomas de coroides grandes.

El estudio COMS incluye el estudio anatomopatológico de 1.527 ojos enucleados en el ensayo de melanoma coroideo grande y 536 en el de melanoma coroideo mediano. Se describieron los datos de diseminación local: rotura de membrana de Bruch (88%), invasión de canales emisarios (55%), invasión de la retina (49%), siembra vítrea (25%) e invasión de venas vorticosas en el 22%. La invasión escleral se detectó en el 56% y extraescleral en el 8%. La radiación preenucleación reducía la actividad mitótica.

## PRONÓSTICO

Las tasas de mortalidad debidas al tumor son del 50% a los 10 años tras la enucleación. La mediana de tiempo hasta el desarrollo de metástasis es de 3 a 5 años, aunque se han descrito metástasis a los 10 años de la erradicación del tumor. Aunque el tratamiento del tumor primario ha mejorado debido a un diagnóstico más precoz y a la mayor eficacia de los métodos de tratamiento local, la supervivencia global no parece haber aumentado por el fracaso del tratamiento de la enfermedad metastásica. Los principales factores pronósticos son el tamaño del tumor, localización anterior, pleomorfismo celular y extensión extraescleral.

1. *Tamaño*: A los 5 años de seguimiento, el 40% de los melanomas de gran tamaño y el 20% de los medianos habrán recidivado.

2. *Tipo histológico*: Callender publicó en 1931 una clasificación en 5 tipos celulares: fusiformes subtipos A y B, epitelioides y mixtos. Los de peor pronóstico fueron los epitelioides con mortalidad entre 72-100% a los 10 años. Una alta densidad de macrófagos se asocia con

un mal pronóstico para el paciente, los macrófagos juegan un papel en la promoción de la angiogénesis por lo que puede estimular el crecimiento del tumor (30).

3. *Microvascularización del tumor*: las células epitelioides, microvascularización elevada e infiltración por macrófagos se han relacionado de forma independiente con menor supervivencia. La posibilidad de analizar la microvascularización por ecografía previa a la enucleación podría ayudar a conocer el pronóstico preenucleación.

4. *Extensión extraescleral*: Shammam y Blodi describieron en una serie de 30 pacientes una supervivencia a los 5 años del 78% sin extensión extraescleral y del 26% con ella (31). Jensen en un seguimiento a 25 años informó una supervivencia del 29% a largo plazo para los pacientes con extensión extraescleral (32). Sin embargo no está claro que la exenteración orbitaria mejore el pronóstico vital.

5. *Tamaño del tumor*: numerosos estudios han encontrado una mayor supervivencia en tumores con diámetro máximo < 10 mm y altura < 3 mm con unas tasas de supervivencia a los 5 años del 87% en este subgrupo y para tumores de > 16 mm del 20%. Cada 2 mm de aumento del tumor empeora el pronóstico.

6. *Localización anterior del tumor*: No está clara la explicación, podría deberse a la afectación precoz del cuerpo ciliar.

7. *Citogenética tumoral*: anomalías en cromosomas 3, 6 y 8 se han vinculado a muerte por metástasis. Gamel y McLean demostraron que la medición por ordenador de la desviación estándar del nucléolo es altamente reproducible y predice la muerte por metástasis, siendo actualmente el valor pronóstico histopatológico más relevante (33). La aneuploidia (HODge) y la proporción de células en fase S del ciclo celular (Karls-son) se han identificado con factores de mal pronóstico independientes (34). Recientemente se ha encontrado una alteración en los nucleótidos de guanina-unión a proteínas G subunidad alfa (q) (GNAQ, o G-alfa-q), esta mutación se ha encontrado en aproximadamente la mitad de los melanomas uveales estudiados (35).

Aproximadamente el 50% de los pacientes desarrollan metástasis a los 10-15 años siguientes a la enucleación. No hay tratamiento eficaz para la enfermedad diseminada y la muerte se produce en unos meses tras el diagnóstico, siendo la esperanza de vida inferior a un año. Se han realizado estudios tipo series de casos en los que se practicaba resección de metástasis aisladas en hígado, pulmón o sistema nervioso central. También se ha descrito la quimioembolización o ablación tumoral mediante radiofrecuencia en metástasis hepáticas aisladas. Los datos disponibles actualmente sugieren que la elección del tratamiento primario tiene poca influencia sobre la supervivencia. Esto sugiere que cuando se van a desarrollar metástasis, existe micrometástasis antes de que se haya iniciado algún tipo de terapia. Por lo que para mejorar la supervivencia global sería necesario un abordaje de las mismas (36-40).

**CORRESPONDENCIA:**

Nicolás Toledano Fernández  
 Doctor en Medicina y Cirugía  
 Servicio de Oftalmología  
 Hospital Universitario de Fuenlabrada  
 Madrid

**BIBLIOGRAFÍA**

- Seddon JM. Epidemiología del melanoma uveal, in Retina. H.D. Ryan SJ, Schachat AP, Wilkinson CP, Editor. 2009, Elsevier: New York. p. 621-28.
- Raivio I. Uveal melanoma in Finland. An epidemiological, clinical, histological and prognostic study. *Acta Ophthalmol Suppl* 1977;(133): p. 1-64.
- Bataille V, et al. The association between naevi and melanoma in populations with different levels of sun exposure: a joint case-control study of melanoma in the UK and Australia. *Br J Cancer*, 1998;77(3):505-10.
- Encinas Martín JL, Valverde Almohalla S. Clínica del melanoma de coroides, in Patología y cirugía de la mácula. A.M. F, Editor. 2010, Sociedad Española de Oftalmología Madrid. p. 521-27.
- Shields J. Aspectos generales del tratamiento del melanoma uveal posterior, in Retina. H.D. Ryan SJ, Schachat AP, Wilkinson CP, Editor. Elsevier: New York; 2009. p. 659-62.
- Ascaso FJ, et al. Simultaneous bilateral primary choroidal melanoma. *Eur J Ophthalmol* 1996;6(1):87-9.
- Mascaró Ballester F, Caminal Mitjana J. Ecografía en los tumores intraoculares, in Atlas de ecografía ocular. MB. F, Editor. 2007, Editorial Glosa: Barcelona. p. 65-78.
- Do DV LA, Green WR, Haller JA. Biopsia de vitreo, retina y coroides, in Retina. H.D. Ryan SJ, Schachat AP, Wilkinson CP, Editor. 2009, Elsevier: New York. p. 701-10.
- Histopathologic characteristics of uveal melanomas in eyes enucleated from the Collaborative Ocular Melanoma Study. COMS report no. 6. *Am J Ophthalmol* 1998;125(6):745-66.
- Shannath LM. Anatomía patológica del melanoma coroideo, in Retina HD. Ryan SJ, Schachat AP, Wilkinson CP, Editor. 2009, Elsevier: New York. p. 637-58.
- Nakamoto K, et al. Increased expression of a nucleolar Nop5/Kik family member in metastatic melanoma cells: evidence for its role in nucleolar sizing and function. *Am J Pathol* 2001;159(4): 1363-74.
- Watabe K, et al. Structure, expression and chromosome mapping of MLZE, a novel gene which is preferentially expressed in metastatic melanoma cells. *Jpn J Cancer Res* 2001;92(2):140-51.
- Assessment of metastatic disease status at death in 435 patients with large choroidal melanoma in the Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS): COMS report no. 15. *Arch Ophthalmol* 2001;119(5):670-6.
- JKV W. Evaluación sistémica y tratamiento de los pacientes con melanoma coroideo, in Retina, H.D. Ryan SJ, Schachat AP, Wilkinson CP, Editor. 2009, Elsevier: New York. p. 721-22.
- Bornfeld N. Tratamiento del melanoma coroideo con laser in Retina, H.D. Ryan SJ, Schachat AP, Wilkinson CP, Editor. 2009, Elsevier: New York. p. 713-20.
- Jampol LM, et al. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: IV. Local treatment failure and enucleation in the first 5 years after brachytherapy. COMS report no. 19. *Ophthalmology* 2002;109(12):2197-206.
- The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma II: initial mortality findings. COMS report no. 10. *Am J Ophthalmol* 1998;125(6):779-96.
- Frederich H. Eucleación en los melanomas coroides, in Retina, H.D. Ryan SJ, Schachat AP, Wilkinson CP, Editor. 2009, Elsevier: New York. p. 663-70.
- Diener-West M, et al. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, III: initial mortality findings. COMS Report No. 18. *Arch Ophthalmol* 2001;119(7): 969-82.
- Melia BM, et al. Collaborative ocular melanoma study (COMS) randomized trial of I-125 brachytherapy for medium choroidal melanoma. I. Visual acuity after 3 years COMS report no. 16. *Ophthalmology* 2001;108(2):348-66.
- Puusaari I, et al. Iodine brachytherapy as an alternative to enucleation for large uveal melanomas. *Ophthalmology* 2003;110(11):2223-34.
- Robertson DM, Kline RW. Braquiterapia para el melanoma coroideo, in Retina, H.D. Ryan SJ, Schachat AP, Wilkinson CP, Editor. 2009, Elsevier: New York. p. 671-82.
- The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma III: local complications and observations following enucleation COMS report no. 11. *Am J Ophthalmol* 1998;126(3): 362-72.
- Gragoudas ES. Irradiación del melanoma uveal con partículas cargadas, in Retina, H.D. Ryan SJ, Schachat AP, Wilkinson CP, Editor. 2009, Elsevier: New York. p. 68-90.
- Damato BE. Resección quirúrgica del melanoma coroideo, in Retina, H.D. Ryan SJ, Schachat AP, Wilkinson CP, Editor. 2009, Elsevier: New York. p. 691-700.
- Damato B, et al. Rhegmatogenous retinal detachment after transscleral local resection of choroidal melanoma. *Ophthalmology* 2002;109(11):2137-43.
- Hawkins BS. Collaborative Ocular Melanoma Study, in Retina, H.D. Ryan SJ, Schachat AP, Wilkinson CP, Editor. 2009, Elsevier: New York. p. 723-730.
- Raivio I. Uveal melanoma in Finland: an epidemiological, clinical, histological and prognosis study. *Acta Ophthalmol Suppl* 1977;133:3-64.
- Zimmerman LE, McLean IW, Foster WD. Does enucleation of the eye containing a malignant melanoma prevent or accelerate the dissemination of tumour cells. *The British journal of ophthalmology* 1978;62(6):420-5.
- Jager MJ, et al. Macrophages in uveal melanoma and in experimental ocular tumor models: Friends or foes? *Prog Retin Eye Res* 2011;30(2):129-46.
- Shamas HF, Blodi FC. Peripapillary choroidal melanoma. Extension along the optic nerve and its sheaths. *Arch Ophthalmol* 1978;96:440-5
- Jensen L, Koops HS, Nieweg OE, et al. Sentinel node biopsy for melanomas in the head and neck region. *Head Neck* 2000;22: 27-33.

33. Mc Curdy J, Gamel J, McLean I. A simple, efficient and reproducible method for estimating the malignant potential of uveal melanoma from routine H& E slides. *Pathol Res Pract* 1991; 187:1025-27.
34. Karlsson M, Jungnelius U, Aamdal S, Boeryd B, Carstensen J, Kågedal B, Westberg R, Wingren S. Correlation of DNA ploidy and S-phase fraction with chemotherapeutic response and survival in a randomized study of disseminated malignant melanoma. *Int J Cancer* 1996;65:1-5.
35. Sisley K, Doherty R, Cross NA. What hope for the future? GNAQ and uveal melanoma. *The British Journal of Ophthalmology* 2011;95(5):620-3.
36. The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma I: characteristics of patients enrolled and not enrolled. COMS report no. 9. *Am J Ophthalmol* 1998;125(6):767-78.
37. Damato B. Does ocular treatment of uveal melanoma influence survival? *Br J Cancer* 2010;103(3):285-90.
38. Kujala E, Makitie T, Kivela T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(11):4651-9.
39. Laver NV, McLaughlin ME, Duker JS. Ocular melanoma. *Arch Pathol Lab Med*, 2010. 134(12): p. 1778-84.
40. Seddon JM. Melanoma corioideo: pronóstico, in *Retina*, H.D. Ryan SJ, Schachat AP, Wilkinson CP, Editor. 2009, Elsevier: New York. p. 627-36.

# Inmunoterapia de la enfermedad avanzada

A. BERROCAL, C. CABALLERO

*Servicio de Oncología Médica. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia*

## RESUMEN

EL melanoma es uno de los tumores mas inmunogénicos por lo que desde hace muchos años se ha intentado abordar mediante la inmunoterapia. La inmunoterapia específica con vacunas ha arrojado hasta el momento resultados discretos en cualquiera de sus variedades sin que se observe aumento de supervivencia. La transferencia de células sensibilizadas parece mostrar una gran actividad pero la experiencia es limitada por la complejidad de la técnica. Respecto a las inmunoterapias inespecíficas las citoquinas fueron uno de los primeros tratamiento de estas enfermedad y la interleuquina 2 el primer fármaco de este tipo aprobado para su uso en melanoma metastático. El mayor conocimiento del sistema inmune ha permitido el desarrollo de una nueva generación de fármacos inmunoterapéuticos dirigidos a la interacción de linfocito con célula presentadora de antígeno que han cambiado el panorama terapéutico. Destaca el ipilimumab que ha mejorado por primera vez la supervivencia de estos pacientes.

**PALABRAS CLAVE:** Melanoma, inmunoterapia. Anti CTLA-4. Citoquinas. Vacunas.

## ABSTRACT

*As melanoma is one of the most immunogenic tumors, immunotherapy has been for many years one of the approaches to the metastatic patient. Up to the moment specific immunotherapy with vaccines has resulted in limited success in any of its varieties, without an impact in survival. Adoptive cell transfer is a promising therapy limited by its complexity. Regarding to unspecific immunotherapy cytokines were the first successful treatment of this disease and interleukin 2 has been a standard of care in this patients. Better understanding of the complex relationships between antigen presenting cell and lymphocyte has allowed the development of a new generation of immunotherapeutic drugs. Among them Ipilimumab has been the first in modifying survival among these patients.*

**KEY WORDS:** Melanoma. Immunotherapy. Anti CTLA-4. Cytokines. Vaccines.

## INTRODUCCIÓN

El melanoma se encuentra entre los tumores más inmunogénicos tal y como demuestra el fenómeno conocido como regresión espontánea que aparece hasta en un 15% de los pacientes (1). Esto ha hecho que la inmunoterapia sea uno de los abordajes tradicionales de este tipo de neoplasia, si bien sus resultados han sido variables a lo largo del tiempo.

El primer abordaje inmunoterapéutico del melanoma fue realizado a mediados del siglo XIX por el Dr.

Coley. Este cirujano del *Memorial Sloan Cancer Center* comenzó a experimentar con una toxina multibacteriana denominada toxina de Coley cuya administración intratumoral producía fiebre y una importante reacción inflamatoria que se asociaba en algunos casos a la regresión tumoral especialmente en tumores de extirpe mesodérmica incluido el melanoma (2,3). A raíz de estas observaciones y del efecto beneficioso de la fiebre sobre el melanoma se creó el Grupo de Infecciones Febriles y Melanoma perteneciente a la EORTC (4). Tras un trabajo inicial con infecciones bacterianas en que se asoció la

infección con *estafilococo*, la neumonía, la sepsis, y la tuberculosis pulmonar con protección frente al melanoma, este grupo extendió sus investigaciones al área de vacunas demostrando que la vacunación con BCG a una edad temprana se asociaba a una protección frente al desarrollo de melanoma (5). Estos hallazgos sugieren la reactividad cruzada con algunos clones de linfocitos T que serían capaces de evitar la transformación maligna o destruirla.

Este potencial de la inmunoterapia del cáncer fue ignorado hasta finales del siglo XX (6). En los años 80 se demostró que los linfocitos activados por lectinas tumorales o por interleuquina 2 eran capaces de destruir células tumorales lo que dio comienzo a que se investigaran las citoquinas en los pacientes con melanoma (7). En 1986 el interferón fue la primera citoquina en demostrar actividad en el melanoma avanzado y posteriormente demostró su actividad la interleuquina. En la actualidad asistimos a otro gran cambio en el tratamiento del melanoma con inmunoterapia que se basa en el desarrollo de una nueva clase de fármacos que interactúan en el momento de la estimulación del linfocito T para mantenerlo persistentemente activado y que por primera vez han modificado la historia natural del melanoma.

Podemos clasificar los fármacos inmunoterapéuticos que disponemos para el melanoma en dos grandes grupos los fármacos de inmunoterapia específica o vacunas y los fármacos de inmunoterapia inespecífica y además disponemos del procedimiento de transferencia de células sensibilizadas (Tabla I).

TABLA I  
MODALIDADES TERAPÉUTICAS EN EL MELANOMA  
METASTÁTICO

- 
- Inmunoterapia específica: vacunas
    - Células completas
    - Antígenos peptídicos
    - Células dendríticas
  - Transferencia de células sensibilizadas
  - Inmunoterapia inespecífica
    - Citoquinas
      - \* Interferón
      - \* Interleuquina
    - Proteínas de control inmune
      - \* Anticuerpos anti-CTLA4
      - \* Anticuerpos anti PD-1
- 

#### INMUNOTERAPIA ESPECÍFICA

Las vacunas se diseñan para aumentar el reconocimiento de antígenos por parte del linfocito o para aumentar la respuesta inmune a través de la activación de estos. Los estudios preclínicos de vacunación en melanoma eran esperanzadores (8) aunque como veremos a continuación los resultados clínicos fueron peores.

Las primeras vacunas empleadas en la clínica fueron las de células completas de hecho estas han sido las vacunas más extensamente exploradas en los pacientes con melanoma. Canvaxin es una vacuna de células completas que presenta más de 20 antígenos de melanoma, sus resultados preliminares parecían esperanzadores (9), sin embargo se diseñó un estudio fase III comparándola con vacunación BCG en melanomas estadios III y IV que fue negativo. De hecho no solo fue negativo sino que los pacientes que recibieron la vacunación empeoraron sus posibilidades de supervivencia (10). La vacuna de células completas Melacine combinada con dosis bajas de ciclofosfamida ofreció más calidad de vida a los pacientes sin impactar en la supervivencia (11). Otras vacunas de células completas también tuvieron malos resultados (12) con lo que esta vía de tratamiento está relegada en la actualidad al menos en la enfermedad metastática.

Otro tipo de vacunas utilizadas en los pacientes con melanoma son las de antígenos peptídicos, estas vacunas ofrecían interesantes resultados preclínicos con clara inducción de respuestas inmunes pero al igual que las anteriores estas respuestas no se han visto trasladadas a la práctica clínica. Estas vacunas se han dirigido a antígenos específicos del melanoma como Melan-A/MART-1, tirosinasa o gp100 y contra antígenos comunes a las células tumorales como MAGE-1. La mayoría de ellas en estudios fase III no han demostrado eficacia antitumoral suficiente sin embargo recientemente se ha comunicado un ensayo fase III multicéntrico con 185 pacientes con melanoma metastático que recibían IL-2 a dosis altas sola o vacuna gp100 mas IL-2 (13). En este estudio se demostró una mayor tasa de respuestas y una mayor supervivencia libre de progresión en los pacientes que recibieron la vacuna si bien no hubo diferencias en supervivencia global. Estos resultados nos deben hacer pensar que el campo de la inmunoterapia específica con antígenos peptídicos no está cerrado y que mejores antígenos o adyuvantes más potentes podrían mejorar los resultados. El inconveniente fundamental de las vacunas polipeptídicas es la necesidad de selección de los pacientes en función de la expresión de moléculas HLA predefinidas.

Un tercer tipo de vacunas son las vacunas de células dendríticas, ya que estas células son las encargadas de la presentación del antígeno, se ha considerado que serían las ideales para inducir y aumentar la respuesta inmune. El primer ensayo usando una estrategia de este tipo con células dendríticas y lisados de células de melanoma en 16 pacientes observó unas respuestas objetivas en 5 de ellos por lo que se consideraron unos resultados esperanzadores (9). Con una estrategia de vacunación similar, se diseñó un estudio que comparaba DTIC con la vacunación con células dendríticas (14). Se incluyeron 108 pacientes con melanoma metastático pero no se consiguió demostrar superioridad sobre la quimioterapia.

Una revisión de Rosenberg de 35 ensayos con vacunas calcula las tasas de respuesta de estas en 7,1% para las de células dendríticas, 4,2% para las de células tumorales y 4% para las polipeptídicas (15). Podemos

concluir pues que las vacunas no ofrecen en el momento actual una oportunidad de tratamiento en los pacientes con enfermedad metastática.

#### TRANSFERENCIA DE CÉLULAS SENSIBILIZADAS

La transferencia de células sensibilizadas consiste en la obtención de células mononucleares del paciente y estimularlas con diferentes antígenos en diferentes fases para seleccionar y expandir "*in vitro*" las más eficaces en eliminar los antígenos tumorales y después volver a infundirlas al paciente (16). La reinfusión se puede hacer acompañada o no de quimioterapia parcialmente mieloablativa, si bien la administración de esta tiene la ventaja de eliminar las células T reguladoras y mejorar así los resultados del tratamiento. Este tipo de tratamiento se asocia a altas tasas de respuesta (17). La transferencia de linfocitos infiltrantes de tumores es una variante de esta técnica en que las células expandidas son los linfocitos que infiltraban el tumor del paciente (18,19).

La complejidad técnica ha limitado el uso de estos procedimientos a pocos pacientes a pesar de la importantísima eficacia demostrada ya que se observan respuestas en un 30 a 70% de los pacientes tratados por lo que es un tipo de terapia que se debe tener en cuenta especialmente si se pudiera generalizar por simplificación del proceso.

#### INMUNOTERAPIA INESPECÍFICA

La inmunoterapia inespecífica consiste en la potenciación del sistema inmune aumentando el número o función de sus componentes sin que se produzca una respuesta específica a un determinado antígeno. Es la modalidad terapéutica que ha tenido un mayor desarrollo en el tratamiento del melanoma siendo en muchos casos considerada el estándar de tratamiento de estos pacientes. En la actualidad hay dos grupos de fármacos inmunoterapéuticos inespecíficos, las citoquinas que actúan aumentando el número y función de los linfocitos y las proteínas de control inmune que actúan a nivel de los mecanismos de control de la respuesta inmune liberándola y aumentándola.

#### CITOQUINAS

Las citoquinas fueron los primeros fármacos en ensayarse a gran escala en la inmunoterapia de los pacientes con melanoma y de ellas el interferón fue la primera que demostró alguna actividad en los pacientes con melanoma (20). En la enfermedad metastática la actividad de este fármaco es baja por lo que su uso se ha destinado a la enfermedad en estadio IIc/III donde juega un importante papel en la adyuvancia (21). La segunda citoquina en demostrar actividad antitumoral fue la interleuquina 2 siendo eficaz en la enfermedad diseminada.

#### Interleuquina 2

La interleuquina 2 es la única citoquina con actividad demostrada en el melanoma metastático que ha sido aprobada para su uso por la FDA. Se trata de una glucoproteína descrita inicialmente como factor de crecimiento de las células T (22). Esta molécula juega un papel crucial en la regulación del sistema inmune y en la proliferación de células T siendo un gran estimulador de las células CD8 y las NK (6). EL Dr. Rosenberg observó la respuesta de metástasis subcutáneas o pulmonares en ratones al administrar de forma intravenosa esta citoquina (23) lo que le llevó a iniciar una serie de ensayos fase II en pacientes con melanoma e interleuquina autóloga. Si bien los ensayos iniciales fueron muy esperanzadores, pronto se demostró una baja tasa de respuesta cercana al 15% con la mitad aproximadamente de los casos de respuestas completas (24). El análisis retrospectivo del conjunto de ocho estudios fase II realizados entre 1985 y 1993 y con 270 pacientes incluidos demostró una tasa de respuestas del 16% con una duración mediana de la respuesta de 8,9 meses sin que se hubiera alcanzado la supervivencia mediana de los pacientes con respuesta completa en el momento de la publicación (24,25). Esta larga supervivencia en los pacientes con respuesta motivó la autorización de la FDA para el uso en melanoma metastático si bien ha sido un tratamiento con poca aceptación en Europa debido a la importante toxicidad asociada a la administración intravenosa requerida.

#### PROTEÍNAS DE CONTROL INMUNE

Para la generación de una adecuada respuesta inmune se requiere una primera etapa consistente en la presentación del antígeno al linfocito por medio del sistema mayor de histocompatibilidad pero esta primera señal no es suficiente, hace falta una segunda señal que se produce de la interacción de la célula presentadora de antígeno con el linfocito T. Esta interacción entre las células presentadoras del antígeno y los linfocitos T es un proceso complejo en el que intervienen un número importante de receptores y ligandos de la superficie celular de ambas células que van a regular el proceso de la respuesta inmune (Fig. 1). Esta compleja interacción está siendo conocida y se están desarrollando fármacos que actúan a este nivel permitiendo tanto aumentar como disminuir la respuesta inmunológica del organismo (26).

De estos fármacos los anticuerpos anti CTLA-4 tienen un desarrollo pleno y han demostrado ser fármacos capaces de alterar el curso natural de enfermedades como el melanoma. Otros anticuerpos como anti PD-1 acaban de iniciar su desarrollo y otras más están en fase preclínica y asistiremos a su desarrollo en años venideros.

El antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4) es una molécula preferentemente intracelular que es crítica en la regulación de la homeostasis y la tolerancia. Cuando ocurre un estímulo antigénico prolongado CTLA-4

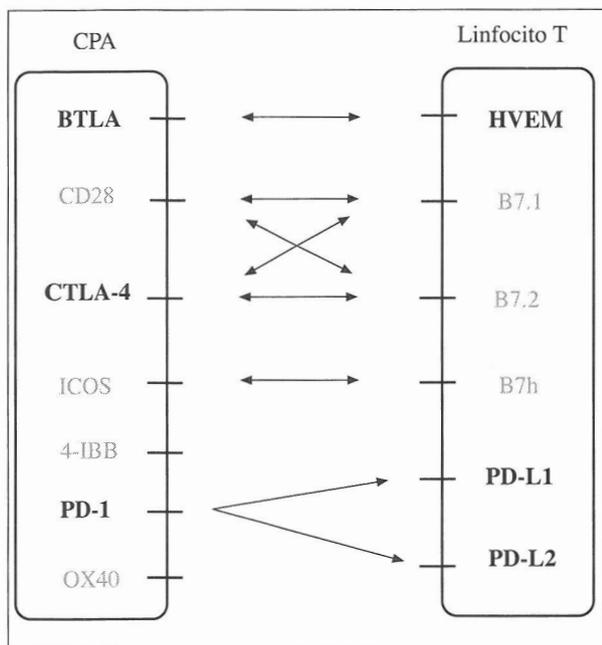


Fig. 1. Interacción célula presentadora de antígeno (CPA) y linfocito T. Se muestran los receptores/ligandos inmunoestimuladores en negro y los supresores en gris.

pasa del interior celular a la membrana y una vez en superficie se concentra en la sinapsis inmune y compete con CD28 por la unión a B7 reduciendo la estimulación del linfocito y regulando por tanto la respuesta inmune (27,28). Los anticuerpos anti CTLA-4 impiden este control quedando pues el linfocito T con una activación persistente y generando una respuesta inmune continuada. Dos anticuerpos de este tipo están en la actualidad estudiados clínicamente ipilimumab y tremelimumab.

### Ipilimumab

Tras la identificación de CTLA-4 como una potencial diana de la inmunoterapia rápidamente comenzó el trabajo "in vitro" y la detección de actividad antitumoral, por ello se procuró obtener anticuerpos humanos que posteriormente fueran utilizables en pacientes. Ipilimumab es un anticuerpo IgG1 sintetizado en base a la actividad antitumoral de sus homólogos murinos.

Los primeros estudios fase I de este fármaco se realizaron en diversos tipos tumorales (29,30) y se utilizó la dosis de 3 mg/kg que estaba basada en los estudios murinos preclínicos. Estos estudios iniciales no permitieron establecer la dosis ni régimen óptimo pero si se observó la asociación con toxicidades limitantes de dosis (31). Se concluyó de estos estudios iniciales que la mejor posología era de múltiples administraciones, cada tres semanas y que la dosis de 10 mg/kg se asociaba a una mayor tasa de respuestas. De forma paralela en estos primeros estudios fase I comenzó a observarse una importante actividad frente al melanoma. Dado que los estudios preclínicos sugerían que se podía aumentar la actividad de ipilimumab asociándolo a otros compues-

tos se asoció en estas primeras etapas a DTIC, interleuquina 2 y vacunas anti-melanoma en especial la vacuna contra la proteína gp100 dentro de estudios fase I/II (32,33).

En el año 2006 Bristol Myers Squibb se interesó por este fármaco propiedad de Medarex y comenzó el desarrollo conjunto siendo los estudios fase II los primeros que se pusieron en marcha. El primero de estos estudios evaluó la eficacia de ipilimumab a dosis de 10 mg/kg en segunda línea de tratamiento (34), la mediana de supervivencia de los pacientes tratados en este ensayo fue de 10,2 meses y las tasas de supervivencia al año y dos años de 47,25 y 32,8%. El segundo estudio fase II mezcló pacientes de primera y segunda línea y los randomizó a recibir o no bumesonida profiláctica como profilaxis de la toxicidad gastrointestinal, la dosis de ipilimumab fue de nuevo la dosis de 10 mg/kg (35). Si bien la bumesonida se demostró incapaz de prevenir la toxicidad gastrointestinal también en este estudio se observó una importante supervivencia con unas medianas de 17,7 meses para los que recibieron bumesonida y de 19,3 meses para los que no recibieron este tratamiento. Finalmente el tercer estudio fase II se centró en la exploración de diferentes niveles de dosis en pacientes previamente tratados 0,3, 3 y 10 mg/kg tras cuatro semanas de inducción se seguía el mantenimiento cada 12 semanas al igual que los anteriores fase II (36). En este estudio se objetivó que la tasa de respuestas era de 11,1% para la dosis de 10 mg/kg, de 4,3% para la de 3 mg/kg y de 0% para la dosis de 0,3 mg/kg, además se observó que parece existir también una mayor toxicidad inmunológica con la dosis creciente de fármaco y al igual que en los ensayos anteriores quedaba claro un efecto sobre la supervivencia. Podemos pues concluir a través de los estudios fase II que ipilimumab es activo a partir de la dosis de 3 mg/kg con un beneficio considerable en supervivencia y que hay una asociación entre dosis y respuesta así como entre dosis y toxicidad.

En septiembre de 2004 antes de la colaboración con Bristol Meyers, Medarex inició un estudio fase III en melanoma previamente tratados con la dosis de 3 mg/kg para evaluar la asociación de ipilimumab con la vacuna gp100 (37). En este estudio se incluyeron pacientes previamente tratados por melanoma metastásico que presentaban un pronóstico especialmente malo ya que la mayoría presentaban metástasis viscerales, un 40% LDH elevada y se permitían las metástasis cerebrales. Dado que se utilizó la vacuna gp100 como brazo control el ensayo quedó restringido a los pacientes que eran HLA-A\*0201 positivos ya que este es un requisito de actividad de la vacuna, de hecho una revisión posterior de los estudios fase II con determinación del HLA en las muestras tisulares demostró que ipilimumab no ve afectados sus resultados en función de HLA (38). La randomización de pacientes fue 3:1:1 favoreciendo el brazo experimental de ipilimumab más vacuna frente a ipilimumab solo o vacuna sola. El tratamiento como en la mayoría de estudios de Medarex se basó en la dosis de 3 mg/kg sin mantenimiento aunque se permitía la reinducción en casos de respuesta previa favorable. Respecto a los resultados, cualquier brazo que incluyera

ipilimumab tuvo unos mejores resultados de supervivencia que el brazo de solo vacuna, 10 para la combinación de ipilimumab, 10,1 ipilimumab en monoterapia y 6,4 para la vacuna. Además algo llamativo en este estudio fueron las características de la curva de supervivencia ya que en los brazos de ipilimumab parecía alcanzarse un plateau a los dos años de forma que la supervivencia alcanzada en esos momentos 22 y 24% parecía mantenerse a lo largo del tiempo. La toxicidad fue relevante de forma que hasta un 22,9% de los pacientes que recibieron ipilimumab experimentaron algún efecto adverso de grado III/IV. Los efectos adversos de tipo inmune se presentaron en aproximadamente el 60% de los pacientes tratados con ipilimumab y por orden de frecuencia consistieron en toxicidad cutánea (40-44%), toxicidad gastrointestinal (29-32%), endocrinopatías (4-8%) y toxicidad hepática (2-4%). Para el manejo de estas toxicidades a lo largo del ensayo se realizaron y fueron mejorando diferentes algoritmos terapéuticos que permitieron un manejo más sencillo de estas toxicidades. La base del manejo de estas toxicidades es el reconocimiento y diagnóstico precoz y el uso de corticoides, sin que se haya visto una pérdida de efecto de ipilimumab por el uso de estos para el tratamiento de la toxicidad (32). Este estudio motivó la aprobación de la FDA del fármaco en melanoma metastático en marzo del año 2010.

Una vez establecido como tratamiento de segunda línea y basándose en los estudios fase I/II que demostraban seguridad de la combinación con DTIC (39), se planteó realizar un estudio fase III en primera línea. Para ello se randomizaron 502 pacientes sin ningún tratamiento previo a recibir ipilimumab más DTIC o DTIC solo (40). En este estudio las dosis de ipilimumab fueron de 10 mg/kg seguidas de un mantenimiento cada 12 semanas una vez finalizada la fase de inducción, asociándose a dacarbacina a dosis de 850 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas por ocho ciclos. Los pacientes de nuevo fueron de mal pronóstico con predominio de metástasis viscerales y LDH elevada si bien en este caso no se incluyeron pacientes con metástasis cerebrales. Respecto a los resultados de nuevo se observó un beneficio en la supervivencia para los pacientes que recibieron tratamiento con ipilimumab de forma que la mediana de supervivencia fue de 11,2 meses para los que recibieron ipilimumab y de 9,1 meses para los que no. De nuevo en este ensayo se observó el plateau en supervivencia a partir del segundo año siendo las supervivencias al año de 47,3% frente a 36,3%, a los 2 años 28,5% frente a 17,9% y a tres años 20,8% frente a 12,2%. La toxicidad predominante fue de tipo inmunológico como en el caso del ensayo previo y aparecieron efectos adversos grado III o IV en el 56,3% de los pacientes tratados con ipilimumab frente a 27,5% en dacarbacina sola.

Si bien este ensayo posiciona a ipilimumab en el tratamiento de primera línea del melanoma metastático abre nuevas incógnitas que tendrán que ser resueltas en el futuro. Si comparamos las curvas de supervivencia de los ensayos de primera y segunda línea vemos que son prácticamente superponibles por lo que se plantea la duda acerca de la necesidad de subir la dosis de ipilimu-

mab de 3 mg/kg a 10 mg/kg, para resolver esta duda se ha planteado un nuevo estudio fase III que comparará ambas dosis de ipilimumab. Otras dudas por resolver son el papel de la fase de mantenimiento que se utilizó en primera línea o las reinducciones que se permitieron en el ensayo de segunda línea, y para finalizar cabe la duda acerca de cuál es el mejor tratamiento acompañante de ipilimumab si es que necesita alguno.

### *Tremelimumab*

Tremelimumab es un anticuerpo monoclonal completamente humanizado de tipo IgG2 específico de CTLA-4. La selección de IgG2 como anticuerpo se basa en evitar la unión a linfocitos T activados que podría resultar en unión del complemento y citotoxicidad posterior o citotoxicidad por la vía ligada a anticuerpos (41).

Los estudios fase I de tremelimumab comenzaron en el año 2002, en el primero de ellos se incluyeron 39 pacientes de los que 34 tenían un melanoma, y se exploraron los diferentes niveles de dosis desde 0,01 mg/kg hasta 15 mg/kg (42). Se toleró hasta la dosis máxima establecida de 15 mg/kg siendo la toxicidad al igual que en el caso de ipilimumab de tipo autoinmune fundamentalmente rash y diarrea. Se demostraron respuestas a partir de la dosis de 3 mg/kg y parecían dosis dependientes. Se observaron 4 respuestas objetivas en melanoma y 4 estabilizaciones y tanto respuesta como estabilización presentaron largas supervivencias superiores a dos años. Tras este estudio en que se observó mayor respuesta con dosis más altas se diseñó un estudio fase II randomizado que comparaba la dosis de 10 mg/kg de forma mensual frente a 15 mg/kg cada 3 meses del que se pretendía extraer la posología óptima para iniciar un estudio fase III. En este pequeño estudio se observó una asociación entre aparición de toxicidad y respuesta y se estableció una correlación entre respuesta y niveles de interleuquina 2 y 10 (43). Los resultados fueron similares en ambas dosis pero para el siguiente estudio fase II se decidió continuar con la dosis de 15 mg/kg cada 3 meses. En este estudio fase II se incluyeron 246 pacientes con melanoma previamente tratado con la intención de registrar el fármaco, sin embargo no se alcanzó el 10% mínimo de respuestas requerido por FDA se quedó en un 6,6% de respuestas objetivas (44). Respecto a la supervivencia global fue de 10 meses y la supervivencia al año y dos años de 40,3 y 22% respectivamente. La toxicidad fue de tipo autoinmune nuevamente y de intensidad predominantemente moderada.

Con estos estudios se decidió dar el paso al estudio fase III comparando tremelimumab a dosis de 15 mg/kg cada 3 semanas frente a la quimioterapia estándar con DTIC o temozolomida. Se incluyeron 655 pacientes en este estudio que se randomizó uno a uno (45). Por motivos de seguridad este ensayo se decidió analizar precozmente de forma interina en un momento en que el seguimiento de los pacientes era muy corto ya que la mayoría de pacientes solo se habían seguido de 6 a 11 meses y en ese momento del análisis no se encontraron diferen-

cias estadísticamente significativas de supervivencia, a pesar de que la curva de tremelimumab iba por encima de la de quimioterapia y se decidió considerar el ensayo negativo. En el año 2010 se actualizaron los resultados que muestran un beneficio de supervivencia no significativo a favor de tremelimumab (46). De forma interesante en esta actualización se observó que los pacientes que poseían niveles bajos de proteína C reactiva son los que tienen los mejores resultados del tratamiento con tremelimumab.

A falta de completar el seguimiento para incluir el número de eventos necesarios para el análisis final de este estudio fase III este fármaco parecía haber abandonado su desarrollo por falta de respuesta, sin embargo recientemente se ha decidido poner en marcha un nuevo estudio fase III en el que los pacientes serán seleccionados por marcadores predictivos de respuesta que puede hacer resurgir este fármaco.

#### *Características especiales de la respuesta a anticuerpos anti CTLA-4*

Los anticuerpos monoclonales anti CTLA-4 son capaces de inducir unos patrones de respuesta bastante distintos a lo observado hasta el momento con quimioterapia si bien son consistentes a los observados con otras inmunoterapias. Además de las respuestas convencionales o la estabilización prolongada estos fármacos son capaces de tener efecto terapéutico incluso después del aumento de las lesiones o aparición de algunas nuevas (47). Por este motivo se han desarrollado unos criterios de respuesta modificados de los criterios de la OMS que permiten valorar estos tipos especiales de respuesta (47).

Al aplicar estos criterios de respuesta a algunos ensayos realizados con ipilimumab se identifican como respuestas pacientes que con criterios convencionales se hubieran considerado progresiones y que en cambio tienen pronósticos y supervivencias similares a las de pacientes con respuestas convencionales. Además la utilización de estos criterios puede por tanto evitar el cese precoz de tratamiento en pacientes que podrían llegar a tener un beneficio en supervivencia.

Sin embargo estos criterios deben considerarse también de forma provisional ya que no han sido validados de forma prospectiva, aunque los estudios actuales los incluyen como forma de validarlos y mejorarlos.

#### *Otras proteínas de control inmune*

El conocimiento de las interacciones moleculares entre la célula presentadora de antígeno y el linfocito T está permitiendo el desarrollo de nuevos fármacos de inmunoterapia dirigidos a las múltiples dianas presentes en esta interacción.

PD-1 es parte del sistema coestimulador B7 del linfocito y su ligando es expresado también por parte de las células de melanoma induciendo inmunotolerancia. Es por ello que el anticuerpo frente al receptor sería

capaz de eliminar esta tolerancia. Esta molécula se ha ensayado en la actualidad en un estudio fase I con unos resultados prometedores en cuanto a respuesta y con una menor toxicidad de tipo inmunológico que el ipilimumab (48).

También se han usado anticuerpos con función estimuladora como el anti CD137 agonista o los anti OX44 o anti-4-1BB. El más desarrollado de estos es anti CD137 agonista que en estudios fase I ha demostrado actividad suficiente para justificar un desarrollo posterior (49).

#### CONCLUSIONES

La inmunoterapia es una de las formas más antiguas de abordar el problema del melanoma metastático ofreciendo respuestas comprobadas, aunque de poca magnitud, que a pesar de todo han permitido que este tipo de abordaje terapéutico se sitúe en los estándares de tratamiento. El mejor conocimiento de las interacciones de las células del sistema inmune está permitiendo el desarrollo de nuevos fármacos inmunoterapéuticos, mucho más efectivos hasta el punto que en la actualidad han desplazado a los que se consideraban estándares de tratamiento de la enfermedad metastática. De hecho ha sido la inmunoterapia la que por primera vez ha conseguido modificar la historia natural del melanoma y ofrecer por primera vez una posibilidad de curación a estos pacientes. Afortunadamente estos estudios parecen solo un punto de partida y hay nuevas moléculas de inmunoterapia que se incorporaran a nuestro arsenal terapéutico en los años venideros. Los deberes para el futuro consisten en mejorar la liberación de antígenos y cómo hacer para que estos sean presentados de una forma más eficaz así como vencer el escape inmunológico que acaban produciendo los tumores.

#### CORRESPONDENCIA:

A. Berrocal  
Servicio de Oncología Médica  
Consorcio Hospital General Universitario  
Avda. Tres Cruces, s/n  
460014 Valencia  
e-mail: berrocal\_alf@gva.es

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Morton DL, Wanek L, Nizze JA, Elashoff RM, Wong JH. Improved long-term survival after lymphadenectomy of melanoma metastatic to regional nodes. Analysis of prognostic factors in 1134 patients from the John Wayne Cancer Clinic. *Ann Surg* 1991;214(4): 491-9; discussion 499-501.
2. Nauts HC, Fowler GA, Bogatko FH: A review of the influence of bacterial infection and of bacterial products (Coley's toxins) on malignant tumors in man; a critical analysis of 30 inoperable

- cases treated by Coley's mixed toxins, in which diagnosis was confirmed by microscopic examination selected for special study. *Acta Med Scand* 1953;276(Sup):1-103.
3. Nauts HC, McLaren JR. Coley toxins--the first century. *Adv Exp Med Biol* 1990;267:483-500.
  4. Kolmel KF, Pfahlberg A, Mastrangelo G, Niin M, Botev IN, Seebacher C, et al. Infections and melanoma risk: results of a multicentre EORTC case-control study. *European Organization for Research and Treatment of Cancer. Melanoma Res* 1999;9(5):511-9.
  5. Pfahlberg A, Kolmel KF, Grange JM, Mastrangelo G, Krone B, Botev IN, et al. Inverse association between melanoma and previous vaccinations against tuberculosis and smallpox: results of the FEBIM study. *J Invest Dermatol* 2002;119(3):570-5.
  6. Kirkwood JM, Tarhini AA, Panelli MC, Moschos SJ, Zarour HM, Butterfield LH, et al. Next generation of immunotherapy for melanoma. *J Clin Oncol* 2008;26(20):3445-55.
  7. Kirkwood JM, Ernstoff M. Melanoma: therapeutic options with recombinant interferons. *Semin Oncol* 1985;12(4 Sup.5):7-12.
  8. Hanna MG Jr, Peters LC. Specific immunotherapy of established visceral micrometastases by BCG-tumor cell vaccine alone or as an adjunct to surgery. *Cancer* 1978;42(6):2613-25.
  9. Nestle FO, Aljagie S, Gilliet M, Sun Y, Grabbe S, Dummer R, et al. Vaccination of melanoma patients with peptide- or tumor lysate-pulsed dendritic cells. *Nat Med* 1998;4(3):328-32.
  10. Morton D, Mozzillo N, Thompson J, Kelley M, Faries M, Wagner J, et al. An international, randomized, phase III trial of bacillus Calmette-Guerin (BCG) plus allogeneic melanoma vaccine (MCV) or placebo after complete resection of melanoma metastatic to regional or distant sites. *J Clin Oncol* 2007;25(47AS):Abstract 8508.
  11. Mitchell MS. Active specific immunotherapy of melanoma: clinical results and correlates. *Biotechnol Ther* 1989;1(2):163-79.
  12. Sondak VK, Liu PY, Tuthill RJ, Kempf RA, Unger JM, Sosman JA, et al. Adjuvant immunotherapy of resected, intermediate-thickness, node-negative melanoma with an allogeneic tumor vaccine: overall results of a randomized trial of the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 2002; 20(8):2058-66.
  13. Schwartzentruber DJ, Lawson DH, Richards JM, Conry RM, Miller DM, Treisman J, et al. gp100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma. *N Engl J Med* 2011;364(22):2119-27.
  14. Schadendorf D, Ugurel S, Schuler-Thurner B, Nestle FO, Enk A, Brocker EB, et al. Dacarbazine (DTIC) versus vaccination with autologous peptide-pulsed dendritic cells (DC) in first-line treatment of patients with metastatic melanoma: a randomized phase III trial of the DC study group of the DeCOG. *Ann Oncol* 2006;17(4):563-70.
  15. Rosenberg SA, Yang JC, Restifo NP. Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat Med* 2004;10(9):909-15.
  16. Yee C, Thompson JA, Byrd D, Riddell SR, Roche P, Celis E, et al. Adoptive T cell therapy using antigen-specific CD8+ T cell clones for the treatment of patients with metastatic melanoma: in vivo persistence, migration, and antitumor effect of transferred T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99(25):16168-73.
  17. Dudley ME, Wunderlich JR, Yang JC, Sherry RM, Topalian SL, Restifo NP, et al. Adoptive cell transfer therapy following non-myeloablative but lymphodepleting chemotherapy for the treatment of patients with refractory metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2005; 23(10):2346-57.
  18. Dudley ME, Wunderlich JR, Shelton TE, Even J, Rosenberg SA. Generation of tumor-infiltrating lymphocyte cultures for use in adoptive transfer therapy for melanoma patients. *J Immunother* 2003;26(4):332-42.
  19. Dudley ME, Wunderlich JR, Yang JC, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, et al. A phase I study of nonmyeloablative chemotherapy and adoptive transfer of autologous tumor antigen-specific T lymphocytes in patients with metastatic melanoma. *J Immunother* 2002;25(3):243-51.
  20. Kirkwood JM, Ernstoff MS, Davis CA, Reiss M, Ferraresi R, Rudnick SA. Comparison of intramuscular and intravenous recombinant alpha-2 interferon in melanoma and other cancers. *Ann Intern Med* 1985;103(1):32-6.
  21. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Bor-
  - den EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996;14(1):7-17.
  22. Taniguchi T, Matsui H, Fujita T, Takaoka C, Kashima N, Yoshimoto R, et al. Structure and expression of a cloned cDNA for human interleukin-2. *Nature* 1983;302(5906):305-10.
  23. Rosenberg SA, Mule JJ, Spiess PJ, Reichert CM, Schwarz SL. Regression of established pulmonary metastases and subcutaneous tumor mediated by the systemic administration of high-dose recombinant interleukin 2. *J Exp Med* 1985;161(5):1169-88.
  24. Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, Fisher RI, Weiss G, Margolin K, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol* 1999;17(7):2105-16.
  25. Rosenberg SA, Yang JC, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, Weber JS, Parkinson DR, et al. Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin 2. *JAMA* 1994;271(12):907-13.
  26. Weber J. Immune checkpoint proteins: a new therapeutic paradigm for cancer--preclinical background: CTLA-4 and PD-1 blockade. *Semin Oncol* 37(5):430-9.
  27. Linsley PS, Bradshaw J, Greene J, Peach R, Bennett KL, Mittler RS. Intracellular trafficking of CTLA-4 and focal localization towards sites of TCR engagement. *Immunity* 1996;4(6):535-43.
  28. Cinek T, Sadra A, Imboden JB. Cutting edge: tyrosine-independent transmission of inhibitory signals by CTLA-4. *J Immunol* 2000;164(1):5-8.
  29. Phan GQ, Yang JC, Sherry RM, Hwu P, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, et al. Cancer regression and autoimmunity induced by cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003;100(14):8372-7.
  30. Attia P, Phan GQ, Maker AV, Robinson MR, Quezado MM, Yang JC, et al. Autoimmunity correlates with tumor regression in patients with metastatic melanoma treated with anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4. *J Clin Oncol* 2005;23(25):6043-53.
  31. Weber J, Boswell W, Smith J, Hersh E, Snively J, Diaz M, et al. Phase I trial of intranodal injection of a Melan-A/MART-1 DNA plasmid vaccine in patients with stage IV melanoma. *J Immunother* 2008;31(2):215-23.
  32. Downey SG, Klapper JA, Smith FO, Yang JC, Sherry RM, Royal R., et al. Prognostic factors related to clinical response in patients with metastatic melanoma treated by CTL-associated antigen-4 blockade. *Clin Cancer Res* 2007;13(22 Pt 1):6681-8.
  33. Hoos A, Ibrahim R, Korman A, Abdallah K, Berman D, Shahabi V, et al. Development of ipilimumab: contribution to a new paradigm for cancer immunotherapy. *Semin Oncol* 37(5):533-46.
  34. O'Day SJ, Maio M, Chiarion-Sileni V, Gajewski TF, Pehamberger H, Bondarenko IN, et al. Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a multicenter single-arm phase II study. *Ann Oncol.* 21(8): p. 1712-7.
  35. Weber J, Thompson JA, Hamid O, Minor D, Amin A, Ron I, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study comparing the tolerability and efficacy of ipilimumab administered with or without prophylactic budesonide in patients with unresectable stage III or IV melanoma. *Clin Cancer Res* 2009;15(17):5591-8.
  36. Wolchok JD, Neyns B, Linette G, Negrier S, Lutzky J, Thomas L, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol* 11(2):155-64.
  37. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 363(8):711-23.
  38. Wolchok JD, Weber JS, Hamid O, Lebbe C, Maio M, Schadendorf D, et al. Ipilimumab efficacy and safety in patients with advanced melanoma: a retrospective analysis of HLA subtype from four trials. *Cancer Immunol* 10: 9.
  39. Hersh EM, O'Day SJ, Powderly J, Khan KD, Pavlick AC, Cran-

- mer LD, et al. A phase II multicenter study of ipilimumab with or without dacarbazine in chemotherapy-naive patients with advanced melanoma. *Invest New Drugs*. 29(3):489-98.
40. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, D.J. M, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 364(26):2517-26.
  41. Ribas A. Clinical development of the anti-CTLA-4 antibody tremelimumab. *Semin Oncol*. 37(5):450-4.
  42. Ribas A, Camacho LH, Lopez-Berestein G, Pavlov D, Bulanahgui CA, Millham R, et al. Antitumor activity in melanoma and anti-self responses in a phase I trial with the anti-cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 monoclonal antibody CP-675,206. *J Clin Oncol* 2005;23(35):8968-77.
  43. Reuben JM, Lee BN, Li C, Gomez-Navarro J, Bozon VA, Parker CA, et al. Biologic and immunomodulatory events after CTLA-4 blockade with ticilimumab in patients with advanced malignant melanoma. *Cancer* 2006;106(11):2437-44.
  44. Kirkwood JM, Lorigan P, Hersey P, Hauschild A, Robert C, McDermott D, et al. Phase II trial of tremelimumab (CP-675,206) in patients with advanced refractory or relapsed melanoma. *Clin Cancer Res* 16(3):1042-8.
  45. Ribas A, Hauschild A, Kefford R, Punt CJ, Haanen B, Mar-mol M, et al. Phase III, open-label, randomized, comparative study of tremelimumab (CP-675,206) and chemotherapy (temozolomide (TMZ) or dacarbazine (DTIC)) in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2008;26(sup.: Abstract LBA9011.
  46. Marshall M, Ribas A, Huang B. Evaluation of baseline serum C-reactive protein (CRP) and benefit from tremelimumab compared to chemotherapy in first-line melanoma. *J Clin Oncol* 2010;28(Sup.): Abstract 2609.
  47. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbe C, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 2009;15(23):7412-20.
  48. Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, Powderly JD, Picus J, Sharf-man WH, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol*. 28(19):3167-75.
  49. Eggermont AM, Robert C. New drugs in melanoma: it's a whole new world. *Eur J Cancer*. 47(14):2150-7.

# Nuevos tratamientos para el melanoma: Ipilimumab

A. RIQUELME, C. BUENO, L. RODRÍGUEZ, M. J. ORUEZÁBAL

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Infanta Cristina. Parla, Madrid*

## RESUMEN

Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano anti CTLA-4 que mejora la respuesta inmune antitumoral. Numerosos estudios preclínicos y fases II apuntan la eficacia de este fármaco para el control del melanoma maligno metastásico.

Un estudio fase III que compara ipilimumab en monoterapia frente a gp100 o la combinación de ambos en 2º línea, demostró un incremento en la supervivencia global de forma significativa en los brazos de tratamiento con ipilimumab. Por otro lado, en otro estudio fase III se observa un incremento en la supervivencia global en los pacientes tratados con la combinación de ipilimumab y dacarbacina en primera línea de melanoma metastásico.

La mayoría de los acontecimientos adversos de este fármaco se relacionan con la inmunidad y son, en general, bien tolerados y de fácil manejo. Dado que se trata de un mecanismo de acción diferente al de los tratamientos convencionales es necesario determinar nuevos criterios de respuesta que sean capaces de evaluar la eficacia de estos agentes.

**PALABRAS CLAVE:** Ipilimumab. Melanoma. Anticuerpo.

## INTRODUCCIÓN

La incidencia de melanoma ha aumentado en los países occidentales, habiéndose incluso doblado el número de casos en los últimos 20 años (1-3). Aproximadamente el 20% de los diagnósticos de melanoma se realiza en estadios avanzados con un pronóstico pobre y una tasa de supervivencia a los dos años del 10-20% (4-6).

Hasta el momento, ninguna terapia sistémica había demostrado impactar sobre la supervivencia global en la enfermedad avanzada tras el tratamiento con una prime-

## ABSTRACT

*Ipilimumab is a fully human monoclonal antibody anti-CTLA-4 that enhances the antitumor immune response. Several studies remark the efficacy of this drug in controlling metastatic malignant melanoma.*

*A phase III study comparing ipilimumab vs gp100 vs a combination of both in pretreated patients showed increased overall survival in ipilimumab arms. In addition, another phase III study showed an increase in overall survival in patients treated with the combination of ipilimumab and dacarbazine in metastatic melanoma.*

*Most adverse events related to ipilimumab are related to immunity and they are generally well tolerated and easy to manage. Since this treatment exhibits alternative patterns of response than those witnessed with traditional chemotherapy, it may be necessary to determine new criteria to evaluate its effectiveness.*

**KEY WORDS:** *Ipilimumab. Melanoma. Antibody.*

ra línea de quimioterapia, siendo la inclusión en un ensayo clínico la recomendación estándar (7-9).

La dacarbacina e interleucina-2 a altas dosis están aprobadas en Estados Unidos y en la Unión Europea para el tratamiento del melanoma metastásico. La fote-mustina también está aprobada en la Unión Europea en este contexto. La dacarbacina es un agente citotóxico que consigue una tasa de respuestas objetivas baja, de corta duración y respuestas completas casi inexistentes, sin un impacto claro sobre la supervivencia global (10). Por su parte, la interleucina-2 fue aprobada basándose

en la respuesta mantenida obtenida en un 6% de los pacientes tratados. Sin embargo, la ausencia de factores predictivos de respuesta válidos y su importante toxicidad han relegado su uso a pacientes muy seleccionados (11).

Debido a esta aparente resistencia a los tratamientos tradicionales y a la importancia de la respuesta inmune del huésped, el melanoma metastásico ha sido objetivo de desarrollo de terapias inmunológicas durante mucho tiempo (12). Los avances en el conocimiento de las vías de regulación de la respuesta inmune implicadas en el desarrollo del cáncer han llevado al diseño de nuevas estrategias para generar mejores opciones terapéuticas (13-15). El linfocito T citotóxico asociado al antígeno 4 (CTLA-4) es un inhibidor de la respuesta inmune (16,17). Al contrario de lo que ocurre en la respuesta inmune innata, la respuesta inmune adquirida requiere dos señales para la activación del linfocito: la primera señal es la presentación del antígeno procesado por el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) que se encuentra en la superficie de la célula presentadora de antígeno (CPA); para activar la respuesta inmune, la coestimulación de CD80 o CD86 en la CPA debe activar a su vez el CD28 de la célula T (18). El CD28 se encuentra expresado constitutivamente en las células T, mientras que CTLA-4 sólo se expresa tras la activación de la célula T por el antígeno. CTLA-4 se une a CD80 y CD86 con mayor afinidad que CD28, inhibiendo la proliferación de la célula T y por tanto siendo un importante inhibidor de la respuesta inmune (19-21).

Tras los estudios preclínicos se desarrollaron dos anticuerpos monoclonales humanos anti CTLA-4 para el tratamiento del melanoma metastásico: ipilimumab y tremelimumab (22).

En lo que se refiere a tremelimumab destacamos un estudio fase II con 89 pacientes a los que se administró tremelimumab a dosis de 10 mg/kg/mes o 15 mg/kg/3 meses. Se observaron un 10% de respuestas y la toxicidad fue fundamentalmente cutánea y digestiva (23). En el estudio fase III se comparó la administración de tremelimumab (15 mg/kg/3 meses) frente a DTIC o temozolomida. Un análisis interno objetivó 340 muertes y el estudio fue cerrado prematuramente (24).

## IPILIMUMAB

### MECANISMO DE ACCIÓN

Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal (IgG1κ) anti-CTLA-4 completamente humano producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante. Se une de forma específica a las CTLA-4, impidiendo su unión a los ligandos CD80 y CD86, reduce el umbral de activación de los linfocitos T y elimina el mecanismo que regula a la baja la proliferación de células T (Fig. 1). Este bloqueo de CTLA-4 mejora la respuesta inmune antitumoral (25).

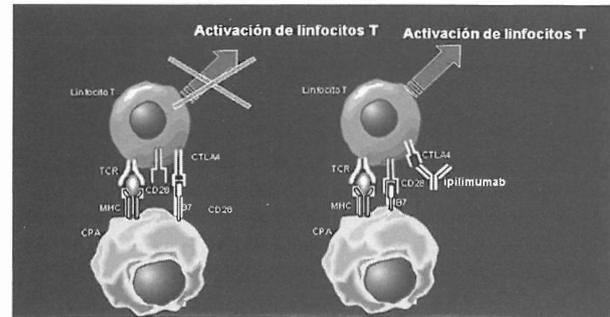


Fig. 1. Mecanismo de acción Ipilimumab (adaptado de Lebbé et al. ESMO 2008).

### DOSIFICACIÓN Y SEGURIDAD

El estudio fase II CA184-022 es un ensayo multicéntrico que aleatorizó, en una primera fase de inducción, a 217 pacientes diagnosticados de melanoma irsecable o metastásico previamente tratados, a recibir cuatro ciclos de ipilimumab a dosis de 10 mg/kg, de 3 mg/kg o de 0,3 mg/kg cada tres semanas. Si existía progresión de la enfermedad a las 24 semanas, se administraba una nueva fase de inducción con el mismo esquema y dosis, o se permitía el crossover con el estudio CA184-025, donde se administraba una fase de inducción con dosis de 10 mg/kg a todos los pacientes. En caso de no existir progresión, se continuaba, a modo de mantenimiento, con la misma dosis que en la inducción, pero cada 12 semanas. El objetivo principal fue la tasa global de respuesta, que fue mejor de forma significativa con el incremento de dosis del fármaco (26). Este estudio no se diseñó para detectar diferencias en la supervivencia entre los distintos brazos. Sin embargo, se encontró una diferencia no significativa a favor del brazo de 10 mg/kg, tanto en la supervivencia global, como en la supervivencia libre de progresión. Asimismo, se objetivó un incremento dosis-dependiente de los acontecimientos adversos relacionados con la inmunidad de cualquier grado. Según este estudio, el tratamiento en monoterapia con ipilimumab a dosis de 10 mg/kg muestra actividad en pacientes con melanoma metastásico pretratados con una toxicidad relevante relacionada con la inmunidad, aunque de fácil manejo.

Otro estudio fase II (MDX010-08) con 72 pacientes con melanoma metastásico no tratados previamente, comparó la administración de 4 ciclos de ipilimumab a dosis de 3 mg/kg cada 4 semanas, bien en monoterapia, o bien en combinación con 6 ciclos de dacarbacina a dosis de 250 mg/m<sup>2</sup> durante 5 días consecutivos cada 3 semanas. A los pacientes que progresaban en el brazo de monoterapia se les permitía el crossover. El objetivo principal del estudio fue la seguridad y la tasa de respuesta global. Existió una tendencia a la mejoría de la tasa de respuesta global en el brazo de combinación, que no fue significativa. La combinación de dacarbacina e ipilimumab fue bien tolerada y no se documentaron toxicidades inesperadas. No obstante, este estudio no tiene la potencia suficiente para demostrar las diferencias en supervivencia entre los dos brazos del estudio (3).

## SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO EN MONOTERAPIA

Ipilimumab fue aprobado por la FDA y por la EMEA como tratamiento de 2ª línea tras la publicación del estudio fase III MDX010-20. El objetivo principal del mismo fue la supervivencia global y, los objetivos secundarios, la supervivencia libre de progresión, la tasa de respuesta y la seguridad. Se incluyeron 676 pacientes diagnosticados de melanoma metastásico (HLA-A\*0201 positivo) tratados previamente con diferentes regímenes. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir ipilimumab en combinación con la vacuna gp100, ipilimumab combinado con placebo o gp100 combinado con placebo. Se administró una primera fase de inducción con ipilimumab a dosis de 3 mg/kg cada tres semanas durante 4 ciclos, sin fase de mantenimiento, y con la posibilidad de realizar una fase de reinducción con el fármaco enmascarado en pacientes seleccionados. Los regímenes con ipilimumab demostraron una ventaja estadísticamente significativa sobre el grupo gp100 en la supervivencia global; la mediana de supervivencia global en el brazo de ipilimumab en combinación fue de 10 meses, en el brazo de ipilimumab en monoterapia de 10,1 meses y en el brazo de gp100 de 6,4 meses, no existiendo diferencias entre los brazos con ipilimumab (Tablas I-III); este beneficio fue independiente de

TABLA I

SUPERVIVENCIA GLOBAL IPILIMUMAB + GP100 VS. GP100 EN MONOTERAPIA (13)

	<i>Ipi + gp100</i>	<i>Gp100 + placebo</i>	<i>p</i>
N	403	136	
Nº muertes	306	119	
Hazard ratio		0,68	0,0004
Mediana SG (meses)	10	6,4	

TABLA II

SUPERVIVENCIA GLOBAL IPILIMUMAB EN MONOTERAPIA VS. GP100 EN MONOTERAPIA (13)

	<i>Ipi + placebo</i>	<i>Gp100 + placebo</i>	<i>p</i>
N	137	136	
Nº muertes	100	119	
Hazard ratio		0,66	0,0026
Mediana SG (meses)	10,1	6,4	

TABLA III

SUPERVIVENCIA GLOBAL IPILIMUMAB + GP100 VS. IPILIMUMAB EN MONOTERAPIA (13)

	<i>Ipi + gp100</i>	<i>Ipi + placebo</i>	<i>p</i>
N	403	137	
Nº muertes	306	100	
Hazard ratio		1,04	0,7575
Mediana SG (meses)	10	10,1	

la edad, del sexo, de los niveles de LDH, de la localización de las metástasis o del tratamiento previo con interleucina-2. Los acontecimientos adversos relacionados con la inmunidad fueron los eventos más frecuentes relacionados con el fármaco y se produjeron en aproximadamente el 60% de los pacientes tratados con este fármaco. Esta toxicidad fue manejable y, en la mayoría de los casos, reversible con esteroides (13). Los resultados de este estudio apoyan el uso de ipilimumab en monoterapia en pacientes con melanoma metastásico previamente tratados.

## PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO EN COMBINACIÓN CON DACARBACINA

El estudio fase III que evaluó la actividad de ipilimumab en primera línea de tratamiento incluyó a 502 pacientes con melanoma irreseccable o metastásico. Se propusieron dos brazos de tratamiento: ipilimumab a dosis de 10 mg/kg cada 3 semanas durante 4 ciclos en combinación con dacarbacina a dosis de 850 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas durante 8 ciclos; en el otro brazo se combinaba el mismo esquema de dacarbacina con placebo. A partir de la semana 24, si no existía progresión de la enfermedad o una toxicidad limitante, se iniciaba la fase de mantenimiento con ipilimumab a dosis de 10 mg/kg o placebo cada 12 semanas, según el brazo de tratamiento. El objetivo principal inicial fue la supervivencia libre de progresión, aunque una enmienda posterior cambió este objetivo por la supervivencia global. La rama de la combinación con ipilimumab prolongó la supervivencia de forma significativa (HR = 0,72; P = 0,0009). Asimismo, se observó una mediana de duración de respuesta de 19,3 meses vs. 8,1 meses para el brazo de la combinación con ipilimumab y con placebo respectivamente (Tabla IV). Los acontecimientos adversos relacionados con ipilimumab coincidieron con los conocidos de los estudios previos. Sin embargo, se

TABLA IV

RESPUESTA TUMORAL CON IPILIMUMAB + DTIC VS. DTIC (27)

	<i>Ipilimumab + DTIC</i> (n = 250)	<i>Placebo + DTIC</i> (n = 252)
Tasa de control de la enfermedad n (%)	83 (33,2)	76 (30,2)
Tasa respuesta global (respuestas completas + respuestas parciales), n (%)	38 (15,2)	26 (10,3)
Respuesta completa	4 (1,6)	2 (0,8)
Respuesta parcial	34 (13,6)	24 (9,5)
Enfermedad estable	45 (18,0)	50 (19,8)
Progresión enfermedad	111 (44,4)	131 (52,0)
Duración de la respuesta	19,3	8,1

documentaron otros eventos adversos de alto grado, como la elevación de enzimas hepáticas, en probable relación con el tratamiento con dacarbacina (27).

Por lo tanto, se trata del segundo estudio fase III que muestra ventaja en la supervivencia en pacientes con melanoma metastásico tratados con ipilimumab.

#### ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

Dado que el mecanismo de acción del ipilimumab es distinto al de los tratamientos antitumorales convencionales, el espectro de toxicidad también es diferente. Ipilimumab se asocia a reacciones adversas inflamatorias como consecuencia de una excesiva actividad inmunitaria y que son los llamados acontecimientos adversos relacionados con la inmunidad (AAri). Los AAri más frecuentes son gastrointestinales, dermatológicos, hepáticos, endocrinológicos y neuropáticos (Tabla V).

TABLA V  
PORCENTAJE DE ACONTECIMIENTOS RELACIONADOS  
CON EL FÁRMACO: % (26)

		Fase III MDX10-20 (n = 131)	Fase II CA184-022 (n = 71)
AA relacionados con el fármaco	Todos	80	78
	Grado 3	19	14
	Grado 4	4	0
AAri	Todos	62	65
	Grado 3	12	7
	Grado 4	2	0
AAri GI	Todos	30	32
	Grado 3	8	3
	Grado 4	0	0
AAri hepáticos	Todos	4	1
	Grado 3	0	1
	Grado 4	0	0
AAri endocrinos	Todos	8	6
	Grado 3	2	3
	Grado 4	2	0
AAri dermatológicos	Todos	43	45
	Grado 3	2	1
	Grado 4	0	0

La toxicidad observada en los estudios fase II y III que fue, en general, de bajo grado y bien tolerada se trató de forma sintomática y con la suspensión temporal del fármaco; la toxicidad de alto grado requirió el empleo de corticoides sistémicos, e incluso otros inmunosupresores como infliximab, en aquellos casos resistentes al tratamiento esteroideo, o incluso para el manejo de la toxicidad hepática que obligó a la suspensión definitiva de ipilimumab.

En el estudio MDX010-20 la mayoría de los acontecimientos adversos fueron AAri, que ocurrieron en aproximadamente el 60% de los pacientes tratados con ipilimumab y en el 32% de los tratados con gp100. Todos estos acontecimientos ocurrieron durante la fase de inducción o de reinducción, siendo los eventos gastrointestinales y dermatológicos los más frecuentes. Se registraron 5 muertes en el brazo de ipilimumab que se consideraron directamente relacionadas con el tratamiento, dos de las cuales se asociaron a un AAi. La causa de la muerte de estos pacientes fue insuficiencia hepática, perforación intestinal extensa, choque séptico y angiopatía.

En el estudio fase III en primera línea los acontecimientos adversos más frecuentemente observados, de nuevo, fueron los AAri que aparecieron hasta en un 77% de los pacientes tratados con ipilimumab y dacarbacina y en el 38,2% de los tratados con dacarbacina y placebo. La afectación hepática fue el AAri más frecuente, que hasta en un 20,7% de los casos fue en grado 3 y 4. La tasa de AAri de alto grado en este estudio difiere de la de estudios previos con ipilimumab en monoterapia. La ausencia de perforaciones gastrointestinales y la baja tasa de toxicidad gastrointestinal grado 3-4 contrasta con los fase II previos. Sin embargo, la toxicidad hepática de alto grado fue mucho más relevante, lo que pudiera estar en relación con la combinación con dacarbacina, que en monoterapia es una causa de toxicidad hepática (27).

#### NUEVOS MECANISMO DE ACCIÓN, NUEVOS CRITERIOS DE RESPUESTA

Tanto el mecanismo de acción como el patrón de respuesta clínico de los inhibidores de CTLA-4 difiere del de los tratamientos convencionales. En los diversos estudios publicados, se observa que muchos de los pacientes tratados con ipilimumab presentan una respuesta tras las doce primeras semanas de tratamiento, pudiendo esta incluso ocurrir tras periodos de aparente progresión o incluso, de estabilización de la enfermedad muy prolongados (28).

En un análisis de tres estudios fase II con ipilimumab se llevó a cabo una observación retrospectiva de estos patrones de respuesta con el objetivo de desarrollar nuevos criterios para evaluar la eficacia de los nuevos tratamientos (29). En estos estudios, los pacientes recibieron cuatro ciclos de ipilimumab a dosis de 10 mg/kg cada tres semanas; un subgrupo seleccionado continuaba con una fase de mantenimiento con la misma dosis del fármaco administrado cada doce semanas (30-33). Se identificaron tres patrones clínicos de actividad antitumoral tras la administración de ipilimumab:

1. Inmediata, similar al patrón de los citotóxicos convencionales.
2. Tardía, con o sin evidencia de aumento de la carga tumoral.
3. Con la presencia de nuevas lesiones.

Los criterios de respuesta de la OMS modificados sólo reconocen como clínicamente significativo el primero de los patrones descritos.

Los denominados criterios de respuesta relacionados con la inmunidad (CRri) incluyen estos nuevos patrones observados con las terapias inmunes. Estos criterios tienen por objeto detectar la actividad antitumoral tardía tras una progresión inicial de la enfermedad. De esta forma, sólo se consideran lesiones medibles las mayores o iguales a 1 cm y se define la carga tumoral como la suma de las lesiones índice y las de nueva aparición (29).

En este análisis, un 7,5% de los pacientes obtuvo una respuesta de la enfermedad y un 20,3% una estabilización según los criterios de la OMS. En cambio, un 35% experimentó progresión de su enfermedad y se mantuvo un seguimiento posterior sin tratamiento. Tras aplicar los nuevos CRri en esta población, el 9,7% de los pacientes que presentaron progresión experimentó un beneficio clínico. Todo ello puede ser explicado por el retraso en el comienzo de la respuesta tras la administración del inhibidor de CTLA-4, además de que pudiera existir una inflamación secundaria a la respuesta inmune, que pudiera dar lugar a un incremento del volumen radiológico (29). Finalmente, tras aplicar los CRri algunos de los pacientes del grupo de los que habían progresado experimentaron una mejoría de la supervivencia.

## CONCLUSIÓN

Ipilimumab es un inhibidor de CTLA-4 potenciador de las células T que representa una nueva clase de tratamiento antitumoral y un importante avance en el campo de la inmuno-oncología. Este agente en monoterapia ha demostrado incrementar la supervivencia en pacientes diagnosticados de melanoma metastásico previamente tratados, con un perfil de toxicidad conocido y en general, bien tolerado. Por otro lado, parece existir un beneficio en supervivencia a favor de la combinación con dacarbacina en primera línea de tratamiento. La mayoría de los acontecimientos adversos son los AARI, para los que se están desarrollando algoritmos clínicos que permitirán un reconocimiento y por tanto, un tratamiento precoz de las complicaciones potencialmente graves.

Parece que los criterios de respuesta utilizados de forma tradicional deben ser modificados a la vista de los nuevos fármacos emergentes cuyos mecanismos de acción y actividad antitumoral difieren de los convencionales. Por ello, estos nuevos patrones así como los CRri, deben ser evaluados de forma prospectiva para poder predecir el beneficio clínico de los tratamientos. No obstante, son necesarios nuevos estudios para depurar las dosis y definir los esquemas más óptimos de este fármaco, así como investigar su papel en la adyuvancia, en combinación con otros regímenes y su utilidad en otras neoplasias.

## CORRESPONDENCIA:

A. Riquelme  
Servicio de Oncología Médica  
Hospital Infanta Cristina  
Parla, Madrid

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lens MB, Dawes M. Global perspectives of contemporary epidemiological trends of cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol* 2004;150:179-85.
2. Cancer Facts and figures. American cancer society. Atlanta, GA, USA. <http://www.cancer.org/downloads/STT/2009CAFF-finalsecured.pdf> Accessed. 2009.
3. Hersh EM, O'Day SJ, Powderly J, Khan KD, Pavlick AC, Cranmer LD, et al. A phase II multicenter study of ipilimumab with or without dacarbazine in chemotherapy-naive patients with advanced melanoma. *Invest New Drugs* 2011;29(3):489-98. Epub 2010 Jan 16.
4. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, McDermott J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. *N Engl J Med* 2011;364(26):2517-26. Epub 2011 Jun 5.
5. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S, et al. Randomized phase III study of temozolomida versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000;18:158-66.
6. Rusthoven JJ, Quirt JC, Iscoe NA, McCulloch PB, James KW, Lohmann RC, 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. *J Clin Oncol* 1996;14:2083-90.
7. O'Day SJ, Maio M, Chiarion-Sileni V, Gajewski TF, Pehamberger H, Bondarenko IN, et al. Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a multicenter single-arm phase II study. *Ann Oncol* 2010;21(8):1712-7. Epub 2010 Feb 10.
8. Agarwala SS. Current systemic therapy of metastatic melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9:587-95.
9. Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 2004; 351:998-1012. [erratum. *N Engl J Med* 2004; 351:2461.
10. Bedikian AY, Millward M, Pehamberger H, Conry R, Gore M, Trefzer U, et al. Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: the Oblimersen Melanoma Study Group. *J Clin Oncol* 2006;24(29):4738-45. Epub 2006 Sep 11.
11. Petrella T, Quirt I, Verma S, Haynes AE, Charette M, Bak K; et al. Melanoma Disease Site Group of Cancer Care Ontario's program in Evidence-based Care Single-agent interleukin-2 in treatment of metastatic melanoma: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2007;33:484-96.
12. Hodi FS. Overcoming immunological tolerance to melanoma: targeting CTLA-4. *Asi-pacific J Clin Oncol* 2010; 6:s16-s23.
13. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711-23.
14. Melero I, Hervas-Stubbs S, Glennie M, Pardoll DM, Chen L. Immunostimulatory monoclonal antibodies for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2007;7:95-106.
15. Peggs KS, Quezada SA, Korman AJ, Allison JP. Principles and use of anti-CTLA-4 antibody in human cancer immunotherapy. *Curr Opin Immunol* 2006;18:206-213.
16. Ribas A. Anti-CTLA4 antibody clinical trials in melanoma. *Update Cancer Ther* 2007;2:133-9.
17. Hodi FS. Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4. *Clin Cancer Res* 2007;13:5238-42.

18. Korman AJ, Peggs KS, Allison JP. Checkpoint blockade in cancer immunotherapy. *Adv Immunol* 2006;90:297-339.
19. Krummel MF, Allison JP. CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation. *J Exp Med* 1995;182:459-65.
20. Greenwald RJ, Oosterwgel MA, van der Woude D, Kubal A, Mandelbrot DA, Boussiotis VA, et al. CTLA-4 regulates cell cycle progression during a primary immune response. *Eur J Immunol* 2002;32:366-73.
21. Schneider H, Downey J, Smith A, Zinselmeyer BH, Rush C, Brewer JM, et al. Reversal of the TCR stop signal by CTLA-4. *Science* 2006;313:1972-5.
22. Korman A, Yellin M, Keler T. Tumor immunotherapy: preclinical and clinical activity of anti-CTLA4 antibodies. *Current Investig Drugs* 2005;6:582-91.
23. Camacho LH, Antonia S, Sosman J, Kirkwood JM, Gajewski TF, Redman B, et al. Phase I/II trial of tremelimumab in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2009; 27:1075-81.
24. Ribas A, Hauschild A, Kefford R, et al. Phase III, open-label, randomized, comparative study of tremelimumab (cp-675,206) and chemotherapy (temozolomide or dacarbazine) in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2008; 26.
25. Tchekmedyian S, et al. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21(abstract):56.
26. Wolchok JD, Neyns B, Linette G, Negrier S, Lutzky J, Thomas L, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol*. 2010; 11:155-64.
27. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, McDermott D, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364(26):2517-26. Epub 2011 Jun 5.
28. O'Day SJ, Hamid O, Urban WJ. Targeting cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4): a novel strategy for the treatment of melanoma and other malignancies. *Cancer* 2007;110:2614-27.
29. Hodi FS, Hoos A, Ibrahim R, et al. Novel efficacy criteria for antitumor activity to immunotherapy using the example of ipilimumab, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody. *J Clin Oncol* 2008; 26: abstract 3008.
30. Weber JS, Berman D, Siegel J, et al. Safety and efficacy of ipilimumab with or without prophylactic budesonide in treatment-naïve and previously treated patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2008; 26:abstract 9010.
31. O'Day SJ, Ibrahim R, DePril V, et al. Efficacy and safety of ipilimumab induction and maintenance dosing in patients with advanced melanoma who progress on one or more prior therapies. *J Clin Oncol* 2008; 26: abstract 9021.
32. Wolchok JD, Ibrahim R, DePril V, et al. Antitumor response and new lesions in advanced melanoma patients on ipilimumab treatment. *J Clin Oncol* 2008; 26: abstract 3020.
33. Hamid O, Chin K, Li J, et al. Dose effect of ipilimumab in patients with advanced melanoma: results from a phase II, randomized, dose-ranging study. *J Clin Oncol* 2008;26(abstract):9025.

## Indicaciones de la radioterapia en el cáncer de piel, melanoma

C. CONILL<sup>1</sup>, I. VALDUVIECO<sup>1</sup>, J. M. DOMINGO-DOMENECH<sup>2</sup>, A. ARANCE<sup>2</sup>, C. BAUTISTA<sup>1</sup>,  
I. RÍOS<sup>1</sup>

*Servicios de <sup>1</sup>Oncología Radioterápica y <sup>2</sup>Oncología Médica. Hospital Clínic. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Universidad de Barcelona*

### RESUMEN

La cirugía sigue siendo el principal tratamiento del melanoma localizado. La irradiación postoperatoria después de linfadenectomía en pacientes con metástasis ganglionares con alto riesgo de recidiva (ganglios  $\geq 3$  cm,  $\geq 3$  ganglios afectados, extensión extracapsular y/o recidiva), ha mostrado un excelente control locorregional.

En los pacientes con metástasis cerebrales de melanoma, la irradiación holocraneal es el tratamiento de elección en términos de paliación de síntomas, especialmente cuando existe enfermedad extracraneal. Se han utilizado diferentes esquemas de dosis total y fraccionamiento (20 Gy/5 fracciones vs. 30 Gy/10 fracciones). Los resultados muestran que la supervivencia mediana no se modifica en función del esquema terapéutico utilizado.

En relación al papel de la temozolomida (TMZ) en la prevención de las recaídas en el sistema nervioso central, en los pacientes con metástasis cerebrales de melanoma con respuesta al tratamiento sistémico, los resultados de los estudios efectuados no demuestran un beneficio claro de la TMZ en la prevención de la recaída cerebral así como tampoco en el tiempo a la progresión cerebral.

En los pacientes con larga supervivencia, la necrosis y la disfunción cognitiva debido a la leucoencefalopatía representan las principales complicaciones tardías secundarias a la irradiación cerebral. La leucoencefalopatía radioinducida es más frecuente en los pacientes que presentan leucoaraiosis.

Ante el riesgo de demencia radioinducida en el subgrupo de pacientes con larga supervivencia, la reducción de la neurotoxicidad en pacientes con leucoaraiosis constituye un importante objetivo terapéutico.

**PALABRAS CLAVE:** Melanoma. Radioterapia. Metástasis nodal. Metástasis cerebral. Toxicidad de radiación. Leucoencefalopatía.

### ABSTRACT

*Surgery is the mainstay of treatment for localized melanoma. Postoperative radiation therapy after lymphadenectomy has shown to provide an excellent loco-regional control in patients with melanoma node metastases with high risk for loco-regional relapse (lymph nodes  $\geq 3$  cm,  $\geq 3$  lymph nodes involved, extracapsular extension and/or recurrent disease).*

*In patients with brain metastases from malignant melanoma whole brain irradiation remains a recommended treatment in terms of symptom palliation, especially when extra-cranial systemic disease is present. Different schedules of total dose and fractionation (20 Gy/5 fractions vs 30 Gy/10 fractions) have been used. The results suggest that median survival time was not significantly affected by the total dose / fractionation schedule.*

*Concerning the role of temozolomide (TMZ) in preventing central nervous system relapses in patients with advanced melanoma responding to systemic therapy, the results of the studies do not support a clear benefit of TMZ in preventing cerebral relapse, nor in terms of time to cerebral progression.*

*In patients with long-term survival, necrosis and cognitive dysfunction due to leucoencephalopathy are the main delayed complications of brain irradiation.*

*Radiation induced leucoencephalopathy is greater in patients with pre-existing leucoaraiosis. Because of the potential of long-term survival in a small subset of patients with brain metastases and the risk of radiation-induced dementia, neurotoxicity reduction in patients with leucoaraiosis is an important goal of treatment.*

**KEY WORDS:** Melanoma. Radiation therapy. Nodal metastases. Brain metastases. Radiation toxicity. Leucoencephalopathy.

## INTRODUCCIÓN

El melanoma comprende el 3% de los cánceres de piel pero representa el 75% de su mortalidad. La dermatoscopia ha significado un importante progreso en el diagnóstico del melanoma permitiendo actualmente una extirpación quirúrgica del melanoma primario con márgenes más estrechos (1-2 cm). La biopsia del ganglio centinela es el procedimiento recomendado para el estadiaje ganglionar en los pacientes con un espesor tumoral de 1mm o más, aunque su impacto en el pronóstico de la enfermedad todavía no ha sido demostrado. El tratamiento adyuvante con interferón-alpha 2b (IFN $\alpha$ 2b) en los pacientes de alto riesgo ofrece un escaso beneficio en términos de intervalo libre de recidiva y supervivencia.

El pronóstico de los pacientes con el diagnóstico de melanoma cutáneo depende del número de ganglios regionales afectos y del espesor del tumor primario. Los pacientes con afectación clínica o microscópica de los ganglios regionales presentan un alto riesgo de recidiva después de la cirugía. El porcentaje de recidivas ganglionares regionales después de linfadenectomía ha sido descrito de hasta el 50% (1,2). El estudio aleatorizado de Creagan y cols. (3) en el que comparaban linfadenectomía + irradiación postoperatoria (n = 27) vs. linfadenectomía (n = 29), sugiere que los pacientes con múltiples ganglios afectos presentan un intervalo libre de enfermedad más largo cuando son tratados con irradiación postoperatoria.

El papel de la irradiación adyuvante en el tratamiento del melanoma no ha sido evaluado en estudios prospectivos aleatorizados con un mayor número de pacientes. Sin embargo, debido al elevado riesgo de recidivas, se ha utilizado la radioterapia en pacientes con afectación ganglionar y un patrón de alto riesgo, siendo recomendado actualmente por el National Comprehensive Cancer Network en pacientes con: tres o más ganglios posi-

tivos, tamaño del ganglio superior a tres centímetros, presencia de extensión extracapsular y/o afectación clínica de los ganglios (4). Los estudios publicados de irradiación postoperatoria adyuvante del melanoma maligno muestran un alto porcentaje de control locorregional (5-17) (Tabla I) (Fig. 1).

El esquema de fraccionamiento óptimo sigue siendo controvertido. Los protocolos de tratamiento utilizados varían desde 50 Gy/25fr, 50 Gy/20fr, 48 Gy/20fr, 45 GI/18fr o 30 GI/5fr. El esquema de hipofraccionamiento (30 Gy/5fr de 600 cGy, dos veces por semana durante 2,5 semanas) se considera que mejora el índice terapéutico del melanoma y ha demostrado ser efectivo.

El beneficio potencial de la irradiación postoperatoria en los pacientes con metástasis ganglionares debe evaluarse frente al riesgo de morbilidad de la combinación del tratamiento con IFN $\alpha$ 2b y el inconveniente de la demora en el inicio del tratamiento con IFN $\alpha$ 2b cuando el riesgo de metástasis sistémicas es alto. Se ha observado que el IFN $\alpha$ 2b puede aumentar la sensibilidad a la radiación (18) por el incremento de la mortalidad celular reduciendo el hombro de la curva de supervivencia celular, debido a la disminución de la capacidad de las células para reparar el daño subletal. Se ha descrito el fenómeno de "recall" cutáneo, que consiste en una reacción inflamatoria cutánea en zonas previamente irradiadas tras radioterapia hipofraccionada (30 Gy/5fr) + IFN $\alpha$ 2b, 11 días después de haber completado la radioterapia (19). Gyorki y cols. (20) en un grupo de pacientes (n = 18) tratados de forma concurrente con radioterapia + IFN $\alpha$ 2b, administrando una dosis total entre 40-50 Gy con un fraccionamiento de 200-300 cGy, observaron toxicidad aguda grado III en el 44,4% de los pacientes y toxicidad tardía grado III en dos pacientes, encontrando una correlación entre la toxicidad aguda/tardía y la dosis total de radiación (50 Gy). Nguyen y cols. (21) observaron toxicidad aguda grado III (mucositis-dermatitis) a la dosis total de radiación de 41,4 Gy y 59,4 Gy con fraccio-

TABLA I

RESULTADOS EN EL CONTROL LOCAL-REGIONAL DE LA ENFERMEDAD DESPUÉS DE LINFADENECTOMIA + IRRADIACIÓN POSTOPERATORIA

Autor	Año	n	Dosis por fracción	Localización	CLR* a 5 años
Ang (5)	1994	174	Hipofraccionamiento	Cervical	88%
Strom (6)	1995	2	Hipofraccionamiento	Axilar	95%
Burmeister (15)	1995	234	Convencional	Múltiples	91%
Corry (7)	1999	42	Convencional	Múltiples	80%
Stevens (8)	2000	139	Hipofraccionamiento	Múltiples	89%
Ballo (9)	2002	89	Hipofraccionamiento	Axilar	87%
Ballo (11)	2003	160	Hipofraccionamiento	Cervical	94%**
Bonnen (10)	2004	157	Hipofraccionamiento	Cervical	89%
Ballo (12)	2004	40	Hipofraccionamiento	Ilioinguinal	74%***
Ballo (13)	2005	36	Hipofraccionamiento	Cervical	93%
Ballo (14)	2006	466	Hipofraccionamiento	Múltiples	89%
Chang (16)	2006	56	Ambos	Múltiples	87%
Conill (17)	2009	77	Ambos	Múltiples	90%

(\* ) CLR: Control locorregional; (\*\* ) Control local actuarial a 10 años; (\*\*\*) Control local actuarial a 3 años. Múltiples: axilar, cervical, ilioinguinal.

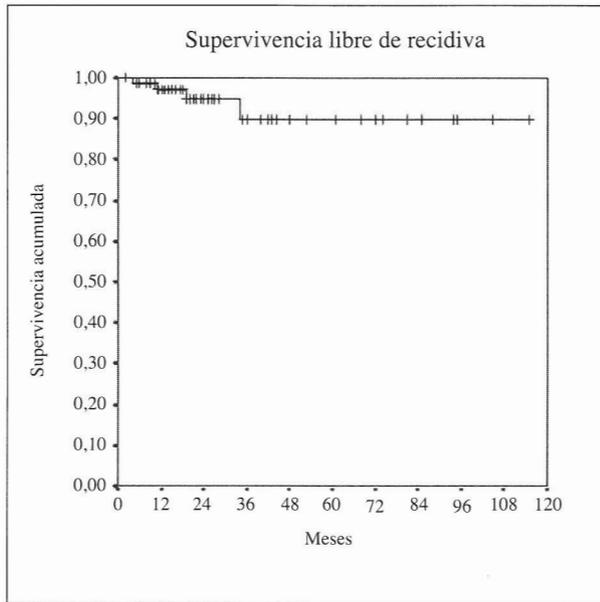


Fig. 1. Control locorregional actuarial en pacientes con metástasis ganglionares de melanoma tratados con irradiación postoperatoria (media: 105 meses; 95% IC: 96-115) (Conill et al.) (17).

namiento de 180 cGy respectivamente, en un subgrupo de pacientes con melanoma de cabeza y cuello tratados de forma concurrente con radioterapia + IFN $\alpha$ 2b. Hazard y cols. (22), publicaron las complicaciones severas subagudas y tardías en 5 de los 10 pacientes que recibieron tratamiento con IFN $\alpha$ 2b durante el tratamiento con radioterapia o en el intervalo de un mes desde su finalización. Conill y cols. (23) en un estudio de 18 pacientes tratados con IFN $\alpha$ 2b concurrente con el tratamiento de irradiación o en el intervalo de un mes desde su finalización observaron 3 casos de toxicidad tardía III-IV (2 casos toxicidad neurológica y un caso toxicidad cutánea). La dosis total y fraccionamiento administrados fueron: 30 Gy/5fr (n = 8), 36 Gy/6fr (n = 8) y 50 Gy/25fr (n = 2) (Tabla II). Los efectos tardíos de la radiación están relacionados con la dosis por fracción, aunque se ha descrito una mínima morbilidad cuando se utiliza como único tratamiento, apareciendo las complicaciones cuando se utiliza en combinación con IFN $\alpha$ 2b.

La irradiación postoperatoria en pacientes con afectación loco-regional y con alto riesgo de recidiva ha demostrado ser efectiva en el control loco-regional de la enfermedad. Sin embargo, el tratamiento concurrente con IFN $\alpha$ 2b puede incrementar la toxicidad inducida por la radiación, por lo que se recomienda la administración del IFN $\alpha$ 2b en un intervalo de  $\geq 1$  mes después de la radioterapia.

#### METÁSTASIS CEREBRALES DE MELANOMA

A pesar de los avances en el diagnóstico temprano y en el tratamiento local y sistémico del melanoma, un elevado porcentaje de pacientes mueren a causa de la progresión de la enfermedad. Para este grupo de pacientes en los que la curación no es una opción realista, el objetivo consiste en lograr una paliación eficaz de los síntomas y signos de la enfermedad. El cáncer avanzado se asocia con complicaciones secundarias a la aparición de metástasis. Las metástasis cerebrales constituyen el diagnóstico más frecuente de diseminación de la enfermedad en pacientes con complicaciones neurológicas. En este grupo de pacientes, las tasas de mortalidad y morbilidad son altas. Las metástasis cerebrales se diagnostican clínicamente en el 40-60% de los pacientes con melanoma metastático. El principal objetivo terapéutico en los pacientes con metástasis cerebrales es el control de síntomas así como la mejora de las funciones cerebrales y de la calidad de vida.

Actualmente, en el paciente con metástasis cerebrales pueden ofrecerse diferentes opciones terapéuticas que incluyen la cirugía, la radiocirugía, la irradiación holocraneal (WBRT) y la quimioterapia. En términos de control local de la enfermedad y supervivencia, la combinación de cirugía y WBRT ha demostrado de forma concluyente ser superior a la WBRT exclusiva (24). Los pacientes con múltiples lesiones (más de 3), con un tamaño superior a 3 cm, Karnofsky performance status (KPS) con valores inferiores a 70, edad superior a 65 años o enfermedad sistémica no controlada, no son considerados buenos candidatos para tratamiento con radiocirugía o cirugía. En estos casos la WBRT se considera el tratamiento de elección.

TABLA II

TOXICIDAD TARDÍA GRADO III-IV (RTOG\*) DE RADIOTERAPIA CONCURRENTE CON INTERFERÓN  $\alpha$ 2B

Autor	n	DT/fracc (cGy)	Casos con toxicidad	Toxicidad tardía grado III-IV
Gyorki (20)	18	5.000/200	2	Ulceración cutánea, fibrosis
Hazard (22)	10	5.000/200	2	Neuropatía periférica
		5.000/200	1	Necrosis del tejido subcutáneo
		5.200/200	1	Necrosis cerebral
		3.600/400-600	1	Necrosis del tejido subcutáneo
Conill (23)	18	3.600/600	3	Necrosis medular. Telangiectasia

(\*) RTOG: Radiation Therapy Oncology Group escala de toxicidad. DT: Dosis total.

Los resultados clínicos de la WBRT muestran un claro beneficio en la paliación de los síntomas y signos neurológicos (25). La WBRT ofrece altas tasas de respuesta aunque de corta duración y con una ganancia en la supervivencia limitada. Los resultados de Ellerhorst y cols. (26) muestran una mediana de supervivencia de 4,2 meses para los pacientes con metástasis cerebrales y enfermedad sistémica adicional. Aunque se utilizaron diferentes esquemas de dosis total y dosis por fracción, la mayoría recibieron 30 Gy/10fr. No se ha demostrado un impacto significativo en la supervivencia o en la paliación de los síntomas en función de la dosis por fracción o de la dosis total administrada (30 Gy/10fr vs. 20 Gy/5fr). Esto es particularmente importante en los pacientes con melanoma, ya que durante muchos años, se ha llegado a considerar radiorresistente. En los pacientes con una corta expectativa de vida se recomienda administrar 20 Gy/5fr (27).

El uso de quimioterapia se ha limitado a agentes con actividad antitumoral y con capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica, tales como carmustina (BCNU) y fotemustine. La temozolomida (TMZ) es un agente alquilante de administración oral, con similar mecanismo de acción que la dacarbazina (DTIC), pero con la capacidad de penetrar en el sistema nervioso central (28).

Se han publicado varios casos de metástasis cerebrales de melanoma con remisión completa después de haber recibido tratamiento con TMZ (200 mg/m<sup>2</sup>) (29) así como también mediante la combinación de WBRT + TMZ (30) (Fig. 2). La tolerancia al tratamiento es buena y además la administración no requiere hospitalización con el consiguiente impacto en términos de costes indirectos de los recursos de salud y sus consecuencias socio-económicas.

*METÁSTASIS CEREBRALES DE MELANOMA TRATADAS CON IRRADIACIÓN HOLOCRAINEAL (WBRT) Y TEMOZOLOMIDA (TMZ)*

Se han efectuado diferentes estudios para determinar el beneficio aditivo de la TMZ asociada a WBRT en el tratamiento de las metástasis cerebrales. La TMZ, es un agente activo en el tratamiento del melanoma y se ha observado una mayor tasa de respuestas con la asociación de la TMZ a la WBRT (31).

La selección de los pacientes en función del KPS tiene un papel crítico en la supervivencia de los pacientes (32) y en especial con metástasis cerebrales

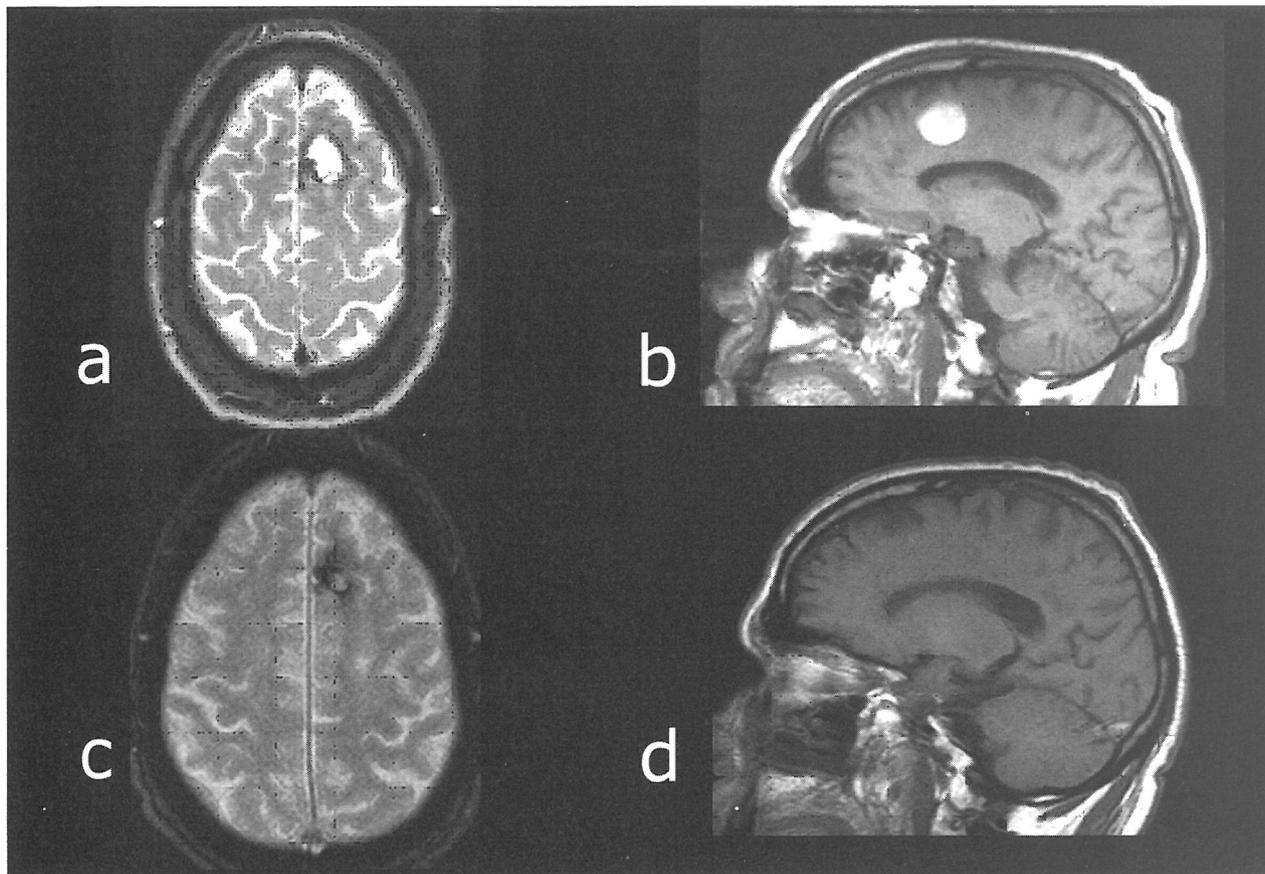


Fig. 2. Resonancia magnética cerebral que muestra una lesión nodular en corte axial (a) y sagital (b) localizada en región frontal parasagital izquierda con un mínimo edema perilesional y captación de contraste. Corte axial (c) y sagital (d) en que se muestra remisión completa de la lesión metastásica a los 19 meses después de haber finalizado el tratamiento con irradiación holocraneal, Conill et al. (30).

(33). La clasificación de las metástasis cerebrales del *Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Recursive Partitioning Analysis (RPA)*, ofrece un modelo de predicción pronóstica de estos pacientes: RPA clase I: pacientes con KPS  $\geq$  70, menos de 65 años de edad con tumor primario controlado y ausencia de metástasis extracraneales; clase III: KPS < 70 y clase II: todos los demás. Buchsbaum y cols. (34) validaron la clasificación RTOG-RPA para los pacientes con metástasis cerebrales de melanoma.

En un estudio retrospectivo del Hospital Clínic de Barcelona (35), en 26 pacientes con metástasis cerebrales de melanoma, de los cuales diez fueron tratados con WBRT y dieciséis con WBRT+TMZ como agente único (200 mg/m<sup>2</sup>) o en combinación con quimio-inmunoterapia (IFN $\alpha$ 2b = 150 mg/m<sup>2</sup>), la WBRT administrada en todos los pacientes con un fraccionamiento de 20 Gy/5fr de 400cGy, la supervivencia mediana (SM) del grupo fue de 3 meses (IC 95%: 2-4 meses). La SM del grupo WBRT+TMZ fue de 6 meses (IC 95%: 0-12 meses) y de 1 mes para el grupo WBRT (IC 95%: 1-2 meses) con diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,0001$ ). También se analizó el beneficio potencial de la TMZ en relación a la supervivencia absoluta a diferentes intervalos de tiempo (90 días, 180 días y 270 días), observando que el grupo de pacientes con una mayor supervivencia a largo plazo (más de 90 días) fue el grupo tratado con la combinación de WBRT + TMZ ( $p = 0,016$ ).

También se ha estudiado el impacto en la supervivencia de diferentes esquemas de fraccionamiento de la radioterapia en combinación con TMZ como agente único o quimio-inmunoterapia basada en TMZ (36), en un grupo de 21 pacientes tratados con WBRT + TMZ, 11 de ellos con 20 Gy/5fr y 10 con 30 Gy/10fr. Los resultados mostraron que la SM para el grupo de 20 Gy fue de 4 meses (IC del 95%: 2-6 meses) y para

el grupo de 30 Gy fue de 4 meses (IC del 95%: 0-7 meses) sin diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,74$ ) (Fig. 3). Se observó una respuesta completa y dos respuestas parciales (RC + RP = 14%). Los resultados sugieren que la SM no se afecta de forma significativa por la dosis total/fraccionamiento de la WBRT.

Los resultados de supervivencia de los estudios publicados con diferentes modalidades de tratamiento son poco satisfactorios y con un número reducido de pacientes. Bafaloukos y cols. (37) observaron un 24% de respuestas objetivas y una SM de 4,7 meses con quimioterapia basada en TMZ. Ulrich y cols. (38) publicaron los resultados de la combinación de WBRT y Fotemustine en 12 pacientes. El porcentaje de respuestas objetivas fue del 50% (RC: 4/12 y RP: 2/12). La SM de los pacientes que respondieron al tratamiento fue de 8,2 meses. Mornex y cols. (39) en un estudio aleatorizado de 76 pacientes comparando tratamiento con fotemustine vs. WBRT + fotemustine, observaron una tasa de respuestas cerebrales del 11,1% y 16% respectivamente. La SM fue de 2,8 y 3,4 meses. *The Cytokine Working Group* (40) analizó la combinación de WBRT (30 Gy/10fr) y TMZ concomitante. El 10% de los pacientes experimentó una respuesta objetiva (RC:1 y RP:2) con una SM de 6 meses (Tabla III).

La WBRT exclusiva o en combinación con quimioterapia puede ser considerada como el tratamiento de elección en los pacientes con metástasis cerebrales múltiples y metástasis extracraneales.

Es muy importante tener en cuenta que un subgrupo de pacientes pueden llegar a ser largos supervivientes, por lo que hay que considerar el riesgo de aparición de alteraciones neurológicas (leucoencefalopatía) secundarias al tratamiento con irradiación.

#### LEUCOENCEFALOPATÍA POR RADIOTERAPIA

La leucoencefalopatía se define como una alteración estructural de la sustancia blanca cerebral por afectación principal de la mielina. La etiología es muy variada aunque las causas más frecuentes son los tóxicos (radiación craneal, antineoplásicos), la esclerosis múltiple, las enfermedades cerebrovasculares y las alteraciones metabólicas (41). El grado de neurotoxicidad secundario a la irradiación craneal, se correlaciona con la edad, la dosis total, la dosis por fracción, el volumen de tejido irradiado y la asociación con quimioterapia (42). La supervivencia mediana de estos pacientes con metástasis cerebrales es inferior a seis meses, por lo que es poco probable la valoración de los efectos tardíos secundarios a la irradiación. Clínicamente la leucoencefalopatía se caracteriza por la alteración de las funciones superiores: confusión, alteración de la memoria y cambios de personalidad. Pueden observarse otros déficits como: hemiparesia, alteraciones sensoriales, ataxia y alteraciones visuales, aunque menos evidentes que las alteraciones cognitivas. La leucoencefalopatía posttra-

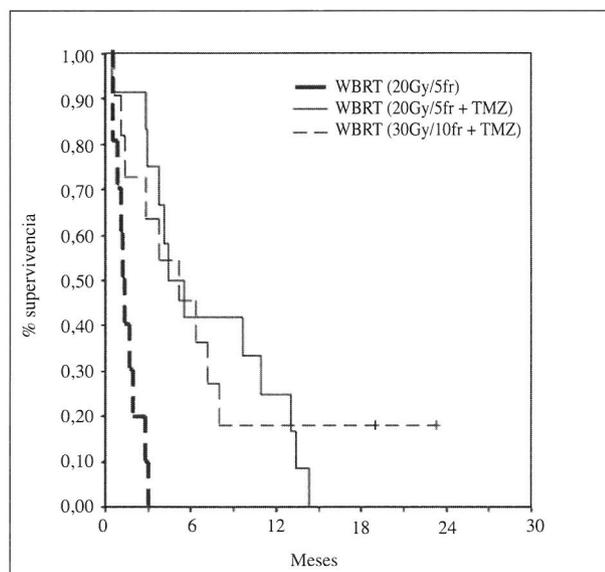


Fig. 3. Supervivencia actuarial de los pacientes con metástasis cerebrales en función de la dosis total/fraccionamiento administrados  $\pm$  temozolomida (TMZ) (Conill C et al.) (36).

TABLA III  
 RESULTADOS DE LA IRRADIACIÓN HOLOCRAANEAL (WBRT), QUIMIOTERAPIA O TRATAMIENTO COMBINADO, EN METÁSTASIS CEREBRALES DE MELANOMA

<i>Autor</i>	<i>Nº de pacientes</i>	<i>Tratamiento RC/RP (%)</i>	<i>Respuesta mediana (meses)</i>	<i>Supervivencia</i>
Bafaloukos (37)	25	TMZ	0/24	4,7
Ulrich (38)	12	WBRT + fotemustine	33/17	8,2
Mornex (36)	39	Fotemustine	--/11	2,8
	37	WBRT + fotemustine	--/17	3,4
Margolin (40)	31	WBRT + TMZ	1/2	6
Conill (36)	21	WBRT + TMZ	5/9	4

RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial. NA: TMZ: temozolomida.

dioterapia evoluciona en tres fases: a) reacción aguda con áreas de edema reversible en la sustancia blanca; b) reacción subaguda con áreas mayores de edema y áreas de desmielinización, y c) reacción tardía con pérdida de mielina y axones por necrosis vascular y fenómenos de trombosis (43). La neurotoxicidad asociada a los agentes quimioterápicos se correlaciona con la vía de administración, la dosis total, el tipo de quimioterápico (el metotrexate y la carmustina son los más neurotóxicos) y la asociación con radioterapia. No se han descrito casos de leucoencefalopatía asociados a TMZ ni a vinblastina. La resonancia magnética (RM) es la técnica de elección para el diagnóstico de las enfermedades de sustancia blanca cerebral, siendo su sensibilidad mucho mayor que la de la tomografía computerizada (TC). El edema periventricular secundario a la irradiación fue previamente descrito por De Angelis y cols. (44) en 2 pacientes, a 26 y 34 meses después de la irradiación holocraneal, con dosis total de 30 Gy y dosis por fracción superiores a 300 cGy.

En los pacientes con largas supervivencias es muy importante considerar las alteraciones neurocognitivas secundarias a la leucoencefalopatía. Este riesgo es mayor en aquellos pacientes que presentan leucoaraiosis previa al diagnóstico de las metástasis cerebrales. Frecuentemente, estos pacientes presentan síntomas neurológicos severos con la consiguiente disminución de la calidad de vida. En pacientes con una larga supervivencia, la necrosis y la disfunción cognitiva debido a la aparición de leucoencefalopatía representan las complicaciones tardías más importantes de la irradiación craneal. Las lesiones de la sustancia blanca inducidas por la radiación son similares a las producidas por alteraciones vasculares o por la hipertensión. Se desconoce si los factores de riesgo vascular participan en el desarrollo de la encefalopatía inducida por la irradiación. Se ha observado que el riesgo de encefalopatía tardía es mayor en pacientes de edad avanzada y que han sido tratados con dosis altas por fracción, aunque las metástasis cerebrales

por sí mismas también pueden afectar las funciones neurocognitivas.

Las alteraciones de la sustancia blanca (leucoaraiosis) en la RM se definen como lesiones bilaterales con áreas hiperintensas en T2 irregulares o difusas. La leucoencefalopatía progresiva multifocal se define como la afectación cerebral desmielinizante con señales T2 hiperintensas y multifocales con restricción de la difusión (Fig. 4).

En el Hospital Clínic de Barcelona (45), se realizó un estudio retrospectivo en pacientes con metástasis cerebrales de melanoma tratados mediante radioterapia holocraneal (n = 44), comparando las imágenes RM al diagnóstico y en los controles post tratamiento. De los 37 pacientes evaluables, 22 de ellos presentaban factores de riesgo cardiovascular. La incidencia de leucoaraiosis pre-WBRT se observó en el 24,3% de los pacientes, mientras que los signos de leucoencefalopatía post-WBRT tan sólo se evidenciaron en el 5,4% de ellos. El análisis univariante demostró que la edad ( $\geq 65$ ) y la presencia de leucoaraiosis previa al tratamiento de irradiación constituyen los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de leucoencefalopatía.

La toxicidad neurológica tardía secundaria a la WBRT constituye un problema importante en pacientes con largas supervivencias. La relación de los efectos tardíos de la radiación con la dosis total, el fraccionamiento y el tiempo total de administración del tratamiento, así como la edad de los pacientes con metástasis cerebrales y la progresión de éstas, no ha sido definido con toda claridad. Regine y cols. (46) en un estudio prospectivo, observaron que la progresión de las metástasis cerebrales tenía una repercusión en la disfunción neurocognitiva más importante que la WBRT.

En conclusión, a pesar de los avances de la oncología, las metástasis cerebrales continúan siendo una situación clínica de mal pronóstico con una esperanza de vida aproximada de 4 meses. Ante esta situación, la mejora de la calidad de vida constituye por sí misma un éxito terapéutico.

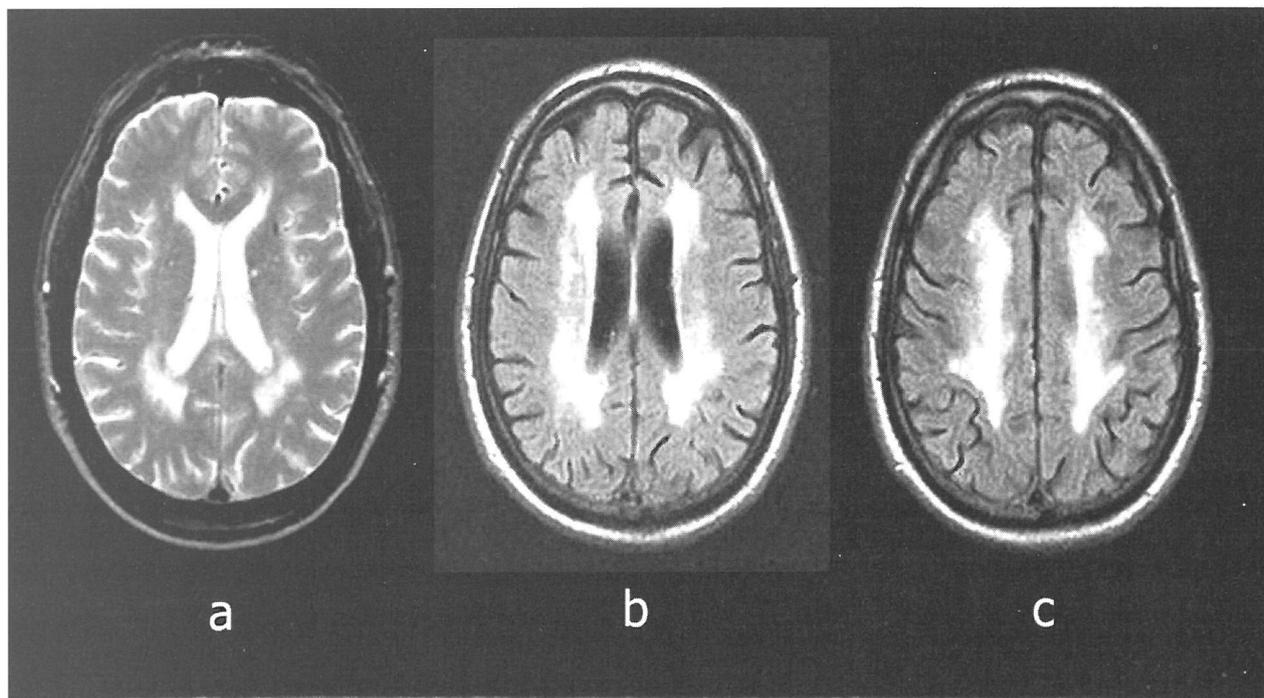


Fig. 4. Leucoencefalopatía progresiva multifocal.

TEMOZOLOMIDA (TMZ) COMO TRATAMIENTO  
PROFILÁCTICO DE METÁSTASIS CEREBRALES DE MELANOMA

En los pacientes con melanoma metastásico, las metástasis cerebrales son la causa más importante de fallo del tratamiento. La ventaja potencial de la bioquimioterapia con TMZ en lugar de DTIC se basa en la posible reducción en la incidencia de la tasa de progresión en el sistema nervioso central (SNC) con el consiguiente aumento del tiempo de supervivencia.

Paul y cols. (47) estudiaron el papel de la TMZ en la prevención de recaídas en el SNC en un grupo de 41 pacientes con melanoma avanzado y respuesta al tratamiento. Los pacientes que recibieron tratamiento con TMZ (n = 20) presentaron un 10% (2/20) de recaídas en SNC, mientras que el grupo tratado con DTIC (n = 21) en el 42,8% (9/21) con diferencias estadísticamente significativas (p = 0,03).

Conill y cols. (48) en un estudio retrospectivo de 52 pacientes con melanoma estadio IV sin evidencia clínica ni radiológica de enfermedad en SNC, tratados consecutivamente en dos ensayos fase II de bioquimioterapia (cisplatino 20 mg/m<sup>2</sup>/día (d) i.v. d 1-4, vinblastina 1,5 mg/m<sup>2</sup> d 1-4, Interleukina-2 4,5 MUI/m<sup>2</sup>/d sc d 5-8, IFN $\alpha$ 2b 5 MU sc d 5-9, 11, 13, 15). En el primer protocolo (n = 28) se administró DTIC (800 mg/m<sup>2</sup>/d d1 cada 21 d) y en el segundo protocolo (n = 24) el DTIC fue reemplazado por TMZ (150 mg/m<sup>2</sup>/d d1-5 cada 28 días).

Se observó recaída en SNC en 6/28 pacientes del grupo tratado con DTIC (21%) y en 5/24 pacientes del

TABLA IV

TEMOZOLOMIDA (TMZ) VS. DACARBAZINA (DTIC) COMO  
PROFILAXIS DE METÁSTASIS EN SISTEMA NERVIOSO  
CENTRAL (SNC) DE MELANOMA

	Paul (47)	"p"	Conill (48)	"p"
	Progresión SNC (%)		Progresión SNC (%)	
DTIC	9/21 (42,8)	0,03	6/28 (21)	0,77
TMZ	2/20 (10)		5/24 (21)	

grupo tratado con TMZ (21%), sin diferencias estadísticamente significativas (p = 0,77) (Tabla IV). El intervalo de tiempo a la progresión en el grupo DTIC fue de 2, 2, 10, 16, 6 y 20 meses (media 9,3  $\pm$  7), y de 3, 7, 8, 12, 15 meses (media 9  $\pm$  5) en el grupo de TMZ sin diferencias estadísticamente significativas (p = 0,46).

En los pacientes con melanoma metastásico, el pronóstico de las metástasis cerebrales es pobre y constituye la causa más importante de muerte. Los resultados de los estudios publicados hasta la actualidad no son coincidentes, con lo que no existe una clara evidencia del beneficio de la TMZ en la prevención de la recaída en SNC, ni tampoco en el intervalo de tiempo a la progresión de la enfermedad.

## CORRESPONDENCIA:

Carlos Conill  
 Servicio de Oncología Radioterápica  
 Hospital Clínic  
 Villarroel, 170  
 08036 Barcelona  
 E-mail:cconill@clinic.ub.es

## BIBLIOGRAFÍA

- Monsour PD, Sause WT, Avent JM, Noyes RD. Local control following therapeutic nodal dissection for melanoma. *J Surg Oncol* 1993;54:18-22.
- O'Brien CJ, Petersen-Schaefer K, Ruark D, Coates AS, Menzie SJ, Harrison RI. Radical, modified, and selective neck dissection for cutaneous malignant melanoma. *Head Neck* 1995;17:232-41.
- Creagan ET, Cupps RE, Ivins JC, et al. Adjuvant radiation therapy for regional nodal metastases from malignant melanoma: a randomized, prospective study. *Cancer* 1978;42:2206-10.
- Lee RJ, Gibbs JF, Proulx GM, Kollmorgen DR, Jia C, Kraybill WG. Nodal basin recurrence following lymph node dissection for melanoma: implications for adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:467-74.
- 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.
- Strom EA, Ross MI. Adjuvant radiation therapy after axillary lymphadenectomy for metastatic melanoma: toxicity and local control. *Ann Surg Oncol* 1995;2:445-9.
- Corry J, Smith JG, Bishop M, Ainslie J. Nodal radiation therapy for metastatic melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:1065-9.
- Stevens G, Thompson JF, Firth I, et al. Locally advanced melanoma: results of postoperative hypofractionated radiation therapy. *Cancer* 2000;88:88-94.
- 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.
- 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.
- Ballo MT, Bonnen MD, Garden AS et al. Adjuvant irradiation for cervical lymph node metastases from melanoma. *Cancer* 2003;97:1789-96.
- Ballo MT, Zagars GK, Gershenwald JE et al. A critical assessment of adjuvant radiotherapy for inguinal lymph node metastases from melanoma. *Ann Surg Oncol* 2004;11:1079-84.
- Ballo MT, Garden AS, Myers JN et al. Melanoma metastatic to cervical lymph nodes: Can radiotherapy replace formal dissection after local excision of nodal disease? *Head Neck* 2005;27:718-21.
- Ballo MT, Ross MI, Cormier JN, et al. Combined-modality therapy for patients with regional nodal metastases from melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:106-13.
- Burmeister BH, Smithers BM, Poulsen M, et al. Radiation therapy for nodal disease in malignant melanoma. *World J Surg* 1995;19:369-71.
- Chang DT, Amdur RJ, Morris CG, Mendenhall WM. Adjuvant radiotherapy for cutaneous melanoma: comparing hypofractionation to conventional fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:1051-5.
- Conill C, Valduvicio I, Domingo-Domènech J, Arguis P, Vidal-Sicart S, Vilalta A. Loco-regional control after postoperative radiotherapy for patients with regional nodal metastases from melanoma. *Clin Transl Oncol*. 2009;11:688-93.
- Kardamakis D, Gillies NE, Souhami RL, Bewerley PC. Recombinant human interferon alpha-2b enhances the radiosensitivity of small cell lung cancer in vitro. *Anticancer Res* 1989;9:1041-1044.
- Thomas R, Stea B. Radiation recall dermatitis from high-dose interferon alfa-2b. *J Clin Oncol* 2002;20:355-7.
- Gyorki DE, Ainslie J, Joon ML, Henderson MA, Millward M, McArthur GA. Concurrent adjuvant radiotherapy and interferon-alpha2b for resected high risk stage III melanoma -- a retrospective single centre study. *Melanoma Res* 2004;14:223-30.
- Nguyen NP, Levinson B, Dutta S, et al. Concurrent interferon-alpha and radiation for head and neck melanoma. *Melanoma Res* 2003;13:67-71.
- Hazard LJ, Sause WT, Noyes RD. Combined adjuvant radiation and interferon-alpha 2B therapy in high-risk melanoma patients: the potential for increased radiation toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:796-800.
- Conill C, Jorcano S, Domingo-Domènech J, et al. Toxicity of combined treatment of adjuvant irradiation and interferon alpha2b in high-risk melanoma patients. *Melanoma Res* 2007;17:304-309.
- Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990;322:494-500.
- Henriquez I, Conill C, Verger E, Graus F. Is the time interval between diagnosis and radiation treatment an important factor in brain metastases? *Eur J Cancer* 1996;32:2184.
- Ellerhorst J, Strom E, Nardone E, McCutcheon I. Whole brain irradiation for patients with metastatic melanoma: a review of 87 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:93-7.
- Lock MI, Chow E, Do V, et al. Prognostic factors in brain metastases: Can we determine predictors of early death. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:255-6.
- Bleehen NM, Newlands ES, Lee SM, et al. Cancer Research Campaign phase II trial of temozolomide in metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1995;13:910-3.
- Biasco G, Pantaleo MA, Casadei S. Treatment of brain metastases of malignant melanoma with temozolomide. *N Engl J Med* 2001;345:621.
- Conill C, Puig S, Toscas I, Castel T. Complete response of cerebral metastatic melanoma after a combined treatment of radiotherapy and temozolomide. *Med Clin (Barc)* 2002;119:758-9.
- 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.
- Conill C, Verger E, Salamero M. Performance status assessment in cancer patients. *Cancer* 1990;65:1864-6.
- Gaspar LE, Scott Ch, Murray K, Curran W. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:1001-6.
- Buchsbaum JC, Suh JH, Lee SY, Chidel MA, Greskovich JF, Barnett GH. Survival by radiation therapy oncology group recursive partitioning analysis class and treatment modality in patients with brain metastases from malignant melanoma: a retrospective study. *Cancer* 2002;94:2265-72.
- Conill C, Fernandez-Ibiza J, Malveyh J, Puig S, Sanchez M, Castel T. Temozolomide in patients with melanoma brain metastases treated with whole brain irradiation. *Med Clin (Barc)* 2004;122:413-5.
- Conill C, Jorcano S, Domingo-Domenech J, et al. Whole brain irradiation and temozolomide based chemotherapy in melanoma brain metastases. *Clin Transl Oncol* 2006;8:266-70.
- Bafaloukos D, Tsoutsos D, Fountzilias G, et al. The effect of temozolomide-based chemotherapy in patients with cerebral metastases from melanoma. *Melanoma Res* 2004;14:289-94.
- Ulrich J, Gademann G, Gollnick H. Management of cerebral metastases from malignant melanoma: Results of a combined, simultaneous treatment with fotemustine and irradiation. *J Neuro Oncol* 1999;43:173-8.
- Mornex F, Thomas L, Mohr P, et al. A prospective randomized multicentre phase III trial of fotemustine plus whole brain irradiation versus fotemustine alone in cerebral metastases of malignant melanoma. *Melanoma Res* 2003;13:97-103.
- Margolin K, Atkins MB, Thompson JA, et al. Temozolomide

- and whole brain irradiation in melanoma metastatic to the brain: A phase II trial of the Cytokine Working Group. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002;128:214-8.
41. Filley C.M, Kleinschmidt-DeMasters B.K. Toxic Leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2001;345:425-32.
  42. Crossen JR, Garwood D, Glatstein E, Neuwelt EA. Neurobehavioral sequelae of cranial irradiation in adults: a review of radiation-induced encephalopathy. *Journal of Clinical Oncology* 1994;12:627-42.
  43. Scully RE, Mark EJ, McNeely WF, Sally H, Ebeling LD, Ellender ST. Case Records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 1999;341:512-8.
  44. DeAngelis L.M, Delattre J.Y, Posner J.B. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* 1989;39:789-96.
  45. Conill C, Berenguer J, Vargas M, et al. Incidence of radiation-induced leukoencephalopathy after whole brain radiotherapy in patients with brain metastases. *Clin Transl Oncol* 2007;9:590-5.
  46. Regine WF, Scott C, Murray K, Curran W. Neurocognitive outcome in brain metastases patients treated with accelerated-fractionation vs. accelerated-hyperfractionated radiotherapy: an analysis from Radiation Therapy Oncology Group Study 91-04. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:711-7.
  47. Paul MJ, Summers Y, Calvert AH, et al. Effect of temozolomide on central nervous system relapse in patients with advanced melanoma. *Melanoma Res* 2002;12:175-8.
  48. Conill C, González-Cao M, Jorcano S, et al. Temozolomide as prophylaxis for melanoma brain metastases. *Melanoma Res* 2004;14:73-4.