

# Melanoma (parte 3 - última): Tratamiento

M. Guadalupe Pallotta y Marcelo F. Figari

## INTRODUCCIÓN

En el caso del melanoma cutáneo, como en toda patología oncológica, los enfoques terapéuticos deben ser considerados en función de la estadificación.

Es así que las lesiones localizadas y tempranas son patrimonio de los tratamientos quirúrgicos con intención curativa, mientras que en los estadios localmente avanzados la regla es la cirugía, cuando sea factible, seguida por la radioterapia, el segundo tratamiento local en importancia, con o sin terapéuticas sistémicas adyuvantes. En estos casos, el intento resectivo se fundamenta en la intención de mejorar la calidad de vida, pero sabiendo que el pronóstico estará centrado en la enfermedad micrometastásica residual, que es la que finalmente terminará con la vida del paciente. Cuando el tumor tiene alguna terapéutica que ha demostrado actividad en enfermedad avanzada, la aplicación de estas medicaciones tiene como intención el mayor beneficio en función de la menor expresión de carga tumoral.

Por último, en la enfermedad avanzada, la terapia sistémica es mandatoria, aunque deben plantearse siempre la cirugía y/o radioterapia como coadyuvantes en el tratamiento, diseñando una estrategia para cada paciente en particular.

Clarificado el enfoque general, analizaremos ahora los conceptos vigentes en relación a cada terapéutica en particular.

## CIRUGÍA DE LA LESIÓN PRIMARIA

El objetivo del tratamiento de la lesión melánica primaria es prevenir la recidiva local, acotar la posibilidad de metástasis linfáticas regionales y de esa forma prolongar la supervivencia<sup>1</sup>. Al llevar adelante esta instancia terapéutica, el cirujano intenta hacerlo con la menor morbilidad y con el mejor resultado funcional y estético posible.

Hasta no hace mucho tiempo estaba enraizado el concepto de que el melanoma, por su genio potencialmente imprevisible, requería de una resección con márgenes muy importantes a fin de disminuir la recurrencia local y de una reconstrucción provisoria, casi siempre a través de injertos libres, con el objeto de detectar rápidamente una potencial recidiva. Es importante analizar históricamente el origen de estos conceptos.

La primera publicación fehaciente en relación al tratamiento local del melanoma se atribuye a Handley, quien en 1907

difundió en el *Lancet* su recomendación de una resección amplia y liberal de partes blandas aledañas a la lesión, basándose en los hallazgos histológicos de un paciente que ya tenía enfermedad ganglionar. En tanto, la primera mención al clásico margen de 5 cm alrededor de la lesión corresponde a Petersen y col., en 1962, quienes basaban su recomendación en la mencionada publicación de Handley y en la experiencia personal con recidivas locales y “en transit”<sup>2</sup>.

A partir de la introducción del concepto de que el pronóstico del melanoma estaba relacionado con el espesor de lesión (Breslow y Macht, 1977) se instaló un profundo replanteo acerca del margen realmente necesario para garantizar una adecuada resección con intención curativa. Numerosos estudios prospectivos, controlados y randomizados, fueron llevados a cabo para diferentes espesores lesionales, asignando pacientes al grupo de escisiones amplias (de entre 3 y 5 cm) o económicas (1 a 2 cm)<sup>3-7</sup>.

Si se tuviera que resumir los hallazgos en pocas palabras diríamos que, dado que la mayoría de las investigaciones no ha revelado diferencias significativas en cuanto a recidiva loco-regional y supervivencia entre ambos grupos, las recomendaciones actuales tienden a favorecer márgenes más escasos.

Repasaremos entonces la evidencia disponible para cada espesor:

- En el caso del melanoma in situ (y abarcando también al Lentigo Maligno Melanoma), un margen de 5 mm a 1 cm alrededor de la cicatriz de la biopsia es aceptable.
- Para lesiones que en la biopsia han mostrado un espesor de hasta 1 mm, el consenso general es recomendar un margen de 1 cm.
- Para melanomas de entre 1 y 2 mm de espesor, la mayoría de las recomendaciones sugieren una resección con un margen de 2 cm, siempre que sea anatómicamente factible (lo cual a veces no se da en regiones de la cara o periorificiales, donde un margen de 1 cm sería aceptable). La recomendación de 2 cm surgió de algunos de los estudios prospectivos mencionados, particularmente el de Khayat y col.<sup>4</sup> y el del Grupo Sueco de Estudio del Melanoma<sup>5</sup>, que no mostraron diferencias al tratar melanomas de hasta 2 mm, reseándolos con 2 vs. 5 cm de margen.

- En el grupo de 2 a 4 mm de espesor, los trabajos del grupo de Balch y col. (*US Intergroup Surgical Trial*)<sup>6</sup> y de Thomas y col. (*United Kingdom Melanoma Study Group*)<sup>7</sup>, permitieron determinar que 2 cm es un margen aceptable en el control local.
- En cuanto a los melanomas que superan los 4 mm de espesor, el mayor riesgo de diseminación regional y a distancia que ello implica hace que los pacientes no se beneficien con resecciones de mayor envergadura. En este sentido, el estudio de Heaton y Gershenwald<sup>8</sup> permitió sugerir que más de 2 cm de margen no ofrecían ventajas a estos pacientes. El grupo británico<sup>7</sup> aconseja 3 cm de margen en lesiones de más de 4 mm, aunque sin evidencia científica para esa recomendación.

En la tabla N° 1 se reproducen las recomendaciones actuales de los grupos internacionales más sólidos de estudio del melanoma.

La resección en profundidad debe manejar los mismos márgenes que se plantean para la piel, aunque ello resulte a veces imposible en la región facial. Con respecto a la tradicional aseveración acerca de la necesidad de incluir la aponeurosis subyacente a la cicatriz de la biopsia por razones relativas al drenaje linfático, no hay evidencia que avale esa actitud. Obviamente, si la aponeurosis se encuentra dentro del margen quirúrgico, deberá ser extirpada con la pieza.

### CIRUGÍA SOBRE LOS GANGLIOS REGIONALES

La práctica de vaciamientos profilácticos en melanoma estuvo basada en el concepto de que la remoción de los ganglios linfáticos tributarios regionales podía prevenir la diseminación a distancia.

Esta conducta se orientó durante muchos años a complementar la ampliación de margen en el caso de melanomas de espesor intermedio sin ganglios demostrables. Sin embargo, el bajo hallazgo de metástasis linfáticas en las piezas de vaciamiento, y la alta morbilidad (sobre todo en el caso de la axila y la ingle, con un porcentaje importante de linfedema) llevaron a replantear esta conducta sistemática.

**Tabla N° 1.** Márgenes de resección recomendados por los distintos grupos de estudio del melanoma (modificado de Lens y col.)<sup>2</sup>

Espesor	In situ	< 1 mm	1 a 2 mm	2,1 a 4 mm	> 4 mm
UK MSG (Gran Bretaña)	2 a 5 mm	1 cm	1 a 2 cm	2 a 3 cm	2 a 3 cm
OMS	5 mm	1 cm	1 cm	2 cm	2 cm
Grupo Australiano	5 mm	1 cm	1 cm	1 cm	2 cm
Dutch MSG (Holanda)	2 mm	1 cm	1 cm	2 cm	2 cm

Luego de que varios estudios prospectivos no pudieran demostrar una mejoría de la sobrevida global en los pacientes a los que se les había practicado vaciamiento electivo (Veronesi y col. y Cascinelli y col., Programa de Melanoma de la OMS; Sim y col., Mayo Clinic; Balch y col., *US Intergroup Melanoma Surgical Trial*)<sup>1</sup> surgieron las primeras observaciones que llevaron al concepto del Ganglio Centinela en melanoma.

A pesar de que existían experiencias previas en la localización del drenaje linfático preferencial, fundamentalmente en el tratamiento de carcinomas urogenitales, debemos a Morton la aplicación de dichas experiencias al tratamiento del melanoma. Donald Morton desarrolla y comunica en 1990 la biopsia del ganglio centinela con el fin de ubicar la primera estación linfática de drenaje de un sitio de localización primario de melanoma cutáneo<sup>9</sup>. No siempre dicho ganglio centinela es único, ya que en numerosas oportunidades se identifican dos o más adenopatías en esa condición (sobre todo en el área de cabeza y cuello). Las primeras experiencias fueron realizadas con colorantes vitales, como el azul patente, inyectados en forma intradérmica en la periferia de la lesión o del sitio de biopsia primario. Usando esta técnica, Morton comunicaba una identificación positiva del centinela en el 82% de los casos. A través del análisis histopatológico de esos centinelas, logró identificar alrededor del 20% de metástasis ocultas.

Un dato que favoreció la consolidación del método fue el hecho de que, en ausencia de compromiso melánico del centinela, el análisis del resto de los ganglios de las piezas de vaciamiento sólo identificaba metástasis que habían “salteado” al centinela (“*skip metastases*”), en el 1% de los ganglios estudiados.

Durante la década del '90 se introdujo la utilización de radiocoloides, particularmente el Tecnecio 99, para aumentar la tasa de localización. La suma de ambos métodos llevó al aumento de esa tasa a más del 95%.

El estándar actual implica la inyección del coloide radioactivo dentro de las 12 horas previas al procedimiento, preferentemente la realización de una primera marcación linfocintigráfica para corroborar el sitio de drenaje preferencial y luego la corroboración en quirófano a través de uso de contadores de radioactividad.

Dado que es necesario preservar la anatomía del drenaje linfático para garantizar la confiabilidad del método, lo ideal sería que, luego de haberse practicado al paciente la biopsia escisional de la lesión para estadificación, el grupo interdisciplinario discuta si el paciente es candidato o no a la búsqueda de ganglio centinela. En caso afirmativo, es el mismo cirujano quien inyecta al paciente con colorante vital, corrobora la posición del centinela con el contador de radioactividad y realiza la ampliación de margen y la biopsia ganglionar radioguiada, en el orden que

considere tácticamente adecuado.

La práctica de una ampliación de margen con reparación primaria y luego la derivación para estudiar la posibilidad de centinela debe ser francamente desalentada.

Cuando un grupo oncológico ha superado la curva de aprendizaje, la tasa de localización del ganglio centinela debe estar por encima del 95%, con una tasa de falsos negativos inferior al 5% (ganglios centinelas rotulados como negativos, con recidiva regional a mediano o largo plazos).

En general, y con las técnicas actuales, existe acuerdo en cuanto a no efectuar biopsia por congelación de los ganglios centinela, ya que existen altas chances de no detectar micrometástasis. Los ganglios se fijan y son estudiados primero con técnica de hematoxilina y eosina. La positividad de este estudio llevará entonces a la decisión de completar el vaciamiento en forma diferida.

Sin embargo, dado que más de un 10% de ganglios centinela metastásicos pueden no ser detectados con hematoxilina y eosina, todo ganglio negativo por esa tinción debe consecuentemente ser procesado con técnicas inmunohistoquímicas (en general S-100, HMB-45 y Melan A).

Un estudio tan minucioso (mejor técnica y centrado en pocos ganglios) ha permitido la detección de micrometástasis que quizás hubieran escapado al análisis más grosero de todo un vaciamiento. Obviamente, el hallazgo de dichas micrometástasis es indicación de un vaciamiento del bacinete afectado. No existe todavía un acuerdo acerca de la actitud a tomar ante el hallazgo de grupos de células melanocíticas circulantes que son ocasionalmente detectadas en las piezas del centinela y que no conforman aún el patrón micrometastásico. Numerosas investigaciones en curso permitirán definir estos tópicos, así como la disponibilidad de métodos empleables en un estudio rápido que evite diferir el vaciamiento, cuando éste es necesario.

La posibilidad de que un ganglio centinela sea positivo es de alrededor de 1% si el Breslow no supera los 0,75 mm; de un 8 a 10% en melanomas de espesor entre 0,75 y 1,5 mm; de alrededor de un 20 a 25% en melanomas de espesor intermedio (1,5 a 4 mm) y de un 35% si el Breslow supera los 4 mm<sup>1</sup>.

Es por eso que la indicación actual de práctica de la biopsia del ganglio centinela incluye a todos aquellos melanomas cutáneos que superan 1 mm de espesor y, además, a aquellos que aún teniendo menos de 1 mm de Breslow, presentan características histológicas de mal pronóstico, tales como ulceración, signos de regresión o invasión Clark IV ó V. Algunos autores incluyen melanomas de menos de 1 mm de espesor, pero ubicados en zonas anatómicas a las que clásicamente se ha atribuido peor pronóstico biológico (dorso, cuero cabelludo, cuello y miembro superior), aunque no existe evidencia contundente al respecto.

La mayor parte de los estudios retrospectivos ha encon-

trado una correlación negativa entre el hallazgo de ganglio centinela positivo y la supervivencia<sup>10</sup>. Es por eso que, hasta el momento, la biopsia del ganglio centinela resulta el arma más poderosa con que contamos para diagnóstico y pronóstico.

Un protocolo prospectivo, el *Sunbelt Melanoma Trial*<sup>11</sup>, intenta clarificar el valor del estudio de la RT-PCR para identificar molecularmente la enfermedad microscópica, así como el papel que el vaciamiento complementario y el interferón juegan en la supervivencia posterior del paciente con melanoma cutáneo.

Queda claro que el estudio del ganglio centinela se aplica sólo ante la ausencia de ganglios patológicos al momento de la evaluación inicial. La presencia de ganglios en la palpación o imágenes y la confirmación de su naturaleza metastásica a través de punción con aguja fina, son indicación de vaciamiento terapéutico.

#### **CIRUGÍA DE LAS METÁSTASIS**

La cirugía de la enfermedad a distancia no es una indicación habitual, pero debe ser considerada en pacientes con período libre de enfermedad largo, con lesiones metastásicas únicas o en escaso número y con factibilidad para la resección completa de cada una de ellas, sobre todo en el caso del cerebro, hígado y pulmón. Sólo ocasionalmente se plantea la resección de una metástasis ósea única, por demás infrecuente.

Siendo que uno de los pocos factores capaces de alargar la supervivencia en enfermedad avanzada es tener una metástasis resecable, el avance en los métodos de pesquisa radiológica durante las últimas décadas ha impactado positivamente en la posibilidad de detección precoz de las mismas.

Al juzgar la resecabilidad de una metástasis deben sopesarse las comorbilidades del paciente, su expectativa real de vida y el riesgo quirúrgico<sup>12</sup>.

En el caso del sistema nervioso central, las metástasis se presentan en el 50% de la población con enfermedad avanzada. La presentación inicial de la enfermedad metastásica en el sistema nervioso se ve en un 20%, con supervivencia en un rango de 2 a 4 meses y con sólo 10 % de sobrevivientes al año.

En ensayos clínicos, sobre todo quirúrgicos, muchos de ellos retrospectivos, se demuestra que la cirugía de las metástasis únicas o en escaso número (hasta tres con posibilidades de resección), seguida de radioterapia holocraneal, es mejor que la radioterapia aislada, siendo esto considerado en la actualidad el *gold estándar*<sup>13</sup>. Luego de la cirugía hay que sopesar si el paciente se beneficiará con terapéuticas radiantes adyuvantes, como veremos más adelante un campo estudiado en el sistema nervioso, pero sin cabida en pulmón o en hígado.

La indicación de terapéuticas sistémicas no es una decisión que tenga aval bibliográfico, por no existir ensayos controlados que demuestren si modifican el devenir de estos pacientes.

### RADIOTERAPIA

La radioterapia tiene su campo de acción en varios escenarios en el melanoma localizado o con compromiso regional. A pesar de ello, no existen ensayos clínicos aleatorizados que hayan demostrado su eficacia.

En pacientes sometidos a disección ganglionar electiva o vaciamiento terapéutico por la presencia de enfermedad ganglionar, la radioterapia se plantea como terapia adyuvante con intento curativo, al presentarse las siguientes indicaciones:

1. Pacientes sometidos a una disección electiva con altas probabilidades de recaída, como en el caso de extensión extracapsular.
2. Luego de la disección de una recaída ganglionar.
3. En el caso de metástasis en la parótida o en las disecciones de cuello positivas.
4. Ante el compromiso de más de tres ganglios en axila o en ingle.
5. En el caso de ganglios de más de tres centímetros.

Deseamos recalcar que estas indicaciones son controversiales y que sólo escasos trabajos en centros de referencia como el *Princess Margaret* de Toronto, Canadá, los han comunicado<sup>12</sup>.

El *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) propuso un ensayo clínico con terapia radiante adyuvante en melanomas de alto riesgo, pero el mismo se cerró prematuramente en función de un reclutamiento escaso debido a que su comienzo coincidió con el momento de que se comprobaba la acción adyuvante del interferón en los pacientes con ganglios positivos.

La radioterapia ha sido poco investigada en el melanoma local o en las lesiones en tránsito y sólo se encuentran en la literatura escasos trabajos con pocos pacientes en cada uno de ellos<sup>14</sup>.

Como se ha comentado, la radioterapia tiene su campo de acción en la paliación de la enfermedad metastásica, sobre todo a nivel cerebral, donde la radioterapia estereotáxica o la radiocirugía pueden representar una solución en pacientes escogidos.

El término radiocirugía estereotáxica fue acuñado por Leksell, para la técnica de entrega de radiación externa con localización de la lesión en tres planos del espacio y en una sola sesión. Primeramente usada en lesiones de origen vascular del sistema nervioso central, se extendió luego a la oncología debido a la facilidad de la irradiación en el cráneo de lesiones pequeñas, más o menos esféricas y periféricas y especialmente supratentoriales, a las que podían entregarse dosis significativas con menor agresión para los

tejidos normales circundantes. El control de estas lesiones en todo el espectro de las metástasis es del 85% de los casos irradiados, teniendo como complicación la radionecrosis, que se trata con altas dosis de esteroides y, eventualmente, con la resección quirúrgica.

Nuevamente, las series de pacientes no son numerosas pero en todas se reporta un buen nivel de control con supervivencias de hasta 9 meses, siendo factores pronósticos favorables el menor número de lesiones o los tamaños de menos de 1 cm<sup>14</sup>. La radioterapia es también de valor en el control del dolor por metástasis óseas o en el tratamiento de grandes masas ulceradas o compresivas.

### TRATAMIENTOS SISTÉMICOS

#### QUIMIOTERAPIA

Es la más antigua de las terapéuticas sistémicas usadas en el melanoma, lamentablemente con escaso número de drogas útiles y con toxicidades considerables, por lo que deben ser evaluadas muy cuidadosamente a la hora de ser propuestas a los pacientes.

Entre las drogas con alguna utilidad, la más usada y recomendada es el DTIC o dacarbazina, reportada en tratamientos como monodroga. En una suma de ensayos clínicos, con más de 1.800 pacientes, demostró una tasa de respuestas del 20 %, con 4 a 5 % de respuestas completas, la mayoría con una duración no mayor de seis meses. Las respuestas en pacientes con metástasis viscerales han sido muy limitadas<sup>12, 15</sup>.

La temozolamida, que es de la misma familia de drogas, es la prodroga del DTIC, con actividad sobre todo en sistema nervioso central, por su capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, alcanzando también buenas concentraciones en líquido ascítico. Le sigue en frecuencia de respuesta el cisplatino, droga que tiene una tasa de respuestas de 12 a 30% según diversos autores, que lo han comunicado en el uso como monodroga. Ha sido también empleado en combinación con otros quimioterápicos, sin sobrepasar las respuestas del uso como monodroga<sup>15-17</sup>.

Entre las nitrosoureas se encuentra el Fotemustine, con 18 a 24 % de respuestas y buena actividad en el sistema nervioso central, debido a su liposolubilidad. En nuestro país no es muy utilizada por su costo y escasa disponibilidad.

Otro grupo de drogas usadas sobre todo en combinación son los alcaloides de la vinca, como la vincristina y la utilización de taxanos, como el docetaxel, no ha demostrado superar la actividad de las medicaciones comentadas anteriormente.

En conclusión, el DTIC es la droga más usada como monoterapia de primera línea en el melanoma metastásico en todo el mundo. Las drogas restantes sólo se usan en combinaciones o poliquimioterapia. Entre los esquemas utilizados en los '80 se encuentran<sup>15-17</sup>:

- DTIC asociado a BCNU, como nitrosoureas y cisplatino,

con o sin tamoxifeno, conocido como esquema de Darmouth.

- DTIC más vincristina y cisplatino CVD, difundido por el MD Anderson, de Houston.
- DTIC más Fotemustine.
- Vinblastina o DTIC más cisplatino.

Estudios posteriores con buen diseño no demostraron en estos esquemas más actividad que la monoterapia a base de DTIC, ni en tasa de respuesta ni en prolongación de la supervivencia.

#### INMUNOTERAPIA

Las estrategias de tratamiento inmunoterápico tienen una larga historia en el melanoma metastásico. Se basaron en las observaciones de la desaparición o regresión espontánea de lesiones primarias y en los primeros ensayos de inoculación de BCG en lesiones, con remisión local de las mismas.

Las dos drogas más estudiadas en el melanoma metastásico han sido el interferón (IFN) y las interleuquinas, sobre todo la IL-2, mostrando actividad como para ser incluidas en el armamentario terapéutico<sup>15, 16</sup>.

De los ensayos iniciales fase II de IFN se demostró una tasa de respuestas del 16 a 20%, pero con 30% de respuestas completas, sobre todo en pacientes con pequeña carga de enfermedad en la piel o tejido celular subcutáneo. Esto por supuesto limita su indicación en el caso de pacientes con más carga tumoral o con metástasis viscerales. Su utilización más importante ha sido en el campo de la adyuvancia en pacientes con ganglios resecaados positivos, habiendo sido aprobado por la FDA (*Food and Drug Administration*) de EE.UU. desde 1996 para esa indicación. La IL-2 posee una actividad inmunomoduladora y antitumoral muy interesante en tumores murinos, con la estrategia de mayor respuesta a mayor dosis. Por ello recibió la aprobación de la FDA en 1998, luego de un estudio en más de 250 pacientes tratados con dosis importantes (600.000 a 720.000 Unidades) entregadas en bolos, durante cinco días, cada 15 días. Sin embargo, sólo tiene una tasa de respuestas del 16%, con 6% de respuestas completas. Es llamativo comprobar que en aquellos pacientes que presentan respuestas completas, las mismas pueden durar hasta 59 meses, siendo hoy en día considerados curados algunos pacientes que luego de más de 5 años no han mostrado recaída.

La población respondedora es de pacientes asintomáticos, pero a diferencia del IFN no parece depender de la carga de tumor o su localización, así como se han evidenciado respuestas en pacientes con refractariedad previa a la quimioterapia, lo que lleva a pensar en mecanismos de acción totalmente diferentes.

Desafortunadamente, la IL-2 presenta toxicidades severas

como hipertensión, síndrome de permeación capilar, miocarditis, insuficiencia renal y sepsis, lo que hace sólo posible su utilización en centros que tengan manejo del soporte del paciente ante estas eventualidades. En función de esto se han probado diferentes dosificaciones o administraciones continuas, bloqueo de su actividad con otras citoquinas como IFN o tumor necrosis factor. Ninguna de estas estrategias ha mejorado la toxicidad o aumentado la tasa de respuestas.

Se buscó también su combinación con quimioterápicos, pensando en sumar acciones. Un estudio multinstitucional no demostró ventajas en los pacientes tratados con IL-2 conjuntamente con DTIC o con cada una de las sustancias por separado. Otros estudios con otras combinaciones de quimioterápicos llevadas a cabo en Italia o en EE.UU. en el Instituto Nacional del Cáncer, aunque observaron mayor cantidad de respuestas y mejorías del tiempo de progresión, no afectaron la sobrevida global de los distintos grupos de pacientes. Esto mismo fue reproducido por el intergrupo norteamericano utilizando IL-2, IFN más DTIC, platino y vinblastina versus quimioterapia sola.

En el área de la inmunología se abren en los últimos años posibilidades a través de:

- Terapias celulares, como la terapia de células dendríticas, donde las mismas, obtenidas por fésis en el paciente, son activadas in vitro con antígenos tumorales y reinyectadas. Esta forma de terapia inmunológica se halla en fase de aplicación clínica con respuestas promisorias.
- Terapias de factores antiangiogénicos, como anticuerpos monoclonales o blancos moleculares. Algunos están siendo comercializados en el país, aunque aún los datos de ensayos en investigación clínica son preliminares y su costo prohibitivo. Hasta que se afiance su indicación, no es un elemento a ser considerado en el armamentario terapéutico.
- Terapias basadas en la inhibición de las señales de transducción, a través de blancos moleculares a dicho nivel. Se hallan en las primeras fases de investigación clínica. En estas terapias se han centrado muchas expectativas, aunque en otras áreas de la oncología su aplicación ha sido decepcionante.
- Terapias a base de vacunas, algunas de ellas en pleno desarrollo pero sin mucho campo en la enfermedad avanzada, ya que su base de acción es mayor cuanto menor es la cantidad de enfermedad presente. Muestran actividad contra diversos antígenos de diferenciación como el Mage 1 a 3, Mart -1, gp 100, Trp, etc., presentes en los melanocitos maduros.

Como hemos expresado anteriormente, estas modalidades son exclusivas del área de investigación clínica, en diferentes fases de su aplicación. Sin embargo, su potencial crea grandes expectativas futuras<sup>15,16,18</sup>.

### HORMONOTERAPIA

Dejo aquí sólo señalado, ya que su uso ha sido estudiado, a los antiestrógenos. De ellos el tamoxifeno, utilizado durante algunos años a raíz de los ensayos del esquema de Darmouth, resultó finalmente defenestrado en estudios clínicos aleatorizados, donde se comparó su actividad per se o acompañado de quimioterapias, demostrando escasa acción. Se lo utiliza como terapéutica paliativa.

### TRATAMIENTO ADYUVANTE EN MELANOMA

Quizás uno de los temas más controvertidos en oncología ha sido la aplicación de terapias sistémicas luego de la resección de enfermedad primaria, con el objeto de mejorar la sobrevida de los pacientes.

Esta estrategia, ya comprobada en otros tumores como la mama y el colon, tiene en el melanoma el primer paso falaz, que es que no existe una terapéutica eficaz para el melanoma avanzado. Ello no alienta la esperanza de poder dominar la enfermedad microscópica residual, en pacientes resecaos con alto riesgo de recaída local o a distancia. Son considerados pacientes en riesgo aquellos con melanomas con un grado de Breslow de más de 1,5 mm o

con presencia de ganglios o de metástasis resecaas, a pesar de haber sido removida la enfermedad visible.

En todos ellos la droga más estudiada es el interferón. Hay estudios norteamericanos y europeos, usando dosis bajas, intermedias y o tan altas como 20.000.000 U intravenosas diarias, por más de un mes. La conclusión de estos numerosos estudios es que no se ha logrado con ello más que aumentar el período libre de enfermedad. La ventaja que inicialmente se observa en la sobrevida global, se pierde con más tiempo de seguimiento de los pacientes<sup>16</sup>.

Basada en los estudios ECOG 1684 (*Eastern Cooperative Group* de EE.UU.), la FDA aprobó el uso de interferón en pacientes con ganglios positivos resecaos. Esto, considerado desde entonces tratamiento estándar, ha sido objeto de otros estudios que no fueron tan positivos como el anterior. Aún se mantiene la recomendación a nivel mundial mientras se aguardan otros ensayos clínicos que diluciden las dudas planteadas, así como el uso de otras estrategias como vacunas u otras aproximaciones en el área de la inmunología, que brinden mayor éxito en la curación de estos pacientes, expresados en aumento de la sobrevida real y no sólo del período libre de enfermedad.

### REFERENCIAS

1. Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of Cutaneous Melanoma (Review). *NEJM* 2004; 351(10): 998-1012.
2. Lens MB, Dawes M, Goodacre T y col. Excision Margins in the Treatment of Primary Cutaneous Melanoma (Systematic Review). *Arch Surg* 2002; 137: 1101-1105.
3. Veronesi U, Cascinelli N, Adamus J y col. Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma: comparison of excision with margins of 1 or 3 cm *N Engl J Med* 1988; 318: 1159-1162.
4. Khayat D, Rixe O, Martin G y col. Surgical margins in cutaneous melanoma (2 cm vs 5 cm for lesions measuring less than 2.1 mm thick). *Cancer* 2003; 97: 1941-1946.
5. Cohn-Cedermark G, Rutqvist LV, Andersson R y col. Long term results of a randomized study by the Swedish Melanoma Study Group on 2 cm vs. 5 cm resection margins for patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8 to 2 mm. *Cancer* 2000; 89: 1495-1501.
6. Balch CM, Soong SJ, Smith T y col. Long term results of a prospective surgical trial comparing 2 cm vs. 4 cm excision margins for 740 patients with 1-4 mm melanomas. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 101-108.
7. Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R y col. United Kingdom Melanoma Study Group; British Association of Plastic Surgeons; Scottish Cancer Therapy Network. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *NEJM* 2004; 350(8): 757-66.
8. Heaton KM, Sussman JJ, Gershenwald JE y col. Surgical margins and prognostic factors in patients with thick (>4 mm) primary melanoma. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 322-328.
9. Morton DL, Wen DR, Foshag IJ y col. Intraoperative lymphatic mapping and selective cervical lymphadenectomy for early stage melanomas of the head & neck. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1751-1756.
10. Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF y col. Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol* 1999; 17: 976-983.
11. McMasters KM, Chao C, Wong SL y col. Interval Sentinel Lymph Nodes in Melanoma. *Arch Surg* 2002; 137: 543-549.
12. Essner R. Special problems in melanoma. Surgical treatment of metastatic melanoma. American Society of Cancer Oncology 2004 Educational book; 40th Annual Meeting; 2004 June 5-8; New Orleans, Luisiana, USA; P. 517-524.
13. Margoulis K, Douglas JG. Special problems in melanoma. Treatment of brain metastases from Malignant Melanoma. American Society of Cancer Oncology 2004 Educational book; 40th Annual Meeting; 2004 June 5-8; New Orleans, Luisiana, USA; p. 512-516.
14. Chacon C. Radioterapia en melanoma. En: Asociación Argentina de Oncología Clínica. Curso de actualización en Oncología Clínica. Salta: Universidad Católica, 2002. p. 155-172.
15. Ernstoff MS y col. Current Management Issues in Malignant Melanoma. Update: Medical therapy for cutaneous Melanoma. American Society of Cancer Oncology 2003 Educational book; 39th Annual Meeting; 2003 May 31- June 3; Chicago Illinois, USA; p. 198-208.
16. Balch M, Atkins MB, Sober AJ. Cutaneous melanoma. En: De Vita V, Rosenberg S, Hellman S. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 7 ed. Philadelphia: Lippincott; 2004. p. 1754-1809.
17. Jankilevich G. Quimioterapia en melanoma metastásico. Curso de actualización en Oncología Clínica. Asociación Argentina de Oncología Clínica, Universidad Católica de Salta. Módulo 14, p.109-126, año 2002.
18. Bitton R. Vacunas y terapia génica en melanoma. Curso de actualización en Oncología Clínica. Asociación Argentina de Oncología Clínica, Universidad Católica de Salta. Módulo 14, p. 127-154, año 2002.