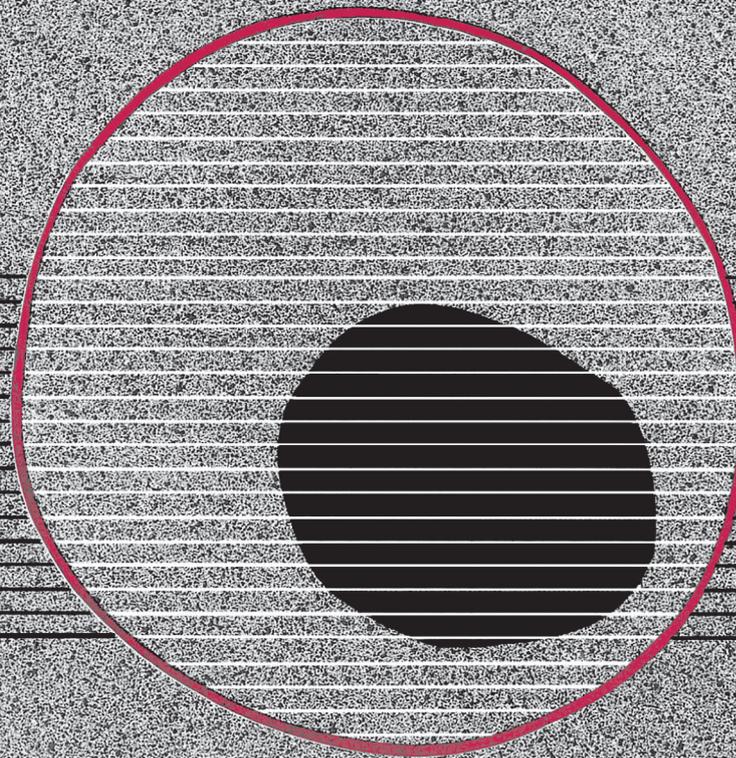


revisiones en

CANCER

MELANOMA

VOL. 15, NÚM. 2, 2001



revisiones en

CANCER

SUMARIO

VOL. 15

NÚM. 2

Epidemiología y etiología del melanoma maligno H. Beitner	45
Lesiones melánicas premalignas de la piel. Estadíaaje histológico y clínico del melanoma cutáneo E. Del Río De La Torre, A. Robledo Aguilar	51
Factores pronósticos en el melanoma maligno cutáneo A. Ordóñez Gallego, M. González Barón	58
Tratamiento locorregional C. Farfarelos	64
Tratamiento adyuvante del melanoma maligno cutáneo E. Adrover	69
Melanoma: tratamiento de la enfermedad avanzada B. Massuti Sureda	73

Epidemiología y etiología del melanoma maligno

H. BEITNER

Departamento de Dermatología. Karolinska Hospital. Estocolmo. Suecia

El melanoma cutáneo maligno (MCM) ha experimentado un rápido aumento en incidencia en diferentes poblaciones caucásicas en el transcurso de los últimos 45 años (1,2). En la mayor parte del mundo, la incidencia del MCM es aproximadamente similar entre ambos sexos. Sin embargo, existen algunas excepciones, siendo la más notable la del Reino Unido, donde el MCM es el doble de frecuente en mujeres que en hombres. La localización del MCM varía entre los sexos, siendo más común en las mujeres en las extremidades inferiores, mientras que en los hombres es más común en el abdomen. En la población de color, los MMC son raros y se sitúan preferentemente en las regiones acras. Lancaster (3) fue el primer investigador en observar sistemáticamente el riesgo aumentado de padecer MCM para la población blanca que vivía cerca del Ecuador. Estos datos estimularon la búsqueda de factores exógenos de importancia etiológica en la enfermedad. La mayoría de las publicaciones que analizan la etiología del MCM son estudios casos-controles o investigaciones epidemiológicas basadas en poblaciones.

DIFERENCIAS GEOGRÁFICAS

La luz solar ha sido considerada como un factor importante de riesgo en la etiología del MCM (4), fundamentalmente a causa de la relación inversa entre la latitud geográfica y la incidencia de la enfermedad (4,5). Las incidencias más altas se han encontrado en países de latitudes bajas con población caucásica de tez rubia (6).

En los países escandinavos 2 a 10 personas de cada 1.000 desarrollarán un MCM durante su periodo de vida, que es de hasta 75 años. En Dinamarca, el riesgo durante todo el tiempo de vida para las mujeres es de 1% y para los hombres de 0,75% (7). En

otros términos, 1 de cada 100 mujeres danesas y 1 de cada 135 hombres daneses desarrollarán un MCM durante su vida. Este riesgo es de la misma magnitud en Norteamérica, mientras que en Australia 1 a 3 personas de cada 100 padecerán MCM. En Europa, la Agencia Internacional del Cáncer (*International Agency on Cancer*) ha publicado las características de incidencia para cada país de la comunidad, encontrando un gradiente Norte-Sur con las menores incidencias en los países mediterráneos y con las mayores en los países escandinavos y Gran Bretaña. Las cifras indican una gran variación en incidencia entre los diferentes países del globo, que llega a ser en algunos casos de 100 veces. Es muy interesante resaltar que incluso entre los países escandinavos, que presentan una población relativamente homogénea, se ha evidenciado un gradiente sur-norte. La mayor incidencia de MCM se observa a lo largo de la región costera en el suroeste de Noruega, Suecia y sur de Dinamarca (8).

NEVUS CONGÉNITOS

La asociación entre los nevos congénitos grandes y el melanoma está bien documentada (9). En diferentes estudios, la prevalencia de nevos congénitos grandes en poblaciones caucásicas es de entre 1 cada 2.000 y 1 cada 20.000 personas. Se calcula que el 0,1% de todos los MCM se desarrollan en grandes nevos congénitos. El riesgo calculado de desarrollar un MCM en personas con grandes nevos congénitos es de aproximadamente 6% (10). Por el momento no existe consenso sobre si los pequeños nevos congénitos constituyen un factor de riesgo para desarrollar un MCM. El MCM es extraordinariamente raro en los niños. Sin embargo, recientes observaciones indican que el 35% de los MCM de los

niños se desarrollan en asociación con nevus pequeños de los denominados de aparición precoz. Estos nevus de aparición precoz presentan el mismo aspecto clínico que los nevus congénitos, pero no están presentes en el momento del nacimiento, desarrollándose durante el primer mes de vida.

LUNARES-NEVUS COMUNES

Ya en 1864, Sir James Paget relacionó los nevus comunes con el melanoma maligno. En varios estudios independientes epidemiológicos del tipo casos-controles se ha encontrado que la presencia de un elevado número de nevus comunes se asocia con un riesgo relativo aumentado de desarrollar MCM (11,12). Por ejemplo, en un reciente estudio casos-controles alemán (13) el riesgo relativo para desarrollar MCM entre los sujetos con más de 60 nevus comunes de 2 o más centímetros de diámetro fue de 14,66 (intervalo de confianza 95%: 5,64 a 38,12). Aunque existen diferencias en la localización de los MCM entre los sexos, existe globalmente una buena correlación entre la localización de los MCM y los nevus comunes.

SÍNDROME DEL NEVUS DISPLÁSTICO

Clark y cols. y Lynch y cols. describieron en 1978 cada grupo de forma independiente, algunas familias con alta incidencia de MCM (14,15). En esas familias con tendencia a presentar MCM se observaron varios miembros con nevus atípicos grandes, denominados nevus displásticos (ND). El ciclo vital del ND no es completamente conocido. Al contrario que los nevus comunes, los ND continúan creciendo y su diámetro es usualmente mayor de 6 mm. Los bordes se vuelven irregulares y mal definidos. Su color es moteado con variaciones desde marrón oscuro hasta bronceado y rosa. Algunos autores incluyen en el cuadro clínico tanto un componente macular como papular, que causan una superficie en empedrado o una lesión denominada "en huevo frito". El trastorno hereditario fue originalmente denominado síndrome del nevus B-K tras la descripción de las dos primeras gemelas estudiadas, pero desde 1980 (16) se denomina generalmente síndrome del nevus displástico tipo D-II (SND). Los individuos con SND tienen un riesgo acumulativo a lo largo de su vida de desarrollar melanoma del 100% (17). El SND parece heredarse de forma autosómica dominante. De acuerdo con estudios realizados en gemelos americanos, se ha sugerido que existe una relación con un único locus genético en el cromosoma 1p (18,19). Sin embargo, en estudios similares realizados en gemelos holandeses, estos datos no han podido ser confirmados (20). En los pacientes con SND, cerca del 70% de los melanomas aparecen en nevus displásticos, mientras que el 15% restante son considerados melanomas *de novo*. Se calcula que la forma hereditaria del ND supone aproximadamente el 5% de todos los MCM (21).

NEVUS DISPLÁSTICO ESPORÁDICO (NO HEREDITARIO) O NEVUS ATÍPICO

No existen diferencias en la presentación clínica entre las formas hereditaria y esporádica del ND. Se pensaba inicialmente que el ND también en su forma esporádica debía ser considerado como un fuerte marcador de riesgo de desarrollo de MCM. Este concepto ha sido recientemente puesto en entredicho al comprobarse en numerosas investigaciones en poblaciones caucásicas de tez clara que el ND es bastante común. Las cifras de prevalencia oscilan entre 2 y 17% (22,23), aunque en un estudio se encontró una prevalencia del 54% (24). En un estudio casos-controles, el riesgo relativo de desarrollar MCM ajustado para los factores confluente fue de 2,5 (1,3 a 4,5) para los casos no hereditarios con uno o dos ND y 5,6 (2,5 a 12,5) para los casos no hereditarios que presentaban tres o más ND identificados clínicamente (11). El riesgo relativo para los ND histológicamente confirmados es incluso más bajo, de 4,6 (2,5 a 8,4). Por ello, el riesgo de desarrollar MCM en los casos esporádicos es mucho más bajo que entre los casos pertenecientes a familias con SND. Por otro lado, la probabilidad de presentar un MCM en un área específica aumenta con el número de nevus comunes o displásticos en ese área (11).

En las primeras publicaciones sobre el ND sólo se presentó una definición clínica, pero no histológica. Sólo más tarde Clark y cols. describieron los criterios histopatológicos (25). Estos autores insistieron en la presencia de atipia melanocítica como un hecho obligatorio para el diagnóstico histopatológico. Este concepto contrasta con el de Sagebiel (26) y las conclusiones de la conferencia de consenso del Instituto Nacional de la Salud de 1984, que no resaltaron la atipia celular sino que sugirieron que el diagnóstico histológico de ND debe basarse sólo en alteraciones de arquitectura superpuestas en un nevus compuesto o juntural. Ello ha causado considerable confusión en la comunidad dermatológica, ya que el término ND ha sido utilizado de diferentes formas por diversos grupos. En la última conferencia de consenso del Instituto Nacional de la Salud celebrada en Bethesda los días 27 a 29 de febrero de 1992, se propuso cambiar el término de nevus displástico por nevus atípico (*atypical moles*). El término de nevus atípico fue definido como una lesión pigmentada adquirida de la piel cuya apariencia clínica e histológica es diferente de la del nevus común.

OTROS FACTORES CONSTITUCIONALES IMPORTANTES

Ya en 1896 Matas (27) comunicó la baja incidencia de MCM entre los negros americanos. Datos epidemiológicos procedentes de Israel también demuestran diferentes tasas de incidencia entre los judíos de diferente origen étnico, con las cifras más bajas entre aquellos de piel más oscura (28). Entre las poblaciones blancas, el MCM es más frecuente en los individuos con piel clara, pecas, rubios o pelirrojos (29). Entre todos estos factores, la presencia de pecas o una tendencia a desarrollar

pecas parece ser el más importante. En un estudio casos-controles McKie y cols. encontraron que la tendencia a presentar pecas fue el segundo factor de riesgo más poderoso para las mujeres, con un riesgo relativo ajustado de 3,1 (1,7 a 5,6) y el tercero más potente para los hombres: 4,4 (1,5 a 13) (30). Asimismo la tendencia a quemarse con el sol y la incapacidad para ponerse moreno tras exposiciones solares se encuentran a menudo entre los sujetos con MCM (31). Se ha visto también que los sujetos con una baja densidad de población melanocítica responden a las radiaciones ultravioleta (RUV) con un mayor aumento en la población de células pigmentadas que los que tienen una alta población celular basal (12).

Se ha comunicado una débil relación entre los estrógenos el MCM y en algunos casos se ha implicado al uso de anticonceptivos orales. No obstante, en un estudio casos-controles danés recientemente publicado, no se encontraron correlaciones entre el riesgo de melanoma y la edad de la menarquia o menopausia, la duración de la vida menstrual, la edad del primer embarazo, el número de embarazos o el uso de anticonceptivos orales (32).

Parece haber también un factor de edad. Entre las personas ancianas, el melanoma de extensión superficial tiene, como media, mayor espesor, nivel y diámetro. En los pacientes jóvenes (de menos de 40 años) hay evidencia de que los MCM proceden de nevus nevocíticos preexistentes con mayor frecuencia que en los pacientes más mayores (33).

EXPOSICIÓN A LA RADIACIÓN ULTRAVIOLETA

La razón del rápido aumento en la incidencia del MCM permanece aún sin aclarar, aunque se ha sugerido que podría encontrarse en los cambios de hábito en la exposición al sol. Sin embargo, la relación entre la exposición a la luz solar y el MCM no es tan marcada como con la queratosis actínica o el carcinoma escamoso de piel. La edad media al diagnóstico es significativamente menor para el melanoma nodular y el melanoma de extensión superficial que para los cánceres de piel no melanomatosos y el melanoma lentiginoso maligno. Ello indica que la dosis acumulativa de radiación ultravioleta puede ser menos importante en el melanoma nodular y el melanoma de extensión superficial que en los restantes cánceres de piel. Se ha visto en diversos estudios epidemiológicos que una historia de quemaduras solares importantes que originen ampollas o descamación cutánea, especialmente cuando ocurre a edades tempranas, se relaciona con un mayor riesgo de padecer melanoma cutáneo maligno (34). Durante los últimos años se ha desarrollado el concepto de que la exposición intermitente a las radiaciones ultravioletas es más dañina que la exposición continua. Ello se basa en estudios llevados a cabo por Elwood y Gallagher en los que estos autores investigaron la distribución del MCM en relación con las áreas de diferente exposición a las radiaciones ultravioleta (35). Los datos de este

estudio muestran que el riesgo de desarrollar MCM es más alto en áreas expuestas intermitente a las radiaciones ultravioletas que en las continuamente expuestas. Estas observaciones han sido recientemente confirmadas por una tesis publicada en Suecia (26). Se ha comprobado asimismo que las personas que trabajan al aire libre tienen una tendencia hacia un menor riesgo de desarrollar MCM (34).

DISCUSIÓN

La etiología del melanoma maligno es multifacética y compleja. La incidencia del MCM muestra una gran variación entre diferentes poblaciones y entre diferentes países. Ciertos factores hereditarios relacionados con el tipo y el color de la piel son de crucial importancia para la sensibilidad individual. De acuerdo con los datos actualmente disponibles, sabemos que los sujetos de alto riesgo que desarrollan MCM tienen un gran número de nevus, nevus displásicos, tez clara con tendencia a presentar pecas y múltiples episodios de importantes quemaduras solares durante la infancia. Combinando estos factores, puede identificarse un subgrupo de sujetos con un riesgo de padecer melanoma 50 veces más alto que la población general: aquellos que presentan un elevado número de nevus comunes junto con tres o más nevus displásicos clínicamente evidentes y piel sensible al sol (11).

La gran variabilidad internacional y el desarrollo dependiente del tiempo del MCM en una población de origen caucásico resalta la importancia de los factores exógenos sobre la piel. El factor aislado exógeno más importante parece ser el impacto de la radiación ultravioleta. La interpretación de los datos epidemiológicos relativos a la luz ultravioleta demuestra que sólo existe una relación acumulativa simple en el melanoma lentiginoso maligno, sin encontrarse la misma evidencia para el melanoma nodular y el melanoma de extensión superficial. Por ello, se ha desarrollado una hipótesis según la cual estos dos últimos tipos de MCM son debidos a sobredosis intermitentes de radiación ultravioleta, especialmente si ello ocurre durante las dos primeras décadas de la vida. En varios estudios epidemiológicos, se evidencia un mayor riesgo de MCM en los individuos que reaccionan con eritema a la exposición solar. Las personas que trabajan al aire libre tienen un riesgo inferior a los que trabajan dentro de edificios (34). Como la mínima dosis necesaria para producir eritema es más elevada en las pieles pigmentadas, la tendencia a reaccionar con eritema de estas pieles es reducida. Los datos de la literatura parecen apoyar la idea de que el filtro pigmentario de melanina inducido por la exposición crónica de la piel al sol que presentan, por ejemplo, las personas que trabajan al aire libre, disminuye el riesgo de MCM. El eritema producido por los rayos ultravioleta en las pieles no pigmentadas aumenta el riesgo de desarrollar MCM. Estos datos suponen la aparente paradoja de que los rayos ultravioleta pueden a la vez disminuir el riesgo de desarrollar MCM al activar el sis-

tema pigmentario y aumentarlo al inducir lesiones del DNA que pueden favorecer la aparición de un tumor futuro. La complejidad del problema queda ilustrada por un estudio que indica que las personas que se queman al sol a causa de una exposición no regular y habitual a la luz ultravioleta son más propensos a desarrollar nevos atípicos o irregulares que las personas que toman el sol habitualmente y que se exponen, por tanto, a mayores dosis de radiación ultravioleta (36).

La incidencia de MCM ha aumentado rápidamente durante los últimos 30 años (Fig. 1). Este hecho corre en paralelo al correspondiente aumento en el cáncer de piel no melanoma, especialmente evidente entre los hombres (Fig. 2). La razón de este incremento ha sido objeto de mucha especulación científica. Un factor que podría explicar hasta cierto punto el aumento de la incidencia de MCM es el aumento de la edad media de la población, dado que la incidencia del MCM aumenta con la edad. Este sesgo, sin embargo, es a menudo tenido en

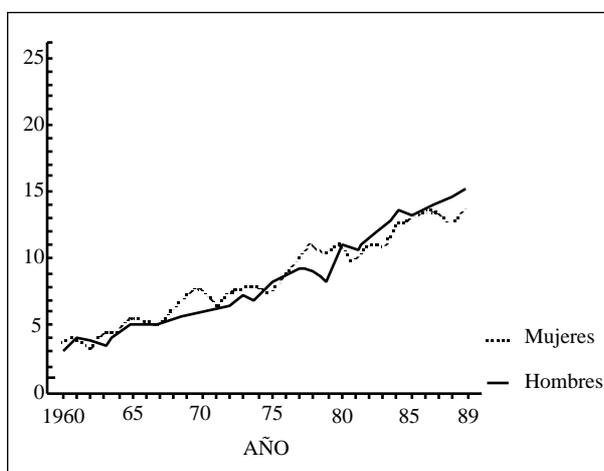


Fig. 1. Incidencia del melanoma maligno de la piel durante 1960-1989 en Suecia. La tasa está ajustada por edades, de acuerdo con el censo sueco de población de 1970.

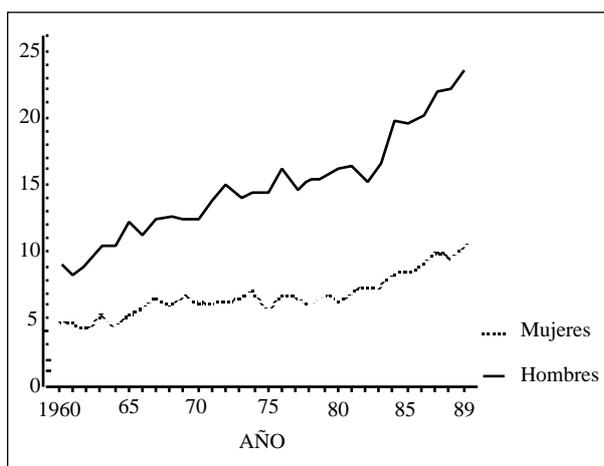


Fig. 2. Incidencia de cánceres de piel no melanoma durante 1960-1989 en Suecia. La tasa está ajustada por edades, de acuerdo con el censo sueco de población de 1970.

cuenta en los estudios epidemiológicos, ya que los datos de incidencia se presentan usualmente ajustados por edades. Puede ser difícil juzgar hasta qué punto los cambios en la rutina y criterios diagnósticos acaecidos durante los últimos 30 años han contribuido al aparente aumento de incidencia del MCM. Sin embargo, una gran proporción de los melanomas diagnosticados en Suecia han sido revisados (37) y el diagnóstico histopatológico ha sido confirmado en la gran mayoría de los casos. Es más difícil juzgar las diferencias en las rutinas diagnósticas de hace 10, 20 ó 30 años, que pudieron llevar a deficiencias diagnósticas en esos periodos. Pero ello no parece explicar fácilmente el actual aumento de incidencia ajustado por edades (Fig. 3). Todos los datos epidemiológicos sugieren que ha habido un aumento real de la incidencia de MCM en los últimos 30 años en las poblaciones caucásicas con piel predominantemente clara.

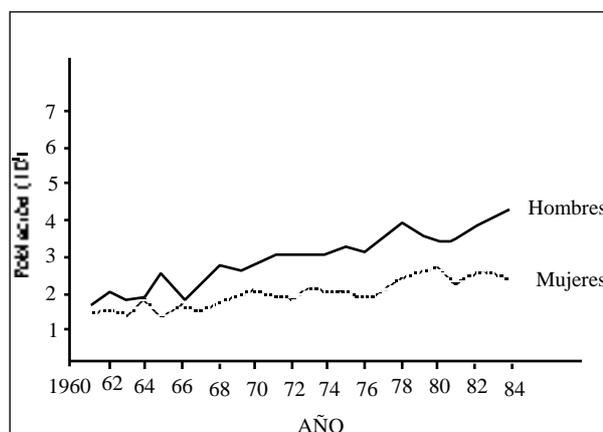


Fig. 3. Tasa de mortalidad por melanoma maligno cutáneo durante 1958-1984 en Suecia. La tasa está ajustada por edades, de acuerdo con el censo sueco de población de 1970.

Como los cambios en el clima y en la rutina y criterios diagnósticos no pueden explicar satisfactoriamente el abrupto aumento en la incidencia de MCM, se ha sugerido que este aumento debe ser debido al cambio en los hábitos de exposición al sol. En muchos estudios casos-controles se ha comprobado una conexión entre un riesgo significativamente mayor de padecer MCM y la frecuente exposición al sol, o las vacaciones en otros países soleados (34). Estos hábitos han aumentado considerablemente en las poblaciones caucásicas de los países del norte de Europa durante los últimos 30 años. ¿Cómo puede la exposición al sol aumentar el riesgo de melanoma maligno? La luz del sol podría actuar como un promotor de lesiones melanocíticas preexistentes genéticamente transmitidas, como los nevos displásicos. Se ha demostrado, especialmente en ratones jóvenes expuestos a radiación artificial ultravioleta de onda corta de 290-320 nm, que pueden aparecer células específicas supresoras. Esas células permiten a los cánceres de piel no melanomas inducidos por radiación ultravioleta escapar de la destrucción inmunológica. Se sabe también que la exposición de los seres humanos a la

radiación ultravioleta se asocia con cambios en el número y respuesta mitogénica de las células mononucleares de la sangre periférica; la exposición al sol podría tener similares efectos.

La irradiación repetida por rayos ultravioletas produce un aumento en el número de melanocitos no sólo en la piel expuesta, sino también en la cubierta. La respuesta proliferativa podría estar mediada por un factor mitogénico circulante. El aumento de la actividad mitótica podría promover el desarrollo tumoral. Además, la exposición solar puede ser directamente carcinogénica para los melanocitos epidérmicos. La radiación ultravioleta puede, por tanto, jugar un papel en el desarrollo del MCM no sólo en la piel expuesta al sol, sino también en la no expuesta. El hallazgo de que los individuos con una densidad de población de melanocitos inicialmente baja responden a la radiación ultravioleta con un mayor aumento de la población de melanocitos es de gran interés. Este hecho puede aumentar nuestro conocimiento sobre cómo los individuos con una baja densi-

dad inicial de población melanocítica constituyen un grupo de riesgo para desarrollar MCM. Esto es debido a que una célula que da lugar a un gran clon celular tiene una mayor probabilidad de propagar su DNA dañado (12). Se desconoce aún cuál o cuáles de estos posibles mecanismos, aislados o en conjunto, pueden ser la causa del MCM.

Como la tasa de incidencia ajustada por edades del MCM en Suecia está aún aumentando en un 5 a 6% cada año, el MCM se ha convertido en uno de los 10 cánceres más comunes en este país (2). Para prevenir progresivos aumentos de la incidencia, deben iniciarse amplios programas de prevención primaria a lo largo y ancho del país. El fin más importante de esos programas es cambiar los hábitos de exposición solar de la población caucásica, especialmente entre los niños y los jóvenes. Estos programas deben complementarse con una prevención secundaria encaminada a detectar el MCM tan pronto como sea posible, de cara a disminuir la tasa de mortalidad de la enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

- Jensen OM, Bolander AM. Trends in malignant melanoma of the skin. *World Health Stat* 1980; 33: 2-26.
- National Board of Health and Welfare, Registry TC. Cancer Incidence in Sweden 1989. In: Centre for Epidemiology. Stockholm 1992.
- Lancaster H, Nelson I. Sunlight as a cause of melanoma: A clinical survey. *Medical Journal of Australia* 1957; 1: 452-456.
- Swerdlow AI. Incidence of malignant melanoma of the skin in England and Wales and its relationship to sunshine. *British Medical Journal* 1979; II: 1324-1327.
- Lancaster HO. Some geographical aspects of the mortality from melanoma in Europeans. *Medical Journal of Australia* 1956; 1: 1082-1087.
- Crombie IK. Variation of melanoma incidence with latitude in North America and Europe. *British Journal of Cancer* 1979; 40: 774-781.
- Danish Cancer Society C. Cancer Incidence in Denmark 1978, 1979 and 1980. *Danish Cancer Registry* 1983.
- Klepp O, Magnus K. Some environmental and bodily characteristics of melanoma patients. A case control study. *International Journal of Cancer* 1979; 23: 482-486.
- Kopf A, Bart RS, Hennessey P. Congenital nevocytic nevi and malignant melanomas. *Journal of American Academy of Dermatology* 1979; 1: 123-BQ
- Lorentzen M, Pers M, Bretteville-Jensen G. The incidence of malignant transformation in giant pigmented nevi. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1977; 11: 163-167.
- Augustsson A. Melanocytic Naevi, Melanoma and Sun Exposure. *Acta Dermato-Venerologica* 1991; (Suppl 166): 1-34.
- Stierner U. Melanocytes, Moles and Melanoma - A study on UV effects. *Acta Dermato-Venerologica (Stockholm)* 1991; (Suppl 168): 1-31.
- Garbe C, Kruger S, Stadler R, et al. Markers and Relative Risk in a German Population for Developing Malignant Melanoma. *International Journal of Dermatology* 1989; 28: 517-523.
- Clark WHJ, Reimer RR, Greene ME. Origin of familial malignant melanomas from heritable melanocytic lesions. "The B-K mole syndrome". *Archives of Dermatology* 1978; 114: 732-738.
- Lynch HT, Fritchot BIC, Lynch JF. Familial atypical multiple mole melanoma syndrome. *Journal of Medical Genetics* 1978; 15: 352-356
- Elder DE, Goldman LI, Goldman SC, et al. Dysplastic Naevus syndrome: A Phenotypic association of sporadic cutaneous melanoma. *Cancer* 1980; 46: 1789-1794.
- Greene MH, Clark WH Jr. High risk of malignant melanoma in melanoma prone families with dysplastic naevi. *Ann Intern Med* 1985; 102: 458-465.
- Greene MH, Goldin LR, Clark WH Jr. Familial cutaneous malignant melanoma: autosomal dominant trait possibly linked to the Rh locus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80: 6071-6075.
- Bale SJ, Dracopoli NC, Tucker MA, et al. Mapping the gene for hereditary cutaneous malignant melanoma-dysplastic nevus to chromosome 1p. *New England Journal of Medicine* 1989; 320: 1367-1371.
- Van Haeringen A, Bergman W, Nelen MR, et al. Exclusion of the dysplastic nevus syndrome (DNS) locus from the short arm of chromosome 1 by linkage studies in Dutch families. *Genomics* 1989; 5: 61-64.
- Kraemer KH, Greene M, Tarone R, et al. Dysplastic naevi and cutaneous melanoma risk. *Lancet* 1983; i: 1076-1077.
- Crutcher WA, Sagebiel RW. Prevalence of dysplastic naevi in a community practice. *Lancet* 1984; i: 729.
- Cooke KR, Spears GFS, Elder DE, et al. Dysplastic naevi in a population based survey. *Cancer* 1989; 63: 1240-1244.
- Piepkorn M, Meyer L, Goldgar G et al. The dysplastic melanocytic nevus: A prevalent study lesion that correlates poorly with clinical phenotype. *Journal of American Academy of Dermatology* 1989; 20: 407-415.
- Clark W Jr, Elder DE, Guerry D IV, et al. A study of tumor progression: The precursor lesions of superficial spreading and nodular melanoma. *Human Pathology* 1984; 15: 1147-1165.
- Sagebiel RW, Banda P, Schneider J, et al. Age distribution and histological patterns of dysplastic naevi. *Journal of American Academy of Dermatology* 1985; B: 975-982.

27. Matas R. The surgical peculiarities of the Negro. *Trans Am Surg Assoc* 1896; 14: 493-581.
28. Anaise D, Steinitz R, BenHur N. Solar radiation: a possible etiologicai factor in malignant melanoma in Israel. A retrospective study (1960-1972). *Cancer* 1978; 42: 299-304.
29. Elwood JM, Gailagher RP, Hill GB, et al. Pigmentation and skin reaction to sun as a risk factor for cutaneous melanoma: Western Canada Melanoma Study. *British Medical Journal* 1984; 288: 99-102.
30. MacKie RM, Freudenberger T, Aitchison TC. Personal Risk-Factor Chart for Cutaneous Melanoma. *Lancet* 1989; ii (August 26): 487-490.
31. Beitner H, Ringborg U, Wennesten G, et al. Further evidence for increased light sensitivity in patients with malignant melanoma. *British Journal of Dermatology* 1981; 104: 289-294.
32. Osterlind A, Tucker MA, Stone BJ, et al. The Danish case-control study of cutaneous malignant melanoma. III. Hormonal and reproductive factors in women. *International Journal of Cancer* 1988; 42: 821-824.
33. Rivers JK, Kelly MC, Kopf AW, et al. Ager and malignant melanoma: Comparison of variables in different age-groups. *Journal of American Academy of Dermatology* 1989; 21: 717-722.
34. Beitner H, Norell SE, Ringborg U, et al. Malignant melanoma: aetiological importance of individual pigmentation and sun exposure. *British Journal of Dermatology* 1990; 122: 43-51.
35. Elwood JM, Gallagher RP. Site distribution of malignant melanoma. *Can Med Assoc J* 1983; L28: 1400-1404.
36. Larsen TE, Mogensen SB, Holme I. The evaluation of possible risk groups of patients in a series of pigmented naevi. *Acta Dermato-Venereologica (Stockholm)* 1988; 68: 134-139.
37. Maiec E, Ekiund G, Lagerlöf B. Re-appraisal of malignant melanoma diagnosis in the Swedish Cancer Registry. *Acta Path Microbiol Scand* 1977; 85: 707-712.

Lesiones melánicas premalignas de la piel. Estadía histológico y clínico del melanoma cutáneo

E. DEL RÍO DE LA TORRE Y A. ROBLEDO AGUILAR*

Servicio de Dermatología. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. La Coruña

*Departamento de Dermatología. Hospital Universitario San Carlos. Madrid

INTRODUCCIÓN

La dermatología es una disciplina con una gran ventaja respecto a otras especialidades médicas: la patología está siempre a la vista. Esta afirmación, aparentemente banal, es la clave del éxito de numerosas dermatosis que dependen de un tratamiento precoz y eficaz. Quizás sea en oncología dermatológica y, sobre todo, en las lesiones melánicas, donde es más evidente este axioma.

El melanoma es una neoplasia cutánea maligna, superficial y, generalmente, fácil de reconocer. Tanto es así, que algún autor ha afirmado que “el melanoma escribe su mensaje en la piel con su propia tinta a la vista de todos” (1). Por otra parte, a nadie le cabe hoy la menor duda de que el mejor tratamiento de un melanoma maligno es la detección y extirpación en sus fases más precoces, cuando es intraepidérmico y no ha invadido en profundidad. De ahí que la detección precoz del melanoma y, mejor aún, la eliminación de las lesiones melánicas precursoras sean la clave del éxito en la lucha social contra esta neoplasia cada vez más frecuente.

Centraremos pues la atención en el estudio de estas lesiones que pueden derivar eventualmente hacia un melanoma. La segunda parte del trabajo la dedicaremos a la clasificación clínica e histológica del melanoma.

Aunque en la literatura anglosajona la referencia al melanoma suele aparecer como “melanoma maligno”, nosotros haremos mención a este tumor únicamente como “melanoma”, ya que el carácter “maligno” es intrínseco al propio término y, por tanto, redundante. Tan sólo la antigua expresión “melanoma juvenil”, que hacía mención al nevo de Spitz, podría prestarse a equívoco, siendo una lesión totalmente benigna a pesar de su abigarrado aspecto histológico.

LESIONES CUTÁNEAS PREMALIGNAS DE LA PIEL

El melanoma suele presentarse como una mácula, una pápula, placa o nódulo de coloración pardo-negrucosa, de un diámetro habitualmente mayor de 1 centímetro, con los bordes irregulares, asimétricos y, casi siempre, de coloración heterogénea y superficie irregular (Fig. 1). Se ha preconizado una regla mnemotécnica muy sencilla para identificar los melanomas, la regla ABCD: Asimetría, Bordes irregulares, Color no homogéneo y Diámetro mayor de 6 milímetros. No todos los melanomas cumplen estas características y, por el contrario, algunas lesiones melánicas benignas —como algunos nevos melanocíticos— las pueden cumplir también. Sin embargo, esta regla mnemotécnica es operativa en la mayoría de los casos.

El melanoma puede originarse *de novo*, sobre un melanocito único de la piel, previamente normal. Esto es lo que probablemente sucede en la mayoría de los

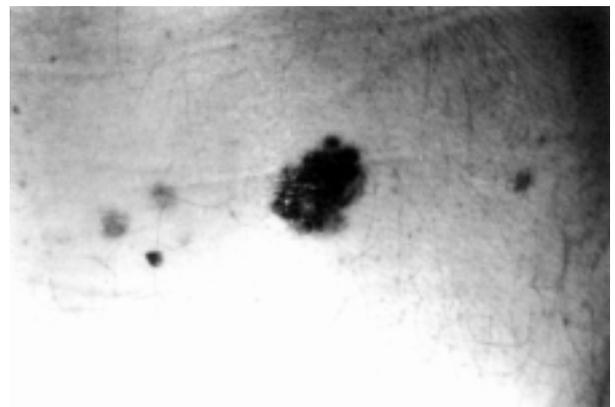


Fig. 1. Fig. 1. Melanoma maligno de extensión superficial. El tamaño (>2 cm), el color heterogéneo y los bordes irregulares son los principales criterios de sospecha clínica.

casos. Sin embargo, el melanoma también puede derivar de un nevo melanocítico preexistente. Los nevos melanocíticos se reconocen en la inspección clínica por su coloración pardusca, borde regular, tamaño normalmente pequeño —menos de un centímetro de diámetro—. Consisten en agrupamientos de células névicas o nevocitos. Estas células están muy relacionadas con los melanocitos. De hecho, algunos autores consideran que son, en realidad, melanocitos (2) localizados a nivel dérmico y/o epidérmico. Pueden ser congénitos o adquiridos. Son muy comunes ya que no existe una sola persona de raza blanca que no tenga por lo menos una o dos decenas.

La relación de los melanomas con los nevos melanocíticos es difícil de establecer en cuanto a su frecuencia. Los pacientes con un melanoma confirmado refieren en la anamnesis la existencia de una lesión pigmentada previa en un 18 a 85% de los casos (3). Sin embargo, cualquier dermatólogo podría objetar con justicia a esta afirmación el hecho de que el paciente pueda recordar la fase de crecimiento radial del melanoma como una lesión melanocítica benigna previa, cuando, en realidad, se trata ya de un auténtico melanoma en fase de desarrollo radial.

Si, buscando la objetividad, recurrimos a series retrospectivas de estudios histopatológicos de melanomas, comprobamos que se encuentran restos de un nevo melanocítico asociado al melanoma en un 4 a 72% de los casos, con un máximo de frecuencia entre 20 y 30% (4).

La existencia de algunas lesiones que puedan generar un melanoma maligno es una de las polémicas más apasionantes de la dermatología de las últimas décadas. Además, este debate no está todavía concluido, ya que son aún importantes las dudas y las diferencias entre unos autores y otros.

En teoría, cualquier nevo melanocítico puede ser asiento de un melanoma, incluso las melanosis dérmicas, como los nevos azules, las manchas mongólicas, manchas de Ota y de Ito, pueden muy raramente derivar en un melanoma maligno. Sin embargo, la atención se ha centrado en cuatro tipos de lesiones melánicas como posibles precursores del melanoma maligno. Tales son: los nevos melanocíticos congénitos, el léntigo maligno, el nevo atípico —antes llamado “displásico”— y los nevos melanocíticos de localización palmo-plantar (5). Abordaremos a continuación cada una de estas categorías por separado.

NEVOS MELANOCÍTICOS CONGÉNITOS

Por definición, los nevos melanocíticos congénitos son aquéllos presentes en el momento del nacimiento o que aparecen en las primeras semanas de vida. Este carácter “congénito” es fácil de reconocer en la práctica clínica diaria, ya que estos nevos suelen ser grandes —de más de un centímetro—, planos o formar placas ligeramente sobreelevadas, a veces verrugosas o papilomatosas y, a menudo, son pilosos (Figs. 2 y 3). Aparecen en el 1% de los recién nacidos vivos. Se ven más a



Fig. 2. Nevo melanocítico congénito piloso en la superficie volar del antebrazo de un adolescente. Aunque el paciente o sus padres no lo pudieran confirmar, el tamaño y la textura de este nevo melanocítico son argumentos suficientes como para considerarlo “congénito”.



Fig. 3. Nevo melanocítico congénito no piloso en el costado de un niño. Además del tamaño, los nevos melanocíticos congénitos medianos en el tronco suelen adoptar esta llamativa disposición alargada o fusiforme, en sentido horizontal.

menudo en neonatos que presentan alguna otra patología congénita (6). Aun siendo grandes, el tamaño es muy variable, ya que oscila desde un centímetro a varios decímetros. Incluso pueden extenderse sobre toda una extremidad, una porción importante del tronco o la cara. Estos últimos son los que suelen denominarse “nevos melanocíticos congénitos gigantes”. Algunos autores definen estos nevos gigantes como aquellos que plantean problemas para su extirpación en un único tiempo quirúrgico, mientras que para otros serían “gigantes” los mayores de 20 centímetros (7). Obviamente, este criterio basado en el tamaño es muy relativo ya que no es igual una lesión de veinte centímetros en un neonato que en un

adulto. De hecho, el nevo melanocítico tiende a crecer de una forma proporcionada con el individuo y, si es piloso, los pelos se vuelven más fuertes y ásperos, sobre todo a partir de la adolescencia. Afortunadamente, los nevos melanocíticos congénitos grandes son poco frecuentes, ya que aparecen en menos de 1 de 20.000 nacimientos (8). Desde un punto de vista histológico también es fácil distinguir los nevos melanocíticos adquiridos de los congénitos. Los nevocitos de estos últimos se extienden en profundidad, alcanzando a menudo el tejido celular subcutáneo y se disponen característicamente alrededor de los anejos cutáneos —folículos pilosebáceos y glándulas sudoríparas.

El debate sobre las medidas de los nevos melanocíticos congénitos podría parecer caprichoso, sin embargo, fue —y aún es— el punto de referencia de la actitud terapéutica. No existen dudas sobre la capacidad de malignización de los nevos melanocíticos congénitos gigantes. Sin embargo, la probabilidad de malignización de los nevos melanocíticos congénitos pequeños o medianos es bastante menor. En realidad, parece ser proporcional al número de células névicas presentes. Dicho con otras palabras, “cuantos más boletos, más posibilidades de que toque la lotería...”. En función de estos datos se propugnaba el eliminar cuanto antes los nevos melanocíticos gigantes, en una o diversas fases quirúrgicas. Algunos autores han propuesto incluso el curetaje o raspado de la parte superficial de estos nevos en los neonatos, lo cual disminuye de forma importante el número de nevocitos del límite dermo-epidérmico toda vez restablecida la epidermización completa de la zona tratada (9). Esta técnica, sin embargo, se encuentra con la dificultad de no eliminar totalmente los nevocitos presentes, aunque al haber menos nevocitos disminuya el riesgo de malignización. Otra pega importante es la misma agresividad de la intervención en un neonato y los problemas de anestesia inherentes a esta edad.

Además de la posibilidad de malignización o no de estas grandes lesiones melanocíticas, un segundo aspecto a tener en cuenta es el estético. La misma presencia del nevo melanocítico congénito supone una tara cosmética importante para el paciente, sin embargo, las técnicas quirúrgicas empleadas: extirpación, plastias, expansores tisulares e injertos, tampoco ofrecen una alternativa muy satisfactoria, ya que suelen derivar en cicatrices aparatosas y deformantes.

Frente a esta actitud tan intervencionista, otros autores proponen el seguimiento periódico de estas lesiones, detectando y extirpado precozmente cualquier anomalía que pueda desarrollarse sobre estos nevos (10).

La actitud frente a los nevos melanocíticos congénitos de pequeño tamaño tampoco está definida del todo. La posibilidad de malignización es bastante menor que en los nevos melanocíticos congénitos grandes o gigantes. Sin embargo, es real, y se mantiene a lo largo de toda la vida. Los autores han tenido ocasión de comprobar la malignización de un nevo melanocítico congénito pequeño en una paciente de 57 años (datos no publicados). De este caso aprendimos dos cosas: primero, los nevos melanocíticos congénitos pequeños también se

malignizan; segundo, este proceso de malignización no tiene por qué darse necesariamente en las primeras décadas de la vida, puede tener lugar incluso tardíamente. Así pues, se tiende al consenso de que, aunque la posibilidad de malignización sea pequeña, la extirpación compensa siempre que sea abordable quirúrgicamente de forma sencilla o que la extirpación no sea deformante.

Una variante del nevo melanocítico congénito es el llamado nevo spilus o “nevo sobre nevo”. Consiste en una mancha pardusca clara, de tipo café con leche, sobre la cual se asientan varias máculas o pápulas, moteadas, de tamaño variable (Fig. 4). Algunos autores consideran que el nevo de tipo spilus puede ser congénito o adquirido (11). En nuestra opinión, todos los nevos spilus son congénitos, aunque el paciente no sea consciente de su existencia hasta bastantes años después del nacimiento.

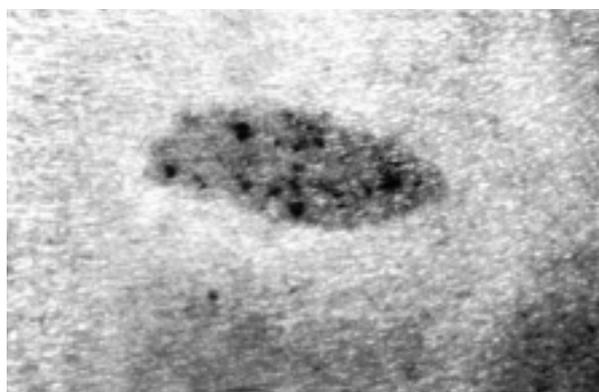


Fig. 4. Mácula pardusca ovalada con pequeñas motas en su superficie, situada en la espalda de una mujer adulta. Esta lesión melánica se denomina nevus spilus. Hasta hace poco, se consideraba una lesión benigna. Hoy se sabe que, como la mayoría de los nevos melanocíticos congénitos también puede malignizarse.

Hasta hace pocos años se pensaba que el nevo spilus raramente derivaba hacia un melanoma, sin embargo, hoy en día se le considera un claro precursor potencial y ya son mayoría los autores que preconizan un abordaje de estas lesiones idéntico al planteado para los nevos melanocíticos comunes (12,13).

LÉNTIGO MALIGNO

El léntigo maligno consiste en una mácula pardo negruzca irregular, que aparece en la cara de personas de edad avanzada (Fig. 5). Después de años de evolución, se desarrolla sobre esta lesión un melanoma invasor, fase en la cual se conoce como léntigo maligno-melanoma. La consideración clásica del léntigo maligno como un precursor del melanoma maligno está siendo criticada por un número de autores cada vez mayor, ya que el léntigo maligno es en sí mismo un melanoma maligno *in situ* de evolución indolente. La velocidad de este proceso continuo depende del propio tumor, del tiempo y, por



Fig. 5. Léntigo maligno. No se trata, en realidad, de una lesión premaligna. Ya es en sí mismo un auténtico melanoma in situ.

supuesto, también de los factores inmunitarios del paciente. Una situación similar se da entre las queratosis actínicas y los epitelomas espinocelulares: las queratosis actínicas son ya auténticos epitelomas espinocelulares *in situ*. Sin embargo, a pesar de esta evidencia, algunos autores prefieren seguir considerando al léntigo maligno como un precursor del melanoma maligno (14).

El factor de riesgo más importante del léntigo maligno parece ser la exposición continuada a la radiación ultravioleta. Un estudio muy revelador sobre la implicación de la radiación solar en el desarrollo del léntigo maligno se realizó en Australia. Los autores de este estudio observaron que la mayoría de los léntigos malignos en varones se localizaban en el lado derecho —zona expuesta al sol en los conductores que siguen la normativa inglesa de conducir por la derecha—, mientras que la mayoría de los léntigos malignos en las mujeres— que solía ser “acompañantes” habituales— se desarrollaban sobre el lado izquierdo (15).

EL NEVO “DISPLÁSICO” Y EL SÍNDROME DEL NEVO DISPLÁSICO

El nevo displásico, hoy llamado nevo “atípico” o nevo de Clark, ha sido durante las últimas décadas el caballo de batalla de los defensores de la idea de que la mayoría de los melanomas se originaban en nevos melanocíticos. El concepto de “síndrome del nevo displásico” fue introducido por Clark y cols. en 1978 bajo la denominación de *B-K mole syndrome*, las letras B y K corresponden a las iniciales de las dos familias estudiadas (16).

En realidad, el nevo atípico o nevo de Clark en sí es una lesión melanocítica benigna bastante corriente. Suele verse en el tronco —sobre todo en la espalda— de numerosas personas de raza blanca. La forma más gráfica y sencilla de describirlo es asemejarlo a un “huevo frito”. El nevo displásico o nevo de Clark tiene una zona central sobreelevada, más oscura, y una zona marginal más aplanada y más clara. El contorno suele ser redondeado u ovalado, de borde neto y regular (Fig. 6).



Fig. 6. Nevos melanocíticos tipo Clark (anteriormente llamados “displásicos”). Aunque de forma puntual algún nevo de este tipo puede derivar hacia un melanoma, la gran mayoría de los nevos de Clark no lo hacen jamás.

El llamado “síndrome del nevo displásico” hace referencia a aquellas personas que desarrollan decenas —e incluso cientos— de estas lesiones en el tronco. Es muy frecuente que sus familiares desarrollen también una importante cantidad de estos nevos. Estas personas o familias tienen una facilidad claramente aumentada para desarrollar lesiones melanocíticas cutáneas, tanto benignas como malignas. Los melanomas que eventualmente puedan aparecer en estas pieles no tienen que originarse necesariamente en un nevo “displásico” previo. Siendo así, hoy tiende a reconocerse que estas lesiones actúan a la vez como marcadores de personas con mayor facilidad para desarrollar melanomas y como auténticos precursores de melanomas malignos.

La polémica en torno al nevo displásico se extiende incluso a la concordancia clínico-patológica. Es frecuente la diferencia de opiniones entre los clínicos y los patólogos respecto al tema del nevo atípico. Los patólogos a menudo informan las biopsias-extirpaciones de los nevos de Clark como “nevo con atipia celular y displasia arquitectural”. Cualquier clínico se inquietaría ante un informe así, pensando ya de inmediato en extirpar toda cuanta lesión similar tenga el paciente. Y así sucedía hasta hace una década. Las “toilettes de lunares” estaban al orden del día, siendo rara la persona con varios nevos de este tipo que salía de la consulta del dermatólogo sin haberle sido extirpados “los más sospechosos”. Esta actitud tan intervencionista ha caído, afortunadamente, en desuso en los últimos años. Los dermatólogos vuelven progresivamente a una postura conservadora o, al

menos, de cautela, ante los pacientes con nevos de Clark. Se aconseja la vigilancia periódica por el dermatólogo cada 6 a 12 meses, se recomienda una protección solar adecuada en los meses estivales —FPS 15 a 20— y se alecciona al paciente para que realice autoexámenes periódicos de su piel. Tan sólo se procede a la extirpación de aquellos nevos que hayan cambiado desde la visita anterior haciéndose irregulares en su contorno, que hayan variado de forma abigarrada su coloración, o que se irriten con frecuencia.

NEVOS MELANOCÍTICOS ACROS

Dermatológicamente hablando, se denominan lesiones melanocíticas “acras” las localizadas en las palmas de las manos y en las plantas de los pies (Fig. 7). El debate sobre la posible implicación de lesiones melanocíticas palmo-plantares benignas como sustrato de un melanoma maligno ha sido también intenso, aunque no ha alcanzado los ríos de tinta que han corrido en torno al nevo “displásico”.

El melanoma lentiginoso acro es la forma más común de melanoma en la población de raza negra y es también muy común en las razas orientales (17). El melanoma acro ha sido considerado, junto al melanoma de extensión superficial, el melanoma nodular y el léntigo maligno en una de las cuatro variantes de melanoma propuestas por Clark y cols. (18). Esta clasificación, operativa y generalmente aceptada, no deja por ello de ser arbitraria. Además, la reciente publicación de un caso de melanoma plantar persistente que se extendió a la zona de piel injertada —tomada de una zona no acral—, con el mismo patrón lentiginoso que lo hacía en la zona tumoral plantar inicial (19) demuestra que el desarrollo del melanoma es independiente de la zona anatómica considerada y, por tanto, debiéramos tender hacia un concepto más unificado del melanoma maligno.



Fig. 7. Nevo melanocítico acro en la cara lateral de un dedo del pie de un niño. Estos nevos acros eran considerados hasta hace poco como posibles precursores de melanoma. Como cualquier nevo melanocítico, lo puede llegar a ser, pero la posibilidad de que esto suceda no es mayor que para cualquier nevo melanocítico común.

La idea de que las lesiones melanocíticas benignas de las palmas o de las plantas puedan derivar hacia un melanoma maligno se apoyaba en la sugerencia de que estas lesiones localizadas en áreas que sufren traumatismos repetidos podrían malignizarse más fácilmente (20). Sin embargo, este argumento se ve rebatido por el hecho de que la incidencia de melanoma plantar en la población negra africana —que a menudo andaban descalzos— no era distinta de la que se observaba en la población negra norteamericana, en apariencia más urbanizada, y que usaba el calzado que le debería proteger de los repetidos traumatismos a los que está expuesto el pie desnudo (21).

Hemos de reconocer que parte de la polémica sobre la posible malignización de lesiones melanocíticas palmo-plantares se debe a la dificultad del diagnóstico clínico macroscópico y también a la dificultad que plantea al patólogo, ya que signos considerados clásicamente como criterios de malignidad —como es la distribución pagetoide o la migración a través de la capa córnea de melanocitos— pueden verse tanto en las lesiones benignas como en las malignas (22). Por tanto, aunque los nevos melanocíticos acros puedan eventualmente dar origen a un melanoma, la actitud más sensata parece ser tratarlos de la misma forma que a los nevos melanocíticos comunes de otras localizaciones (23). Reconociendo este hecho, y desde un punto de vista clínico y eminentemente práctico, Saida y cols. han propuesto “la regla de los 7 mm” (24). Estos autores observaron que las lesiones plantares que macroscópicamente tenían menos de 7 milímetros solían corresponder a nevos melanocíticos comunes y las lesiones mayores de este tamaño coincidían casi siempre con melanomas.

ESTADIAJE HISTOLÓGICO Y CLÍNICO DEL MELANOMA CUTÁNEO

Toda vez que tenemos una alta sospecha clínica de que podamos encontrarnos ante un melanoma maligno, se recomienda la biopsia-extirpación en bloque de la lesión melánica. Hoy por hoy, el estudio histopatológico de la pieza de extirpación es la clave de la actitud terapéutica posterior y del pronóstico de la enfermedad.

ESTADIAJE HISTOLÓGICO

En 1969, Clark y cols. demostraron una clara relación entre el nivel histológico de invasión del melanoma y el pronóstico del paciente (25). Estos autores describieron en este trabajo cinco niveles progresivos de invasión por el melanoma (Tabla I). Los niveles más altos, que indicaban mayor invasión, representaban un pronóstico más sombrío.

Apenas un año más tarde, en 1970, Breslow propuso el espesor tumoral medido en milímetros como el mejor criterio para evaluar el pronóstico del melanoma maligno (26). Esta medición se realiza con el micrómetro del

TABLA I

CLASIFICACIÓN DEL MELANOMA MALIGNO
SEGÚN EL NIVEL HISTOLÓGICO DE INVASIÓN TUMORAL
PROPUESTO POR CLARK Y COLS. EN 1969 (25)

Nivel I:	Melanoma intraepidérmico o <i>in situ</i>
Nivel II:	Invasión de la dermis papilar por el melanoma
Nivel III:	Afectación completa de la dermis papilar hasta el mismo límite de la dermis reticular
Nivel IV:	Extensión del tumor a la dermis reticular
Nivel V:	Invasión del tejido celular subcutáneo

microscopio y se toma desde la parte superior del estrato granuloso de la epidermis hasta el punto más profundo del melanoma. Si la lesión está ulcerada se considera el borde superior de la ulceración como el margen superior.

Entre los criterios de Clark y de Breslow existe una importante correlación, sin embargo, en ocasiones nos podemos encontrar con diferencias significativas. Por ejemplo, si el melanoma es exofítico puede penetrar muy poco en la dermis y tiene, por tanto un nivel de Clark pequeño, mientras que al ser grueso, el índice de Breslow es alto. Y viceversa, algunos melanomas que apenas alcanzan un milímetro de profundidad se corresponden fácilmente con un nivel III o II de Clark, lo cual significa un pronóstico de supervivencia falsamente ominoso. Existe un acuerdo general entre los patólogos para informar sobre el espesor —índice de Breslow— y el nivel de invasión —nivel de Clark— en cualquier informe histopatológico de un melanoma. Sin embargo, ante casos concretos de discordancia, se suele tomar la referencia a la profundidad como mejor índice del pronóstico vital.

ESTADIAJE CLÍNICO

Después de confirmada la sospecha clínica de melanoma maligno por la correspondiente biopsia-escisional —o biopsia parcial, si ésta no fuera posible— debemos proceder al estadiaje clínico del melanoma. La exploración clínica suele ser suficiente para establecer el nivel de afectación. Aunque no de forma general, el escáner y la gammagrafía ósea pueden ser de ayuda en casos puntuales en los que exista una sospecha razonable de la existencia de metástasis.

El clásico estadiaje tumoral en tres niveles: enfermedad local, regional y general, también es aplicable para el melanoma (Tabla II). Sin embargo, la importancia que tiene el espesor histológico del melanoma ha animado a diversos autores a proponer un sistema de estadiaje mixto, clínico y patológico. De todos los propuestos quizás sea el sugerido por el *American Committee on Cancer* el que ha tenido una mayor aceptación (27). Esta clasificación se basa en tres criterios: la evaluación del tumor primario, de los ganglios regionales y de las metástasis a distancia. La suma de estos tres parámetros se materializa en una clasificación de cuatro estadios

TABLA II

CLASIFICACIÓN TRADICIONAL DEL MELANOMA MALIGNO

I.	Melanoma primario localizado, recurrencia local o satelitosis
II.	Metástasis regionales
III.	Metástasis a distancia

TABLA III

ESTADIAJE DEL MELANOMA MALIGNO
SEGÚN EL *AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER* (27)

CRITERIOS

Tumor primario (*pT*)

PT_x	Tumor primario no valorable
pT_0	No existe evidencia de tumor primario
pT_{is}	Melanoma <i>in situ</i> (intraepidérmico)
pT_1	Tumor de 0,75 mm de espesor o menos, invadiendo la dermis papilar
PT_2	Tumor entre 0,76 y 1,50 mm de espesor, afectando al límite dermis reticular-papilar (o ambos)
pT_3	Tumor entre 1,51 y 4,00 mm de espesor, invadiendo la dermis reticular (o ambos)
pT_{3A}	Tumor entre 1,51 y 3,00 mm de espesor
pT_{3B}	Tumor entre 3,01 y 4,00 mm de espesor
pT_4	Tumor mayor de 4,00 mm de espesor, invadiendo el tejido subcutáneo (o ambos) o satelitosis hasta un margen de 2 centímetros alrededor de la lesión primaria
pT_{4A}	Tumor mayor de 4 mm de espesor, invadiendo el tejido celular subcutáneo (o ambos)
pT_{4B}	Satelitosis en un margen mayor de 2 centímetros alrededor de la lesión primaria

Ganglios linfáticos regionales (*N*)

N_x	No valorables
N_0	No existen metástasis ganglionares
N_1	Metástasis en ganglios linfáticos regionales de menos de 3 centímetros de diámetro
N_2	Metástasis en ganglios linfáticos regionales mayores de 3 centímetros de diámetro o metástasis en tránsito
N_{2A}	Metástasis en ganglios linfáticos regionales mayores de 3 centímetros de diámetro
N_{2B}	Metástasis en tránsito
N_{2C}	$N_{2A} + N_{2B}$

Metástasis a distancia (*M*)

M_x	No valorables
M_0	No existen metástasis a distancia
M_1	Metástasis a distancia
M_{1A}	Metástasis en la piel, tejido celular subcutáneo o ganglios linfáticos distantes
M_{1B}	Metástasis viscerales

ESTADIAJE:

Estadio I:	pT_1 o pT_2 , N_0 , M_0
Estadio II:	pT_3 , N_0 , M_0
Estadio III:	pT_4 , N_0 , M_0 , cualquier pT , N_1 o N_2 , M_0
Estadio IV:	cualquier pT , cualquier N , M_1

mucho más completa y operativa (Tabla III).

BIBLIOGRAFÍA

1. Davis N. Modern concepts on melanoma and its management. *Ann Plast Surg* 1978; 1: 628-9.
2. Caputo R, Ackerman AB, Sison-Torre EQ. *Dermatología y Dermatopatología pediátrica*. Edika-med, Barcelona, 1990, 350.
3. Elder DE, Greene MH, Bondi EE, Clark WH. Acquired melanocytic nevi and melanoma. The dysplastic nevus syndrome. En: Ackerman AB (ed). *Pathology of malignant melanoma*. New York, 1981, 185-215.
4. Solz W, Schmoeckel C, Landthaler M, Braun-Falco O. Association of early malignant melanoma with melanocytic nevi. *Cancer* 1989; 63: 550-5.
5. Barnhill RL, Mihm MC, Fitzpatrick TB, Sober AJ. Neoplasms: Malignant Melanoma. En: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K, Freedberg IM, Austen KF. *Dermatology in General Medicine* (4th ed) McGraw-Hill, New York, 1993, 1085.
6. Castilla EE, Dutra MD, Orioli-Parreiras IM. Epidemiology of congenital nevus: I. Incidence rates and relative frequencies. *Br J Dermatol* 1981; 104: 307-15.
7. Lever WF, Schaumburg-Lever G. *Histopathology of the skin* (7th ed). Lippincott, Philadelphia, 1987, 769.
8. Sober AJ, Burstein JM. Precursors to skin cancer. *Cancer Suppl* 1995; 75: 645-50.
9. De Raevé LE, De Coninck AL, Dierichx por, Roseeuw DI. Neonatal eurentage of giant congenital melanocytic nevi. *Arch Dermatol* 1996; 132: 20-2.
10. Caputo R, Ackerman AB, Sison-Torre EQ. *Dermatología y Dermatopatología pediátrica*. Edika-med, Barcelona, 1990, 349.
11. Borrego L, Hernández Santana J, Báez O, Hernández Hernández B. Nevus spilus as a precursor of cutaneous melanoma: report of a case and report of the literature. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19: 515-7.
12. Casanova D, Bardot J, Aubert JP, Andrac L, Magalon G. Management of nevus spilus. *Pediatr Dermatol* 1996; 13: 233-8.
13. Rhodes AR. Nevus spilus: a potencial precursor of cutaneous melanoma worthy of aggressive surgical excision. *Pediatr Dermatol* 1996; 13: 250-2.
14. Cohen LS. Lentigo maligna and lentigo malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 923-36.
15. Foley PA, Marks R, Dorevitch AP. Lentigo maligna is more common on the driver's side. *Arch Dermatol* 1993; 129: 1211-2.
16. Clark WH jr, Reimer RR, Greene M, Ainsworth AM, Mastrangelo MJ. Origin of familial malignant melanomas from heritable melanocytic lesions: "the B-K mole syndrome". *Arch Dermatol* 1978; 114: 732-8.
17. Coleman WP, Loria por, Reed RJ, Kremeltz ET. Acral lentiginous melanoma. *Arch Dermatol* 1980; 116: 773-6.
18. Clark WH jr, Goldman LI, Mastrangelo MJ (eds). *Human Malignant Melanoma*. Grune & Stratton. New York, 1979; 33-123.
19. Husain S, Gordon KK, Spitz J, Sultan M, Silvers DN. Melanoma in situ of the sole that extended into a skin graft: reflections on the biology of melanoma. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1468-9.
20. Lewis MG. Malignant melanoma in Uganda. *Br J Cancer* 1967; 21: 483-95.
21. Shaw JP, Goldsmith HS. Malignant melanoma in the nort american negro. *Surg Gynecol Obstet* 1971; 133: 437-9.
22. Boyd AS, Rapini RP. Acral melanocytic neoplasms: a histologic analysis of 158 cases. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 740-5.
23. Martín RF, Sánchez J, Vázquez-Botet M, Lugo A. Pigmented macules on palms and soles in puerto ricans. *Int J Dermatol* 1994; 33: 418-20.
24. Saida T, Ishihara Y, Tokuda Y. Effective detection of plantar Malignant melanoma. *Int J Dermatol* 1993; 32: 722-5.
25. Clark WH, From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biological behaviour of primary human malignant melanoma of the skin. *Cancer Res* 1969; 29: 705-27.
26. Breslow A. Thickness, cross-sectional area, and depth of invasion in the prognosis of melanoma. *Am Surg* 1970; 172: 902-8.
27. Behars OH, Henson DE, Hutter RV, Myers MH (eds). *Manual*

Factores pronósticos en el melanoma maligno cutáneo

A. ORDÓÑEZ GALLEGO Y M. GONZÁLEZ BARÓN

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

INTRODUCCIÓN

En 1992 se publicaba en esta misma revista un artículo con el mismo título en el que exponíamos nuestra experiencia al respecto (1). En 1997, nuestros compañeros V. Guillén y C. Burriel, y también en *Revisiones en Cáncer*, actualizaban y resumían los factores pronósticos más importantes en esta enfermedad (2). Se trata ahora de seguir actualizando de una forma sencilla y práctica este importante tema.

Aunque sigue siendo un tumor poco frecuente (3% de las neoplasias en Estados Unidos) su incidencia es creciente y se duplica cada 10 o 20 años en la mayoría de los países. Se calcula que en la actualidad uno de cada 75 estadounidenses padecerá un melanoma a lo largo de su vida (3,4).

Este incremento de la incidencia no se ha acompañado, afortunadamente, de un aumento paralelo de la mortalidad por el diagnóstico cada vez más temprano de esta neoplasia y por los tratamientos quirúrgicos más correctos.

La clasificación por estadios puede ser muy variable. Están, entre otras, la estadificación de la UICC, antigua y sencilla, con tres estadios (5), la clasificación clásica de la AJCC, que tiene en cuenta la profundidad del melanoma y consta de seis estadios (6) (Tabla I) y la nueva estadificación de la AJCC, que concede mucho valor a la profundidad y a la existencia o no de ulceración, con diez estadios (7,8) (Tabla II).

El estadio de la enfermedad, es decir, su grado de extensión, es un factor pronóstico de primera categoría, como es lógico suponer. La supervivencia a los 10 años en los estadios localizados es superior al 80 en la mayoría de los casos. Cuando existe afectación ganglionar no suele llegar al 40% y cuando hay metástasis a distancia es de 0% (9,10).

Pero, aparte del estadio, la supervivencia de un melanoma maligno cutáneo (MMC) va a depender también

TABLA I

Estadificación de la UICC

Estadio I: Lesión primaria (pueden existir lesiones satélites o recidiva local a menos de 5 cm)

Estadio II: Infiltración de ganglios regionales

Estadio III: Metástasis a distancia

Estadificación antigua de la AJCC

IA: Lesión primaria <0,75 mm y/o nivel II de Clark

IB: 0,76-1,5 mm y/o nivel III de Clark

IIA: 1,51-4 mm y/o nivel IV de Clark

IIB: >4 mm y/o nivel V de Clark

III: Infiltración de ganglios regionales o metástasis en tránsito

IV: Metástasis a distancia

de una serie de factores pronósticos que vamos a revisar a continuación.

FACTORES PRONÓSTICOS EN ESTADIOS LOCALIZADOS

FACTORES HISTOLÓGICOS

Profundidad

Es, junto al estadio, el factor pronóstico más importante, sobre todo cuando se mide en mm (índice de Breslow) (11-15). En la tabla III puede comprobarse la relación inversa del espesor con la supervivencia.

TABLA II
NUEVA ESTADIFICACIÓN CLÍNICA DE LA AJCC

Estadio O:	Tis, N0, M0		
Estadio IA:	T1a, N0, M0	<1 mm	No ulceración
Estadio IB:	T1b, N0, M0	<1 mm	Ulceración
	T2a, N0, M0	1-2 mm	No ulceración
Estadio IIA:	T2b, N0, M0	1-2 mm	Ulceración
	T3a, N0, M0	2-4 mm	No ulceración
Estadio IIB:	T3b, N0, M0	2-4 mm	Ulceración
	T4a, N0, M0	>4 mm	No ulceración
Estadio IIC:	T4b, N0, M0	>4 mm	Ulceración
Estadio IIIA:	T1-4, N1b, M0	1 ganglio linfático (macrometástasis)	
Estadio IIIB:	T1-4, N2b, M0	2-3 g. linfáticos	
Estadio IIIC:	T1-4, N2c, M0	Satélites/tránsito (no ganglios linfáticos)	
	T1-4, N3, M0	4 o más ganglios linfáticos o ganglios linfáticos + satélites/tránsito	
Estadio IV:	T1-4, N0-3, M1		

TABLA III

RELACIÓN ENTRE PROFUNDIDAD Y SUPERVIVENCIA

Profundidad (mm)	Supervivencia a 5 años (%)
<0,75	95-100
0,76-1,5	65-75
1,5-3	50-65
>3	20-30

La potencia predictiva de los niveles de invasión es menor que la del índice de Breslow, aunque parece que tiene un indudable valor y no se debe prescindir de ellos (16). Conviene tener en cuenta, sin embargo, que un Breslow inferior a 1 mm no es siempre garantía de curación, ya que se ha referido un porcentaje de recaídas del 5% este tipo de MMC (*lethal thin malignant melanoma*).

El grado de profundidad se correlaciona también con la afectación ganglionar y con la probabilidad de metástasis a distancia. Con un Breslow menor de 0,76 mm la posibilidad de afectación ganglionar es casi nula y es excepcional la presencia de metástasis a distancia. Cuando el Breslow supera los 4 mm el riesgo de afectación ganglionar es del 62% y el de metástasis a distancia del 72% (17).

Tipos histológicos

El valor pronóstico *per se* de los tipos histológicos está muy debatido. El mal pronóstico de los melanomas

nodulares y el buen pronóstico de los melanomas léntigo malignos tienen mucho que ver con la profundidad. Por otra parte, el buen pronóstico del léntigo maligno está también en relación con el espesor y la localización. La variedad lentiginosa acral (de asiento en piel sin vello) es frecuente en la raza negra y tiene peor pronóstico que el melanoma de extremidad no acral, que suele tener, sin embargo, mayor espesor.

Es lógico, después de estos comentarios, que el tipo histológico sea un parámetro constante en los análisis univariantes, pero que su ausencia sea muy frecuente en los multivariantes.

Ulceración

En la serie de Balch, con más de 4.000 pacientes con MMC, hubo una tasa de supervivencia a los 10 años del 50% en los melanomas ulcerados y del 78% en los no ulcerados (18).

Es indudable que la posibilidad de ulceración aumenta con la profundidad y en este sentido, en la serie anterior los melanomas ulcerados poseían un espesor cuya media era de 3 mm y en los no ulcerados sólo de 1,3 mm. A pesar de esto, la mayoría de los análisis multivariantes reconocen que la ulceración tiene valor pronóstico *per se* y así lo confirma la nueva clasificación de la AJCC.

Índice mitótico

El número de mitosis/mm³ se correlaciona inversamente con la supervivencia en numerosos estudios. Incluso se llegó a elaborar hace bastantes años un índice pronóstico multiplicando la profundidad en mm por el número de mitosis/mm³. Los pacientes con índice entre 0 y 10 tenían una supervivencia libre de enfermedad a los cinco años del 64% y sólo del 21% cuando el índice era superior a 10 (19).

Otros factores histológicos

El patrón de progresión tumoral parece importante: en la fase radial la supervivencia a los 8 años es del 100% y en la fase vertical, del 70%, aproximadamente.

Los MMC que se originan en *nevus melanocíticos adquiridos* parecen tener mejor pronóstico que los que se originan *de novo*.

También se correlaciona con alta tasa de recurrencia local y a distancia la existencia de *lesiones satélites microscópicas*.

La significación pronóstica del *grado histológico* es muy controvertida y poco estudiada, por lo que no insistiremos en esta cuestión.

Por último, se ha descrito por numerosos autores el valor pronóstico favorable que tiene la *infiltración linfocitaria tumoral*.

FACTORES MORFOLÓGICOS

Aspectos clínicos

Se ha observado que las lesiones tipo "placa" tienen mejor pronóstico que los nódulos y, dentro de éstos, los nódulos centrales parecen tener un pronóstico más favorable que los periféricos.

Volumen tumoral

En los análisis multivariantes el volumen del tumor, que se calcula por medios de técnicas computarizadas, presenta mayor poder predictivo que la profundidad. Las lesiones con volumen superior a 200 mm³ tienen un significativo peor pronóstico (11% de supervivencia a los 15 años) que los que tienen un volumen inferior (90% de supervivencia) (20).

FACTORES CLÍNICOS

Estadio

Ya se ha comentado su importancia anteriormente.

Localización

Es un parámetro de valor pronóstico no bien dilucidado. Según la mayoría de los autores, entre los MMC de cabeza y cuello tienen buen pronóstico los melanomas faciales y mal pronóstico el resto, es decir, los de oído externo, cuello y cuero cabelludo.

Es también conocido el mejor pronóstico de la localización en extremidades y el peor de la localización axial. En un reciente estudio suizo, los riesgos de recaída del MMC de tronco y de cabeza y cuello eran de 1,46 y 1,23 respecto al MMC de extremidades (21).

Otro aspecto controvertido es el valor pronóstico que puedan tener las zonas BANS (B: parte superior de la espalda, A: zona posterior de brazos, N: regiones posterior y lateral del cuello y S: zona superior y posterior del cuero cabelludo). Muchos autores creen que estas localizaciones no tienen ningún tipo de valor predictivo (22) y otros demuestran con significación estadística que se relacionan con una menor tasa de supervivencia (23).

En un importante trabajo de Garbe y cols. (24) sobre 5.093 pacientes con MMC estudiados entre 1970 y 1988, la localización fue un factor pronóstico independiente. Los melanomas de alto riesgo se localizaban en la espalda y el tórax, en la región superior del brazo, en el cuello y en el cuero cabelludo (BANS) y los de bajo riesgo en la parte baja del tronco, las caderas, las extremidades inferiores, el pie, los antebrazos, las manos y la cara. De aquí que estos autores introdujeran las zonas BANS al elaborar sus cinco grupos pronósticos.

Edad

La edad avanzada supone un peor pronóstico, con gran significación estadística. Este pronóstico infausto se debe, fundamentalmente, al mayor espesor de la tumoración, ya que la profundidad está en relación directa con la edad. También en los pacientes de más edad son más frecuentes los tipos nodular y lentiginoso acral.

En el estudio suizo comentado anteriormente sobre 1.229 casos de MMC, la supervivencia relativa a los cinco años era de 0,92 entre los 15 y 44 años, de 0,85 entre 45 y 64 años y 0,79 por encima de esta edad.

Algunos estudios multivariantes de hace diez años parecen demostrar que la edad *per se* tiene valor pronóstico, aparte su relación con la profundidad (25,26).

Por lo que se refiere a edades infantiles o juveniles los datos son contradictorios. Hay autores que son de la opinión de que la historia natural en estas edades es similar a la del melanoma del adulto y los hay que han observado factores pronósticos desfavorables en el MMC infanto-juvenil. Por ejemplo, la mayoría de los enfermos del *St. Jude Children's Research Hospital* tenían niveles de Clark IV o V y espesores superiores a 1,5 mm (27).

En un reciente estudio sueco sobre 177 MMC en personas menores de 20 años se comprobó que la mortalidad era superior por debajo de los 15 años, sin relación con tipo histológico ni espesor del melanoma (28).

Sexo

En casi todas las series estudiadas la supervivencia del MMC es menor en el sexo masculino y muchas veces con diferencia significativa (18,21).

En un importante estudio finlandés de 4.980 pacientes con MMC diagnosticados entre 1953 y 1981, la tasa de supervivencia a los cinco años fue del 61% para varones y del 76% para mujeres. El análisis incluía distintas variables (sexo, edad, estadio, año de diagnóstico y localización) y en todos los grupos el pronóstico fue peor en el sexo masculino (29). Los resultados sugerían una conducta biológica distinta o mayor retraso diagnóstico en el varón. No es extraño, por tanto, que este parámetro se considere en la clasificación pronóstica de Garbe.

Sin embargo, el sexo sólo ha tenido valor en algunos estudios multivariantes y es probable que el mejor pronóstico en la mujer se deba a otros factores pronósticos, por ejemplo, la localización (mayor incidencia en el sexo femenino en extremidades y menor en tronco y zonas BANS).

Gestación

La relación del MMC con el embarazo no es clara. Es dudoso que éste reactive el MMC en estadio I, aunque es posible que la mala evolución observada por algunos autores tenga relación con el pequeño porcentaje de melanomas que presentan receptores estrogénicos (30).

No se ha demostrado que la gestación induzca la transformación maligna de un nevo preexistente ni que la toma de anticonceptivos orales afecte a la incidencia y supervivencia de un posterior MMC. Por prudencia, se recomienda evitar la gestación durante tres años después del diagnóstico de un melanoma, ya que éste es el periodo de tiempo en el que se produce la mayoría de las recaídas.

OTROS FACTORES PRONÓSTICOS

Son numerosos los factores estudiados a los que se les ha encontrado un valor pronóstico en el MMC. Veamos algunos ejemplos:

—Existen familias con acumulación de nevos displásicos y MMC. Estos melanomas se diagnostican habitualmente a una edad más temprana que el melanoma esporádico. También son frecuentes en estas familias los melanomas primarios múltiples. El gen implicado en el melanoma familiar está localizado en el brazo corto del cromosoma 1 (aunque también se han observado alteraciones en los genes p15 y p16 en el cromosoma 9).

—Desde hace mucho tiempo se conocen los fenómenos inmunitarios que se producen en este tumor (regresión espontánea, riesgo de segunda neoplasia) y todavía se discute el valor predictivo de respuesta o de recaída de estos factores. Se conoce, además, el curso relativamente benigno del MMC en pacientes que tienen vitíligo.

—Entre las alteraciones citogenéticas estudiadas, tiene gran valor pronóstico el contenido de ADN por citometría de flujo. La aneuploidía se correlaciona directamente con la tasa de recurrencias.

—El predominio de células epiteloides y plasmáticas, la mayor cantidad de proteínas asociadas a las regiones organizadoras nucleolares y la expresión de la subunidad B3 de las integrinas, son factores pronósticos desfavorables.

También se ha encontrado valor pronóstico a la existencia o no de respuesta inflamatoria, a la concentración plasmática del ácido acetil-neuramínico, a la relación de diversos gangliósidos tumorales y al antígeno de proliferación PCNA (31,32).

Otros factores de mal pronóstico: células melanomatosas circulantes, cifra elevada de enolasa sérica, nivel de enzimas proteolíticas (colagenasa IV, catepsinas) en el tumor y expresión aumentada del oncogén bcl-2 y del gen supresor p53. Recientemente se ha comprobado que también tiene valor pronóstico la expresión del gen AP-2, un factor de transcripción que regula la actividad de varios genes implicados en el crecimiento y metastatización del MMC (c-KIT, MCAM). La falta de expresión de AP-2 supone un peor pronóstico en el estadio I (33).

DATOS DEL SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA DEL HOSPITAL LA PAZ

En nuestro servicio se han realizado dos estudios sobre diversos factores clínicos y pronósticos en el MMC en estadio I, el primero en 1992 con 250 enfermos (34) y el segundo en 1998, con 500 pacientes con MMC (13,35).

Los resultados del primer estudio se exponen en la tabla IV. En el estudio multivariable realizado sobre diversos factores pronósticos fueron significativos como predictivos de recaída: índice de Breslow, nivel de Clark, antigüedad del diagnóstico (mayor probabilidad de recaída en los MMC diagnosticados en el decenio 1971-1980), áreas BANS y linfopenia (menos de 2 x 10/l).

TABLA IV

PRIMER ESTUDIO (1971-1990) – 250 ENFERMOS

Factores con valor predictivo para la recaída (riesgo relativo)

1) Breslow >2,5	11,3
2) Clark IV y V	4,8
3) Antigüedad (antes de 1980)	4,7
4) Áreas BANS	3,2
5) Linfopenia	2,8

Resultados parecidos se obtuvieron en el estudio de los factores que modificaban las curvas de supervivencia actuarial: linfocitos sanguíneos al diagnóstico, menor supervivencia en el tipo histológico nodular, profundidad y antigüedad. La comparación áreas BANS-áreas no BANS no mostró significación pronóstica para la supervivencia.

El segundo estudio se detuvo, además de examinar los factores pronósticos, en analizar las diferencias de incidencia, histología, localización y profundidad entre los MMC diagnosticados antes y después de 1987.

En el decenio 1978-1987 se diagnosticaron 105 MMC y predominaron los melanomas nodulares. En el siguiente decenio hubo mayor incidencia de MMC en el servicio (por numerosas causas), predominó claramente el tipo de extensión superficial y hubo una mayor tendencia a la incidencia troncular (sobre todo, en el sexo masculino) y a menor profundidad.

En lo que se refiere a factores pronósticos hubo una gran significación estadística entre Clark II-III cuando se comparaba con Clark IV-V y Breslow 1,5 mm en comparación con >1,5. También el factor cronológico tuvo una gran importancia (mejor pronóstico en el segundo decenio). En lo referente al tipo histológico, la significación fue alta cuando se comparaba un léntigo maligno con melanoma nodular y con melanoma lentiginoso acral y algo menor al comparar el tipo de extensión superficial con el nodular y el lentiginoso acral (Tabla V).

FACTORES PRONÓSTICOS EN MMC CON AFECTACIÓN GANGLIONAR

Este grupo corresponde al estadio II de la UICC y al estadio III de la AJCC. Aparece como el factor pronóstico independiente más importante en la mayoría de los estudios el número de ganglios infiltrados. En la serie de Balch la supervivencia está en una evidente relación inversa con el número de adenopatías (18) (Tabla VI). Es tan evidente este factor pronóstico que la nueva cla-

TABLA V
SEGUNDO ESTUDIO (1978-1997) – 500 ENFERMOS

Profundidad

Clark II-III frente a IV-V ($p < 0,001$)

Breslow $< 1,5$ mm frente a $> 1,5$ ($p < 0,001$)

Factor cronológico

Diagnóstico 1988-1997 frente a 1978-1987 ($p < 0,001$)

Tipo histológico

MES frente a MN ($p < 0,05$)

MES frente a MLA ($p < 0,05$)

LM frente a MN ($p < 0,001$)

LM frente a MLA ($p < 0,001$)

MES: melanoma de extensión superficial; MN: melanoma nodular; MLA: melanoma lentiginoso acral; LM: melanoma léntigo maligno.

sificación de la AJCC divide el estadio III en tres subgrupos, atendiendo fundamentalmente al número de ganglios afectos. Para algunos autores también influye en la supervivencia el tamaño de las adenopatías (36), aunque en la mayoría de los análisis multivariantes el tamaño ganglionar no resulta significativo (37).

TABLA VI

NÚMERO DE GANGLIOS COMO FACTOR PRONÓSTICO
EN EL ESTADIO III (AJCC)

Supervivencia a los 3 años

1 ganglio	65%
2-4 ganglios	43%
>4 ganglios	22%

Supervivencia a los 10 años

1 ganglio	40%
>1 ganglio	13%

Datos tomados de Balch et al. (18).

Parece tener también cierto valor pronóstico la existencia o no de ulceración, la profundidad, la edad y la localización (pronóstico más favorable en extremidades).

En un estudio alemán sobre 286 pacientes en estadio III tuvieron significación pronóstica en análisis multivariante el número de ganglios linfáticos y la profundidad. Predominaron las localizaciones cervicofaciales y tronculares, los espesores mayores de 4 mm y los tipos histológicos de extensión superficial y nodular (38).

También se ha observado que el contenido de ADN en secciones de parafina de ganglios infiltrados y la fracción S, son parámetros que están en relación con la supervivencia (39,40).

Como resumen, puede decirse que, en la mayoría de los casos, se confirma el mejor pronóstico del estadio III

patológico (confirmado por linfadenectomía profiláctica) sobre el estadio III clínico (adenopatías palpables).

FACTORES PRONÓSTICOS EN MMC EN ESTADIO IV

El MMC se disemina fundamentalmente por piel, tejido celular subcutáneo, ganglios linfáticos y pulmón, y la presencia de metástasis a distancia confiere a este tumor un pronóstico grave, con una supervivencia media de 6-7 meses y una supervivencia global a los 5 años inferior al 5%.

Entre los factores pronósticos en este estadio destacados: la localización de las metástasis y el número de localizaciones metastásicas.

La mediana de supervivencia en metástasis pulmonares aisladas está alrededor de 11 meses y la supervivencia baja mucho en otras localizaciones: cerebro, hígado, hueso (10% al año). Los pacientes con enfermedad visceral totalmente resecable tienen mejor pronóstico que los no resecables o los que han sufrido resección paliativa (13% de supervivencia a los 5 años frente a 7,5%) (41).

Es evidente el valor pronóstico del número de localizaciones metastásicas. En la serie de Balch, los pacientes con una sola localización tuvieron una media de supervivencia de 7 meses y una supervivencia al año del 36%; con dos localizaciones, media de 4 meses y supervivencia del 13%, y con tres o más localizaciones, media de 2 meses y nula supervivencia al año (18).

No se ha aclarado la relación entre intervalo libre de enfermedad y supervivencia. En algunos trabajos, un largo intervalo parece asociarse a mayor supervivencia, aunque esto puede deberse, en cierta medida, a que estos tumores son por lo general de menor agresividad biológica. En un trabajo de 1995 sobre 1.521 pacientes con MMC metastásico, tuvieron gran significación estadística: a) la localización de las metástasis (mejor pronóstico en ganglios, piel, pulmón y gastrointestinales) y b) el intervalo libre de enfermedad (42).

También se ha encontrado valor pronóstico al tipo de tratamiento utilizado, a la proteína sérica S100B y a la expresión de la proteína nm23 (43-45).

COMENTARIOS FINALES

Los factores pronósticos arriba mencionados nos sirven para la estratificación de los pacientes en estudios comparativos de eficacia terapéutica y también para tomar una decisión terapéutica individualizada en función de la predicción de respuesta.

Habiéndose definido los factores pronósticos más útiles, es preciso llegar a un "índice pronóstico individual" a través de un sistema pronóstico multifactorial que se introduce en una base de datos informatizada (46). Se necesitan para esto nuevos estudios multicéntricos y nuevas técnicas matemáticas (metaanálisis).

En los últimos años está comenzando la utilización de redes neurales artificiales con modelos matemáticos computarizables no lineales que nos pueden ayudar en este sentido (47).

BIBLIOGRAFÍA

1. Ordóñez A, Feliu J, Espinosa J, et al. Factores pronósticos en el melanoma maligno cutáneo. *Rev Cáncer (Madrid)* 1992; 6 (5): 191-196.
2. Guillem V, Burriel C. Factores pronósticos en el melanoma maligno. *Rev Cáncer* 1997; 11: 100-104.
3. Espinosa J, González Barón M, Ordóñez A. Melanoma maligno cutáneo y exposición solar. *Oncología* 1997; 20: 243-292.
4. Ordóñez A, Espinosa E, González Barón M. Tratamiento actual del melanoma cutáneo avanzado. *Neoplasia* 1994; 11: 24-27.
5. Beahrs OH, Gemson DE, Hutter RVP, et al. Manual for staging of cancer. 4th ed. Philadelphia, Lippincott 1992.
6. Ketcham AS, Balch CM. Classification and staging system. En: Balch CM, Milton GW, Houghton AN (eds). Philadelphia, Lippincott, 1992.
7. Buzaid AC, Ross MI, Balch CM et al. Critical analysis of the current American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma and proposal of a new staging system. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1039-1051.
8. Balch CM, Buzaid AC, Atkins MB, et al. A new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *Cancer* 2000; 88 (6): 1484-1491.
9. Rigel DS, Sober AF, Friedman RJ. Prognostic factors influencing survival in patients with melanoma. En: *Cancer of the skin*. Fierman RJ, Rigel DS, Kopf AW (eds). W.B. Saunders, Philadelphia, 1991.
10. Ordóñez A, Feliu J, González Barón M. Aspectos controvertidos en el melanoma maligno cutáneo. *Med Clin (Barc)* 1993; 101: 110-114.
11. Breslow A. Thickness, cross-sectioned area and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970; 172: 902-908.
12. Karakousis CP, Emrich LJ, Rao U. Tumor thickness and prognosis in clinical stage I malignant melanoma. *Cancer* 1989; 64: 1432-1436.
13. Ordóñez A, Feliu J, Rodríguez JM, et al. Factores pronósticos. En: *Melanoma (Ed. M. González Barón y A. Ordóñez)*. Ed. Masson, Madrid 1998.
14. Ordóñez A, González Barón M, Espinosa E. Melanoma. En: *Oncología Clínica 2. Parte especial (Ed. M. González Barón)*. McGraw Hill-Interamericana, Madrid 1999.
15. Ordóñez A, Feliu J, Espinosa E. Factores pronósticos en el melanoma cutáneo maligno. En el libro *Factores pronósticos en Oncología*. McGraw Hill-Interamericana, Madrid 1994.
16. Clark WH, Elder DE, Guerry D, et al. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 1893.
17. De Paz Arias L, García-Conde J. Melanoma. En: *Oncología. Clínica Básica (Ed. E. Díaz Rubio, J. García-Conde)*. Arán Ed. S.A. Madrid 2000.
18. Balch CM, Soong SJ, Shaw HM, et al. An analysis of prognostic factors in 4000 patients with cutaneous melanoma. En: *Cutaneous melanoma: clinical management and treatment results worldwide (Balch CM, Milton GW eds)*, JB Lippincott, Philadelphia 1985.
19. Schmoeckel C, Braun-Falco O. Prognostic index in malignant melanoma. *Arch Dermatol* 1978; 114: 871-873.
20. Friedman RJ, Rigel DS, Kop AW, et al. Volume of malignant melanoma is superior to thickness as a prognostic indicator. En *Dermatologic clinics*. Darrell S, Rigel MD eds. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1991.
21. Levi F, Randimbison L, La Vecchia C, et al. Prognostic factors for cutaneous malignant melanoma in Vaud, Switzerland. *Int J Cancer* 1998; 78: 315-319.
22. Wong JH, Wanek L, Chang LJ, et al. The importance of anatomic site in prognosis in patients with cutaneous melanoma. *Arch Surg* 1991; 126: 486-489.
23. Bernengo MG, Recli UM, Doreid GG, et al. BANS: a discussion of the problem. *Melanoma Res* 1992; 2: 157-162.
24. Garbe C, Büttner P, Bertz J, et al. Primary cutaneous melanoma: prognostic classification of anatomic location. *Cancer* 1995; 75: 2492-2498.
25. Gordon LG, Lowry WS, Pedlow PJ, et al. Poor prognosis for malignant melanoma in Northern Ireland: a multivariate analysis. *Br J Cancer* 1991; 63: 283-286.
26. Popescu NA, Beard CM, Treacy PJ, et al. Cutaneous malignant melanoma in Rochester, Minnesota: trends in incidence and survivorship 1950 through 1985. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 1293-1302.
27. Rao BN, Hayes FA, Pratt CB, et al. Malignant melanoma in children: its management and prognosis. *J Pediatr Surg* 1990; 25: 198-203.
28. Sander B, Karlsson P, Rosdahl I, et al. Cutaneous malignant melanoma in Swedish children and teenagers 1973-1992: a clinico-pathological study of 130 cases. *Int J Cancer* 1999; 80: 646-651.
29. Karjalainen S, Hakulinen T. Survival and prognostic factors of patients with skin melanoma. *Cancer* 1988; 62: 2274-2280.
30. Slingluff CL, Reintgen DS, Vollmer RT, et al. Malignant melanoma arising during pregnancy: a study of 100 patients. *Ann Surg* 1990; 211: 552-557.
31. Massi D, Franchi A, Borgognoni L, et al. Thin cutaneous malignant melanomas: identification of risk factors indicative of progression. *Cancer* 1999; 85: 1067-1076.
32. Niezabitowski A, Czajewski K, Rys J, et al. Prognostic evaluation of cutaneous malignant melanoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study. *J Sur Oncol* 1999; 70: 150-160.
33. Bar-Eli M. Role of AP-2 in tumor growth and metastasis of human melanoma. *Cancer Metastasis Rev* 1999; 18: 377-385.
34. Ordóñez A, Feliu J, Espinosa E, et al. Melanoma maligno. Aspectos clínicos, patológicos y pronósticos en 250 casos. *Neoplasia* 1992; 9: 81-84.
35. Ordóñez A, González Barón M, Contreras F, et al. Melanoma maligno: aspectos clinicopatológicos. Experiencia de dos décadas: 1978-1987 y 1988-1997. *Neoplasia* 1998; 15: 201-203.
36. Sugihara T, Yoshida T, Ohura T, et al. Clinical evaluation of cutaneous malignant melanoma histologically involved lymph node metastases. *J Dermatol* 1991; 18: 592-597.
37. Buzaid A, Tinoco L, Jendiroba D, et al. Prognostic value of size of lymph node metastases in patients with cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2361-2368.
38. Drepper H, Bieb B, Hofherr B, et al. The prognosis of patients with stage II melanoma. *Cancer* 1993; 71: 1239-1246.
39. Zeng QS, Fu YS, Cochran AJ. Nuclear DNA measurements of metastatic melanoma by a computerized digital imaging system. *Hum Pathol* 1990; 21: 1112-1116.
40. Martin G, Halwani F, Shibata H, et al. Value of DNA ploidy and S-phase fraction as prognostic factors in stage III cutaneous melanoma. *Can J Surg* 2000; 43: 29-34.
41. Roses DF, Karp NS, Oratz R, et al. Survival with regional and distant metastases from cutaneous malignant melanoma. *Surg Gynecol Obst* 1991; 172: 262-268.
42. Barth A, Wanek LA, Morton DL. Analysis of prognostic factors in 1.521 patients with metastatic melanoma. *Proc ASCO* 1995; 14: 1299.
43. Falkson CI, Falkson HC. Prognostic factors in metastatic malignant melanoma. An analysis of 236 patients treated on clinical research studies at the Department of Medical Oncology, University of Pretoria, South Africa from 1972-1992. *Oncology* 1998; 55: 59-64.
44. Hauschild A, Michaelsen J, Brenner W, et al. Prognostic significance of serum S100B detection compared with routine blood parameters in advanced metastatic melanoma patients. *Melanoma Res* 1999; 9: 155-161.
45. Betke H, Korabiowska M, Brinck U, et al. The role of nm23 in melanoma progression and its prognostic significance. *Pol J Pathol* 1998; 49: 93-96.
46. Fielding LP, Henson DE. Multiple prognostic factors and outcome analysis in patients with cancer. *Cancer* 1993; 71: 2426-2429.
47. Grumett SA, Snow PB. Redes neuronales artificiales: un nuevo modelo para evaluar los factores pronósticos. *Ann Oncol (ed. esp)* 2000; 9: 653-654.

Tratamiento locorregional

C. FARFARELOS

Hospital contra el Cáncer. Pireo-Metaxa. Grecia

INTRODUCCIÓN

El melanoma maligno, el más maligno de los cánceres de piel, ha duplicado su incidencia durante los últimos 10 años y, en algunos grupos de pacientes, se ha multiplicado por cuatro en sólo una década (1).

Las estadísticas internacionales reflejan un aumento medio de la incidencia del 7 por ciento anual.

El factor pronóstico más importante en el melanoma cutáneo primario es el grosor del tumor (Breslow) (2) y, de acuerdo con la experiencia australiana y recientes programas académicos del Reino Unido, parece ser que tanto la mortalidad como la morbilidad pueden reducirse si se extirpa la lesión primaria en una fase más precoz, cuando su grosor es todavía menor (3).

Cabe destacar que, a pesar de la experiencia mundial en el tratamiento de pacientes con melanoma, todos los aspectos del manejo de estos pacientes son objeto de controversia. No hay ninguna duda de que la cirugía sigue siendo el tratamiento de elección para el melanoma cutáneo.

TRATAMIENTO DE LA LESIÓN PRIMARIA

CIRUGÍA

La cirugía es el principal tratamiento del melanoma, tanto paliativo como curativo. El tratamiento quirúrgico varía dependiendo de la agresividad biológica del melanoma de cada paciente. Dicha agresividad puede estimarse considerando conjuntamente factores pronóstico tales como el grosor del melanoma, el nivel de invasión, el lugar anatómico y el sexo del paciente.

Biopsia de la lesión primaria

Cuando existe la sospecha de que una lesión cutánea pudiera ser un melanoma maligno, debe realizarse una

biopsia. Siempre que sea posible, debe realizarse una biopsia por excisión, incluyendo un margen de varios milímetros de piel normal alrededor de la lesión sospechosa. La mayoría de los cirujanos tienen miedo a realizar biopsias por incisión, ya que se ha sugerido que este procedimiento podría producir la diseminación de las células del tumor. Sin embargo, no existen pruebas que avalen esta afirmación.

La biopsia por excisión es un procedimiento quirúrgico sencillo que siempre puede realizarse en régimen de ambulatorio y con anestesia local. La excisión debe alcanzar el tejido adiposo subcutáneo.

Antes de iniciar el tratamiento de un melanoma primario, es necesario realizar un diagnóstico histopatológico. Si la masa está ulcerada, se puede obtener un frotis directo después de realizar una abrasión superficial de la úlcera. Este procedimiento es muy fiable y la precisión del diagnóstico citológico supera el 90% de los casos (4).

En nuestra experiencia, el pronóstico no se ve negativamente afectado cuando la biopsia con excisión va seguida de una intervención quirúrgica radical antes de transcurrido un mes. Por consiguiente, una biopsia previa no parece afectar al pronóstico final de los pacientes que reciben tratamiento del melanoma. Dado que la biopsia por excisión permite no sólo establecer el diagnóstico de una lesión sospechosa sino también obtener importante información microscópica que puede ayudar a la planificación de un tratamiento quirúrgico definitivo, esta técnica está claramente recomendada como procedimiento inicial en el tratamiento de un posible melanoma.

Por el contrario, la biopsia por incisión no está recomendada, porque si la lesión es muy delgada, puede ignorarse un área importante y porque la operación en un tumor de 1 ó 2 cm no es desfigurante. Este procedimiento debe limitarse a pacientes cuidadosamente seleccionados con tumores de gran tamaño o localizados en lugares de difícil acceso.

Extirpación quirúrgica del melanoma primario

El dogma tradicional sostiene que la lesión primaria debe ser extirpada con un margen de seguridad de 5 cm de piel normal. La piel debe seccionarse a una distancia de 3-5 cm de los márgenes visibles del tumor. La excisión debe ser profunda, para eliminar el tejido adiposo subcutáneo y el área correspondiente a la fascia muscular (Fig. 1).

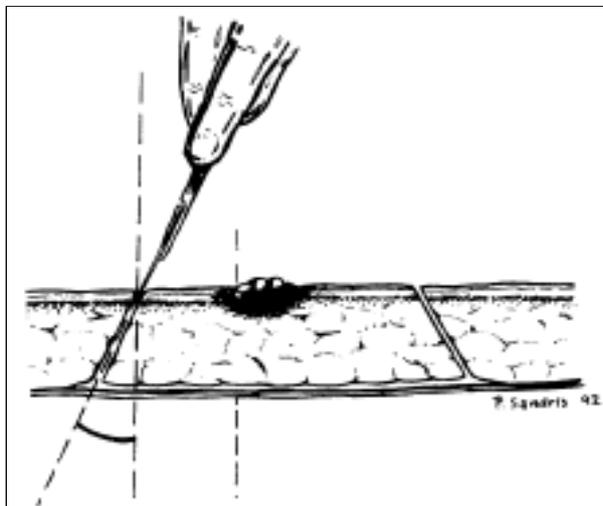


Fig. 1. Esquema de excisión del melanoma primario.

En la actualidad, existe consenso general respecto a la necesidad de respetar un margen de 3 cm en la excisión. La única excepción a esta norma general es en el caso del melanoma localizado en el rostro. En estos casos, la excisión debe ser lo más amplia posible. Un reciente estudio llega incluso a sugerir que un margen de sólo 1 cm sería suficiente en el caso de lesiones con un grosor inferior a 2 mm (5).

Se recomienda extirpar la fascia del músculo subyacente en todas las excisiones de melanoma primario. La mayoría de los melanomas han sido sometidos a una biopsia con excisión o incisión antes de la disección quirúrgica definitiva, con frecuencia realizada por el médico que ha remitido el caso. Una excisión amplia, alcanzando la fascia muscular subyacente, asegura la inclusión del lugar de la biopsia previa. La contaminación por biopsias se extiende con frecuencia a la fascia profunda, pero rara vez va más allá de este plano anatómico. Aunque Olsen ha observado una creciente tendencia a la diseminación posterior del tumor cuando se disecciona la fascia profunda (6), esta observación no ha sido confirmada por otros autores (7). Es más, la excisión de la fascia subyacente crea un lecho óptimo y asegura la probabilidad de éxito de un injerto cutáneo posterior.

Cuando el melanoma se localiza en los dedos de los pies es necesario recurrir a desarticulaciones para mantener los márgenes de resección a un nivel satisfactorio. El nivel de desarticulación depende de la localización. Cuando el melanoma se localiza en la primera o segunda falange, se requiere una desarticulación metacarpo o metatarso-falángica, al mismo tiempo que una desarticulación del carpo o metacarpo (o tarso-metatarso). Cuando el melanoma aparece a nivel interdigital, deben desarticularse dos huesos metacarpianos contiguos (o metatarsicos).

La necesidad de una excisión amplia es fundamental, a pesar de que en la mayoría de los casos deja grandes defectos en la piel que no pueden repararse directamente. Existen varias sibilidades técnicas y la elección del procedimiento óptimo de reparación plástica depende de la localización. Hasta hace pocos años, se consideraba que la mejor técnica de reparación consistía en utilizar un injerto cutáneo parcial.

Hay que destacar el hecho de que las recaídas locales son muy poco frecuentes, no superando el 5% en las principales series (7-9) (Tabla I).

TABLA I
TASAS DE RECURRENCIA LOCAL TRAS EXCISIÓN AMPLIA DEL MELANOMA CUTÁNEO

Referencia	N.º de pacientes	Población de pacientes	Amplitud de la resección local	Recurrencias locales
Milton 1977	224	Todos los sitios	5 cm de margen	4 (2,0%)
Das Gupta 1977	150	Todos los sitios	5 cm de margen	10 (7,0%)
Goldman 1980	160	Todos los sitios	3-5 cm de margen	0
Cascinelli 1980	497	Estadio I	> 3,0 cm de margen	16 (3,2%)
Roses 1983	307 lesiones < 1,0 mm	Todos los sitios Estadio I (658) Estadio II (14)	Menos de 3 cm para las lesiones de menos de 1 mm de grosor	1/307 (0,3%)
	365 lesiones > 1,0 mm		3-5 cm para las lesiones de más de 1 mm de grosor	24/365 (6,5%)
Colomb 1983	223	Todos los sitios Estadio I	> 3,0 cm de margen	5 (2,2%)
Schmoeckel 1983	105	Estadio I	> 3,0 cm de margen	3 (2,9%)

Tomado de: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer, Principles and Practice of Oncology. Cutaneous Melanoma, 1985.

Dependiendo de la localización del melanoma, se han recomendado ligeras modificaciones del procedimiento de excisión amplia: a) cuando el melanoma se localiza en el tronco, se recomienda respetar unos amplios márgenes (5-7 o más cm); b) cuando es posible predecir la dirección del drenaje linfático, la excisión hacia la cuenca linfática debe ser más profunda; c) cuando el melanoma se localiza en la mama femenina, algunos cirujanos sugieren una mastectomía radical. Nosotros no. En conclusión, la cirugía es el tratamiento de elección para el melanoma primario y depende del grosor del tumor primario.

—En el caso de un melanoma primario con grosor inferior a 2 cm, se recomienda una excisión con márgenes de 1 cm que abarque la fascia muscular.

—En el caso de tumores gruesos, se sigue recomendando la excisión amplia tradicional.

—La técnica de reparación plástica es irrelevante para el pronóstico del paciente.

—La biopsia con excisión es necesaria para confirmar el diagnóstico de lesiones sospechosas y se trata de un procedimiento muy fiable.

RADIOTERAPIA

Varios autores (10,11) han utilizado la radioterapia con fines curativos, ya sea sola o en combinación con extirpación quirúrgica, para el tratamiento precoz del melanoma cutáneo primario. Sin embargo, muchos de estos informes poseen graves limitaciones (12), entre ellas:

—Una proporción de las lesiones no sometidas a biopsia se diagnosticaron clínicamente y se trataron como si fueran melanomas (13,14).

—Los pacientes incluidos en estos estudios no fueron categorizados de acuerdo con el tipo clinicopatológico, el nivel de invasión o el grosor de las lesiones, todos los cuales son importantes factores pronóstico.

—La eficacia relativa de la radioterapia, ya sea sola o combinada con cirugía, sólo puede ser evaluada adecuadamente comparando sus resultados con los obtenidos en pacientes que han recibido un tratamiento quirúrgico similar y que actúan como controles (15,16).

Las únicas excepciones a los anteriores estudios corresponden a un reducido número de recientes investigaciones sobre el papel de la radioterapia local en el tratamiento del léntigo maligno, especialmente en pacientes de edad avanzada en los que se ha utilizado la radioterapia como alternativa a la extirpación quirúrgica (17,18). La extirpación quirúrgica es el método preferido.

INMUNOTERAPIA

Varios investigadores han utilizado inmunoterapia adyuvante preoperatoria en la propia lesión. Everall y cols. inyectaron en el melanoma primario de 23 pacientes el virus de la vaccinia dos semanas antes del tratamiento quirúrgico definitivo (19). Castermans-Elias y cols. trataron a 37 pacientes en fase clínica I con DNCB (20). Rosenberg asignó aleatoriamente a 26 pacientes para recibir tratamiento con BCG en la propia lesión o

ningún tratamiento antes de la extirpación quirúrgica definitiva y observó una mejoría de la tasa de supervivencia libre de enfermedad en el caso de los pacientes tratados con BCG (21).

Basándose en las anteriores observaciones y en estudios con animales, el tratamiento prequirúrgico de la lesión en pacientes con alto riesgo de melanoma necesita una mayor investigación.

TRATAMIENTO DE NÓDULOS LINFÁTICOS REGIONALES

El melanoma maligno cutáneo se propaga a tres cadenas principales de nódulos linfáticos: cervical, axilar e ilioinguinal. Rara vez se ven afectados otros grupos de nódulos linfáticos superficiales o profundos, al menos inicialmente. Dado que los nódulos linfáticos regionales son los afectados con mayor frecuencia por las metástasis del melanoma, su tratamiento ha atraído una considerable atención. No existe ninguna controversia respecto a la necesidad de extirpar las áreas nodulares que están claramente afectadas, cuando no existan otros signos de diseminación.

La extirpación quirúrgica constituye el único tratamiento curativo eficaz y es el mejor método para el control locorregional de la enfermedad. Los cirujanos se dividen entre los que defienden que la extirpación debe limitarse a los nódulos metastásicos clínicamente demostrados y los que se muestran partidarios de la extirpación profiláctica de los nódulos linfáticos. Esta última política se basa en el temor a la presencia de metástasis ocultas o microscópicas.

La extirpación de los nódulos linfáticos en pacientes con melanoma y diseminación nodular, representa una práctica quirúrgica apropiada y aceptada. El beneficio de la linfadenectomía en este contexto es doble. En primer lugar, este procedimiento es curativo en un pequeño, pero claramente definido, subgrupo de pacientes, en los que la diseminación es meramente locorregional en el momento de la extirpación de los nódulos. En el caso de los pacientes cuya enfermedad se encuentra en fase clínica II, la supervivencia a 5 años después de la linfadenectomía regional oscila entre el 13 y el 39% (Tabla II).

TABLA II

SUPERVIVENCIA TRAS LINFADENECTOMÍA EN ESTADIOS II DEL MELANOMA EN LA PRESENTACIÓN INICIAL

Referencia	Disección ganglionar terapéutica inicial	
	N.º de pacientes	% vivos a los 10 años
Jones et al, 1968	22	18%
Goldsmith et al, 1970	154	39%
Fortner et al, 1977	45	20%
Das Gupta, 1977	23	13%
Balch et al, 1981	82	28%
Elias et al, 1981	12	20%
		10%

Tomado de: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer, Principles and Practice of Oncology. Cutaneous Melanoma, 1985.

En segundo lugar, cuando la linfadenectomía no es curativa, la extirpación de los nódulos afectados por el tumor sirve al menos para prevenir la aparición de síntomas generales (dolor, incapacidad funcional) asociados al crecimiento progresivo de los nódulos y la grave morbilidad asociada a la rotura de la piel y a la ramificación del tumor.

Una cuestión que todavía no se ha resuelto es si la disección de los nódulos linfáticos debería realizarse inmediatamente después de la extirpación del melanoma primario. Esta cuestión afecta principalmente a melanomas que aparecen en la parte distal de las extremidades. El objetivo de un procedimiento inmediato es reducir la incidencia de metástasis en el periodo intermedio. Se sabe que el 14% de incidencia de metástasis durante este periodo intermedio con extirpación progresiva de nódulos linfáticos se reduce al 2% cuando se realiza una extirpación en bloque (22).

En nuestra experiencia, la incidencia de metástasis durante este periodo intermedio no se vio afectada por la extirpación en bloque de los nódulos.

El pronóstico de pacientes con nódulos regionales positivos es ciertamente desfavorable (sólo el 20-30% de los pacientes sobreviven cinco o más años después del tratamiento quirúrgico). El número de nódulos afectados y el grado de diseminación metastásica más allá de la cápsula nodular son los factores pronóstico más importantes en la fase II (23).

Desde hace dos décadas, la extirpación de los nódulos linfáticos ha sido objeto de una controversia que se centra en dos puntos principales. En primer lugar, ¿se puede identificar al subgrupo de pacientes con alto riesgo de desarrollar metástasis nodulares? En segundo lugar, ¿cuándo deben extirparse los nódulos? Sólo dos ensayos prospectivos randomizados han demostrado el valor de la extirpación electiva de los nódulos linfáticos en pacientes con melanoma en fase I (24,25), pero ninguno de ellos ha aportado pruebas definitivas.

En la actualidad, existen dos actitudes frente al tratamiento de nódulos linfáticos regionales no afectados clínicamente:

—Aquéllos que se muestran partidarios de esperar y ver, procediendo a la extirpación electiva de nódulos sólo en pacientes con melanoma y elevado riesgo de recurrencia (grosor superior a 2,00 mm) cuando no puede realizarse un seguimiento periódico de estos pacientes cada 3 meses.

—Aquéllos que se muestran partidarios de la extirpación electiva de los nódulos y que recomiendan este procedimiento en pacientes con melanoma de un grosor intermedio (entre 1,00-4,00 mm). Para dar una respuesta definitiva a esta cuestión, se están realizando en la actualidad dos ensayos randomizados. Uno de ellos forma parte del Programa de Melanoma de la OMS e intenta determinar si la extirpación electiva de los nódulos es beneficiosa o no en pacientes con un melanoma localizado en el tronco y con un grosor superior a 2,00 mm. El segundo está siendo desarrollado por la Comisión Interdisciplinaria del Melanoma en Estados Unidos e intenta responder a la cuestión de si la extirpación electiva de nódulos es o no beneficiosa en pacientes con melanoma de grosor intermedio (1,00-4,00 mm) y cualquier localización.

Los resultados de estos ensayos se publicarán dentro de tres años.

En conclusión, nosotros creemos que la extirpación electiva de nódulos regionales está indicada en algunos casos de melanoma maligno de piel en fase clínica I. El riesgo radica en los casos en los que no se puede realizar un estrecho seguimiento del paciente, ya que en la siguiente visita puede detectarse una metástasis en los nódulos linfáticos que ya no se pueda extirpar. Otras situaciones en las que se podría considerar la extirpación profiláctica de los nódulos son las siguientes:

—Cuando el melanoma se origina en la piel que cubre la cuenca de un nódulo linfático, dado que los cambios postoperatorios que se producen después de la extirpación del melanoma primario pueden complicar la evaluación clínica de los nódulos linfáticos.

—Cuando el melanoma primario se clasifica como nivel V, en cuyo caso la extirpación profiláctica de los nódulos linfáticos regionales parece aumentar la probabilidad de curación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Swerdlow AJ. Epidemiology of cutaneous malignant melanoma. En: Mache RM, ed. Clinics in Oncology: Melanoma. London. Saunders 1984; 3: 407-37.
2. Breslow A. Tumour Thickness, level of invasion and node dissection in stage I cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1975; 182: 572-7.
3. Doherty VR, Mackie RM. Experience of a public education programme on early detection of cutaneous malignant melanoma. *Br Med J* 1988; 297: 388-91.
4. Veronesi U, Bajetta E, Cascinelli N, et al. New trends in the treatment of malignant melanoma. In: Murphy GP, ed. International advances in surgical oncology. Liss New York 1978; 1: 113-56.
5. Veronesi U, Cascinelli N, Adamus J, et al. Thin stage I primary cutaneous melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 cm. *N Engl J Med* 1988; 318: 1159-62.
6. Olsen G. The malignant melanoma of the skin. New theories based on a study of 500 cases. *Acta Chir Scand* 1966; 365: 128-136.
7. Kenady DE, Brown BW, McBride CM. Excision of underlying fascia with a primary melanoma: effect on recurrence and survival rates. *Surgery* 1982; 92: 615-8.
8. Balch CM, Murad TM, Soong SJ, Ingalls AL, Richards PC, Maddox WA. Tumor Thickness as a guide to surgical management of clinical stage I melanoma patients. *Cancer* 1979; 43: 883-8.
9. Cascinelli N, Esch EP, Breslow A, et al. Stage I melanoma of the skin: the problem of resection margins. *Eur J Cancer* 1980; 16: 1079-85.
10. Nitter L. The treatment of malignant melanoma with special reference to the possible effect of radiotherapy. *Acta Radiol* 1956; 44: 547-562.
11. Dickson RJ. Malignant melanoma. A combined surgical and radiotherapeutic approach. *Am J Roentgenol* 1958; 79: 1063-1070.

12. Kopf AW, Bart RS, Rodrigues-Sains RS, et al. Malignant Melanoma. New York. Masson Publishing. USA 1979; 197-199.
13. Konecny M, Krenarova V. A Contribution to the radiotherapy of malignant melanoma. *Neoplasma* 1969; 16: 335-337.
14. Pearson D. Radiotherapy in malignant melanoma. *Proc Roy Soc Med* 1974; 67: 96-97.
15. Storch H. Treatment of melanotic freckles by radiotherapy. *J Dermab Surg Oncol* 1977; 3: 293-294.
16. Proppe A. The worth of radiotherapy in malignant melanomas. *J Derm Surg Oncol* 1978; 4: 613-616.
17. Dancart F, Harwood AR, Fitzpatrick PJ. The radiotherapy of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma of the head and neck. *Cancer* 1990; 45: 2279-2283.
18. Harwood AR. Melanomas of the head and neck. *J Otolaryngol* 1983; 12: 64-69.
19. Everall JD, O'Doherty CJ, Ward J, et al. Treatment of primary melanoma by intralesional vaccinia before excision. *Lancet* 1975; 2: 3-6.
20. Castermans-Elias S, Simar L, Vanijck R, et al. Immunosurgical treatment of Stage I malignant melanoma. *Cancer Immunol Immunother* 1977; 2: 179-187.
21. Rosenberg SA, Rapp H, Terry W, et al. Intralesional BCG therapy of patients with primary stage I melanoma. En: Terry WD, Rosenberg SA (eds). *Immunotherapy of Human Cancer*. New York. Elsevier North Holland 1982; 289-291.
22. Fortner JG, Schottenfeld D, MacLean BJ. En bloc resection of primary melanoma with regional lymph node dissection. *Arch Surg* 1975; 110: 674.
23. Cascinelli N, Vaglini M, Nava M, et al. Prognosis of Skin Melanoma with Regional Node Metastases (stage II). *J Surg Oncol* 1984; 2: 240-17.
24. Venesi U, Adamus I, Bandiera DC, et al. Delayed regional lymph node dissection in stage I melanoma of the lower extremities. *Cancer* 1982; 49: 2420-30.
25. Sim FH, Taylor WF, Pritchard DJ, et al. Lymphadenectomy in management of stage I malignant melanoma: a prospective randomized study. *Mayo Clin Proc* 1986; 61: 697-705.

Tratamiento adyuvante del melanoma maligno cutáneo

E. ADROVER

Sección de Oncología Médica. Hospital General Universitario. Alicante

Durante los últimos 30 años la incidencia del melanoma maligno (MM) está creciendo en todo el mundo con mayor rapidez que cualquier otro tumor sólido. El esfuerzo empleado en mejorar las campañas de educación de la población de riesgo y el diagnóstico precoz por parte de los profesionales sanitarios han hecho que a pesar del aumento en la incidencia, la supervivencia global también ha aumentado. Aun así, los pacientes que presentan un MM, en un elevado porcentaje no curan con la única extirpación del mismo. Esto es debido a que en el momento del diagnóstico ya tienen micrometástasis que se detectarán 6, 12, 24 ó 60 meses después en forma de metástasis ganglionares o viscerales. Todos los factores pronósticos que se han estudiado pretenden averiguar la capacidad metastatizante del MM y predecir qué pacientes son los de alto riesgo. Recientemente la AJCC ha propuesto una nueva clasificación del MM que incorpora factores pronósticos previamente conocidos y que no estaban reflejados en la anterior clasificación: el grosor y la ulceración de la lesión primaria, número de adenopatías afectas (ya sea micro o macrometástasis) así como número y lugar de las metástasis a distancia y valor de LDH. El valor predictivo de algunos de ellos es tal que –a igualdad de otros factores– su presencia es capaz de cambiar el estadio de un paciente a otro más avanzado. Esta nueva clasificación tiene dos variantes, una clínica y otra patológica: esto pone de manifiesto por primera vez el diferente pronóstico de los pacientes según sean N⁰ clínicos o patológicos. No detallaremos aquí la cirugía ganglionar ni las nuevas técnicas de estudio del ganglio centinela porque se describen en otro capítulo, pero no cabe duda de su valor diagnóstico y de que estas últimas han conseguido solucionar en un 98% de los casos, el problema morbilidad/beneficio.

Desde hace más de 25 años se está combatiendo contra la enfermedad mínima residual mediante múltiples

estrategias basadas unas en la radicalidad (cirugía, radioterapia, quimioterapia) y otras en el manejo biológico del tumor y de la respuesta del huésped frente al mismo (inmunoterapia, terapia génica). Sin embargo, existen tres dificultades reales a la hora de plantear un tratamiento adyuvante. La primera, identificar el grupo de pacientes que se beneficiará de este tratamiento. Casi todos los autores están de acuerdo en que los candidatos idóneos son los que tienen ganglios positivos (aunque sea micrometástasis), pero no se ha llegado a un acuerdo en cuanto a los pacientes con ganglios negativos con MM de mucho grosor o a los que se les han extirpado metástasis y se hallan aparentemente libres de enfermedad.

La segunda dificultad reside en la necesidad de hacer estudios comparativos en los que un grupo ha de ser control. Y la tercera dificultad radica en que la eficacia no puede valorarse hasta un largo plazo de tiempo (3-5 años como mínimo).

Analizaremos a continuación los distintos tratamientos adyuvantes con eficacia probada, haciendo hincapié en las controversias todavía existentes y en las perspectivas futuras de cada uno.

INMUNOTERAPIA

El MM es uno de los pocos cánceres humanos en los que se ha demostrado ampliamente una actividad del sistema inmunitario del huésped. En particular los linfocitos T citotóxicos CD8⁺ y los linfocitos infiltradores de tumores son las principales células implicadas en la actividad antimelanoma. Los interferones (INF) alfa y gamma han sido utilizados en MM metastásico por su acción citotóxica directa o indirecta, a través de la activación de linfocitos citotóxicos, y por su acción facilitadora de la respuesta del huésped al inducir la expresión

TABLA I
PRINCIPALES ESTUDIOS CON DISTRIBUCIÓN ALEATORIA SOBRE
TRATAMIENTOS ADYUVANTES CON INF DEL MELANOMA MALIGNO

Autor, año	Pacientes	Estadio	Pauta y vía	SLE/SG seguimiento
Creagan 1995	262	II-III	INF 2b 20 MU/m ² im 3 x semana x 3 meses	-/- ~ 7 años
Kirkwood 1996	287	IIB-III	INF 2b 20 MU/m ² iv 5 días x semana x 4 semanas +10 MU/m ² sc 3 x semana x 11 meses	+/~ ~7 años
Cascinelli 1995	444	III	INF 2b 3 MU/m ² sc 3 x semana x 3 años	+/- ~ 7 años
Pehamberger 1998	311	IIA-IIB	INF 2b 3 MU/m ² sc 3 x semana x 12 meses	+sd ~ 3 años
Grob 1998	499	IIA	INF 2b 3 MU/m ² sc 3 x semana x 18 meses	+/- ~ 5 años
Kirkwood 2000	642	IIB-III	INF 2b 20 MU/m ² iv 5 días x semana x 4 semanas +10 MU/m ² sc 3 x semana x 11 meses frente a INF 2b 3 MU/m ² sc 3 x semana x 24 meses	+/- ~ 52 meses

Abreviaturas: SLG: supervivencia libre de enfermedad; SG: supervivencia global; sd: sin determinar; (+) o (-) presencia o ausencia de diferencia estadísticamente significativa.

de antígenos asociados al tumor y de antígenos de histocompatibilidad permitiendo así que el tumor sea reconocido por el sistema inmune del huésped.

Diversos autores han ensayado el INF alfa en el tratamiento adyuvante de pacientes con MM estadios II y III (Tabla I). Todos estos estudios no son superponibles por cuanto no utilizaron ni las mismas dosis ni vía de administración, ni el mismo tiempo de tratamiento; tampoco el tipo de pacientes es exactamente del mismo riesgo, ni se han valorado los resultados en un mismo periodo de tiempo; por ello es difícil saber si alguna variable en cualquiera de ellos hubiera podido modificar los resultados.

La FDA aprobó en 1996 el uso de INF alfa como tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma maligno de alto riesgo a raíz de los resultados del ensayo ECOG E1684 que comparaba *INF a altas dosis versus* control en 280 pacientes de alto riesgo que –según este trabajo– incluía a los pacientes con MM mayor de 4 mm, recidivados o con ganglios positivos, sea cual fuera el grosor del melanoma en estos dos últimos supuestos. Éste es el único ensayo que ha mostrado un aumento de la supervivencia en pacientes con MM cutáneo de alto riesgo reseca- dos; los resultados de este estudio, sin embargo, han sido criticados. En primer lugar, por la metodología utilizada a la hora de valorar los resultados; en segundo lugar porque sólo una minoría de pacientes (31 p) eran pT4N0, por lo que resulta difícil concluir que este subgrupo de pacientes realmente se benefició de este tratamiento. Además la toxicidad del INF fue significativa y sólo el 74% de los pacientes completó el programa de tratamiento previsto (1 año) y menos de la mitad recibió la dosis planificada. Recientemente el mismo grupo ha presentado los resultados del ECOG E1690 en el que se han incluido 642

pacientes estadios T4cN0, T1-4pN1c N0, T1-4cN1 y enfermedad recurrente ganglionar, asignándolos a tres ramas: INF altas dosis (régimen de Kirkwood), *versus* INF dosis bajas *versus* control. Los resultados con una mediana de seguimiento de 52 meses indican un aumento del intervalo libre de enfermedad para el INF altas dosis comparado con el grupo control, pero no para el INF dosis bajas; sin embargo, ninguno de los dos brazos terapéuticos consigue una mejoría de la supervivencia comparados con el control.

Los autores han analizado los dos ensayos buscando las diferencias: así encontraron que el brazo control del E1690 tenía una supervivencia tras la recaída superior al E1684 (mediana 4,3 años *vs* 1,8 años). Por el contrario, los brazos terapéuticos de ambos ensayos tenían una supervivencia similar tras la recaída (2,6 años *vs* 2,1 años). La explicación se encontró en el tratamiento recibido en la recaída: un 31% de los pacientes del grupo control del E1690 que recidivaron recibió tratamiento con INF, tratamiento que no estuvo disponible para los pacientes del E1684. Existen además otras diferencias demográficas que favorecen al E1690: mayor número de pacientes TaN0 (25% *vs* 11%) y menor número de pacientes con ganglios positivos (75% *vs* 89%) y de recidivas (51% *vs* 64%). Por último, la diferencia en los criterios de inclusión entre los dos ensayos en cuanto al estadiaje ganglionar: en el E1690 bastaba con ser N"0" clínicos, mientras que en el E1684 fueron todos patológicos tras linfadenectomía. De hecho, a 51 pacientes de los 121 del grupo control del E1690 que recidivaron localmente, se les practicó linfadenectomía y a 38 de ellos se les administró INF, tratamiento éste que sólo recibieron 17 de los 114 pacientes del grupo INF altas

dosis que recidivaron ($p=0,03$). Parece por tanto que la posibilidad de rescate quirúrgico seguido de INF adyuvante al prolongar la supervivencia del grupo control, hubiera enmascarado las diferencias en supervivencia del E1690. Los resultados del actual ensayo E1694/S9512 que compara INF altas dosis *versus* vacuna (gangliósido DM2) con 880 pacientes y mismos criterios de inclusión que los anteriormente citados, aportará más información sobre el tratamiento con INF altas dosis con más del doble de pacientes reclutados.

Paralelamente, *el INF dosis bajas* (p. ej., 3 MU/ sc 3 veces x semana) administrado durante prolongados periodos de tiempo (18-36 meses), ha sido propuesto como un régimen alternativo al de Kirkwood, con menor toxicidad, en pacientes con MM de riesgo intermedio (> 4 mm de grosor y ganglios negativos). En esta línea encontramos los recientes trabajos publicados de los grupos francés y austríaco. En el estudio de Grob, con 499 pacientes estadio II y una mediana de seguimiento de 5 años, se comprobó que aumentaba significativamente el intervalo libre de enfermedad en un 25% (de 1,3 a 2,1 años) ($p=0,01$) así como la supervivencia global del grupo tratado frente al control (de 3,5 a 5,5 años) ($p=0,059$). Pehamberger, con 311 pacientes estadios II y una mediana de seguimiento de 42 meses, encontró también mayor intervalo sin enfermedad ($p=0,02$) y menos metástasis. Ninguno de estos dos ensayos realizó linfadenectomías electivas/ganglio centinela (Nºº clínicos) y la finalización del tratamiento adyuvante no se siguió de una recaída precoz como ocurrió en el ensayo de Cascinelli. Se espera una próxima actualización de ambos ensayos con un mayor seguimiento que ayude a esclarecer el potencial beneficio del tratamiento adyuvante en estos pacientes de riesgo intermedio. Mientras tanto, deberían incluirse en ensayos clínicos.

Es probable que sólo los pacientes ganglios positivos se beneficien del tratamiento con INF altas dosis; en los casos T4N0 podría estar indicada la determinación del ganglio centinela y aquellos positivos podrían beneficiarse de una linfadenectomía electiva y de tratamiento adyuvante con INF. Paralelamente, los pacientes con sateliosis o metástasis en tránsito resecaadas también podrían beneficiarse del tratamiento con INF.

Una posibilidad terapéutica que ha despertado gran interés es la utilización de vacunas tumorales; se han utilizado varios tipos diferentes de vacunas constituidas por células de melanoma (irradiadas o no, en ocasiones modificadas mediante técnicas como la unión a haptenos, o lisados virales, etc.), pero en general estas primeras vacunas eran pocas inmunógenas por lo que actualmente se trabaja con antígenos tumorales purificados específicos de melanoma, capaces de elicitar una respuesta inmune en el huésped. El mayor interés se ha centrado en los gangliósidos, moléculas que se expresan fuertemente en tejidos y tumores derivados de la cresta neural como el melanoma. Sin embargo, la elaboración de las vacunas se ha mostrado difícil técnicamente al precisarse gran cantidad de tejido tumoral. Además el paciente ha de tener un haplotipo HLA capaz de reconocer el antígeno específico de melanoma que incluye la vacuna; se ha estimado que sólo un 15-50% de la población caucásica de EE.UU. tendría un haplotipo HLA

capaz de identificar los antígenos específicos de melanoma, lo que añade más dificultades en la elaboración de la vacuna. Los ensayos fase II con GM2 en MM pusieron de manifiesto que altos niveles de anticuerpos IgM anti GM2 se correlacionaba con el pronóstico. El único ensayo fase III con resultados positivos es el de Livingston que comparaba el tratamiento con vacuna GM2 + BCG *versus* BCG en pacientes con MM estadio III; los resultados muestran una mejoría en el intervalo libre de enfermedad y en supervivencia global para los pacientes vacunados, pero no estadísticamente significativa; la diferencia sí alcanza significación para los pacientes que desarrollan anticuerpos anti GM2 con títulos superiores a 1:40. Actualmente está en marcha el ensayo anteriormente referido que compara INF altas dosis frente a vacuna GM2.

Otras líneas de investigación actuales se dirigen, por una parte, a la búsqueda de nuevas citoquinas con efecto inmunológico adyuvante como el GM-CSF y en la terapia génica: se ha probado a insertar mediante vectores víricos genes supresores perdidos –como p53– o a inactivar oncogenes mutados en las células del melanoma, pero la terapia génica más explorada en el melanoma se dirige a aumentar la respuesta inmunológica frente al tumor mediante inserción de genes relacionados con la expresión de citoquinas en las células tumorales, autólogas o alogénicas. La administración en forma de vacunas de estas células genéticamente modificadas y capaces de secretar citoquinas, puede potenciar la inmunogenicidad del tumor y generar una respuesta inmunológica antimelanoma por parte del huésped: en modelos animales se han transferido los genes de la IL-2, IL-6, INFg, GM-CSF, TNF, etc. Los resultados son muy preliminares, pero se han conseguido regresiones objetivas. En definitiva, los nuevos avances en el conocimiento de las alteraciones presentes en el sistema inmune de los pacientes con MM serán pasos decisivos en el diseño de una terapéutica más eficaz.

RADIOTERAPIA

Tradicionalmente se ha considerado al MM como un tumor radiorresistente, y aunque la cirugía continúa siendo el tratamiento de elección para la mayoría de los melanomas localizados, la radioterapia es una alternativa viable para el subgrupo de pacientes en los que la cirugía ocasionaría un daño cosmético y funcional importante: es el caso del léntigo maligno melanoma, los melanomas uveales de pequeño e intermedio grosor y los melanomas de mucosas. Cuando se ha utilizado como adyuvante, irradiando la cicatriz del melanoma resecaado y las áreas de drenaje linfático correspondientes, no se han encontrado diferencias en supervivencia, aunque no hay ensayos comparativos bien diseñados. El grupo de la Clínica Mayo y el *Radiation Therapy Oncology Group* han publicado su experiencia con radioterapia en MM del área ORL con ganglios positivos, encontrando resultados más favorables en el grupo que recibió radioterapia; en estos ensayos se utilizaron altas dosis fraccionadas. Hoy en día hay en marcha un ensayo clínico que combina radioterapia e INF altas dosis en pacientes estadio III con enfermedad gan-

glionar voluminosa: teóricamente estos pacientes serían candidatos a ambas opciones terapéuticas por los factores de mal pronóstico asociados.

QUIMIOTERAPIA

Hasta la fecha, ninguno de los ensayos publicados con quimioterapia convencional ha demostrado beneficio en el tratamiento adyuvante del MM; hay que tener en cuenta que la actividad de la droga más usada en MM metastásico en monetaria –el DTIC– no supera el

20% y que ninguna combinación de fármacos ha sido capaz de cambiar el curso evolutivo en esta situación. Además los ensayos adolecen de un buen diseño, con grupo control en la mayoría de los casos y en otros comparan directamente quimioterapia frente a quimioinmunoterapia. El uso de quimioterapia en altas dosis tampoco ha demostrado ningún beneficio.

Debemos concluir diciendo que cualquier intento de tratamiento adyuvante bajo los supuestos anteriores, deberá estar siempre dentro de un ensayo clínico teniendo muy en cuenta los factores de riesgo establecidos en la nueva clasificación de la AJCC para una correcta validación posterior.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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: 795-798.
2. Ascierto PA, Palmieri G. Adjuvant therapy of cutaneous melanoma. *Lancet* 1999; 353: 328.
3. Balch CH, Buzaid AC, Atkins MB, et al. A new American Joint Committee on cancer Staging System for Cutaneous Melanoma. *Cancer* 2000; 88:1484-1491.
4. Cascinelli N. Evaluation of efficacy of adjuvant Adjuvant interferon 2a melanoma patients with regional node metastasis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14: 129.
5. Creagan ET, Dalton RJ, Ahmann DL, et al. Randomized surgical adjuvant clinical trial of recombinant interferon a2a in selected patients with malignant melanoma. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2776-2783.
6. Geara FB, Ang KK. Radiación therapy for malignant melanoma. *Surg Clin North Am* 1996; 76: 1383-1398.
7. Grob JJ, Dreno B, Salmoniere P, et al. Randomised trial of interferon 2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable metastases. *Lancet* 1998; 351:1905-1910.
8. Kirkwood JM, Ibrahim J, Vernon K, et al. High and low-dose interferon alfa 2b in high risk melanoma: First analysis of Intergroup Trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2444-2458.
9. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al. Interferon 2b adjuvant therapy of high risk resected cutaneous melanoma: The Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996; 14: 7-17.
10. Livingston PO, Wong GY, Adluri S, et al. Improved survival in stage III melanoma patients with GM2 antibodies. A randomized trial of adjuvant vaccination with GM2 ganglioside. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1036-1044.
11. Pehamberger H, Soyer P, Steiner A, et al. Adjuvant interferon 2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1425-1429.
12. Rigel DS, Carucci JA. Malignant melanoma: prevention, early detection and treatment in the 21st century. *CA Cancer J Clin* 2000; 50: 215-236.
13. Soiffer R, Lynch T, Mihm M, et al. Vaccination with irradiated autologous melanoma cells engineered to secrete human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor generates potent antitumor immunity in patients with metastatic melanoma. *Proc Natl Acad sci USA* 1998; 95: 13141-13146.
14. Spitter LE, Grossbard ML, Ernstoff MS, et al. Adjuvant therapy of stage III and IV malignant melanoma using granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1614-1621.

Melanoma: tratamiento de la enfermedad avanzada

B. MASSUTI SUREDA

Hospital General de Alicante del S.V.S. Alicante

INTRODUCCIÓN

El melanoma maligno (MM) es la neoplasia maligna cutánea de mayor potencial metastásico y es bien conocida su caracterización clínica definida ya en el siglo XVIII (1). Existen evidencias epidemiológicas de un progresivo aumento en su incidencia y en la mortalidad causada (2,3) y la única opción terapéutica curativa continúa siendo la resección quirúrgica en los estadios iniciales (4). A pesar de ello y de la tendencia actual a su diagnóstico en estadios más precoces, la diseminación a distancia del MM tiene lugar evolutivamente en aproximadamente el 20% de los casos siendo responsable de que la mortalidad por MM sea significativa y de que el tratamiento de la enfermedad avanzada constituya una situación clínica no excepcional (5). Los factores pronósticos clásicamente establecidos han sido los histológicos (nivel de invasión dérmica, grosor, tipos histológico y celular, grado, etc.) (6) y la afectación ganglionar que suponían una lógica correlación con la preponderancia de opciones terapéuticas locales, restando únicamente la quimioterapia de intención paliativa para las situaciones de enfermedad diseminada basada fundamentalmente en la dacarbazina (DTIC) (7). En los años recientes se ha podido disponer de información complementaria a nivel molecular, genético, influencias hormonales, factores de crecimiento y propiedades inmunológicas que han abierto nuevas posibilidades terapéuticas que pueden alcanzar al manejo de la enfermedad avanzada metastásica.

MELANOMA METASTÁSICO: CONSIDERACIONES PRONÓSTICAS

La diseminación a distancia del melanoma tiene lugar por vía preferentemente hematogena y puede

afectar a la práctica totalidad de órganos y tejidos del organismo.

La primera recaída después del tratamiento local/regional se observa preferentemente a nivel cutáneo, subcutáneo y ganglionar (8) y en ocasiones puede ser tributaria de nuevos tratamientos de rescate locales preferentemente quirúrgicos aunque se han investigado también otras opciones terapéuticas como cirugía mediante láser (9), radioterapia (RT) con electrones (10), quimioterapia (QT) intrarterial (11), o inmunoterapia (IT) intralesional (12).

Las localizaciones predominantes de las metástasis viscerales en orden de frecuencia son: pulmones, hígado, sistema nervioso central y huesos y en la mayor parte de casos las metástasis son múltiples (5).

La expectativa de vida de los pacientes con metástasis a distancia por MM es muy corta con una mediana global de supervivencia inferior a 6 meses y con menos del 20% de pacientes con vida a los 12 meses (13,14). Entre los factores con influencia pronóstica en la supervivencia del MM metastásico se hallan: el periodo libre de enfermedad previo, el número de localizaciones metastásicas y el tipo de afectación visceral, con mejor pronóstico para los intervalos libres de enfermedad superiores a 12 meses, localizaciones univiscerales y para la afectación metastásica exclusiva de pulmón o tejidos blandos.

En cualquier caso, el impacto en la supervivencia de las alternativas terapéuticas en el MM metastásico es muy limitado con excepción de casos seleccionados subsidiarios de un rescate quirúrgico (15). El objetivo terapéutico debe ser la paliación y el MM metastásico constituye una situación clínica en la que con frecuencia se realizan ensayos clínicos fase I y fase II para la investigación y el desarrollo de nuevos tratamientos sistémicos, fundamentalmente quimio e inmunoterápicos (16). Esta circunstancia se ve favorecida por la media de edad

relativamente más joven que presentan los pacientes con MM con respecto de otras neoplasias malignas.

QUIMIOTERAPIA EN EL MELANOMA METASTÁTICO

A pesar de la reciente introducción de otras alternativas terapéuticas en investigación con modificadores de la respuesta biológica, la QT continúa siendo el tratamiento básico en la práctica clínica para el MM metastático, debiendo tenerse presente que la monoquimioterapia (monoQT) convencional puede alcanzar remisiones objetivas si bien éstas son infrecuentes y temporales con duración raramente superior a los 6 meses (17). La mayor parte de los agentes antineoplásicos disponibles carecen de actividad frente al MM y el DTIC continúa siendo el fármaco más utilizado aunque su introducción se remonta a la década de los setenta (18). Las respuestas se observan fundamentalmente en localizaciones metastásicas cutáneas, subcutáneas, ganglionares y pulmonares, siendo raras para las metástasis hepáticas o cerebrales. Los pacientes que responden muestran una mayor supervivencia que los que no alcanzan respuesta aunque dicho beneficio pudiera ser debido a las características propias de las localizaciones que obtienen respuesta y los casos con remisión completa (RC) muestran una mediana de duración de la misma que se aproxima a los 12 meses (19). La eventualidad de la regresión espontánea de las lesiones metastásicas aunque puede tener lugar, es muy rara y no alcanza a distorsionar la valoración terapéutica si las lesiones diana son medibles bidimensionalmente.

Para el análisis de los resultados terapéuticos de los diversos tratamientos QT en el MM metastático es muy importante considerar los factores pronósticos individuales ya citados como la localización y número de metástasis.

MONOQUIMIOTERAPIA

Ha sido la opción terapéutica más investigada en el MM metastático y en la actualidad continúan desarrollándose sucesivos ensayos fase II de los nuevos fármacos que se introducen en la clínica así como de nuevas dosificaciones o esquemas de administración de fármacos ya utilizados.

Son muy pocos los agentes antineoplásicos que han mostrado actividad terapéutica en el MM metastático en estudio fase II con diseño correcto y suficiente intervalo de confianza estadístico. En los ensayos fase II llevados a cabo en el *National Cancer Institute* de EE.UU. solamente 2 de los 30 fármacos estudiados (Cisplatino y Metil-CCNU) alcanzaron una tasa global de respuestas superior al 10% (20).

El DTIC continúa siendo el fármaco de efectividad más confirmada y de utilización más difundida. Un análisis conjunto de 13 ensayos fase II (5) supone una tasa de respuestas objetivas de 21% (rango 12-25%) en un total de 1.133 pacientes evaluables pero < 5% son RC y solamente el 1-2% de los casos alcanzan remisiones completas mantenidas. La dosificación utilizada ha sido muy

variable y por ello es cuestionable la existencia de una relación dosis-respuesta, siendo más destacable las características clínicas predisponentes a alcanzar respuesta terapéutica que ya han sido citadas anteriormente y que podrían reflejar una cinética celular más lenta que determinaría mayor probabilidad de respuesta e intervalo a la recaída más prolongado (21). Los esquemas de dosificación más utilizados se reseñan en la tabla I. Los efectos secundarios dependientes del DTIC incluyen emesis cuya intensidad es dependiente del esquema de administración y dosificación, neutropenia y trombopenia moderadas, diarrea y raramente hepatotoxicidad mortal con el desarrollo de enfermedad venoclusiva hepática (22).

TABLA I
ESQUEMAS DE DOSIFICACIÓN DE DTIC EN MM

2-4,5 mg/kg/día x 10 días	c/28 días
100-300 mg/m ² /día x 5-6 días	c/21 días
350-450 mg/m ² x 1 día	c/14 días
650-1.450 mg/m ² x 1 día	c/28-42 días

Las nitrosoureas (BCNU, CCNU, metil-CCNU, clorotocina) han mostrado también actividad terapéutica como monoQT en el MM avanzado (23,24). Las tasas de respuesta observadas varían entre 9-18% y los factores favorecedores de respuesta son los habitualmente observados con una mediana de duración de la respuesta entre 2 y 6 meses. A pesar de su liposolubilidad y de la posibilidad de cruzar la barrera hematoencefálica no se observan respuestas en el caso de metástasis en sistema nervioso central. La toxicidad predominante es la mielotoxicidad y es conocido el riesgo de segundas neoplasias, especialmente leucemias, inherente al uso de alguno de estos fármacos en otras neoplasias (25). Recientemente un nuevo compuesto de este grupo, la fotomustina ha obtenido una actividad del 24% global de respuestas en 153 pacientes tratados en un estudio multicéntrico en fase II con dosis semanales de 100 mg/m² y con una mediana de duración de la respuesta de 22 semanas (26).

También los alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina y vindesina) se han mostrado activos en régimen de monoQT en el MM avanzado, con tasas de respuesta superiores al 10% siendo la vindesina (VDE) el fármaco más ampliamente estudiado con una efectividad dependiente del esquema de administración que resulta superior para la administración intermitente en bolus repetidos frente a la infusión continua (17,27-31). El SWOG utilizó la dosis de 3 mg/m² cada 7-14 días y las respuestas globales alcanzaron el 20% (1 RC + 7 RP); la toxicidad más frecuente fue la neurotoxicidad (polineuropatía periférica) que se observó en el 43% de los casos y la neutropenia G3 se desarrolló en el 20% de los pacientes (31).

El cisplatino y sus análogos el carboplatino y el iproplatino han sido también objeto de ensayos fase II en el MM metastático con respuestas objetivas que no alcanzan el 15%, y con una mediana de duración de la respues-

ta que no supera los 3 meses, siendo especialmente negativa la efectividad del iproplatinato con solamente 1 RP en 78 pacientes tratados (32-34). El cisplatino (CDDP) administrado a dosis elevadas (100-150 mg/m²) en asociación a tiofosfato WR-2721 como protector tisular ha permitido alcanzar en un único estudio tasas de respuesta superiores al 50% con evidencia de incremento de respuestas al aumentar la dosis y con aparición de respuestas en metástasis hepáticas y mediana de duración de respuesta superior a 6 meses (35).

Aunque la adriamicina no es activa en el MM metastático una antraciclina semisintética, la detrorrubicina con diferencias en la configuración estructural de la cadena lateral C14 (14-dietil-oxil-acetoxil-ester de daunorrubicina) ha sido objeto de estudio en fase II con una tasa global de actividad del 19% (8/42), sin ninguna respuesta en los casos previamente tratados pero con 1 RC y 7 RP en los 8 pacientes sin tratamiento quimioterápico previo (36). El espectro de toxicidad es similar al del resto de antraciclina utilizadas en clínica (emesis, mielotoxicidad, cardiotoxicidad).

El dibromodulcitol o mitolactol tiene propiedades alquilantes y se ha mostrado también activo en el MM metastático con unas tasas de respuestas que parecen relacionarse con la dosis y que son superiores al 20% en la administración continua diaria. La toxicidad predominante es la hematológica con neutropenia y trombopenia y se observan respuestas en pacientes previamente tratados con otros fármacos (37-39).

Otro fármaco que recientemente ha iniciado su utilización en clínica humana, el taxol ha conseguido 15% de actividad en el MM metastático con 2 RC y 3 RP en un grupo de 34 pacientes tratados a la dosis de 250 mg/m² administrada mediante infusión continua de 24 horas (40-42). El taxol tiene un mecanismo específico de acción antineoplásica (promueve y fija la polimerización de los microtúbulos) y las toxicidades predominantes son neutropenia y polineuropatía sensitiva, habiéndose observado también, aunque de forma infrecuente, reacciones de hipersensibilidad agudas.

TABLA II

FÁRMACOS ACTIVOS COMO AGENTES ÚNICOS EN MM

Fármaco	Tasa actividad
Dacarbazina (DTIC)	20%
Carmustina (BCNU)	18%
Lomustina (CCNU)	13%
Semustina (Metil-CCNU)	16%
Fotomustina	24%
Cisplatino	15%
Detrorrubicina	19%
Taxol	15%
Vincristina	12%
Vinblastina	13%
Vindesina	15%
Mitolactol	20%
Piritrexin	23%
Interferon-alfa-2	13%

Entre los antimetabolitos, un nuevo compuesto liposoluble, el piritrexin, inhibidor de la dihidrofolato-reductasa ha mostrado una tasa de respuestas del 23% con 2 RC y 5 RP en 31 casos evaluables de MM metastático tratados con dosis diarias de 75 mg, 5 días a la semana, 3 de cada 4 semanas con actividad incluso en pacientes pretratados (43).

POLIQUIMIOTERAPIA

Los intentos de mejorar los limitados resultados de la monoQT en el MM metastático han determinado multitud de esquemas terapéuticos combinando fármacos activos, pero incluyendo también en algunos casos fármacos de efectividad no probada. Asimismo en muchos casos el diseño del tratamiento combinado ha sido basado en estrategias bioquímicas de inhibición secuencial o de evitación de resistencias. En general los resultados han tenido escaso impacto en la tasa de respuestas y en la supervivencia y han supuesto en cambio un incremento significativo de la toxicidad y efectos secundarios sin alcanzar a revalidar en la clínica las hipótesis que las fundamentaban (4,16,17).

La práctica totalidad de los esquemas utilizados contienen DTIC que continúa siendo el fármaco de referencia y frente a cuyos resultados deberían ser comparados los esquemas propuestos. Puede concluirse (17) que la adición de un segundo o de un tercer compuesto al DTIC no supone un sinergismo que compense el incremento de toxicidad, aunque existe una carencia de estudios prospectivos en fase III diseñados específicamente para definir dichas diferencias y el impacto de los tratamientos en la supervivencia.

Entre las combinaciones que han alcanzado respuestas cercanas al 50%, muchos casos no han podido ser confirmados posteriormente a la comunicación inicial como ocurrió con el esquema PVB (cisplatino, vinblastina, bleomicina) que no mostró superioridad frente a monoQT con DTIC (44,45) y con la combinación POC (procarbazina, vincristina, CCNU) que inicialmente alcanzó 21/44 respuestas con 25% de RC que superaban en algunos casos los 5 años de duración, pero que en un posterior estudio de confirmación evidenció actividad en solamente 8 de 65 casos sin tratamiento previo (46,47).

Los esquemas publicados con mayor actividad incluyen:

—*DBPT* (DTIC, BCNU, cisplatino, tamoxifen), combinación que inicialmente obtuvo 4 RC y 7 RP en un grupo de 20 pacientes (48) y que posteriormente demostró tasa de respuesta del 50% en un estudio de confirmación (49), habiéndose evidenciado la importancia del tamoxifen en el mantenimiento de la actividad terapéutica que podría ser mediada no por capacidad citotóxica directa sino de manera indirecta como potenciador de la actividad del CDDP a través de una acción calcio-antagonista.

—*BELD* (bleomicina, vindesina, CCNU, DTIC) ha obtenido (50) una tasa de respuestas del 45% con 3 RC y 6 RP en 21 pacientes con aceptable tolerancia y mielotoxicidad en menos del 20% de los casos tratados.

—*CBC* (CCNU, bleomicina, cisplatino) ha alcanzado (S1) una actividad del 48% en 25 casos tratados observándose únicamente RP y comportando una elevada toxicidad con 3 muertes tóxicas debidas a sepsis durante neutropenia.

—*DVC* (DTIC, vindesina, cisplatino) con 44% de respuestas objetivas en 24 pacientes incluyendo 4 RC de metástasis pulmonares y con moderada toxicidad hematológica sin muertes tóxicas (52).

En resumen, es necesario el desarrollo de ensayos comparativos en fase III con adecuada estratificación según factores pronósticos para poder definir el valor real de la poliQT en el tratamiento del MM. Debe recordarse que en muchos casos no se han confirmado los resultados iniciales y que las diferencias entre los diferentes esquemas y respecto de la monoQT en muchos casos reflejan únicamente la heterogeneidad de las características clínicas de los pacientes incluidos.

INTENSIFICACIÓN DE DOSIS

El desarrollo de técnicas para soporte hematológico como trasplante autólogo de médula ósea y la existencia de una conocida relación dosis-actividad para algunos fármacos antineoplásicos ha determinado los intentos de tratamiento QT intensivo del MM. Los fármacos utilizados han sido fundamentalmente agentes alquilantes como melfalan (140-225 mg/m²), BCNU (400-1.200 mg/m²), tiotepa (180-1.575 mg/m²) o ciclofosfamida (160-200 mg/kd), ocasionalmente asociados a cisplatino o DTIC (53-56). Globalmente, de los diversos grupos de pacientes tratados en esta estrategia terapéutica que suponen 207 pacientes (17) se puede observar una tasa de respuestas objetivas del 53% pero las RC constituyen únicamente el 12% y en la mayor parte de casos son de corta duración, siendo en cambio muy variada y significativa la toxicidad observada y potencial. Por todo ello esta alternativa terapéutica debe considerarse exclusivamente como vía de investigación.

Otra alternativa dirigida a la intensificación de dosis a nivel regional, la constituye la posibilidad de tratar mediante perfusión con hipertermia (57) o infusión regional intrarterial de fármacos (58) aquellos casos de MM con sateliosis o metástasis en tránsito o específicamente las metástasis hepáticas tratadas con oclusión vascular mediante partículas de polivinilo y CDDP intrarterial (59).

MODIFICADORES DE LA RESPUESTA BIOLÓGICA

El MM ha constituido una de las neoplasias en las que se han intentado más frecuentemente estrategias terapéuticas de IT debido a la posibilidad constatada de regresión espontánea, la accesibilidad al tejido neoplásico por el predominio de extensión cutánea y subcutánea y a la ausencia de tratamiento sistémico efectivo.

Para la enfermedad avanzada los intentos iniciales de inmunestimulación inespecífica basados en la utilización de BCG, *Corynebacterium parvum* o levamisol no

han demostrado eficacia comprobada con excepción de la administración intralesional de BCG en el caso de metástasis regionales intradérmicas (12).

Más recientemente la introducción de los interferones, de la inmunoterapia específica, de las interleukinas y células LAK y de los anticuerpos monoclonales han abierto posibilidades nuevas y prometedoras que podrían utilizarse de forma integrada o combinada con la QT (60).

INTERFERONES

Los interferones (IFN) son un grupo de glucoproteínas producidas por los leucocitos con múltiples efectos biológicos directos e indirectos integrados en el conjunto de la red de la regulación ejercida por las citoquinas. Sus efectos potenciales incluyen acción antiviral y antiproliferativa, modulación de la diferenciación, inhibición de oncogenes y regulación de la síntesis proteica (61). A nivel del sistema inmunitario se han demostrado efectos directos e indirectos aumentando la actividad de las células NK y la activación de macrófagos tumorocidas junto con el aumento de la secreción de citoquinas y de la citotoxicidad de los linfocitos T y la regulación de la producción de anticuerpos y modulación de los antígenos de superficie y de la expresión de antígenos tumorales (62). Aunque inicialmente se utilizaron en su forma natural purificada, solamente a partir de los desarrollos tecnológicos en la recombinación del DNA ha sido factible su disponibilidad en las cantidades suficientes para su uso con finalidad terapéutica.

En el MM, la mayor experiencia terapéutica con IFN se ha obtenido con la utilización de los alfa-interferones recombinantes. Los estudios iniciales se realizaron con IFN leucocitario purificado en 1978 y las respuestas obtenidas fueron mínimas (63,64). Posteriormente la introducción del IFN alfa-2-recombinante ha permitido la realización de diversos estudios fase II utilizando dosis variables, vía de administración intramuscular o subcutánea y secuencia diaria o intermitente. Las tasas de respuesta observadas variaron entre 0 y 29% y para el conjunto de los 414 pacientes tratados con IFN como agente único, se comprobó respuesta en 55 (13,3%) con un 5% de RC (17). Se observaron respuestas en todos los esquemas con independencia de la dosificación y vía de administración por lo que no es posible determinar la superioridad de una pauta sobre las demás, de forma similar a lo que sucede en la utilización de IFN en otras patologías neoplásicas. A pesar de la no existencia de una clara correlación dosis-respuesta, la dosis y secuencia de administración parecen ser relevantes en los resultados terapéuticos, observándose mayores tasas de respuestas para la administración diaria o a días alternos; los pacientes con enfermedad no voluminosa y las localizaciones subcutáneas o ganglionares presentan mayor probabilidad de respuesta aunque también se han observado respuestas en metástasis pulmonares o hepáticas y el tratamiento QT previo no parece influir la posibilidad de respuesta al IFN (65). Las experiencias más recientes han utilizado preferentemente la escalada de dosis y en una serie homogénea y numerosa la tasa de respuestas no alcanza el 10% (66). La toxicidad de los IFN es caracterís-

tica y consiste fundamentalmente en fiebre, malestar y escalofríos que parecen mostrar dependencia de la dosis, pudiendo también desarrollarse leuco o trombopenia, náuseas, vómitos o diarrea.

La experiencia clínica con el beta-IFN en MM metastático es muy limitada y la utilización del gamma-IFN está en las fases iniciales de su desarrollo clínico. Los intentos de combinación del alfa-IFN con otros IFN o con otros fármacos como cimetidina o indometacina no parecen aportar mejoría en los resultados terapéuticos (67).

INTERLEUQUINAS

El descubrimiento de la interleukina-2 (IL-2) ha permitido el desarrollo de estrategias terapéuticas de IT adoptiva y la utilización terapéutica de las células LAK (lymphokine-activated killer cells) producidas. Desde el ensayo inicial se han podido observar respuestas objetivas en el MM metastático utilizando estas terapéuticas (68). Un ensayo en fase II en MM utilizando la asociación de IL-2 + LAK previa leucoféresis realizado en 36 pacientes alcanzó 6 respuestas objetivas en los 32 pacientes evaluables (19%) (69). Los factores que favorecen la obtención de respuesta y la duración de la misma son similares a lo observado en el caso de los tratamientos QT. La toxicidad vascular relacionada con la IL-2 es significativa y puede condicionar complicaciones hemodinámicas pudiendo reducirse mediante su administración en infusión continua o por vía subcutánea. La contribución relativa de la IL-2 y las células LAK al efecto terapéutico conjunto no está claramente establecida (70).

Otra alternativa inmunoterápica utilizando las potencialidades de la IL-2 es la expansión de las poblaciones de linfocitos infiltrantes del tumor (*TIL-tumor infiltrating lymphocytes*) que en cultivos celulares muestran una importante actividad citotóxica para las células autólogas de MM. Su utilización clínica ha sido muy limitada aunque se han observado respuestas objetivas (71,72).

ANTICUERPOS MONOCLONALES

Se han desarrollado diversos anticuerpos (Ac) monoclonales específicos para antígenos (Ag) del MM. Los resultados de la investigación clínica de su actividad terapéutica en el MM metastático han sido muy limitados incluso cuando han sido usados de forma combinada con IL-2 (70,73).

La utilización de Ac como transportadores de radioisótopos o de inmunotoxinas ha constituido otra línea de investigación habiéndose comprobado en su vertiente diagnóstica una aceptable correlación con la extensión clínica de la enfermedad (74) mientras que la posibilidad de su uso terapéutico se encuentra en las fases iniciales de su desarrollo.

Las posibilidades teóricas de potenciación e incremento de los resultados de la estrategia terapéutica basada en los Ac monoclonales incluirían su combinación con agentes inmunosupresores y el desarrollo de

Ac específicos para el bloqueo de los receptores del crecimiento celular del MM.

INMUNIZACIÓN ACTIVA: VACUNAS

Aunque la inmunización activa ha sido una estrategia de IT utilizada desde hace tiempo en muchas neoplasias, en el MM metastático su actividad ha sido muy limitada documentándose solamente 17 respuestas en 113 pacientes tratados con diversos preparados (70). Un ensayo combinando vacuna de células tumorales autólogas con ciclofosfamida a dosis bajas como inmunopotenciador evidenció 5 respuestas (3 RC + 2 RP) en 35 pacientes tratados (75).

OTRAS ALTERNATIVAS FARMACOLÓGICAS

La demostración de la presencia de receptores para hormonas estrogénicas y glucocorticoides en tejidos de MM (76) y la evidencia de su influencia en el crecimiento neoplásico en modelos animales (77) ha planteado la posibilidad de su hormonodependencia y la eventualidad de su tratamiento hormonal.

Los ensayos clínicos de tamoxifeno como agente único en el MM metastático han sido negativos y únicamente parece existir una potenciación del tratamiento PQT en el esquema DBPT citado previamente (48,49) y del DTIC (78). La utilización de medroxiprogesterona tampoco evidencia respuestas objetivas (79).

En 1977 se constató el efecto tóxico específico y selectivo de la L-dopa sobre las células melánicas (80) y en 1989 se demostró que la infusión de dopamina reducía significativamente el *labelling index* de los nódulos subcutáneos metastáticos de MM (81). Este efecto selectivo sería dependiente del papel específico de la tirosinasa en los melanocitos. Pero, la utilización clínica de L-dopa + carbidopa en un ensayo clínico fase II en MM no ha mostrado ninguna respuesta objetiva en los 15 pacientes incluidos (82).

TRATAMIENTOS COMBINADOS QT-IT

La posibilidad de mejorar los resultados terapéuticos mediante la combinación de los recursos más efectivos que son la QT y el IFN ha originado múltiples ensayos fase II que combinan preferentemente IIC y alfa-IFN a dosis y pautas variables. En algunos estudios se han evidenciado tasas de actividad superiores al 25% (83,84). Un primer estudio comparativo fase III no mostró diferencias significativas entre la actividad de IIC + IFN (19%) y la de DTIC (21%) como agente único (85); posteriormente en otro estudio prospectivo y randomizado la asociación DTIC (200 mg/m² d. 15 cada 28 d.) e IFN-alfa-2 ha alcanzado un 53% de respuestas objetivas y ha mostrado diferencias significativas frente a DCTIC en las respuestas, tiempo a la recaída y supervivencia (86).

BIBLIOGRAFIA

1. Nathanson L. Epidemiologic and etiologic considerations in malignant melanoma. En: Costanzi JJ. Ed: Malignant Melanoma 1. The Hague: Martinus Nijhoff Publi 1983; 1-27.
2. Boring CC, Squire TS, Tong T. Cancer Statistics, 1991. CA 1991; 41: 19-36.
3. Glass AG, Hoover RN. The emerging epidemic of melanoma and squamous cell skin cancer. JAMA 1989; 262: 2097-2100.
4. Koh HK. Medical progress: Cutaneous Melanoma. N Engl J Med 1991; 325: 171-182.
5. Balch CM, Houghton A, Peters L. Cutaneous melanoma. En: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Eds: Cancer: Principles and Practice of Oncology. 3rd ed. Philadelphia. JB Lippincott 1989; 1499-1542.
6. Ronan SG, Han MC, Das Gupta TK. Histologic prognostic indicators in cutaneous malignant melanoma. Semin Oncol 1988; 15: 558-565.
7. Kirkwood JM. Preclinical studies, experimental therapeutics and clinical management of advanced melanoma. Curr Op Oncol 1992; 4: 368-379.
8. Urist MM, Balch CM, Soong SJ, et al. The influence of surgical margins and prognostic factors predicting the risk of local recurrence in 3,445 patients with primary cutaneous melanoma. Cancer 1985; 55: 1398-1402.
9. Waters RA, Clement RM, Meirion J. Carbon dioxide laser ablation of cutaneous metastases from malignant melanoma. Br J Surg 1991; 78: 493-494.
10. Overgaard J. The role of radiotherapy in recurrent and metastatic melanoma: a clinical radiobiological study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1986; 12: 867-872.
11. Ghussen F, Kruger I, Groth W, et al. The role of regional hyperthermic cytostatic perfusion in the treatment of extremity melanoma. Cancer 1988; 61: 654-659.
12. Morton DL, Eilber FR, Holmes EC, et al. BCG immunotherapy of malignant melanoma: Summary of a 7-year experience. AM Surg 1974; 180: 635-643
13. Presant CA, Bartolucci AA. Prognostic factors in metastatic malignant melanoma: the Southeastern Cancor Study Group experience. Cancer 1982; 49: 2192-2196.
14. Balch CM, Soong SJ, Murad TM, et al. A multifactorial analysis of melanoma. IV. Prognostic factors in 200 melanoma patients with distant metastases (Stage III). J Clin Oncol 1983; 1: 126-134.
15. Overett TK, Shiu MH. Surgical treatment of distant metastatic melanoma. Cancer 1985; 56: 1222-1230.
16. McClay EF, Mastrangelo MJ. Systemic chemotherapy for metastatic melanoma. Semin Oncol 1988; 15: 569-577.
17. Mastrangelo MJ, Bellet RE, Kane MJ, et al. Chemotherapy of Melanoma. En: Perry MC. Ed: The chemotherapy source book. Baltimore. Williams & Wilkins 1992; 886-907.
18. Comis RL. DTIC (NSC-45388) in malignant melanoma: a perspective. Cancer Treat Rep 1976; 60: 165-176.
19. Hill GJ, Kremenz ET, Hill HZ. Dimethyl triazeno imidazole carboxamide and combination therapy for melanoma: IV. Late results after complete response to chemotherapy. Cancer 1984; 53: 1299-1305.
20. Marsoni S, Hoth D, Simon S, et al. Clinic drug development: an analysis of phase II trials, 1970-1985. Cancer Treat Rep 1987; 71: 71-8Q
21. Joensuu H. Association between chemotherapy response and rate of disease progression in disseminated melanoma. Br J Cancer 1991; 63: 154-156.
22. Ceci G, Balla M, Melissari M, et al. Fatal hepatic vascular toxicity of DTIC. Is it really a rare event? Cancer 1988; 61: 1988-1991.
23. Ahmann DL. Nitrosoureas in the management of disseminated malignant melanoma. Cancer Treat Rep 1976; 60: 747-751.
24. Van Amburg AL, Presant CA, Burns D. Phase II study of chlorozotocin in malignant melanoma. A Southeastern Cancer Study Group report. Cancer Treat Rep 1982; 66: 1431-1433.
25. Boice JD, Greene MH, Killen JY, et al. Leukemia and preleukemia after adjuvant treatment of gastrointestinal cancer with semustine (methylCCNU). N Engl J Med 1983; 309: 1079-1084.
26. Jacquillat C, Khayat D, Banzet P, et al. Final report of the French multicenter phase II study of the nitrosourea Fotemustine in 153 evaluable patients with disseminated malignant melanoma including patient with cerebral metastases. Cancer 1990; 66: 1873-1878.
27. Carmichael J, Atkinson RJ, Calman KC, et al. A multicentre phase II trial of vindesine in malignant melanoma. Eur J Cancer Clin Oncol 1982; 18: 1293-1295.
28. Wagstaff J, Anderson HA, Shiu W, et al. Phase II study of vindesine infusion in visceral metastatic malignant melanoma. Cancer Treat Rep 1983; 67: 839-840.
29. Nelimark RA, Peterson BA, Vosika GH, et al. Vindesine for metastatic malignant melanoma: a phase II trial. Am J Clin Oncol 1983; 6: 561-564.
30. Mayol XF, Beltrán J, Rubio-Bazán R, et al. Multicenter phase II trial with 5 day continuous infusion of vindesine in metastatic malignant melanoma. Cancer Treat Rep 1984; 68: 1199-1200.
31. Quagliana JM, Stephens RL, Baker LH, et al. Vindesine in patients with metastatic malignant melanoma: a Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol 1984; 2: 316-319.
32. Al Sarraf M, Fletcher W, Oishi N, et al. Cisplatin hydration with and without mannitol diuresis in refractory disseminated malignant melanoma: a Southwest Oncology Group study. Cancer Treat Rep 1982; 66: 31-35.
33. Evans LM, Casper ES, Rosenbluth R, et al. Phase II trial of carboplatin in advanced malignant melanoma. Cancer Treat Rep 1987; 71: 171-172.
34. Abrams M, Eisenberger R, Kaplan J. A phase I study of Iproplatin (CHIP) in advanced malignant melanoma. Proc Am Soc Clin Oncol 1988; 7 (abstract): 254.
35. Glover D, Glick J, Weiler C, et al. WR-2721 and high dose cisplatin: an active combination in the treatment of metastatic melanoma. J Clin Oncol 1987; 5: 574-578.
36. Chawla SP, Legha SS, Benjamin RS. Detrorubicin: An active anthracycline in untreated metastatic melanoma. J Clin Oncol 1985; 3: 1529-1543.
37. Bellet RE, Catalano RB, Mastrangelo MJ, et al. Positive Phase II trial of dibromodulcitol en patients with metastatic melanoma refractory to DTIC and a nitrosourea. Cancer Treat Rep 1978; 62: 2095-2099.
38. Simmonds MA, Lipton A, Harvey HA, et al. Phase II study of mitolactol in metastatic malignant melanoma. Cancer Treat Rep 1985; 69: 65-67.
39. Malden LT, Coates AS, Milton GW, et al. Mitolactol chemotherapy for malignant melanoma: a phase II study. Cancer Treat Rep 1984; 68: 1045-1046.
40. Wiernik PH, Schwartz EL, Einzig A, et al. Phase I trial of taxol given as a 24 hour infusion every 21 days: response observed in metastatic melanoma. J Clin Oncol 1987; 8: 1232-1239.
41. Einzig A, Trump DL, Sasloff J. Phase II pilot study of Taxol in patients with malignant melanoma. Proc Am Soc Clin Oncol 1988; 7 (abstract): 249.
42. Einzig AI, Hochster H, Wiernik PH, et al. A Phase II study of taxol in patients with malignant melanoma. Invest New Drugs 1991; 9: 59-64.
43. Feun LG, González R, Savaraj R, et al. Phase II trial of piritrexim in metastatic melanoma using intermittent, low-dose administration. J Clin Oncol 1991; 9: 464-467.
44. Nathanson L, Kaufman SD, Carey RW. Vinblastine infusion, bleomycin and cis-dichlorodiammine-platinum chemotherapy in metastatic melanoma. Cancer 1981; 48: 1290-1294.
45. Luikart SD, Kennealey GT, Kirkwood JM. Randomized phase III trial of vinblastine, bleomycin, and cis-dichlorodiammine-platinum versus dacarbazine in malignant melanoma. J Clin Oncol 1984; 2: 164-169.
46. Carmo-Pereira J, Costa FO, Henriques E. Combination cytotoxic chemotherapy with procarbazine, vincristine and lomustine (POC) in disseminated malignant melanoma: 8 years follow up. Cancer Treat Rep 1985; 69: 1211-1214.
47. Shelly W, Ouir I, Bodurtha A, et al. Lomustine, vincristine and procarbazine in the treatment of metastatic melanoma. Cancer Treat Rep 1985; 69: 941-944.
48. Del Petre SA, Maurer LH, O'Donnell J, et al. Combination chemotherapy with cisplatin, carmustine, dacarbazine and tamoxifen in metastatic melanoma. Cancer Treat Rep 1984; 68: 1403-1405.
49. McClay E, Mastrangelo MJ, Bellet RE, et al. Combination che-

- mo/hormonal therapy in the treatment malignant melanoma. *Cancer Treat Rep* 1987; 71: 465-469.
50. Young DW, Liver RS, English JSC, et al. The use of BELD combination chemotherapy (bleomycin, vindesine, CCNU and DTIC) in advanced malignant melanoma. *Cancer* 1985; 55: 1879-1881.
 51. Cohen SM, Ohnuma T, Ambinder EP, et al. Lomustine, bleomycin and cisplatin in patients with metastatic malignant melanoma. *Cancer Treat Rep* 1986; 70: 688-689.
 52. Gundersen S. Dacarbazine, vindesine and cisplatin combination chemotherapy in advanced malignant melanoma: a Phase II study. *Cancer Treat Rep* 1987; 71: 997-999.
 53. Lazarus HM, Herzig RH, Wolff SN, et al. Treatment of metastatic malignant melanoma with intensive melphalan and autologous bone marrow transplantation. *Cancer Treat Rep* 1985; 69: 473-477.
 54. Thomas MR, Robinson WA, Hartmann D, et al. Treatment of advanced malignant melanoma with high dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. Preliminary results. *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 611-622.
 55. Wolff SN, Herzig RH, Fay JW, et al. High-dose thiotepea with autologous bone marrow transplantation for metastatic malignant melanoma: results of phase I-II studies of the North American Bone Marrow Transplantation Group. *J Clin Oncol* 1989; 7: 245-249.
 56. Thatcher N, Lind M, Morgenstern G, et al. High-dose double alkylating agent chemotherapy with DTIC, melphalan or ifosfamide and marrow rescue for metastatic melanoma. *Cancer* 1989; 63: 1296-1302.
 57. Shiu MH, Knapper WH, Fortner JG, et al. Regional isolated limb perfusion of melanoma in transit metastases using mechlorethamine (nitrogen mustard). *J Clin Oncol* 1986; 4: 1819-1826.
 58. Bland KI, Kimura AK, Brenne DE, et al. A phase II study of the efficacy of diamminedichloroplatinum (cisplatin) for the control of locally recurrent and intransit malignant melanoma of the extremities using tourniquet outflow-occlusion techniques. *Ann Surg* 1989; 209: 73-80.
 59. Mavligit GM, Charnsangavej C, Carrasco CH, et al. Regression of ocular melanoma metastatic to the liver after hepatic arterial chemoembolization with cisplatin and polyvinyl sponge. *JAMA* 1988; 260: 974-976.
 60. Bergmann L. Malignant Melanoma: Prognosis and actual treatment strategies with chemotherapy and biological response modifiers. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25: 231-S36.
 61. Spiegel RJ. The alpha interferons: clinical overview. *Semin Oncol* 1987; 14: 1-12.
 62. Kirkwood JM, Ernstoff MS. Interferons in the treatment of human cancer. *J Clin Oncol* 1984; 2: 336-352.
 63. Retsas S, Priestman TJ, Newton KA, et al. Evaluation of human lymphoblastoid interferon in advanced malignant melanoma. *Cancer* 1983; 51: 273-276.
 64. Krown SE, Burk MW, Kirkwood JM, et al. Human leukocyte (alpha) interferon in metastatic melanoma: The American Cancer Society phase II trial. *Cancer Treat Rep* 1984; 68: 723-726.
 65. Kirkwood JM. Studies of Interferons in the therapy of melanoma. *Semin Oncol* 1991; Suppl 7: 83-90.
 66. Neeffe RJ, Legha SS, Markowitz A, et al. Phase II study of recombinant alfa-interferon in malignant melanoma. *Am J Clin Oncol* 1990; 13: 472-476.
 67. Creagan ET, Schaid DJ, Ahmann DL, et al. Disseminated malignant melanoma and recombinant interferon: analysis of seven consecutive phase II investigations. *J Invest Dermatol* 1990; 95: 188-192.
 68. Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, et al. A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine-activated killer cells and interleukin-2 or high-dose interleukin-2 alone. *N Engl J Med* 1987; 316: 889-897.
 69. Dutcher JP, Creckmore S, Weiss GR, et al. A phase II study of interleukin-2 and lymphokine-activated-killer cells in patients with metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 1989; 7: 477-485.
 70. Mastrangelo MJ, Schultz S, Kane M, Berd D. Newer immunologic approaches to the treatment of patients with melanoma. *Semin Oncol* 1988; 7 15: 589-594.
 71. Topalian SL, Solomon D, Rosenberg SA. Tumor-specific cytolysis by lymphocytes infiltrating human melanomas. *J Immunol* 1989; 142: 3714-3725.
 72. Slingluff CL, Darrow TL, Seigler HF. Melanoma-specific cytotoxic T cells generated from peripheral blood lymphocytes: implications of a renewable source of precursors for adoptive cellular immunotherapy. *Ann Surg* 1989; 210: 194-202.
 73. Vadhan-Raj S, Cordon-Cardo C, Carswell E, et al. Phase I trial of a mouse monoclonal antibody GD3 ganglioside in patients with melanoma: induction of inflammatory responses at tumor sites. *J Clin Oncol* 1989; 6: 1636-1648.
 74. Elliott AT, Mackiet RM, Murray T, et al. A comparative study of the relative sensitivity and specificity of radiolabelled monoclonal antibody and computerised tomography in the detection of sites of disease in human malignant melanoma. *Br J Cancer* 1989; 59: 600-604.
 75. Berd D, Mastrangelo MJ. Active immunotherapy of human melanoma exploiting the immunopotentiating effects of cyclophosphamide. *Cancer Invest* 1988; 6: 335-347.
 76. Gill PG, De Young NJ, Thompson A, et al. The effect of tamoxifen on the growth of human melanoma. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1984; 20: 807-815.
 77. Schelicher RL, Hitselberger MH, Beattie CW. Inhibition of hamster melanoma growth by estrogen. *Cancer Res* 1987; 47: 453-459.
 78. Cocconi G, Bella M, Calabresi F, et al. DTIC versus DTIC plus tamoxifen in metastatic malignant melanoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1990; 9 (Abstract): 278.
 79. Becher R, Kloke O, Hoffken K, et al. Phase II study of high-dose medroxyprogesterone acetate in advanced malignant melanoma. *Br J Cancer* 1989; 59: 948-950.
 80. Wick MM, Byers L, Frei E III. L-dopa: selective toxicity for melanoma cells in vitro. *Science* 1977; 197: 468-469.
 81. Wick MM. Levodopa/dopamine analogs as inhibitors of DNA synthesis in human melanoma cells. *J Invest Dermatol* 1989; 92: S329-331.
 82. Gurney H, Coates A, Kefford R. The use of L-dopa and carbidoopa in metastatic malignant melanoma. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 85-87.
 83. Bajetta E, Negretti E, Giannotti B, et al. Phase II study of interferon alfa-2-a and dacarbazine in advanced melanoma. *Am J Clin Oncol* 1990; 13: 405-409.
 84. Gundersen S, Flokkmann A. Interferon plus dacarbazine in advanced malignant melanoma: a phase II study. *Eur J Cancer* 1991; 27: 220-221.
 85. Kirkwood JM, Ernstoff MS, Guiliano A, et al. Interferon alpha 2 and dacarbazine (DTIC) in melanoma. *J Natl Cancer Inst* 1990; 80: 1062-1063.
 86. Falkson CI, Falkson G, Falkson HC. Improved results with the addition of interferon alfa-2b to dacarbazine in the treatment of patients with metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1403-1408.