

## CONSENSO NACIONAL INTER-SOCIEDADES SOBRE MELANOMA CUTÁNEO

- Junio de 2011 -

### Instituciones Participantes:

Asociación Médica Argentina  
Academia Argentina de Cirugía  
Asociación Argentina de Cirugía  
Sociedad Argentina de Patología  
Sociedad Argentina de Radiología  
Sociedad Argentina de Cancerología  
Sociedad Argentina de Dermatología  
Instituto de Oncología Ángel H. Roffo  
Registro Argentino de Melanoma Cutáneo  
Asociación Argentina de Oncología Clínica  
Sociedad de Cirugía Plástica de Buenos Aires  
Sociedad Argentina de Terapia Radiante Oncológica

Convocadas por la Academia Nacional de Medicina, por intermedio del Instituto de Estudios Oncológicos, ante la iniciativa de la Asociación Argentina de Oncología Clínica, las entidades autoras, miembros del Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas y del Programa Nacional de Consensos Inter-Sociedades, avalan este Consenso Multidisciplinario, que aúna los criterios propuestos por los profesionales que se encuentran involucrados en la prevención, diagnóstico y tratamiento del Melanoma Cutáneo.

Las Instituciones autoras se comprometen a difundir y promover el uso del contenido de este documento en todas las áreas y entidades responsables del manejo de la Salud, Institutos Nacionales, PAMI, Provinciales, Municipales, Colegios Médicos, entidades de Medicina Prepaga, Obras Sociales, Mutuales, Superintendencia de Seguros de Salud de la Nación, Hospitales de Comunidad, Hospitales Universitarios, demás entidades relacionadas y su aplicación por todos los especialistas del país.



# MELANOMA CUTÁNEO

## Definición y concepto:

Tumor maligno de estirpe melanocítica, con alta capacidad para producir metástasis. Puede originarse en la piel y las mucosas y menos frecuentemente en los ojos, el SNC, el mesenterio y el oído interno.

El melanoma cutáneo ha incrementado su incidencia en las últimas décadas, especialmente en la población de raza blanca, más que ningún otro tipo de cáncer, siendo el responsable de casi el 90% de las muertes producidas por los tumores cutáneos malignos.

Es de origen multifactorial. La exposición solar intensa de tipo intermitente es la causa desencadenante más incriminada.

Se trata de una enfermedad génica, cuya patogenia debe entenderse como una serie de eventos moleculares (alteraciones genéticas y fenómenos epigenéticos) que conducen al fenotipo maligno. Existen algunos casos familiares determinados genéticamente.

El melanoma puede surgir tanto de los melanocitos (o de sus células madres) de la piel normal, como de ciertas lesiones precursoras (nevo displásico o atípico, nevo melanocítico congénito gigante, etc.).

Se reconocen cuatro variedades clínico-patológicas principales de melanoma cutáneo: el melanoma lentigo maligno (MLM), el melanoma extensivo superficial (MES), el melanoma acrolentiginoso (MAL) y el melanoma nodular (MN). Los tres primeros presentan una fase de crecimiento intraepidérmico inicial, mientras que el cuarto posee crecimiento intradérmico invasivo *de novo*, lo que ensombrece el pronóstico. Usualmente es hiperpigmentado, con predominio del color negro, aunque puede ser amelanótico.

La extirpación quirúrgica temprana del tumor primario sigue siendo mandatorio en el pronóstico del paciente. De la correlación clínico-patológica del tumor y de distintos aspectos inherentes al paciente, surgirán las características de la extirpación para ese caso en particular (márgenes quirúrgicos, realización o no de mapeo linfático y estudio de ganglio centinela) y de todo esto, la posible solicitud de estudios por imágenes e indicación de vaciamiento ganglionar selectivo y tratamiento adyuvante.

Para su prevención, detección, estadificación, tratamiento y seguimiento, se requiere un enfoque multidisciplinario.<sup>1, 2</sup>

## Epidemiología del melanoma cutáneo en Argentina:

El melanoma cutáneo (MC) es uno de los pocos tumores malignos cuyas tasas de incidencia y mortalidad están en aumento en muchas partes del mundo, particularmente en la población de raza blanca (caucásicos). El número de defunciones por MC y la cantidad de casos nuevos que se diagnostican, dependen de la exposición a radiaciones ultravioleta (como principal factor de riesgo), de las medidas de prevención existentes y de los procesos de transición epidemiológica y demográfica, responsables de una mayor carga de morbilidad y mortalidad por cáncer en casi todo el mundo.

En la Argentina, país extenso con diferencias tanto en el nivel socioeconómico como en el tipo de etnia predominante, se han descrito para sus diversas áreas variaciones en las tasas de mortalidad

por MC para el quinquenio 1997-2001<sup>1</sup>. En un análisis posterior, que abarca un lapso de 20 años, se encontró que la tasa cruda de mortalidad por MC para el país en el período 1985-89, para ambos sexos, fue de 0,7 defunciones por cada 100.000 personas, por año, correspondiendo a 1.081 muertes/año. El número de defunciones y la tasa de mortalidad aumentaron gradualmente, llegando para el período 2000-2004 a un promedio de 2.471 muertes/año (con una tasa de mortalidad de 1,3 defunciones /100.000 personas) con variaciones entre jurisdicciones. Así, la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y el Chaco tuvieron las tasas más altas del país (3,3 y 1,6/100.000 respectivamente para los hombres y 1,9 y 1,2/100.000 para las mujeres) y Tucumán y Salta presentaron tasas mucho menores (0,4/100.000 para los varones y mujeres en ambas jurisdicciones). *D. Loria, comunicación personal de resultados a partir de las bases de mortalidad de la Dirección de Estadísticas e Información en Salud. Ministerio de Salud.*

En cuanto a la incidencia, sólo dos Registros de cáncer de base poblacional, uno de Concordia (Provincia de Entre Ríos) y otro de Bahía Blanca (Provincia de Buenos Aires), han presentado resultados que fueron aceptados por su calidad, por la Agencia Internacional de Investigaciones en Cáncer (IARC, Lyon)<sup>2,3,4</sup>, aunque no proporcionan información acerca del nivel de invasión o estadio de las lesiones, siendo estos datos fundamentales para identificar grupos de riesgo. Los registros antemencionados son los únicos que suministran datos de incidencia disponibles hasta el presente en nuestro país.

La ausencia de datos sobre la incidencia del MC en la Argentina, impulsó en forma conjunta a la Sociedad Argentina de Dermatología (SAD) y a la Fundación del Cáncer de Piel en el año 2003, a crear el Registro Argentino de Melanoma Cutáneo (RAMC), como herramienta fundamental de información sobre la ocurrencia del MC y para poder aplicar sus resultados al control de este tumor.

El RAMC registra pacientes con MC, invasores o *in situ*, con localización conocida o desconocida y con fecha de diagnóstico a partir del año 2002. Los casos son informados por profesionales pertenecientes a diversas especialidades médicas (dermatólogos, oncólogos, cirujanos y patólogos), de distintos tipos de instituciones (públicas, privadas) y de otros registros de Cáncer de base hospitalaria y poblacional del país. Un estudio publicado recientemente sobre 3.832 pacientes registrados, mostró que la localización más frecuente en mujeres fue en miembros inferiores y en varones en el tronco ( $p<0,001$ )<sup>5</sup>. En el mismo estudio, el tipo clínico-histológico más frecuente fue el melanoma extensivo superficial (54%), seguido por el melanoma nodular (27%), el melanoma lentigo maligno (8%) y el melanoma acrolentiginoso (6%). El 68% de los tumores en las mujeres menores de 40 años fueron poco invasores (Breslow <1mm), mientras que sólo el 40% de las lesiones en las mayores de 70 años tuvieron MC de hasta 1mm. Esta asociación de la edad con el nivel de invasión no se detectó entre los varones. También se encontró que los tumores diagnosticados y/o atendidos en el sistema público de salud, presentaron mayor Breslow que los provenientes de la consulta privada ( $p<0,05$  en ambos sexos para los menores de 70 años). Estos resultados indican que tanto los pacientes provenientes del ámbito público como aquellos de sexo masculino en general, necesitan de mayores acciones de control dirigidas a los mismos para posibilitar en ellos un diagnóstico más temprano.

La exhaustividad de la registración de casos de MC es creciente, y a pesar que aún no se ha podido cubrir con la actividad del RAMC a todo el país, ya se ha logrado realizar una serie de estudios

surgidos del análisis de sus datos, que han aportado valiosa información para el diseño de acciones de control.<sup>5, 6</sup>

**Recomendamos** acrecentar el compromiso de los profesionales actuantes con el RAMC, completando la ficha que se encuentra en [www.sad.org.ar](http://www.sad.org.ar) con los datos de los pacientes con melanoma y enviarla.

## Referencias

1. Atlas de Mortalidad por cáncer. Argentina, 1997-2001 Matos E, Loria D., Zengarini N., Fernandez M., Guevel G, Marconi E, Spitale A, Rosso S. Ed.:Fundacion Bunge y Born. 2003. En: <http://www.asarca.org.ar/archivos/AtlasMortalidadCancerArg97-01.pdf>
2. Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay, et al. (eds).Cancer incidence in five continents, Vol. IX. Lyon (France): IARC Scientific Publications 2007;160.
3. Cancer Incidence in five Continents Vol VII IARC Scientific publications N° 143 pag. 94 D.M. Parkin, S.L. Whelan, J Ferlay, L. Raymond and J Young.
4. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VIII. IARC Scientific Publications No. 155. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L y col.. Eds. Lyon (France) 2002cita... Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay, et al. (eds).Cancer incidence in five continents, Vol. IX. Lyon (France): IARC.
5. Loria D, González A, Latorre C. Epidemiología del melanoma cutáneo en Argentina: análisis del Registro Argentino de melanoma cutáneo. Dermatol Argent 15: 39-45, 2010.
6. A melanoma registry in Argentina: a collaborative hand in preventive actions Loria D, Latorre C and RAMC Collaborative group. Presentado en 3rd International Cancer Control Congreso. 8 - 11 November, Cernobbio, Italy, 2009.

## Identificación de personas con factores de riesgo de desarrollar melanoma:

- Raza: piel blanca, cabellos rubios o rojizos y ojos claros
- Edad y sexo: adultos mayores, con ligero predominio por el sexo masculino
- Fototipo de piel I – II
- Piel con daño actínico
- Antecedentes familiares de melanoma
- Historia personal de melanoma u otros cánceres cutáneos no melanoma (carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular)
- Múltiples nevos melanocíticos
- Nevos con trastornos de la arquitectura (nevos displásicos o atípicos)
- Nevo melanocítico congénito, especialmente los de gran tamaño (gigantes)
- Fotosensibilidad con tendencia a formar efélides
- Dificultad para broncearse
- Haber recibido exposiciones solares intensas de tipo intermitente
- Fotoprotección inadecuada

- Antecedentes de quemaduras solares, especialmente durante la niñez y la adolescencia
- Tratamientos fototerápicos previos (PUVA, UVB, etc.). Uso frecuente de gabinetes de bronceado (“camas solares”)
- Padecer de genodermatosis con potencial carcinogénico (xeroderma pigmentoso) o poseer otras dermatosis marcadoras (síndrome del nevo displásico) o precursoras de melanoma (nevo azul celular, nevo de Ota, nevo spilus gigante).
- Inmunosupresión

**Recomendaciones:** aquellas personas con factores de riesgo deberán particularmente recibir pautas sobre **fotoeducación** (conocer el daño que producen las RUV si se exponen a ellas en forma indebida) y de **photoprotección** (enseñarles cómo implementar medidas protectoras para evitar sus efectos nocivos). Enseñar e inculcar el **autoexamen dermatológico** y **consultar periódicamente al médico dermatólogo**.

## Diagnóstico clínico:

Los nevos comunes (lunares normales) son de aspecto regular, con orden entre los variados elementos semiológicos y evolutivamente estables; en cambio los melanomas son de aspecto **irregular**, con intenso **desorden** entre sus componentes dermatológicos objetivos (**A**: asimétricos, **B**: bordes irregulares, **C**: colores variados, **D**: diámetro de más de 5 mm) y/o presencia de **síntomas subjetivos** (prurito, ardor, dolor) y son evolutivamente **inestables**.

Se reconocen cuatro subtipos clínicos principales de melanomas cutáneos, los tres primeros con fase de crecimiento intraepidérmico inicial y el cuarto con crecimiento intradérmico invasivo de *novo*.

1. **Melanoma lentigo maligno:** corresponde al 5 - 8% de los melanomas. Compromete a personas de edades avanzadas (60 - 70 años), con importante fotodaño, y su localización preferencial es en áreas expuestas de la cara.  
Se expresa como una mácula pardusca, redondeada u oval que aumenta excéntricamente de tamaño en forma muy lenta (5 a 10 años), hasta adquirir grandes dimensiones (5 a 7 cm de diámetro), con distintas tonalidades pardo-negruzcas y con contornos policíclicos poco definidos, que dificultan la delimitación visual de la lesión. Es asintomática y de muy buen pronóstico.  
Se reconoce al “lentigo maligno de Hutchinson” (o “melanosis precancerosa de Dubreuilh”) como un **melanoma lentigo maligno *in situ***.
2. **Melanoma extensivo superficial:** corresponde al 54 - 70% de los melanomas. Se presenta en la edad media de la vida (40 – 50 años), con preferencia por la parte alta de la espalda en los hombres y en las piernas de las mujeres.

La lesión es ligeramente sobreelevada, asimétrica, de 2 a 3 cm, con límites irregulares por la presencia de muescas (indentaciones) y superficie con tonalidades que oscilan entre el castaño y el negro, con matices de gris, azul y rosado. Es la forma más frecuente de observar surgiendo de nevos melanocíticos y con importante tendencia a expresar fenómenos de regresión parcial. Es de crecimiento relativamente lento y de pronóstico intermedio, comparado con los otros tipos de melanomas cutáneos.

3. **Melanoma acrolentiginoso (o acromucolentiginoso):** corresponde al 6 - 10% de los melanomas en la raza blanca (más frecuente en las razas amarilla y negra), afectando en mayor medida a la sexta década de la vida.

Se presenta en palmas, plantas, falanges terminales y mucosas (bucal, anal y genital) como una mácula con distintas tonalidades de negro, de contornos irregulares poco definidos. Es de crecimiento intermedio y de pronóstico malo.

El melanoma del aparato ungueal, suele expresarse clínicamente en su fase temprana como una tenue pigmentación pardo-negruzca en la piel periungueal proximal (signo de Hutchinson) o como una mancha negra lineal a lo largo de la lámina ungueal (melanoniquia longitudinal).

En estos tres subtipos, cuando el melanoma pasa de la fase de crecimiento horizontal a la fase de crecimiento vertical, el área comprometida, se sobreeleva, la superficie se alisa (pierde el cuadriculado normal de la piel) y por lo general adquiere un color negro intenso.

4. **Melanoma nodular:** corresponde al 15 - 27% de los melanomas. Compromete a personas entre los 50 y 60 años, con mayor frecuencia por los varones.

Suele localizarse en la cabeza, el cuello y el tronco. Es un tumor saliente, redondeado, de 1 a 3 cm de diámetro, con superficie lisa, de color negro y con tendencia a ulcerarse y a sangrar. Un mínimo porcentaje puede presentarse con tonalidades claras (melanoma amelanótico). Es de rápido crecimiento invasivo y de muy mal pronóstico.

Se describen otras variantes clínicas poco frecuentes de observar, como la **forma mínima** (o melanoma de inicio), el **melanoma amelanótico**, el **melanoma polipoideo** (o pedunculado), el **melanoma verrugoso** (de novo), el **melanoma desmoplásico**, el **melanocitoma epitelioide pigmentado**, el **melanoma “tipo animal”**, entre otros.

La importancia de reconocer estas otras variedades clínico-patológicas, radica en que algunas de ellas tienen mejor pronóstico (melanoma de inicio, melanoma verrugoso, melanocitoma epitelioide), en cambio otras tienen peor pronóstico (melanoma polipoideo) o mayor tendencia a la recurrencia local (melanoma desmoplásico), lo que obliga a un accionar médico distinto.

**Recomendaciones:** ante la presencia de lesiones de color negro que surgen sobre piel sana o frente a la modificación de lesiones pigmentarias preexistentes, consultar al dermatólogo.

## **Melanoma recurrente local:**

Es la recurrencia postquirúrgica dentro de los 2 – 5 cm de la cicatriz operatoria del tumor primario.

Se lo clasifica en a) **Melanoma primario persistente (o verdadero)** y b) **Melanoma recurrente local metastásico**. El primero es la consecuencia de una cirugía que no permitió eliminar totalmente al tumor primario (especialmente por márgenes insuficientes de los contornos laterales). La recurrencia se observa clínicamente como una pequeña mácula hiperpigmentada que aparece sobre o en contigüidad de la cicatriz y cuya histopatología muestra un componente tumoral intraepidérmico. El segundo, se debe a que la cirugía del tumor primario se realizó cuando ya se había producido la diseminación metastásica locorregional, sin expresión clínica en ese momento, y que luego se va a objetivar por la presencia de uno o varios tumores nodulares pequeños, azulados, ubicados alrededor de los 2 – 5 cm de la cicatriz quirúrgica, con histología correspondiente a metástasis dérmicas (o hipodérmicas), sin componente epitelial.

El **melanoma primario persistente** (o verdadero) tiene una sobrevida a 5 años del 89% y el tratamiento es quirúrgico, con un margen de 2 cm alrededor de la recurrencia, incluyendo la totalidad de la cicatriz (en raqueta); en cambio el **melanoma recurrente local metastásico** tiene una sobrevida a 5 años del 33% y debe ser estudiado y tratado como un melanoma metastásico.<sup>2,3</sup>

**Recomendaciones:** ante la recurrencia de un melanoma dentro del área comprendida entre los 2 – 5 cm, contando desde la cicatriz operatoria del tumor primario, es imprescindible realizar una adecuada correlación clínico-patológica de la recurrencia, para distinguir si se trata de un **melanoma primario persistente** (verdadero) o un **melanoma recurrente local metastásico**, ya que cada uno de ellos tiene un tratamiento y un pronóstico particular.

## **REFERENCIAS:**

1. Reunión de consenso sobre melanoma cutáneo. Sociedad Argentina de Dermatología. Noviembre 2002.
2. Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline. Eur J Cancer 2010; 46: 270-283.
3. Marini MA, Saponaro AE, Casas JG, Remorino ML. Melanoma recurrente local: la importancia de diferenciar el tipo verdadero del tipo metastásico. Med Cutan Iber Lat Am 2004; 32: 103-110

## **Histopatología:**

El estudio anatomopatológico es fundamental para una estatificación adecuada de la lesión primaria, ya que brinda información sobre la biología del tumor. Aporta parámetros pronósticos y asegura al cirujano realizar márgenes adecuados.

Para ello, el médico incluirá en la solicitud de estudio histopatológico los siguientes datos, que deberán reproducirse en el informe:

- Descripción clínica de la lesión (subtipo de melanoma)
- Localización de la lesión primaria
- Edad y sexo del paciente.
- Método de toma de biopsia.
- Reparar con un punto de sutura o marca el extremo cefálico de la biopsia

### **Informe Histopatológico**

Debe incluir:

- **Localización anatómica.**
- **Diagnóstico: tipos histológicos.**
  - Melanoma, sin otra especificación
  - Melanoma extensivo superficial
  - Melanoma nodular
  - Melanoma lentigo maligno
  - Melanoma acral-lentiginoso
  - Melanoma desmoplásico y/o desmoplásico neurotropo
  - Melanoma desarrollado en nevo azul
  - Melanoma desarrollado en nevo congénito gigante
  - Melanoma en la infancia
  - Melanoma nevoide
  - Melanoma persistente
- **Espesor (Breslow):** El máximo espesor tumoral se mide con un ocular micrométrico calibrado, en un ángulo recto con la piel normal adyacente. El punto de referencia superior es la capa granulosa de la epidermis de la piel suprayacente o, si la lesión está ulcerada, la

base de la úlcera. El punto de referencia inferior es el elemento distintivo más profundo de invasión tumoral (por ej.: el punto de avance de una masa individual o de un grupo aislado de células, por debajo de la masa tumoral principal). Si el límite profundo del espécimen pasa por tejido tumoral, el espesor será referido como “al menos \_ mm” (“no inferior a \_ mm”), con un comentario que explique las limitaciones de la evaluación.

- **Ulceración:** La ulceración en melanoma se define como la combinación de los siguientes rasgos: ausencia epidérmica completa (incluidas la ausencia de capa córnea y membrana basal); evidencia de cambios reactivos (por ej.: depósito de fibrina, neutrófilos); y adelgazamiento, desaparición o hiperplasia de la epidermis vecina, en ausencia de trauma o de un procedimiento quirúrgica reciente. **Satélites microscópicos:** Son nidos discontinuos de células metastásicas de más de 0.05mm de diámetro, que estén claramente separados del componente principal tumoral, por lo menos por 0.3mm de dermis normal en el corte donde se efectuó la determinación del Breslow.
- **Descripción de los márgenes:**
  - Márgenes periféricos:
    - No evaluable.
    - No comprometidos por melanoma invasor. Distancia desde el melanoma invasor al margen periférico más cercano: \_ mm (sólo requerido para excisiones). Especificar localizaciones (si es posible)
    - Comprometidos por melanoma invasor. Especificar localizaciones (si es posible)
    - No comprometidos por melanoma *in situ*. Distancia desde el melanoma “*in situ*” al margen periférico más cercano: \_ mm (sólo requerido para excisiones). Especificar localizaciones (si es posible)
    - Comprometidos por melanoma *in situ*. Especificar localizaciones (si es posible).
  - Margen profundo:
    - No evaluable
    - No comprometido por melanoma invasor. Distancia del melanoma invasor al margen: \_ mm (sólo requerido para excisiones). Especificar localizaciones: (si es posible)
    - Comprometidos por melanoma invasor. Especificar localizaciones (si es posible).
- **Recuento mitótico:** Es una determinación del número de mitosis por unidad de superficie (por convención el milímetro cuadrado, representado por 6 a 7 campos de gran aumento –ocular 10x y objetivo 40x-). Un recuento superior o igual a 1 por milímetro cuadrado, es un poderoso factor pronóstico adverso en melanoma. El procedimiento recomendado para evaluar mitosis es, en primer término localizar el sector en la fase de crecimiento vertical donde estas son más numerosas –el denominado “hot spot”-. Después de haber contado las mitosis en el “hot spot” la determinación se extiende a los campos microscópicos adyacentes hasta completar un área correspondiente a 1 milímetro cuadrado. Si no se logra identificar un “hot

spot", se evalúan varias áreas al azar hasta completar un promedio expresado por milímetro cuadrado. En tumores donde el componente invasor no llegue a totalizar 1 milímetro cuadrado se debe intentar extrapolar una tasa por esa unidad de superficie.

- **Nivel anatómico (Clark):** Los niveles de Clark han sido reemplazados por el recuento mitótico en la séptima edición del AJCC para subclasificar las lesiones pT1, como T1a o T1b, pero en el texto y en el comentario de una tabla en el capítulo respectivo, los niveles de Clark IV o V son referidos como un criterio terciario para T1b en casos sin ulceración o "si el recuento mitótico no puede ser determinado" y debieran ser informados por constituir la base para sobre-estadificar lesiones T1. La distinción entre T1a y T1b es de importancia clínica significativa, ya que AJCC recomienda el estudio del ganglio centinela para lesiones estadio T1b o superiores.
- **Fase de crecimiento tumoral:** Radial, vertical o indeterminada
- **Invasión vascular:** No identificada, Presente o Indeterminada.
- **Invasión perineural:** No identificada, Presente o Indeterminada.
- **Linfocitos infiltrantes intratumorales (TILs):** No identificados, Presentes "brisk" o Presentes "non-brisk"
- **Presencia de fenómenos de regresión tumoral:** Los fenómenos de regresión deben constar en un informe histopatológico, sobre todo cuando exista correlación con la clínica y la dermatoscopía. En melanomas "finos" pueden tener incidencia en la decisión de investigar ganglio centinela. La regresión completa o de más del 75 % de un melanoma invasor tiene un significado pronóstico adverso.

#### **Estudio histopatológico del ganglio centinela:**

No se recomienda el estudio rutinario de ganglio centinela en melanoma mediante biopsia intraoperatoria. El ganglio es fijado en formol al 10 %, hemiseccionado e incluido en parafina. Se obtienen cortes histológicos completos de cada mitad, efectuándose en forma escalonada coloraciones de Hematoxilina-Eosina y estudio inmunohistoquímico (proteína S100, HMB45, Melan-A). La evaluación del compromiso ganglionar puede variar desde la presencia de células tumorales aisladas hasta metástasis que pueden categorizarse según su extensión.

Otros estudios que nos ayuden a determinar el perfil molecular del tumor (mutación de BRAF o de C-KIT, por ejemplo) pueden ser en su mayoría llevados a cabo sobre material incluído en parafina. Eventualmente se puede criopreservar tejido neoplásico en un banco de tumores.

**Recomendaciones:** el estudio histopatológico del melanoma debe ser realizado por un patólogo conocedor del tema y deberá incluir todas las variables aquí especificadas, ya que son la base donde se apoya el futuro accionar médico

## REFERENCIAS:

- Frishberg DP y cols. Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Melanoma of the Skin. College of American Pathologist. October 2009.
- Cochran AJ, Roberts A, Wen D-R, Huang R-R, Itakura E, Luo F, Binder SW. Update on lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the management of patients with melanocytic tumours. *Pathology* 36:478-484, 2004.,

Starz H, Balda BR, Kramer KU y cols. A micromorphometry-based concept for routine classification of sentinel node metastases and its clinical relevance for patients with melanoma. *Cancer* 91:2110-2121, 2001.

## Cirugía del melanoma cutáneo:

### BIOPSIA

**NO ES ACONSEJABLE TRATAR UNA LESIÓN PIGMENTADA SOSPECHOSA DE MELANOMA, SIN ANTES CONTAR CON UNA BIOPSIA PREVIA ADECUADA.**

- La biopsia ideal es la escisional, con 1 a 3mm de margen. Esto permite un diagnóstico histológico definitivo.
  - No es conveniente emplear márgenes mayores, ni reconstruir por medio de colgajos que pueden dificultar la biopsia de ganglio centinela.
- En determinadas localizaciones (cara, oreja, palmas, plantas) o en lesiones extensas, es aceptable emplear biopsias incisionales de espesor completo
  - Lo ideal es elegir el sitio más profundo de la lesión para tomar la muestra (éste se suele expresar clínicamente como el área más saliente y pigmentada). Considerar la posibilidad de efectuar biopsias en más de un sitio de la lesión.
  - Las biopsias incisionales son más difíciles de interpretar histológicamente, y es posible que no sean representativas del verdadero espesor de la lesión. Sin embargo, no se ha demostrado que empeoren el pronóstico.
  - La biopsia por afeitado (shave) no es aconsejable, ya que puede comprometer el diagnóstico y la correcta valoración del espesor de la lesión. Es aceptable sólo cuando el índice de sospecha es muy bajo.
- Lo ideal es que el estudio histológico sea realizado por un patólogo con experiencia en lesiones pigmentarias.

## Tumor Primario

- El tratamiento primario del MC es la cirugía.

- Esta debiera efectuarse preferentemente antes de cumplidas las 4 a 6 semanas del diagnóstico.
- Los márgenes de resección son definidos de acuerdo con el espesor de Breslow y se basan en resultados de ensayos prospectivos y randomizados.<sup>1,2</sup>
  - MM *in situ* 0.5cm
  - Breslow <1mm 1cm
  - Breslow 1–2mm 1-2cm
  - Breslow > 2mm 2cm
- El margen en profundidad debe ser igual al cutáneo, siempre que sea posible. La resección de la fascia es opcional.
- Los márgenes pueden modificarse en menos, de acuerdo con el sitio anatómico, proximidad a estructuras vitales (párpados, dedos, etc.) o debido a la condición médica del paciente.
- Para la reconstrucción se empleará el método que ofrezca el mejor resultado funcional y cosmético.
- En lesiones extensas de MC *in situ* tipo lentigo maligno, la extensión subclínica puede ser mayor a 0.5cm. En estos casos es aconsejable considerar el empleo de técnicas más exhaustivas para el estudio de los márgenes quirúrgicos (cirugía micrográfica de Mohs).
- En el tratamiento del lentigo maligno facial en pacientes añosos o con contraindicaciones formales para la cirugía, la radioterapia es una alternativa aceptable.

## Ganglios Linfáticos

### Biopsia ganglionar

- Si existe sospecha clínica de compromiso ganglionar es preferible utilizar la punción con aguja fina, de ser necesario con control radiológico (ecografía o tomografía computada) para confirmarlo.
- La biopsia quirúrgica del ganglio aumenta el riesgo de diseminación local por siembra en el campo operatorio. Por esta razón, si se efectúa una biopsia ganglionar y se comprueba la presencia de metástasis, el vaciamiento terapéutico debe incluir la cicatriz de la biopsia en la incisión del vaciamiento.

### Vaciamiento electivo

Actualmente se desaconseja el empleo de vaciamientos electivos.

De acuerdo con los resultados de varios estudios prospectivos y randomizados este procedimiento no ha demostrado un beneficio en la sobrevida global de los pacientes con melanoma cutáneo.<sup>1,2,3,4</sup>

Sin embargo en el ensayo clínico más extenso y mejor diseñado, se reconocieron varios subgrupos (menores de 60 años, Breslow menor de 2mm, no ulcerados) que tuvieron una sobrevida global significativamente mejor en el brazo que fue tratado con vaciamientos electivos. ¡Error! Marcador no definido.

De acuerdo con estos hallazgos, pareciera útil seleccionar a aquellos pacientes que pueden beneficiarse del tratamiento temprano del área ganglionar.

### Biopsia de ganglio centinela

En continuidad con la línea de pensamiento que favorece el tratamiento temprano del área ganglionar, se ha introducido la biopsia de ganglio centinela. Esta técnica se fundamenta en que el drenaje linfático se desarrolla de una manera ordenada: a partir del sitio anatómico del MC, el drenaje se dirige primariamente a un ganglio/s, y a partir de este ganglio/s centinela, la linfa se distribuye a los demás ganglios regionales. Su identificación, aislamiento y posterior estudio histológico permite diagnosticar metástasis subclínicas y decidir la conducta terapéutica (vaciamiento selectivo) con el área ganglionar.

Es un procedimiento técnicamente complejo, que requiere de un equipo multidisciplinario (medicina nuclear, cirugía, anatomía patológica). El fracaso de la técnica reside en no reconocer ganglio/s centinela con micrometástasis que evolucionarán posteriormente a metástasis clínicas (falsos negativos). La curva de aprendizaje es aproximadamente de 50 casos. Por estos motivos sería apropiado concentrar la utilización del procedimiento en centros con gran volumen, donde sea factible adquirir y mantener esa experiencia.

Es conveniente que el procedimiento sea efectuado por cirujanos con experiencia en disecciones ganglionares. Si no se cuenta con las condiciones enunciadas precedentemente, es preferible prescindir del método.

En ensayos clínicos la biopsia de ganglio centinela ha demostrado<sup>1</sup>

- Ser excelente como factor pronóstico
- Ser útil para la estadificación del melanoma cutáneo y para identificar pacientes para tratamiento adyuvante
- Prolongar la sobrevida libre de enfermedad
- Pero no ha demostrado modificar la sobrevida global.

La biopsia de ganglio centinela está indicada en pacientes N0 (palpación clínica y ecografía) con

- Breslow  $\geq$  1mm
- Breslow  $<$  1mm con factores de mal pronóstico
  - ulceración
  - índice mitótico  $\geq 1 \times \text{mm}^2$

La utilización de la biopsia de ganglio centinela en pacientes con Breslow  $>$  4mm es discutible debido a que en estos pacientes la incidencia de metástasis a distancia es equiparable a las metástasis regionales.

### Conducta con el área ganglionar

- En pacientes N0 con criterios para indicación de biopsia del ganglio centinela, la recomendación actual es discutir el costo/beneficio del procedimiento con el paciente, para luego tomar la decisión
- Biopsia de ganglio centinela negativa
  - No más tratamiento
- Biopsia de ganglio centinela positiva
  - Se recomienda completar el vaciamiento
  - Si el paciente no está de acuerdo en efectuar el procedimiento de ganglio centinela, puede contemplarse realizar controles clínicos frecuentes con ecografía del área ganglionar, con la intención de detectar una recaída ganglionar.
- Ganglios clínicamente positivos (clínica o radiología)
  - Descartar metástasis a distancia (de ser posible con PET)
  - Vaciamiento terapéutico

### Vaciamiento terapéutico

- Disección completa del área anatómica:
- En el área de cabeza y cuello deben preferirse los vaciamientos cervicales completos, incluyendo los niveles I a V. De acuerdo con la localización del primario, pueden incluirse en el vaciamiento una disección de la celda parotídea y/o de los ganglios retroauriculares y occipitales.
- En región axilar se aconseja incluir los tres niveles en el vaciamiento.
- En la región inguinal se incluirá el vaciamiento profundo (ilíaco – obturatriz) de acuerdo con la extensión del compromiso ganglionar.
  - Evidencia radiológica de compromiso profundo
  - Tres o más ganglios histológicamente positivos en el vaciamiento superficial
  - Ganglio de Cloquet positivo
- La radioterapia ha demostrado utilidad para disminuir la recidiva regional luego de un vaciamiento con ganglios positivos, especialmente si son múltiples o con ruptura capsular.<sup>1,2</sup>

### Recidiva loco regional

- El tratamiento de elección de la recidiva local es la cirugía amplia
- En recidivas múltiples en miembros, especialmente si la enfermedad muestra rápida progresión, el tratamiento de elección es la perfusión con hipertermia con Melfalan y/o factor de necrosis tumoral (TNF). Una opción a la perfusión con hipertermia es la infusión con hipertermia

- En caso de recidivas múltiples o lesiones en rápida progresión no pasibles de tratamientos regionales, pueden ser manejadas por un equipo multidisciplinario por medio de tratamientos locales y/o sistémicos.

### Metástasis a distancia

- En pacientes con metástasis aisladas y resecables en distintos órganos, se impone un estudio completo previo, para descartar otros sitios metastáticos (PET, RNM, TAC). En el caso de comprobar que no existe otra localización metastásica, la cirugía es la mejor opción terapéutica. En metástasis en el SNC (idealmente hasta tres lesiones con un máximo de 3 cm de diámetro por lesión) la cirugía y la radioterapia estereotáxica parecen ser equivalentes.

### **REFERENCIAS:**

1. Veronesi U, Cascinelli N, Adamus J, et al. Thin Stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision margins of 1 or 3cm. *N Engl J Med* 1988;318:1159-62.
2. Balch CM, Soong SJ, Smith T et al. Long term results of a prospective surgical trial comparing 2cm 4cm excision margins for 740 patients with 1-4mm melanomas. *Ann Surg Oncol* 2001;8:101-108.
3. Sim FH, Taylor WF, Ivins JC, Pritchard DJ, Soule EH. A prospective randomized study of the efficacy of routine elective lymphadenectomy in management of malignant melanoma. Preliminary results. *Cancer* 1978;41:948-56.
4. Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, Brennhovd IO, Caceres E, Cascinelli N, et al. Inefficacy of immediate node dissection in stage 1 melanoma of the limbs. *N Engl J Med* 1977;297:627-30.
5. Cascinelli N, Morabito A, Santinami M, MacKie RM, Belli F. Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomised trial. WHO Melanoma Programme. *Lancet* 1998;351:793-6.
6. Balch CM, Soong SJ, Bartolucci AA, Urist MM, Karakousis CP, Smith TJ, et al. Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1 to 4 mm thick melanomas for patients 60 years of age and younger. *Ann Surg* 1996;224:255-63.
7. Morton DL, Thompson JF, Cochran JF, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006;355:1307-15.
8. Henderson MA, Burmeister B, Thompson JF, et al. Adjuvant radiotherapy and regional lymph node field control in melanoma patients after lymphadenectomy: results of an intergroup randomized trial. (ANZMTG 01.02/TROG 02.01). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2009; 27:LBA9084.
9. Bonnen MD, Ballo MT, Myers JN, et al. Elective radiotherapy provides regional control for patients with cutaneous melanoma of the head and neck. *Cancer* 2004;100:383-89.
10. Turley RS, Raymond AK, Tyler DS. Regional treatment strategies for in-transit melanoma metastasis, *Surg Oncol Clin N Am*. 2011 Jan;20(1):79-103

### **Estadificación del melanoma:**

#### **TNM Y ESTADIOS**

#### **CLASIFICACION TNM DE MELANOMA CUTANEO**

Los criterios y condiciones basados para establecer esta clasificación son los siguientes:

1. La clasificación de estadios debe ser práctica, reproducible y aplicable a las necesidades de todas las disciplinas medicas.
2. Los criterios deben reflejar la biología del melanoma expresados en pacientes de diferentes instituciones y países.
3. Deben estar basados en la evidencia y reflejar los factores pronósticos dominantes (identificados por análisis estadísticos con técnicas de multivarianza).
4. Deben ser aplicables a la práctica clínica habitual y a los estudios de investigación.
5. Los datos requeridos deben ser lo suficientemente simples y claros para facilitar la codificación de la información obtenida en las Historias Clínicas.

Consideraciones sobre la clasificación:

Se incorpora por vez primera en este análisis la tasa de mitosis como factor pronóstico. Se elimina los niveles de invasión (Clark) como criterio primario para definir el subgrupo T1b.

En pacientes con enfermedad localizada, el espesor tumoral, la tasa de mitosis y la ulceración constituyeron los factores de pronóstico más relevantes.

En pacientes con enfermedad ganglionar la categoría N fue definida por el número de ganglios afectados, la carga tumoral y la ulceración del tumor primario.

A efectos de estadificación todos los pacientes con compromiso microscópico ganglionar se clasificaron como estadio III, incluyendo las metástasis diagnosticadas por inmunohistoquímica.

Las micrometástasis se diagnostican luego de la biopsia del ganglio centinela. Las macrometástasis son definidas como metástasis ganglionares clínicamente detectables y confirmadas histológicamente.

La elevación de la LDH sérica es un factor independiente y de alto valor predictivo de sobrevida en pacientes con estadio IV.

En pacientes con metástasis sin evidencia de tumor primario es difícil asignar un estadio determinado. Si la metástasis es ganglionar o dérmica localizada se puede presumir que el primario es regional (estadio III); toda otra localización metastásica debería ser clasificada como Estadio IV.

<b>CLASIFICACION</b>	<b>ESPESOR (mm)</b>	<b>ULCERACION – MITOSIS</b>
T0	no aplicable	no aplicable
Tis	no aplicable	no aplicable
T1	igual o menor 1	a – sin ulceración y mitosis menor 1/mm <sup>2</sup> b – con ulceración o mitosis igual o mayor de 1/mm <sup>2</sup>
T2	1,01 – 2,00	a – sin ulceración

		b – con ulceración
T3	2,01 – 4	a – sin ulceración b – con ulceración
T4	mas de 4,00	a – sin ulceración b – con ulceración
<b>N</b>	<b>NUMERO DE GANGLIOS</b>	<b>CARGA TUMORAL GANGLIONAR</b>
N0	0	no aplicable
N1	1	a – micrometástasis b – macrometástasis
N2	2 – 3	a – micrometástasis b – macrometástasis c – metástasis en tránsito – satelitosis sin ganglios metastáticos
N3	4 + ganglios metastáticos o adheridos entre si o metástasis en transito con ganglios metastáticos	
<b>M</b>	<b>SITIO</b>	<b>LDH SERICA</b>
M0	sin metástasis a distancia	no aplicable
M1a	cutáneo a distancia – subcutáneo - ganglionar	Normal
M1b	Pulmonar	Normal
M1c	cualquier otro sitio visceral	Normal
	cualquier metástasis a distancia	Elevado

#### ESTADIOS DEL MELANOMA CUTANEO

	Estadios clínicos			Estadios patológicos			
	T	N	M		T	N	M
<b>0</b>	Tis	No	Mo	<b>0</b>	Tis	No	Mo

<b>IA</b>	T1a	No	Mo	<b>IA</b>	T1a	No	Mo
<b>IB</b>	T1b T2a	No	Mo	<b>IB</b>	T1b T2a	No No	Mo
<b>IIA</b>	T2b T3a	No	Mo	<b>IIA</b>	T2b T3a	No	Mo
<b>IIB</b>	T3b T4a	No	Mo	<b>IIB</b>	T3b T4a	No	Mo
<b>IIC</b>	T4b	No	Mo	<b>IIC</b>	T4b	No	Mo
<b>III</b>	cualquier T	N1 N2 N3	Mo	<b>IIIA</b>	T1-4a	N1a N2a	Mo
				<b>IIIB</b>	T1-4b T1-4b T1-4a T1-4a T1-4a	N1a N2a N1b N2b N2c	Mo
				<b>IIIC</b>	T1-4b T1-4b T1-4b cualquier T	N1b N2b N2c N3	Mo
<b>IV</b>	cualquier T	cualquier N	M1	<b>IV</b>	cualquier T	Cualquier N	M1

La estadificación clínica incluye microestadificación del melanoma primario y la evaluación clínica y radiológica para detección de metástasis. Por convención, se determina luego de la excisión completa del melanoma primario y la evaluación clínica de metástasis regionales y a distancia.

La estadificación patológica incluye microestadificación del melanoma primario e información patológica de compromiso linfático regional luego de linfadenectomía parcial (ej: biopsia de ganglio centinela) o completa. Pacientes con estadio patológico 0 o IA no requieren evaluación patológica de sus ganglios linfáticos.

## REFERENCIAS:

- Balch,C. et al. Final version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. J Clin Oncol 27: 6199-6206, 2009
- Mohr,P et al. Staging of cutaneous melanoma. Annals of Onc. 20 (supplement 6): 14-21, 2009.

## Estadificación y seguimiento:

**No hay consenso general en cuanto a cómo debería realizarse la estadificación y el seguimiento de los pacientes con melanoma cutáneo, con el objeto de detectar las recaídas de la enfermedad.** Hay una gran variabilidad en cuanto a estas recomendaciones entre los distintos consensos o guías internacionales y hay pocos datos bibliográficos que las soporten.<sup>1</sup>

**La frecuencia y la extensión de los estudios deben estar en relación con las características del tumor. Estos lineamientos son generales y se adecuarán a los signos y síntomas del paciente.**

Dado que los tratamientos sistémicos indicados en el contexto de pacientes portadores de enfermedad avanzada tienen, por el momento, bajo rédito, un punto importante a tener en cuenta al planificar un seguimiento es el contexto general del paciente (edad, estado general, enfermedades concomitantes). **Con el advenimiento de tratamientos más útiles, es posible que tanto los lineamientos internacionales como los locales sufran modificaciones.**

El examen de la piel, pesquisando nuevos melanomas u otros tumores cutáneos, debe ser realizado en todos los pacientes de por vida, al igual que la palpación de las áreas ganglionares. La frecuencia será determinada de acuerdo al riesgo (por ej.: más frecuente en aquellos con síndrome de nevos displásicos).

## **Estadios I y IIa/b**

El examen físico y el interrogatorio son las herramientas más importantes en la estadificación de estos pacientes. Cuando el paciente se encuentra asintomático, los estudios destinados a diagnosticar enfermedad a distancia tienen bajo rédito.<sup>2,3</sup>

En algunos centros solicitan una radiografía de tórax al diagnóstico de melanoma, cuando este es  $\geq 1\text{mm}$  de profundidad, para tener imágenes de base con las cuales se pueda comparar, en caso que se necesite repetir este estudio.

El procedimiento recomendado en pacientes cuyo tumor primario presenta un índice de Breslow  $\geq 1\text{mm}$ , es el estudio del ganglio centinela (remitirse al capítulo de cirugía).

Para el seguimiento se recomienda examen físico cada 6 meses para los pacientes cuyo melanoma tiene un índice de Breslow  $<1\text{mm}$  y cada 3 meses para el resto de los pacientes durante los primeros 2 años. Posteriormente, realizarlo cada 6 meses hasta los 5 años y luego anual para ambos estadios. La mayoría de los diagnósticos de las recaídas en estadios iniciales, se realizan mediante el interrogatorio y el examen físico del paciente. Se debe poner especial énfasis en la detección de recaídas locorregionales ya que estos pacientes podrían tener chance de ser curados con cirugía.<sup>4</sup>

Considerar el examen ecográfico del o de los grupos ganglionares regionales, especialmente en pacientes con estadio II en los cuales no se realizó el estudio del ganglio centinela.<sup>5</sup>

Un ganglio regional con metástasis confirmada a través de una punción aspirativa ecoguiada, puede definir un vaciamiento ganglionar y evitar el estudio del ganglio centinela.<sup>6</sup>

Se debe tener en cuenta que la ecografía es un procedimiento que depende del equipo con el que se realiza y del entrenamiento del operador. El ultrasonido con transductores de alta frecuencia permite detallar el tamaño del ganglio y su estructura ecogénica. La indemnidad en la cápsula y la arquitectura del hilio también pueden ser tipificadas aunque requieren de un operador experimentado.

## Estadíos IIc/ III

Cuando el melanoma tiene un grosor mayor a 4mm y está ulcerado, o en aquellos en los cuales la enfermedad se ha extendido regionalmente, el riesgo de recaída es, a grandes rasgos, del 50% o mayor. Se recomienda examen clínico cada 3 meses durante los primeros dos años, luego cada 6 meses hasta los 5 años. Despues de los 5 años, realizar una evaluación clínica anual. Se solicitará determinación de LDH sérica y estadificación a distancia cada 6 meses los dos primeros años, y luego anualmente hasta los 5 años.

Si bien no está establecido que una estadificación y seguimiento meticuloso mejore las tasas de sobrevida en estos pacientes, se aconseja una estadificación inicial con TAC de tórax y abdomen como referencia para el seguimiento con el fin de minimizar los falsos positivos por lesiones preexistentes no relacionadas con la enfermedad. Si el tumor primario está ubicado en cabeza/cuello, debe incluirse este área (puede ser reemplazada por ecografía) y, si es tributario de las ingles, debe incluirse la pelvis. En pacientes asintomáticos, el estudio del SNC está muy discutido.

## Estadío IV

Se recomienda estadificación con tomografías computadas (TAC) de acuerdo con la localización del tumor primario (ver estadios IIc/III). Incluir estudio del SNC, especialmente si el paciente está sintomático o va a ser tratado con regímenes como IL2 o Ipilimumab. La resonancia magnética (RM) es más sensible que la TAC para la detección de metástasis en esta localización.

Debe solicitarse LDH ya que es un factor pronóstico. Los estudios óseos deben estar limitados a los pacientes con síntomas afines.

En estadios avanzados, el seguimiento debe ser planeado individualmente.<sup>4</sup>

El rol del PET/TAC en la estadificación y seguimiento de estos pacientes no está aún bien definido; nuevos datos están siendo aportados en forma permanente. Si bien esta modalidad ha demostrado mayor sensibilidad y especificidad que el PET o la TAC aislados, su uso en el seguimiento de estos pacientes no ha demostrado un impacto favorable en la evolución. Un escenario donde podría ser particularmente útil PET/TAC es cuando se considera el rescate quirúrgico de pacientes con recaída a distancia, ya que el hallazgo de otras lesiones podría cambiar la conducta propuesta.

Esquema simplificado de estadificación. Para ampliar información remitirse al texto.

### Estadio I-IIa/b

Breslow < 1mm asintomático -----> sin imágenes

Breslow >1mm asintomático-----> -Rx de Tórax como línea de base  
-Ecografía de cadena ganglionar/PAF  
-Ganglio Centinela

### Estadio IIc/III asintomático

Primario en cualquier zona----->TC Tórax- abdomen con contraste

Primario en cabeza -cuello-----> agrega Tc de cabeza y cuello con contraste/eco de cuello

Primario en miembros inferiores--> agrega Tc de pelvis con contraste

### Estadio IV

Primario en cualquier zona-----> TC de Tórax- abdomen con contraste

Primario en miembros inferiores-----> agrega TC de pelvis con contraste

Primario en cabeza -cuello-----> agrega Tc de cabeza y cuello con contraste/eco de cuello

Primario en cualquier zona con síntomas neurológicos---> agrega RM de cerebro con contraste

## REFERENCIAS:

1. P. Mohr, A. M. M. Eggermont, A. Hauschild & A. Buzaid. Staging of cutaneous melanoma. *Annals of Oncology* 20 (Supplement 6): vi14–vi21, 2009
2. Shumate CR, Urist MM, Maddox WA. Melanoma recurrence surveillance. Patient or physician based? *Ann Surg* 221:566-9, 1995.
3. Weiss, M, Loprinzi CL, Creagan ET, Dalton RJ, Novotny P, O'Fallon JR. Utility of Follow-up Tests for Detecting Recurrent Disease in Patients With Malignant Melanomas. *JAMA* 274:1703-1705,1995.
4. Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, Schadendorf D, Stolz W, Reinhold U, Kortmann RD, Kettelhack C, Frerich B, Keilholz U, Dummer R, Sebastian G, Tilgen W, Schuler G, Mackensen A, Kaufmann R. Evidence and interdisciplinary consensus-based German guidelines: diagnosis and surveillance of melanoma. *Melanoma Res.* 2007 Dec;17(6):393-9.
5. Blum A, Schlagenhauff B, Stroebel W et al. Ultrasound examination of regional lymph nodes significantly improves early detection of locoregional metastases during the follow-up of patients with cutaneous melanoma: results of a prospective study of 1288 patients. *Cancer* 2000; 88: 2534–2539.
6. Cangiarella J, Symmans WF, Shapiro RL, Roses DF, Cohen JM, Chhieng D, Harris MN, Waisman J. Aspiration biopsy and the clinical management of patients with malignant melanoma and palpable regional lymph nodes. *Cancer* 2000 Jun 25;90(3):162-6.

## Tratamiento sistémico del melanoma

### Tratamiento adyuvante

Tratamiento adyuvante es aquel que se realiza en pacientes sin evidencia de enfermedad, pero con un significativo riesgo de recaída.

El Interferón alfa (IFN alfa) es la única droga aprobada como tratamiento adyuvante en este escenario.

Si bien no hay dudas sobre el impacto favorable en cuanto a sobrevida libre de recaída que ofrece este tratamiento, el impacto en la sobrevida global sigue siendo controvertido.

El ensayo en el que se basó la FDA (Food and Drug Administration, EE.UU.) para aprobar el uso de IFN alfa en altas dosis (IFN AD) como tratamiento adyuvante fue el ensayo ECOG 1684<sup>1</sup> (Kirkwood y colaboradores), donde se utilizaron dosis de 20 MU/m<sup>2</sup>/día, intravenoso, 5 días por semana por 4 semanas, seguidas por 10 MU/m<sup>2</sup>/día, subcutáneo, 3 días por semana por 48 semanas. Este esquema mostró, en un modesto número de pacientes **con metástasis ganglionares o tumor primario Breslow > 4mm**, que el IFN AD aumenta significativamente el período libre de enfermedad y, en menor medida, la sobrevida global (SG) comparada con un grupo control. El beneficio en la sobrevida global no se sostuvo en el tiempo según un análisis realizado recientemente, con una mediana de seguimiento de 12 años, si bien las causas de esta observación no son claras.

El siguiente ensayo comparativo, ECOG 1690<sup>2</sup>, contó con tres brazos: IFN AD, bajas dosis y observación. Si bien pretendió confirmar los resultados positivos del ECOG 1684, esto no sucedió. Un tercer estudio, el ECOG 1694<sup>3</sup>, comparó IFN AD con una vacuna gangliosídica (GM2-KLH QS21). En el contexto de un corto seguimiento, se observó que los pacientes tratados con IFN AD presentaban diferencias significativas favorables en cuanto a sobrevida global.

En ninguno de los estudios del ECOG pudo identificarse claramente un subgrupo que se benefició más que otro.

**Dado lo controversial de los resultados y la toxicidad asociada a este régimen, el IFN AD no es considerado como tratamiento adyuvante estándar.**

Algunos estudios europeos mostraron una modesta prolongación del período libre de recaída con IFN en **dosis bajas** (3 MU/m<sup>2</sup>/día subcutáneo, 3 días por semana), en pacientes con melanoma mayor a 1.5mm y ganglios clínicamente negativos, pero fracasaron en su intento de impactar favorablemente en la sobrevida. Estos ensayos motivaron la aprobación en algunos países de Europa del IFN en bajas dosis, para este subgrupo de pacientes. **Siendo tan pobre el beneficio, no creemos que se justifique el uso del IFN alfa en bajas dosis.**

Las **dosis intermedias de IFN alfa** fueron exploradas por la EORTC. Un importante estudio europeo, multicéntrico y randomizado<sup>4</sup> (EORTC 18952) comparó tres ramas: observación, IFN alfa 10MU SC x 5/7 días por 4 semanas y luego 10 o 5 MU SC 3 veces por semana por 12 o 24 meses más,

respectivamente. Ingresaron 1388 pacientes con tumores primarios con estadio IIB y III con afectación ganglionar microscópica y macroscópica. Con una mediana de seguimiento de 4.65 años, se observó una tendencia favorable en cuanto a intervalo libre de metástasis y sobrevida global en la rama tratada por 25 meses, especialmente en los pacientes con menor carga tumoral (afectación ganglionar microscópica), jerarquizando la importancia del volumen de enfermedad y la duración del tratamiento.

Un ensayo posterior, el EORTC 18991<sup>5</sup>, testeó en 1256 pacientes con compromiso ganglionar, el uso de IFN pegilado en altas dosis por 5 años versus observación. En este estudio se observó un aumento significativo del intervalo libre de enfermedad ( $p = 0.02$ ) y tendencia en cuanto al intervalo libre de metástasis a distancia, a favor de la rama que recibió tratamiento. Nuevamente, un análisis de subgrupos mostró que el beneficio observado era a expensas de los pacientes con enfermedad ganglionar microscópica.

Un análisis conjunto de los mencionados ensayos prospectivos EORTC 18952 y EORTC 18991<sup>6</sup>, el cual contó con 2644 pacientes estratificados según su status ganglionar, sugiere fuertemente que el interferón adyuvante podría ser efectivo en pacientes con alto riesgo de recaída y baja carga tumoral, es decir con afectación ganglionar microscópica o ganglios negativos, especialmente si el tumor primario se encontraba ulcerado. Esta hipótesis se está evaluando actualmente en el marco de un ensayo prospectivo multicéntrico internacional. **Los pacientes en estadio III con enfermedad macroscópica ganglionar no parecieron beneficiarse con el Interferón.**

**Podría considerarse, mientras se espera la validación prospectiva de estos datos, la posibilidad de indicar IFN alfa a dosis intermedias, según la rama de dos años de tratamiento del ensayo EORTC 18952, en los pacientes con alto riesgo de recaída y baja carga tumoral, especialmente en pacientes con tumores primarios ulcerados.**

Un metaanálisis con más de 6000 pacientes presentado en la reunión de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) en el año 2007<sup>7</sup>, mostró que independientemente de la dosis y de la duración del tratamiento, el IFN alfa aumenta, además de la sobrevida libre de progresión, la sobrevida global, particularmente en aquellos pacientes que presentaron melanomas ulcerados. De todos modos el impacto en sobrevida, si bien resultó significativo, fue muy modesto (3%). Otro metaanálisis más reciente<sup>8</sup> que comprendió más de 8000 pacientes incluidos en 14 ensayos llegó a similares conclusiones, no pudiendo identificar al mejor esquema de tratamiento o un subgrupo de pacientes más beneficiados.

El uso de IFN alfa, cualquiera sea su dosis, suele afectar negativamente la calidad de vida, especialmente en pacientes añosos. Es por ello que deben pesarse las ventajas y desventajas del tratamiento y compartirlos con el paciente.

La quimioterapia no ha demostrado utilidad en este escenario y, por ende, no debe ser indicada.

**Dado el magro beneficio del Interferón adyuvante, la mejor opción para los pacientes con alto riesgo de recaída sigue siendo el ingreso a ensayos clínicos.** Nuevas moléculas como la vacuna con el antígeno MAGE-A3 y el anticuerpo monoclonal anti CTLA-4 Ipilimumab, han alcanzado la fase III y están siendo testeados con intención de registro.

## **Enfermedad avanzada**

En los casos en que el paciente presenta enfermedad avanzada, ya sea a distancia o locorregional, se evaluará la necesidad de tratamiento sistémico. Es muy importante tener en cuenta que el tratamiento en esta situación es fundamentalmente de carácter paliativo y que el mismo puede afectar negativamente la calidad de vida del paciente.

**Los objetivos principales de un tratamiento sistémico de corte paliativo son la prolongación de la sobrevida y la reducción de la masa tumoral con el objeto de controlar los síntomas asociados o retrasar la aparición de los mismos. Desgraciadamente, en este escenario, ninguna quimioterapia parece cumplir con el primer objetivo y las tasas de respuesta observadas son bajas.**

Por estas razones se debe considerar ofrecerle a los pacientes en regular o mal estado general, a los que presenten enfermedades concomitantes relevantes o a aquellos de edad avanzada, solo cuidados paliativos.

- **Quimioterapia monodroga**

El agente citotóxico más estudiado es el DTIC o dacarbacina que arroja una tasa de respuestas de aproximadamente 12-15%, en estudios multicéntricos de fase III<sup>9</sup>.

Los esquemas más utilizados son 800 – 1200 mg/m<sup>2</sup>, i.v., día 1 cada 3-4 semanas o 250 mg/m<sup>2</sup>, i.v., por día x 5 días, cada 3-4 semanas. No está establecida la superioridad de un esquema sobre otro. Es más cómodo suministrarlo en un día y debe acompañarse de premedicación con ondasetrón (u otro antagonista de los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>3</sub>) y corticoides, dado que es una droga altamente emetogénica.

La temozolomida es una droga muy similar al DTIC y puede indicarse en lugar de esta última. Las diferencias fundamentales son la posibilidad de ser administrada por vía oral y cierto pasaje a través de la barrera hematoencefálica, razones por las cuales es más atractiva en algunas oportunidades (por ej.: metástasis cerebrales controladas + enfermedad fuera del SNC sintomática, malos accesos venosos)<sup>11</sup>.

Las dosis recomendadas son 150 - 200 mg/m<sup>2</sup>, V.O., día 1-5 cada 4 semanas.

Otras opciones con tasa de respuesta similares a las anteriores son la fotemustina y el paclitaxel. La fotemustina también pasa la barrera hematoencefálica. La tasa de respuesta global ronda el 25%, aún con localizaciones metastásicas en el sistema nervioso central (SNC)<sup>13,14</sup>. La dosis recomendada es de 100 mg/m<sup>2</sup> IV en el D1, 8 y D15 como inducción, seguida de 4 semanas de descanso. Si se objetiva respuesta, iniciar mantenimiento con fotemustina, 100 mg/m<sup>2</sup> IV cada 3 semanas. Esta droga es más tóxica que la dacarbazina, especialmente en pacientes previamente tratados, debiendo controlar en especial el recuento plaquetario.

El paclitaxel es una opción interesante dado que la tolerancia suele ser buena, pero las tasas de respuesta no son mejores que al DTIC. El régimen más utilizado es 80 mg/m<sup>2</sup> IV D1, 8 y 15 cada cuatro semanas y también puede utilizarse de la manera clásica cada 21 días. No hay un esquema ni dosis en particular que esté establecida como la mejor<sup>15, 16</sup>.

Otras drogas con menor tasa de respuesta son el cisplatino, el carboplatino y la vinblastina, entre otros.

- **Poliquimioterapia**

Algunos estudios de fase III, que compararon mono vs poliquimioterapia, mostraron una tendencia al aumento de la respuesta global (12-45%), aunque no en lo que a sobrevida global respecta. Lo mismo sucede con la combinación de quimioinmunoterapia (DTIC + IFN alfa2, Cisplatino + DTIC + IFN alfa2)<sup>12</sup>. Sugerimos considerar la poliquimioterapia o la quimioinmunoterapia, en aquellos pacientes en los sea muy importante obtener una respuesta clínica objetiva como, por ejemplo, en tumores cercanos a los plexos nerviosos, síntomas causados por compresión tumoral, etc. La toxicidad asociada a las combinaciones es indiscutiblemente mayor que con agentes únicos.

Algunos ejemplos de la combinación son:

- CVD: cisplatino, 20 mg/m<sup>2</sup> IV del D1 al D4, vinblastina, 2 mg/m<sup>2</sup> IV del D1 al D4, DTIC, 800 mg/m<sup>2</sup> IV el D1, cada 3 semanas.
- *Esquema de Dartmouth modificado: cisplatino, 25 mg/m<sup>2</sup> IV del D1 al D3, DTIC, 220 mg/m<sup>2</sup> IV del D1 al D3, repitiéndolos cada 3 semanas, y BCNU, 150mg/m<sup>2</sup> IV en el D1, repitiéndolo cada 6 u 8 semanas.*

Otra combinación más recientemente utilizada, es carboplatino/paclitaxel (AUC 6 y 220 mg/m<sup>2</sup> D1 cada 3 semanas o AUC 6 y 80 mg/m<sup>2</sup> D1, 8, 15 cada 4 semanas, respectivamente). La tasa de respuesta reportada en primera y segunda línea es modesta, pero no es inferior a los regímenes clásicos descriptos anteriormente.<sup>17, 18</sup>

- **Inmunoterapia**

Otra posibilidad, en caso de que el paciente presente compromiso exclusivo de partes blandas y/o enfermedad pulmonar de bajo volumen, es el IFN alfa2<sup>19</sup>. Las dosis ideales no están bien establecidas pero rondan en los 5 a 10 millones de unidades SC tres veces por semana. Dada la falta de datos precisos en cuanto a las dosis se recomienda ajustarlas a la tolerancia del paciente. Las tasas de respuesta están alrededor del 15%. En raras ocasiones se observaron respuestas completas prolongadas.

La Interleuquina-2 (IL-2), junto con el DTIC, son las únicas drogas aprobadas por la FDA para el tratamiento del melanoma avanzado. Las tasas de respuesta son bajas (alrededor del 15%), pero la aprobación de IL-2, que es por cierto muy tóxica, está basada en que un pequeño porcentaje de

pacientes alcanzaron respuesta completa y aproximadamente la mitad de ellos fueron largos sobrevividores considerados “curados” (4-5% de los enfermos tratados)<sup>20</sup>. Las dosis a utilizar deben ser las aconsejadas por el NCI: 600,000 IU/kg en infusión i.v. cada 8 horas por 14 dosis, repitiendo el ciclo en 2 semanas. Se evalúan los resultados a las 6 semanas y, si se observó respuesta y la tolerancia fue aceptable, se repiten nuevamente los dos ciclos de tratamiento. Los mejores resultados se obtienen en el subgrupo de pacientes con compromiso exclusivo en partes blandas. En caso de obtenerse una respuesta completa, el sistema nervioso es uno de los sitios donde más frecuentemente ocurren las recaídas ya que el pasaje de la medicación a través de la barrera hematoencefálica no es bueno. Debido a que el uso de IL-2 puede provocar considerable edema perilesional y consiguiente hipertensión endocraneana, es obligatorio descartar la presencia de metástasis en SNC antes de iniciar el tratamiento. El uso de corticoides sistémicos debe evitarse ya que compromete la eficacia de los inmunomoduladores. La toxicidad asociada a este régimen es muy alta, debiendo restringir el uso del mismo a subgrupos de pacientes bien escogidos, preferentemente jóvenes, en buen estado general, con funciones orgánicas normales, en los cuales la ecuación riesgo/beneficio sugiera que vale la pena correr el riesgo inherente a este tratamiento. Este esquema sólo puede ser realizado por aquellos profesionales con experiencia en el mismo y que cuenten con la infraestructura adecuada. Todas las razones mencionadas hacen que esta indicación sea muy limitada.

- **Bioquimioterapia**

Así se denomina al tratamiento combinado de quimioterapia con interleuquina e interferon alfa 2. El esquema más conocido es el del MDACC, que consiste en cisplatino, 20 mg/m<sup>2</sup> IV D1 al D4, DTIC, 800 mg/m<sup>2</sup> IV D1, vinblastina, 1.6 mg/m<sup>2</sup> D1 al D4, IL-2 9 MU/m<sup>2</sup> en infusión continua IV del D1 al D4, IFN alfa 5 MU/m<sup>2</sup> SC del D1 al D5, G-CSF 300 ucg SC del D5 al D14 como profilaxis de la neutropenia febril. El ciclo se repite cada 3 semanas<sup>21</sup>.

También debe descartarse previamente la presencia de metástasis en el SNC y evitarse el uso de corticoides sistémicos. Con respecto a la toxicidad, deben hacerse las mismas consideraciones que en el caso de la IL-2, restringiendo la indicación a grupos selectos de pacientes. Si bien los ensayos en fase III<sup>22</sup> no pudieron demostrar una diferencia significativa en sobrevida global comparados con aquellos regímenes sin IL-2, se criticó mucho el hecho que no todos los centros participantes tenían suficiente experiencia con este tipo de regímenes y eso podría haber enmascarado las posibles diferencias. También se ha observado que un pequeño porcentaje de pacientes tratados sobreviven a largo plazo.

- **Anticuerpos monoclonales**

Anti CTLA-4: Ipilimumab

Esta molécula ha sido recientemente aprobada por la FDA. Si bien esta molécula no ha sido aún aprobada por la agencia regulatoria nacional, se dispone de la misma a través de accesos expandidos. Esto se debe a que en un estudio de fase III realizado en pacientes que habían recibido

previamente tratamiento sistémico como tratamiento de la enfermedad avanzada, se observó que aquellos que habían recibido Ipilimumab presentaron una sobrevida global significativamente mayor (10 vs 6.4 meses), comparada con los que no lo recibieron. Ésto la posiciona como la primera molécula que demuestra impacto favorable en la sobrevida de los pacientes portadores de melanoma avanzado.<sup>23</sup> La característica más destacada en cuanto a toxicidad, debido a su mecanismo de acción, es la aparición de eventos autoinmunes.

## **Consideraciones**

Los resultados esperados con el tratamiento sistémico son pobres, razón por la cual se debe considerar incluir en ensayos clínicos a los pacientes que estuvieran en condiciones o bien, ofrecer sólo cuidados paliativos a aquellos que no tengan un buen PS o comorbilidades considerables. Si bien no hay un tratamiento estándar para los pacientes portadores de melanoma avanzado, la dacarbazina es el agente citotóxico más utilizado en primera línea, teniendo un perfil de toxicidad aceptable. La temozolamida puede ser utilizada en lugar del DTIC. En caso de que el paciente presente compromiso exclusivo de partes blandas y/o enfermedad pulmonar de bajo volumen, otra opción es indicar IFN alfa-2. Los regímenes de poliquimioterapia o quimioinmunoterapia (QT con IFN alfa 2) pueden ofrecer mayor tasa de respuesta, aunque también de toxicidad, sin modificar la sobrevida global. Por esta razón aconsejamos su uso sólo en aquellos casos en que sea importante obtener una pronta respuesta objetiva.

En pacientes jóvenes, en buen estado general y con acceso a medicina de alta complejidad se puede evaluar la indicación de IL-2 o bioquimioterapia, basándose en que un pequeño porcentaje de enfermos consigue controlar su enfermedad a largo plazo. El paciente debe ser informado sobre las altas chances de toxicidad asociadas a estos regímenes y las bajas posibilidades de ser beneficiado.

El paclitaxel o la combinación de paclitaxel/carboplatino podrían indicarse en segunda o tercera línea teniendo en cuenta, lo mismo que al elegir la primera línea de tratamiento, el estado general del paciente y la necesidad de una pronta respuesta objetiva. En un futuro cercano otra opción para pacientes pretratados, será el ipilimumab.

Recientemente se han acrecentado los conocimientos sobre la biología molecular del melanoma, permitiendo identificar subgrupos de pacientes que potencialmente se beneficiarían con nuevos tratamientos que actúen sobre los blancos moleculares presentes. Ejemplo de ello son los inhibidores de BRAF en pacientes con BRAF mutado (aproximadamente el 50% de los melanomas) y de tirosina kinasa de CKIT (melanomas acrolentiginosos, mucosos y en piel crónicamente dañada por el sol), ambos en fase III. Dado los interesantes resultados presentados recientemente, recomendamos evaluar la inclusión de pacientes en los ensayos clínicos disponibles.

## **REFERENCIAS:**

Tratamiento adyuvante

- 1- ECOG 1684 Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996; 14:7-17.
- 2- ECOG 1690 Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, Richards J, Flaherty LE, Ernstoff MS, 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.
- 3- ECOG 1694 Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA, Sondak VK, Agarwala SS, Ernstoff MS, Rao U. High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801. *J Clin Oncol* 2001; 19:2370-2380.
- 4- EORTC 18952 Eggermont AM, Suciu S, Mackie R, Ruka W, Testori A, Kruit W, et al. Postsurgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa 2b versus observation in patients with stage IIb/III melanoma (EORTC 18952): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1189-1196.
- 5- EORTC 18991 Eggermont AM, Suciu S, Santinami M et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alpha-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet* 2008; 372:117-126.
- 6- EORTC 18952 + EORTC 18991 Eggermont AM, Suciu S, Testori A et al. Ulceration of primary melanoma and responsiveness to adjuvant interferon therapy: Analysis of the adjuvant trials EORTC18952 and EORTC18991 in 2,644 patients. *J Clin Oncol* 27 15s, 2009 (suppl; abstr 9007).

Metaanálisis:

- 7- Wheatley K, Ives N, Eggermont AM et al. Interferon-a as adjuvant therapy for melanoma: An individual patient data meta-analysis of randomised trials. 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. *J Clin Oncol* 2007; 25 Abstr 8526.

- 8- Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Apr 7;102(7):493-501.

Tratamiento de la enfermedad avanzada

- 9- Serrone L, Zeuli M, Sega FM, et al. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res* 2000;19:21-34.
- 10- Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000;18:158-66.
- 11- Margolin K, Atkins B, Thompson A, et al. Temozolomide and whole brain irradiation in melanoma metastatic to the brain: a phase II trial of the Cytokine Working Group. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002;128:214-8.
- 12- Middleton MR, Lorigan P, Owen J, et al. A randomized phase III study comparing dacarbazine, BCNU, cisplatin and tamoxifen with dacarbazine and interferon in advanced melanoma. *Br J Cancer* 2000;82:1158-62. *POLI QT Cáncer Control* 7:185, 2000
- 13- Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol* 2004;22:1118-25.
- 14- 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 patients with cerebral metastases. *Cancer* 1990;66:1873-8.
- 15- Bedikian AY, Plager C, Papadopoulos N, et al. Phase II evaluation of paclitaxel by short intravenous infusion in metastatic melanoma. *Melanoma Res* 2004;14:63-6.
- 16- Walker L, Schalch H, King DM, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel in patients with advanced melanoma. *Melanoma Res* 2005;15:453-9.
- 17- Hodi FS, Soiffer RJ, Clark J, et al. Phase II study of paclitaxel and carboplatin for malignant melanoma. *Am J Clin Oncol* 2002;25:283-6.

- 18- Rao RD, Hollan SG, Ingle JN, et al. Combination of paclitaxel and carboplatin as second-line therapy for patients with metastatic melanoma. *Cancer*. 2006;106(2):375-382.
- 19- Agarwala SS, Kirkwood JM. Interferons in melanoma. *Curr Opin Oncol*. 1996 Mar;8(2):167-74.
- 20- Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2105-2116.
- 21- Atkins MB, Gollob JA, Sosman JA, et al. A phase II pilot trial of concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, temozolomide, interleukin 2, and IFN-alpha 2B in patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* 2002;8:3075-81.
- 22- Eton O, Legha SS, Bedikian AY, Lee JJ, Buzaid AC, Hodges C, et al. Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2002; 20(10): 2411-4.
- 23- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363:711-723

## **Radioterapia:**

El melanoma ha sido históricamente considerado resistente a la radioterapia (RT), sin embargo, el papel de esta terapéutica en la paliación de los síntomas asociados al melanoma, es muy importante.

### **1) Tumor primario**

La resección total con márgenes adecuados es la primera línea de tratamiento del tumor primario. El uso de la RT en la terapéutica de los tumores primarios está limitado a muy pocos casos. Se reserva para aquellos pacientes en los que no es posible o no es razonable realizar la cirugía con intento curativo, con resultados cosméticos y funcionales aceptables (pacientes añosos, presencia de comorbilidades significativas, enfermedad extensa o irresecable, lesiones en la cara) o cuando los márgenes no son adecuados y no es posible la reoperación. En estos casos, la RT definitiva o adyuvante debe ser considerada.<sup>1-3</sup> El ejemplo clásico es un lentigo maligno extenso en la zona del rostro de un paciente año.

Considerar RT adyuvante también en melanoma desmoplásico – neurotropo, ya que tienen más tendencia a la recaída local.

### **2) Ganglios regionales**

Es un tema controvertido. Las guías norteamericanas y australianas recomiendan la irradiación profiláctica en aquellos pacientes con alto riesgo de recaída en el área de interés, pero esta opinión no es universalmente aceptada ([www.nci.nih.gov](http://www.nci.nih.gov), [www.health.gov.au](http://www.health.gov.au), [www.nccn.org](http://www.nccn.org))<sup>4</sup>.

En algunos casos la radioterapia postoperatoria, luego del vaciamiento ganglionar, reduce la chance de recaídas en la zona. No está demostrado impacto en la sobrevida de los pacientes. Debe ser considerada en los casos que tienen alta chance de recaída regional como el compromiso nodal con extensión extracapsular (especialmente si es grosera), márgenes positivos en la resección ganglionar, múltiples ganglios positivos (en general se considera más de 3), tamaño ganglionar mayor a 3cm y recaída en área ganglionar previamente disecada. La indicación de este tratamiento debe ser balanceada con los posibles efectos adversos del tratamiento, principalmente el linfedema. Esta complicación es más frecuente en los casos de irradiación del territorio inguinal, particularmente en pacientes obesos.<sup>5</sup>

Considerar RT en presencia de sateliosis o metástasis en tránsito<sup>1</sup>.

### 3) Metástasis

La RT tiene un rol importante en el alivio sintomático de la enfermedad metastásica, prefiriéndose, en general, tratamientos cortos. En función de curva dosis-respuesta de estudios radiobiológicos de células de melanoma, se sugieren esquemas de RT con bajo número de fracciones. Si bien éstos aumentan las posibilidades de complicaciones tardías como edema, fracturas y obstrucción vascular, desgraciadamente, estos pacientes no suelen tener una sobrevida lo suficientemente larga como para presentarlas.

#### Partes blandas

Las sateliosis y las metástasis en tránsito, cuando están fuera del alcance quirúrgico, pueden ser controladas con RT.<sup>1</sup>

Lo mismo sucede con las metástasis dermoepidérmicas, subcutáneas o ganglionares a distancia que provoquen síntomas como dolor o sangrado.

#### Óseas

Las metástasis óseas pueden ser aceptablemente controladas con RT. Las principales indicaciones son dolor, inestabilidad o riesgo de fractura y compresión medular. La paliación suele ser buena, con tasa de respuesta de 67-85%.<sup>6-8</sup>

#### Sistema Nervioso Central

El compromiso el sistema nervioso central representa una situación problemática. Afecta al 10-40% de los pacientes con enfermedad avanzada y la sobrevida media es de 3-6 meses. Si bien el compromiso del estado funcional suele ser significativo, la RT puede mejorar la calidad de vida disminuyendo la cefalea y el déficit neurológico en la mayoría de los casos. En el momento de decidir

el tratamiento, tener en cuenta el número, tamaño, localización y grado de compromiso extra neurológico por la enfermedad. Cuando las metástasis son múltiples la recomendación es la irradiación holocraneana.<sup>9-11</sup>

En caso de que las lesiones sean escasas y de poco volumen (1 a 3 metástasis, ninguna mayor a 3cm de diámetro máximo) pueden considerarse tanto la resección quirúrgica como la RT estereotáctica (gamma knife).<sup>10,12,13</sup> Si bien no hay ningún estudio que demuestre que estas modalidades terapéuticas impacten favorablemente en la sobrevida, es posible que esto ocurra.

La radioterapia holocraneana luego de la cirugía o la RT estereotáctica podría aumentar la sobrevida libre de recaída en SNC.<sup>14,15</sup>

## REFERENCIAS:

1. Dummer R; Hauschild A.; Pentheroudakis: Cutaneous malignant melanoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow up. Annals of Oncology 20. Sup 4; 129-135-2009.
2. Cancer council Australia/Australian Cancer network/Ministry of Health, New Zealand (2008) Clinical practice Guidelines- 2008.
3. Farshad A, Burg G, Panizzon R, Dummer R. A retrospective study of 150 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma and the efficacy of radiotherapy using Grenz or soft X-rays. Br J Dermatol 2002; 146: 1042-1046.
4. Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline European Journal of Cancer Volume 46, Issue 2 , Pages 270-283, January 2010.
5. Burmeister BH, Mark SB, Burmeister E et al. A prospective phase II study of adjuvant postoperative radiation therapy following nodal surgery in malignant melanoma-Trans Tasman Radiation Oncology Group (TROG) Study 96.06. Radiother.Oncol. 2006; 81: 136-42.
6. Katz HR. The results of different fractionation schemes in the palliative irradiation of metastatic melanoma. Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 1981; 7: 907-11.
7. Kirova YM, Chen J, Rabariaona LI et al. Radiotherapy as palliative treatment for metastatic melanoma. Melanoma Res. 1999; 9: 611-3.
8. Konefal JB, Emami B, Pilepich MV. Analysis of dose fractionation in the palliation of metastases from malignant melanoma. Cancer 1988; 61: 243-6.
9. Rate WR, Solin LJ, Turrisi AT. Palliative radiotherapy for metastatic malignant melanoma: brain metastases, bone metastases, and spinal cord compression. Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 1988; 15(4): 859-64.
10. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. Lancet 2004; 363: 1665-72.
11. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. JAMA 1998; 280: 1485-9.
12. Gaudy-Marqueste C, Regis JM, Muracciole X et al. Gamma-Knife radiosurgery in the management of melanoma patients with brain metastases: a series of 106 patients without whole-brain radiotherapy. Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 2006; 65: 809-16.
13. Kased N, Huang K, Nakamura JL et al. Gamma knife radiosurgery for brainstem metastases: the UCSF experience. J.Neurooncol. 2008; 86: 195-205.
14. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. N Engl J Med 1990; 322: 494-500.

15. Brown PD, Brown CA, Pollock BE et al. Stereotactic radiosurgery for patients with 'radioresistant' brain metastases. *Neurosurgery* 2002; 51: 656–665.

## Tratamiento por estadio:

### Tratamiento de los estadios I a II

- T  $\leq$ 1 mm de Breslow:

Cirugía oncológica con 1cm de margen. De no ser posible (por ej.: lentigo maligno extenso en el rostro o mala condición física del paciente) considerar tratamiento radiante o técnica de Mohs. No se recomienda de rutina el procedimiento de ganglio centinela, aunque puede considerarse para casos especiales, como el melanoma ulcerado.

- T 1.01 - 4 mm de Breslow :

Márgenes de 2 cm. De ser posible, se aconseja la realización del procedimiento de ganglio centinela. Si los ganglios son negativos, no se recomienda terapia adyuvante, debido a la falta de evidencia de tratamientos útiles

- T  $>$ 4 mm de Breslow:

Márgenes no menores a 2 cm. La utilidad del procedimiento de ganglio centinela es discutido.

Teniendo en cuenta el análisis conjunto de los estudios EORTC 18852 y 18991, se debe considerar tumor primario ulcerado vs no ulcerado, ya que el IFN podría ser más útil en la población de pacientes con tumor primario ulcerado.

Luego de la cirugía, en caso de ganglios negativos, las posibilidades son:

- Observación
- Interferón a dosis intermedias según el estudio EORTC 18852, rama de 25 meses de tratamiento (2B) [nivel de evidencia, ver apéndices]
- Interferón a altas dosis (2B).

### Estadio III

Realizar cirugía oncológica del tumor primario según Breslow y vaciamiento ganglionar. Con respecto a la conducta a seguir luego de la cirugía, en caso de ganglios positivos, se debe hacer la distinción entre enfermedad microscópica vs macroscópica (detectable por examen físico o imágenes)

Teniendo en cuenta el análisis conjunto de los estudios EORTC 18852 y 18991, consideramos tumor primario ulcerado versus no ulcerado, así como también el grado de compromiso ganglionar.

En el subgrupo de pacientes cuyo tumor primario presenta ulceración, podría ser más útil el uso de Interferón. Estos resultados esperan validación prospectiva

En caso de afectación ganglionar microscópica las posibilidades son:

- Observación
- Interferón a dosis intermedias según el estudio EORTC 18852, rama de 25 meses de tratamiento (2B)
- Interferón a altas dosis (2B)

Si el compromiso ganglionar es macroscópico considerar:

- Observación
- Interferón a altas dosis (2B)

En algunos casos con alto riesgo de recaída locorregional debemos considerar la radioterapia adyuvante. Siempre debemos tener presente la ecuación riesgo/beneficio.

Si el paciente presenta satelitosis o metástasis en tránsito, la conducta, siempre que se pueda y resulte razonable, es la cirugía. No hay estudios con poder estadístico como para hacer recomendaciones sobre la conducta a seguir luego de la cirugía aunque se podría homologar a los pacientes con estadio III con enfermedad ganglionar macroscópica. Si el paciente no es candidato a cirugía y la enfermedad se localiza en un miembro se puede indicar la infusión o la perfusión aislada del miembro. En caso de que no sea factible, abordar al paciente teniendo en cuenta los mismos criterios que para la enfermedad avanzada.

### **Estadio IV o enfermedad avanzada**

Evaluar la posibilidad de cirugía si es técnicamente factible (considerar la accesibilidad, el número de metástasis) y si la evolución de la enfermedad acompaña la decisión. Lo ideal sería que el paciente presente un período libre de enfermedad prolongado, es decir una enfermedad indolente, lo que sugiere que podría beneficiarse con esta modalidad terapéutica.

En caso de que el paciente no sea candidato a cirugía, considerar observación en casos con mal estado general, añosos o con comorbilidades, que contraindiquen el tratamiento sistémico.

Opciones de tratamientos sistémicos (primera o segunda línea). Para mayor información se recomienda leer el ítem sobre tratamientos sistémicos:

- Ensayo clínico (recomendado)
- DTIC o Temozolamida (2A)
- IL2 (2A)
- Combinaciones como DTIC + cisplatino o CVD con o sin IFN y/o IL2, por ej.: Bioquimioterapia (2B)
- Carboplatino + paclitaxel (2B)

- Paclitaxel (2B)
  - Fotemustine (2B)
  - IFN (2B)
- 

#### **Listado de representantes de las Instituciones participantes:**

Asociación Médica Argentina y Sociedad Argentina de Cancerología: Dr. Ricardo Santos

Asociación Argentina de Cirugía: Dr. Abel González

Sociedad Argentina de Patología: Dr. José Casas

Sociedad Argentina de Radiología: Dr. Juan Mazzucco

Sociedad Argentina de Dermatología: Dr. Mario Marini

Instituto de Oncología Ángel H. Roffo: Dra. Roxana del Águila y Dr. Jorge Chapela

Registro Argentino de Melanoma Cutáneo: Dra. Dora Loria

Asociación Argentina de Oncología Clínica: Dra. Gabriela Cinat

Sociedad de Cirugía Plástica de Buenos Aires: Dr. Pedro Bistolfi y Dr. Ricardo Losardo

Sociedad Argentina de Terapia Radiante Oncológica: Dr. Ricardo Alva

Instituto de Estudios Oncológicos, Academia Nacional de Medicina: Dr. Gonzalo Rubio

#### **Apéndices:**

##### **Melanoma metastásico de sitio primario desconocido:**

El diagnóstico de melanoma metastásico sin tumor primario demostrable, varía entre un 4% y un 12%.

Dos tercios de estos pacientes se presentan bajo la forma de una metástasis ganglionar (siendo el sitio más frecuente la axila), y el tercio restante con metástasis distantes (en piel o tejido celular subcutáneo, pulmón o cerebro).

En cuanto a su origen, las tres explicaciones más consistentes son:

- Melanoma *de novo* en la cápsula de un ganglio linfático o en un sitio visceral.
- Regresión espontánea de un melanoma cutáneo de la vecindad.
- Lesión pigmentada tratada años antes sin estudio histopatológico o no detectada en el examen.

El hallazgo de melanocitos en la cápsula de los ganglios linfáticos y en el epitelio de muchos órganos, provee el fundamento de que pueden desarrollarse melanomas primarios en estas localizaciones.

Además, hasta en un 20% de los casos, suele recabarse el dato de una lesión pigmentada no tratada y que desapareció espontáneamente, probablemente como una respuesta inmunitaria del paciente; o una lesión pigmentada tratada tiempo atrás, sin poder certificarse su naturaleza histológica.<sup>1-2</sup>

La regresión mediada por la respuesta inmune del paciente, podría explicar la mejor evolución que algunos autores atribuyen a estos pacientes, comparado con aquellos con tumor primario detectable y similares características en cuanto a la diseminación.<sup>1-2</sup>

Existe una opinión generalizada que estos pacientes deberían ser tratados de igual manera y según el estadio, que los pacientes con melanoma primario conocido.<sup>3</sup>

**REFERENCIAS:**

- 1- Lee CC, Faries MB, Wanek LA, Morton DL. Improved survival for stage IV melanoma from an unknown primary site. *J Clin Oncol.* 2009 Jul 20; 27(21):3489-95. Epub 2009 May 18.
- 2- Lee CC, Faries MB, Wanek LA, Morton DL. Improved survival after lymphadenectomy for nodal metastasis from an unknown primary melanoma. *J Clin Oncol.* 2008 Feb 1;26(4):535-41.
- 3- Katz KA, Jonasch E, Hodi FS, Soiffer R, Kwitkiwski K, Sober AJ, Haluska FG. Melanoma of unknown primary: experience at Massachusetts General Hospital and Dana-Farber Cancer Institute. *Melanoma Res.* 2005 Feb;15(1):77-82.

**Niveles de evidencia - Nacional Comprehensive Cancer Network (NCCN):****Categoría 1**

La recomendación está basada en un alto nivel de evidencia (ej estudios controlados randomizados) y hay consenso uniforme en la NCCN.

**Categoría 2A**

La recomendación está basada en un nivel de evidencia más bajo y hay consenso uniforme en la NCCN.

**Categoría 2B**

La recomendación está basada en un nivel de evidencia más bajo y no hay consenso uniforme en la NCCN, pero no hay desacuerdos mayores.

**Categoría 3**

La recomendación está basada en cualquier nivel de evidencia pero refleja desacuerdos mayores.

**REFERENCIA:** The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ Melanoma (Version 2.2011) en [www.nccn.org](http://www.nccn.org)



Colaboración Fundación MAISSA