

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

VOLUMEN 4, SUPLEMENTO 2, 2005

ISSN: 1665-9201

## EDITORIAL

### MELANOMA: MOTIVO DE ENCUENTRO INTERDISCIPLINARIO DE EXPERTOS

*E. J. Ochoa Carrillo*

### PRÓLOGO

*A. Beltrán Ortega*

### I. EL PRIMER CONSENSO NACIONAL DE EXPERTOS EN MELANOMA

*H. Martínez Saíd*

### II. MANEJO DE LAS LESIONES PIGMENTADAS

*Ma. T. Vega-González, S. Toussaint Caire, R. Ma. Gutiérrez Vidrio, R. de la L. Orozco Topete, E. León, H. Martínez Saíd, C. M. López-Graniel, R. Barra Martínez, A. Beltrán Ortega, F. J. Ochoa Carrillo, R. García Matus, P. Romero Calderón, S. Torrescano González y J. Peniche Rosado*

### III. MANEJO DE LA LESIÓN PRIMARIA POR MELANOMA CUTÁNEO

*H. Martínez Saíd, S. Toussaint Caire, R. Ma. Gutiérrez Vidrio, R. de la L. Orozco Topete, E. León, C. M. López-Graniel, Ma. T. Vega-González, R. Barra Martínez, F. J. Ochoa Carrillo, J. Peniche Rosado, A. Beltrán Ortega, R. García Matus, P. Romero Calderón y S. Torrescano*

### IV. MANEJO DE LOS RELEVOS LINFÁTICOS Y DETERMINACIÓN DEL GANGLIO CENTINELA EN MELANOMA

*R. Padilla Longoria, A. Alfeiran Ruíz, E. León, R. Barra Martínez, A. Beltrán Ortega, A. Padilla Rosciano, M. Cuellar Hubbe, P. Romero Calderón, S. Torrescano, R. García Matus y H. Martínez Saíd*

### V. MANEJO DEL MELANOMA RECURRENTE O LOCALMENTE AVANZADO (LESIONES SATÉLITES Y EN TRÁNSITO)

*H. Martínez Saíd, R. Padilla Longoria, A. Alfeiran Ruiz, E. León, R. Barra Martínez, A. Beltrán Ortega, A. Padilla Rosciano, M. Cuellar Hube, P. Romero Calderón, S. Torrescano y R. García Matus*

### VI. MANEJO ADYUVANTE EN MELANOMA

*J.L. Aguilar Ponce, E. León, J. Figueroa, R. Barra Martínez, A. Beltrán Ortega, H. Martínez Saíd, F. J. Ochoa Carrillo, R. Padilla Longoria, A. Alfeiran Ruiz, E. Verástegui Avilés, A. Silva y V. Lira Puerto*

### VII. MANEJO DEL MELANOMA METASTÁSICO

*E. León, J. L. Aguilar Ponce, J. Figueroa, R. Barra Martínez, A. Beltrán Ortega, H. Martínez Saíd, A. Padilla Rosciano, R. Padilla Longoria, A. Alfeiran Ruiz, J. G. de la Garza Salazar, E. Verástegui Avilés, J. A. Silva, y V. Lira Puerto*

[www.smeo.org.mx](http://www.smeo.org.mx)



SMEO

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.



**MESA DIRECTIVA  
2004-2005**

DR. FRANCISCO JAVIER OCHOA CARRILLO  
*Presidente*

DR. ROLANDO OCAMPO LE ROYAL  
*Vicepresidente*

DR. ADOLFO FUENTES ALBURO  
*Secretario*

DR. HÉCTOR ACOSTA MONDRAGÓN  
*Tesorero*

DRA. PATRICIA CORTÉS ESTEBAN  
DR. PEDRO M. ESCUDERO DE LOS RÍOS  
DR. ROGELIO MARTÍNEZ MACÍAS  
*Vocales*

DR. JORGE MARTÍNEZ CEDILLO  
*Coordinador de capítulos*

DR. EDUARDO ARANA RIVERA  
DR. FRANCISCO TENORIO GONZÁLEZ  
*Consejeros*

GUADALUPE PALACIOS VINEROS  
*Asistente editorial*

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA (GAMO)

Publicación oficial de la Sociedad Mexicana de Oncología  
Vol. 4 Suplemento 2, 2005

## EDITOR EN JEFE:

**Dra. Ma. Guadalupe Cervantes Sánchez**

Jefa de Oncología Clínica, Centro Médico "20 de Noviembre" ISSSTE, México, D.F.

## EDITORES ASOCIADOS

**DR. FRANCISCO J. OCHOA CARRILLO**  
Presidente de la Sociedad Mexicana de Oncología

**DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLIS**  
Jefe de la División de Padecimientos Neoplásicos y Proliferativos, CMN "20 de Noviembre", ISSSTE

**DR. JUAN RAMÓN AYALA HERNÁNDEZ**  
Director del Hospital de Oncología, CMN "Siglo XXI", IMSS

**DR. HUGO FEDERICO RIVERA MÁRQUEZ**  
Jefe del Servicio de Oncología, Hospital de Pediatría, CMN "Siglo XXI", IMSS

**DR. EDUARDO ARANA RIVERA**  
Jefe del Servicio de Oncología, Hospital General de México, OD

**DR. ARMANDO MARTÍNEZ ÁVALOS**  
Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

**DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS**  
Jefe de la Unidad de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría

**DR. ALEJANDRO MOHAR BETANCOURT**  
Director General del Instituto Nacional de Cancerología

**DR. EUCARIO LEÓN RODRÍGUEZ**  
Coordinador del Departamento de Hematología y Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

**DR. FRANCISCO MARIO GARCÍA RODRÍGUEZ**  
Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Juárez de México

**DR. JOSÉ ANTONIO OCEGUERA VILLANUEVA**  
Profesor titular del Curso de Cirugía Oncológica, Hospital Civil de Guadalajara

**DR. RAMIRO JESÚS SANDOVAL**  
Director de la Facultad de Estudios Superiores de Iztacala de la UNAM

**DR. RAÚL CASTELLANOS ALEJANDRE**  
Jefe de Especialidad de Oncología, Hospital Central Norte de Alta Especialidad, Petróleos Mexicanos

**DR. ROLANDO OCAMPO LE ROYAL**  
Presidente del Consejo Mexicano de Oncología

**DR. VÍCTOR M. LIRA PUERTO**  
Asesor del Consejo Mexicano de Oncología

## COMITÉ EDITORIAL

**DR. SALVADOR ALVARADO AGUILAR**  
Psico-oncología

**DR. HUMBERTO ARENAS MÁRQUEZ**  
Apoyo nutrición

**DRA. ROSALVA BARRA MARTÍNEZ**  
Sarcomas y partes blandas y óseas

**DR. EDUARDO CERVERA CEBALLOS**  
Leucemias agudas y crónicas y mieloma múltiple

**DRA. MA. ELENA CRUZ RAMOS**  
Prótesis maxilofacial

**DR. JOSÉ FRANCISCO GALLEGOS HERNÁNDEZ**  
Tumores de cabeza y cuello

**DR. MARCOS GUTIÉRREZ DE LA BARRERA**  
Biología molecular

**DR. MIGUEL ÁNGEL JIMÉNEZ RÍOS**  
Tumores urológicos

**DR. JAVIER KELLY GARCÍA**  
Tumores de tórax y mediastino

**DR. PEDRO LUNA PÉREZ**  
Tumores de colon, recto y ano

**DR. HÉCTOR MARTÍNEZ SAÍD**  
Piel y melanoma

**DRA. AÍDA MOTA GARCÍA**  
Radioterapia

**DR. ALFONSO JORGE OJEDA ORTIZ**  
Colposcopia

**DRA. MARICRUZ PÉREZ AMADOR DEL CUETO**  
Bioética

**DRA. ASTRID RASMUSSEN ALMARAZ**  
Genética clínica y consejo genético

**DR. JOSÉ RUANO AGUILAR**  
Oncología pediátrica

**DR. FRANCISCO SANDOVAL GUERRERO**  
Tumores mamarios

**DR. ERIC SANTAMARÍA LINARES**  
Cirugía reconstructiva oncológica

**DR. JUAN ALEJANDRO SILVA**  
Oncología médica

**DR. PEDRO SOBREVILLA CALVO**  
Linfomas

**DR. GILBERTO SOLORZA LUNA**  
Tumores ginecológicos

**DRA. LAURA TORRECILLAS TORRES**  
Cuidados paliativos y control del dolor

**DR. SERGIO TORRES VARGAS**  
Tubo digestivo alto y hepatobiliopancreático

**DRA. SILVIA VIDAL MILLÁN**  
Genética clínica y consejo genético



Editado por:  
MASSON DOYMA  
MÉXICO

Santander Núm. 93, Col. Insurgentes Mixcoac  
03920, México, D.F.  
Tels. 5563-0036 5598-6713

Director general:  
Dr. Marco Antonio Tovar Sosa

Coordinadora editorial:  
Rosa María Oliver Villanueva

Ejecutivo de ventas:  
José J. Sosa Gutiérrez

Producción:  
Martha García Lomelí

## Dirigida a:

Especialistas en oncología y miembros de la Sociedad Mexicana de Oncología

**Suscripción \$ 1,000.00**

Registro No. 04-2003-090317145700-102

**Periodicidad**

Seis números al año

**SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.**  
TUXPAN 59 PH, COL. ROMA MÉXICO, D.F., C.P. 06760  
TEL. 55 74 14 54 / FAX 55 84 12 73 smeo@infosel.net.mx  
www.smeo.org.mx

La SMEO no garantiza, ni directa ni indirectamente, la calidad ni eficacia de ninguno de los productos o servicios descritos en los anuncios u otro material de carácter comercial contenido en este número.

# Gaceta Mexicana de Oncología

## Sociedad Mexicana de Oncología, A. C.

---

VOLUMEN 4, suplemento 2, 2005

### EDITORIAL

**MELANOMA: MOTIVO DE ENCUENTRO INTERDISCIPLINARIO DE EXPERTOS** 9  
*F. J. Ochoa Carrillo*

**PRÓLOGO** 10  
*A. Beltrán Ortega*

**I. EL PRIMER CONSENSO NACIONAL DE EXPERTOS EN MELANOMA** 11  
*H. Martínez Saíd*

**II. MANEJO DE LAS LESIONES PIGMENTADAS** 14  
*Ma. T. Vega-González, S. Toussaint Caire, R. Ma. Gutiérrez Vidrio, R. de la L. Orozco Topete, E. León, H. Martínez Saíd, C. M. López-Graniel, R. Barra Martínez, A. Beltrán Ortega, F. J. Ochoa Carrillo, R. García Matus, P. Romero Calderón, S. Torrecano González y J. Peniche Rosado*

**III. MANEJO DE LA LESIÓN PRIMARIA POR MELANOMA CUTÁNEO** 18  
*H. Martínez Saíd, S. Toussaint Caire, R. Ma. Gutiérrez Vidrio, R. de la L. Orozco Topete, E. León, C. M. López-Graniel, Ma. T. Vega-González, R. Barra Martínez, F. J. Ochoa Carrillo, J. Peniche Rosado, A. Beltrán Ortega, R. García Matus, P. Romero Calderón y S. Torrecano*

**IV. MANEJO DE LOS RELEVOS LINFÁTICOS Y DETERMINACIÓN DEL GANGLIO CENTINELA EN MELANOMA** 20  
*R. Padilla Longoria, A. Alfeiran Ruíz, E. León, R. Barra Martínez, A. Beltrán Ortega, A. Padilla Rosciano, M. Cuellar Hubbe, P. Romero Calderón, S. Torrecano, R. García Matus y H. Martínez Saíd*

**V. MANEJO DEL MELANOMA RECURRENTE O LOCALMENTE AVANZADO (LESIONES SATÉLITES Y EN TRÁNSITO)** 24  
*H. Martínez Saíd, R. Padilla Longoria, A. Alfeiran Ruiz, E. León, R. Barra Martínez, A. Beltrán Ortega, A. Padilla Rosciano, M. Cuellar Hube, P. Romero Calderón, S. Torrecano y R. García Matus*

**VI. MANEJO ADYUVANTE EN MELANOMA** 27  
*J.L. Aguilar Ponce, E. León, J. Figueroa, R. Barra Martínez, A. Beltrán Ortega, H. Martínez Saíd, F. J. Ochoa Carrillo, R. Padilla Longoria, A. Alfeiran Ruiz, E. Verástegui Avilés, A. Silva y V. Lira Puerto*

**VII. MANEJO DEL MELANOMA METASTÁSICO** 30  
*E. León, J. L. Aguilar Ponce, J. Figueroa, R. Barra Martínez, A. Beltrán Ortega, H. Martínez Saíd, A. Padilla Rosciano, R. Padilla Longoria, A. Alfeiran Ruiz, J. G. de la Garza Salazar, E. Verástegui Avilés, J. A. Silva, y V. Lira Puerto*

# Gaceta Mexicana de Oncología Sociedad Mexicana de Oncología, A. C.

VOLUME 4, SUPPLEMENT 2, 2005

## EDITORIAL

<b>MELANOMA: MOFIT FOR A MULTIDISCIPLINARY MEETING EXPERT</b>	<b>9</b>
<i>F. J. Ochoa Carrillo</i>	
<b>FOREWORD</b>	<b>10</b>
<i>A. Beltrán Ortega</i>	
<b>I. FIRST NATIONAL CONSENSUS ON MELANOMA</b>	<b>11</b>
<i>H. Martínez Said</i>	
<b>II. MANAGEMENT OF PIGMENTED LESIONS</b>	<b>14</b>
<i>Ma. T. Vega-Gonzalez, S. Toussaint Caire, R. Ma. Gutierrez Vidrio, R. de la L. Orozco Topete, E. León, H. Martínez Said, C. M. Lopez-Graniel, R. Barra Martínez, A. Beltran Ortega, F. J. Ochoa Carrillo, R. Garcia Matus, P. Romero Calderon, S. Torrescano Gonzalez and J. Peniche Rosado</i>	
<b>III. MANAGEMENT OF SKIN MELANOMA PRIMARY LESIONS</b>	<b>18</b>
<i>H. Martínez Said, S. Toussaint Caire, R. Ma. Gutierrez Vidrio, R. de la L. Orozco Topete, E. Leon, C. M. Lopez-Graniel, Ma. T. Vega-Gonzalez, R. Barra Martínez, F. J. Ochoa Carrillo, J. Peniche Rosado, A. Beltran Ortega, R. Garcia Matus, P. Romero Calderon and S. Torrescano</i>	
<b>IV. MANAGEMENT OF LYMPHATIC RELAY AND DEFINITION OF THE SENTINEL LYMPH NODE IN MELANOMA</b>	<b>20</b>
<i>R. Padilla Longoria, A. Alfeiran Ruiz, E. Leon, R. Barra Martínez, A. Beltran Ortega, A. Padilla Rosciano, M. Cuellar Hubbe, P. Romero Calderon, S. Torrescano, R. Garcia Matus and H. Martínez Said</i>	
<b>V. MANAGEMENT OF RECURRENT MELANOMA AND/OR LOCALLY ADVANCED MELANOMA (SATELLITAL AND TRANSIENT LESIONS)</b>	<b>24</b>
<i>H. Martínez Said, R. Padilla Longoria, A. Alfeiran Ruiz, E. Leon, R. Barra Martínez, A. Beltran Ortega, A. Padilla Rosciano, M. Cuellar Hube, P. Romero Calderon, S. Torrescano and R. Garcia Matus</i>	
<b>VI. ADYUVANT MANAGEMENT FOR MELANOMA</b>	<b>27</b>
<i>J.L. Aguilar Ponce, E. Leon, J. Figueroa, R. Barra Martínez, A. Beltran Ortega, H. Martínez Said, F. J. Ochoa Carrillo, R. Padilla Longoria, A. Alfeiran Ruiz, E. Verastegui Aviles, A. Silva and V. Lira Puerto</i>	
<b>VII. MANAGEMENT OF METASTATIC MELANOMA</b>	<b>30</b>
<i>E. Leon, J. L. Aguilar Ponce, J. Figueroa, R. Barra Martínez, A. Beltran Ortega, H. Martínez Said, A. Padilla Rosciano, R. Padilla Longoria, A. Alfeiran Ruiz, J. G. de la Garza Salazar, E. Verastegui Aviles, J. A. Silva, and V. Lira Puerto</i>	

# Melanoma: motivo de encuentro interdisciplinario de expertos

Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo

Presidente de la Sociedad Mexicana de Oncología, A.C. Cirujano Oncólogo Subdirección de Cirugía Instituto Nacional de Cirugía, México

El melanoma maligno (MM) es una neoplasia de piel habitualmente pigmentada que representa un riesgo grave de muerte cuando no es diagnosticado en forma temprana. Se ha observado un significativo incremento en su frecuencia a nivel mundial y en nuestro país. No se conocen las causas exactas, pero se ha asociado a la exposición repetida y sostenida de los individuos de tez blanca a los rayos solares y a los cambios globales de depleción de ozono.<sup>1,2</sup> Otros factores condicionantes son: inmunosupresión, xeroderma pigmentoso, antecedentes familiares de melanoma, síndrome de peca displásica o nevos atípicos.

Con base en la clínica y la patología, se conocen cuatro subtipos clásicos: melanoma de diseminación superficial, melanoma nodular, melanoma acral lentiginoso y melanoma lentiginoso maligno, cada uno con características especiales.

La clínica y la dermatoscopia sugieren el diagnóstico en forma determinante,<sup>3,4</sup> aunque es obligada la biopsia, de preferencia excisional. La etapificación es fundamental para establecer el tratamiento y conocer los factores pronósticos, entre los que destacan el grosor del tumor, la localización del mismo (axial o en extremidad), edad y sexo del paciente.<sup>5,6</sup>

La excisión con márgenes amplios y profundos es la opción terapéutica contra el tumor primario. La disección ganglionar regional está indicada en los pacientes con evidencia clínica de enfermedad metastásica; sin embargo, el beneficio de la disección ganglionar electiva (DGE), aún es controversial.<sup>7,8</sup> La biopsia de ganglio centinela ayuda a identificar a los pacientes que pueden beneficiarse de una disección ganglionar.<sup>9</sup>

Las terapias coadyuvantes, como el interferón alfa 2b y las vacunas que se emplean en los pacientes con elevado riesgo de enfermedad metastásica, particularmente en la etapa III, se recomienda en dosis elevadas, proporcionando incrementos discretos de supervivencia, presentándose efectos colaterales asociados en forma considerable.<sup>10,11</sup>

Otras terapias coadyuvantes no han probado incremento en la supervivencia ni en el periodo libre de enfermedad.

Con base en la problemática que representa el melanoma, en nuestro país se decidió reunir a los expertos, obteniendo como resultado final este consenso.

En pacientes con enfermedad satelital o metástasis en tránsito, la perfusión hipertérmica con melfalan, seguida de cirugía han disminuido la recurrencia local, pero no han mejorado la supervivencia.

En enfermedad metastásica se han empleado quimioterapia, radioterapia y bioterapia; sin embargo, al momento aunque *hay algunos resultados alentadores* no hay estudios controlados al azar que fundamenten estos logros.<sup>12</sup>

A la vista de lo expuesto, es fundamental recordar que la detección oportuna del melanoma será la mejor opción para ofrecer la curación, por lo que es necesario difundir la cultura de no abusar del sol, utilizar bloqueadores solares, enseñar a la población a auto-explorarse periódicamente y familiarizarse con sus lesiones pigmentadas de la piel y lecho ungueal.

La Sociedad Mexicana de Oncología, A.C., se enorgullece de haber convocado a un grupo de expertos mexicanos de diferentes disciplinas e instituciones, líderes de opinión, que de manera entusiasta y generosa compartieron sus conocimientos y experiencias en cuanto a la frecuencia de este padecimiento en nuestro país, análisis de las variantes clínicas, con su compartimiento biológico, y las terapéuticas actuales que conllevan un manejo interdisciplinario.

A continuación se presenta el resultado de esta reunión multidisciplinaria de expertos, la cual ha sido sintetizada en artículos con tópicos específicos.

El objetivo de este encuentro multidisciplinario se verá cumplido cuando, la información actualizada que se generó, sea difundida en la comunidad médica de nuestro país, para el beneficio de los pacientes

## Bibliografía

1. Jemal A, Tiwawi RC, Murray T, *et al.* Cancer statistics, 2004 CA Cancer J Clin 2004; 54:8.
2. Ster RS. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA J Am Acad Dermatol 2001; 44:755.
3. Grin CM, Koft AW, Welkovich B, *et al.* Accuracy in the clinical diagnosis of malignant melanoma. Arch Dermatol 1990; 126:763.
4. Carli P, Mannone F, De Giorgi V, *et al.* The problem of false-positive diagnosis in melanoma Screening: the impact of dermoscopy. Melanoma Res 2003; 13:179.
5. Balch CM, Buzaid AC, Soong S J, *et al.* Final version of the American Joint Committee on Cancer Staging System of Cutaneous Melanoma. J Clin Oncol 2001; 19:3635.
6. Schuchter L, Schultz DJ, Synnestvedt M, *et al.* A prognostic model for predicting 10 - year survival in patients with primary melanoma. Ann Intern Med 1996; 125: 369.
7. Sober AJ, Chuang TY, Duvic M, *et al.* Guidelines of care for primary cutaneous melanoma. J Am Acad Dermatol 2001 ; 45:579.
8. Piepkorn M, Weinstock MA, Barnhill RL. Theoretical and empirical arguments in relation to elective lymph node dissection for melanoma. Arch Dermatol 1997; 133: 995.
9. Morton DL, Wen DR, Wong JH, *et al.* Technical details of intra operative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Sur 1992; 127:392.
10. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, *et al.* Interon alfa - 2b adjuvant therapy of high - risk resected cutaneous melanoma: The Eastern Cooperative Oncology Group trial EST 1684. J Clin Oncol 1996; 14:7
11. Cascinelli N, Belli F, Mackie RM, *et al.* Effect of long-term adjuvant therapy with interferon alpha 2a in patients with regional node metastases form cutaneous melanoma: a randomized trial. Lancet 2001; 358:866
12. Crosby T, Fish R, Coles B, Mason MD. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. Cochrane Data base syst Rev 2000; CD 001215

**R**ealizar un consenso en cualquier orden de la actividad humana no es tarea fácil, más difícil es llevarla a cabo en problemas médicos, y de éstos, mayor complejidad ofrecen los procedimientos oncológicos.

El melanoma maligno es claro ejemplo de lo señalado. Sus diferentes localizaciones, variedades clínicas, la extensión tumoral clínica e histopatológica, y los diversos tratamientos dificultan llegar en ocasiones a conclusiones válidas. Si a lo anterior se agrega la limitación en algunas regiones del país, por la limitación de los recursos, diagnóstico y tratamiento, se entienden las diferentes opiniones.

El consenso realizado me pareció un excelente ejercicio y me siento impelido para felicitar a los organizadores y participantes en la redacción de tan interesante documento.

Tomar en cuenta el nivel del consenso apoyado en la tabla de medicina propuesta por la Universidad de Oxford -basado en la evidencia- es un aspecto muy acertado, que permite razonar a cualquier profesional los resultados obtenidos y tomar decisiones respecto al manejo de un paciente con melanoma. De igual forma, como fue analizado y presentado, ante la

diversidad de métodos diagnósticos y terapéuticos con que cuentan las instituciones en diversas regiones del país, así como las diferencias de recursos técnicos con que cuenta el médico tratante, son hechos que deben orientar para que el enfermo sea remitido a un centro sanitario que cuente con todos los recursos humanos y técnicos para su manejo.

Sin embargo, debo señalar la omisión que se tuvo acerca del papel que desempeña la linfografía en casos de melanoma localizados en el tronco, sobre todo cerca de la línea media, ya que a pesar de conocerse la anatomía linfática, con frecuencia las vías de diseminación son diferentes; de este hecho radica la importancia de estudiar los ganglios centinelas regionales.

Me permito felicitar a todos los participantes, en especial al Dr. Héctor Martínez Saíd, por el excelente documento que ha elaborado. Como él lo ha señalado en su momento, este trabajo servirá para futuras reuniones y, sobre todo, para mejorar el tratamiento y supervivencia de los enfermos que sufren esta neoplasia.

Dr. Arturo Beltrán Ortega

# I. El primer Consenso Nacional de Expertos en Melanoma

Dr. Héctor Martínez Saíd

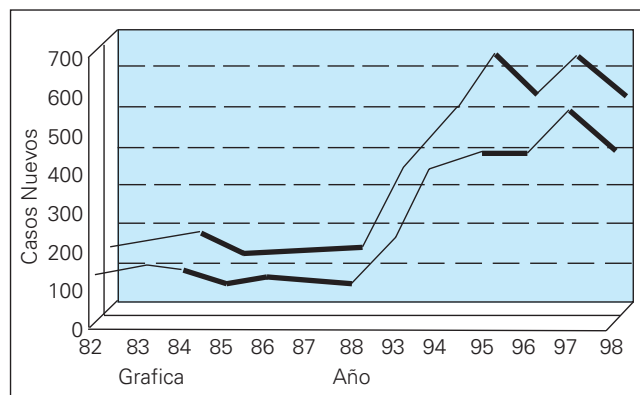
Presidente del Capítulo de Tumores de Piel y Melanoma de la Sociedad Mexicana de Oncología  
Coordinador de la Clínica de Melanoma, Instituto Nacional de Cancerología

El cáncer de piel ocupa el segundo lugar de frecuencia en México, según informes del Registro Histopatológico de las Neoplasias de 2001.<sup>1</sup> Para las mujeres representa el segundo sitio de frecuencia, mientras que para los varones el primero. De los diferentes tipos histológicos existentes merece especial atención el melanoma debido a su alta mortalidad, la afectación de grupos en edad productiva y la poca información que existe al respecto; todo ello la convierte en una neoplasia difícil de estudio y manejo.

En los tres últimos decenios el melanoma ha aumentado su frecuencia en varios lugares del mundo hasta en un 400%.<sup>2</sup> En nuestro país carecemos de estadísticas confiables al respecto, pero si tomamos en cuenta los aumentos de frecuencia según las estadísticas iniciales y más recientes del registro de neoplasias en México,<sup>1,3</sup> la situación es preocupante.

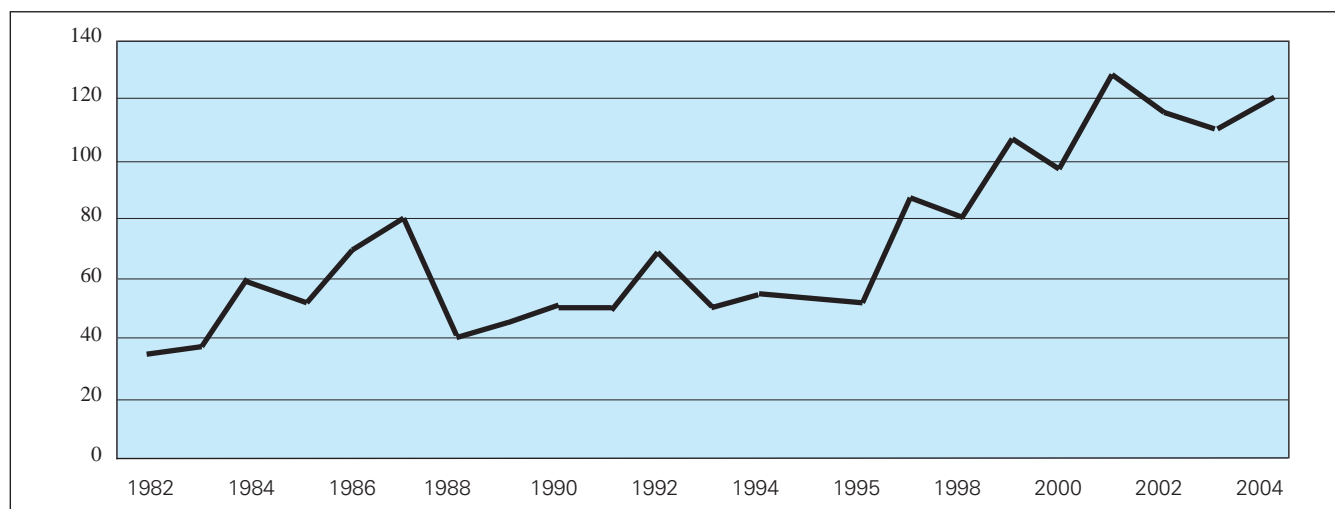
En la Clínica de Melanoma del Instituto Nacional de Cancerología este aumento también ha sido evidenciado, con un desarrollo de casi el 500% en los últimos años.<sup>4</sup>

Es de esperarse que estas tendencias continúen hasta el año 2020, lo que llevará a que este tipo de cáncer sea más cotidiano de lo que se desea. Su prevención, diagnóstico y



**Figura 1.** Melanoma maligno de piel; casos nuevos informados en México, en dos periodos (1982-1988 y 1993-1998) (Fuente: Registro Histopatológico de Tumores Malignos).

manejo deberán satisfacer las necesidades de atención de una población en aumento, en los tres niveles de atención. Es por esto que el Comité de Tumores de Piel y Melanoma de la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO) y la Clínica de Melanoma del Instituto Nacional de Cancerología (INCan) convocaron al *Primer Consenso Nacional de Expertos en Melanoma*, el cual se llevó a cabo los días 30 y 31 de julio y 1° de agosto de 2004, en la ciudad de Cuernavaca, Morelos.



Grado de	Nivel de evidencia	Tratamientos, prevención, etiología	Pronóstico	Diagnóstico
<b>A</b>	<b>I a</b>	Revisión sistemática basada en meta-análisis de estudios clínicos controlados (ECC) y aleatorios basados en datos individuales de pacientes	Revisión sistemática basada en estudios de cohorte o guía de predicción clínica	Revisión sistemática basada en estudios de nivel I o guía de predicción clínica basada
	<b>I b</b>	Revisión sistemática basada en meta-análisis de estudios clínicos controlados y aleatorios basados en medidas de efecto global	Estudio prospectivo con más del 80% de seguimiento	Estudio comparativo independiente ciego, con espectro consecutivo adecuado de pacientes, todos los cuales debieron haber sido incluidos en ambos brazos
		Estudios clínicos controlados y aleatorios en el cual el nivel mínimo de los intervalos de confianza exceden el beneficio mínimo importante	Series de casos	Estudios en los que la sensibilidad (SnNout) o la especificidad (SpPin) son demasiado altas para confirmar el resultado.
	<b>I d</b>	Estudios clínicos no controlados con efecto terapéutico espectacular		
<b>B</b>	<b>2 a</b>	Revisión sistemática de estudios de cohorte	Revisión sistemática de cohortes retrospectivas o grupos no tratados de ECC	Revisión sistemática de estudios nivel 2
	<b>2 b</b>	Estudio de cohorte individual, ECC de bajo nivel	Estudio retrospectivo de cohortes o guía de predicción clínica no validada en ensayos.	Comparación independiente ciego, no consecutivos
	<b>3 a</b>	Revisión sistemática de estudios de casos y controles		Comparación independiente ciego, no consecutivos sin estudio de control
	<b>3 b</b>	Estudio individual de casos y controles		
<b>C</b>	<b>4</b>	Serie de casos	Serie de casos	Estudio dependiente o no ciego
<b>D</b>	<b>5</b>	Recomendación de experto		



Los *niveles de acuerdo* establecidos para este consenso se expresaron de la siguiente forma.

	Nivel de acuerdo
Hay consenso unánime de la recomendación (100% de los participantes están de acuerdo)	Nivel I
Hay consenso mayor de la recomendación (75 a 99% de los participantes están de acuerdo)	Nivel II
Hay consenso menor de la recomendación (50 a 75% de los participantes están de acuerdo)	Nivel III
No hay consenso (menos del 50% de los participantes está de acuerdo)	Nivel IV
Hay una marcada diferencia de opiniones de los participantes que excedió el límite de tiempo requerido	Nivel V

Los niveles de evidencia utilizados correspondieron a la recomendación del *Centre for Evidence-based Medicine* de la Universidad de Oxford<sup>5</sup>.

### Objetivo general

El Primer Consenso Nacional de Expertos en Melanoma agrupó a especialistas en el diagnóstico y manejo del melanoma. En esta primera fase del consenso se limitó la participación a especialistas en la detección y manejo general de los pacientes con melanoma (Dermatología, Oncología Médica y Quirúrgica, e Inmunología) para debatir con su experiencia y dedicación los principales temas relacionados con el diagnóstico y tratamiento de esta neoplasia. Estos expertos representaron, a nivel nacional, a múltiples instituciones y sociedades del sector público y privado. Los contenidos fueron de antemano limitados por la extensión y variedad mismos que representa el melanoma. Por esta razón se consideró prudente que esta primera reunión se limitara al análisis de temas clínicos, para posteriormente y bajo acuerdos con otras sociedades e instituciones líderes, detallar los aspectos de radioterapia, patología, medicina nuclear, neurociencias, oftalmología, rehabilitación y otros.

Llegar a consensuar los aspectos básicos de lesiones pigmentadas, de la lesión primaria, los relevos ganglionares, de las recurrencias y del melanoma localmente avanzado y metastásico, así como tratamientos adyuvantes, con la mejor información disponible y niveles de evidencia conformes a los estándares de calidad médica, fue el objetivo primordial de esta reunión.

### Lineamientos y desarrollo del Consenso

El Primer Consenso Nacional de Expertos en Melanoma se realizó en la ciudad de Cuernavaca, Morelos, los días 29 y 30

de julio y 1 de agosto de 2004. Constó de seis mesas de discusión bajo la dirección de un coordinador que tenía objetivos específicos a cumplir.

La dinámica de cada mesa se desarrolló bajo el formato de mesa de discusión, la cual incluyó a un coordinador y varios expertos. Se plantearon múltiples objetivos por cada mesa de discusión y fueron analizados por la totalidad de los invitados, discutiendo conforme al nivel de acuerdo y de evidencia respectivamente, así como en los casos susceptibles del beneficio global de la recomendación.

Los resultados finales se expresaron tanto en nivel de acuerdo como de evidencia de la recomendación final. Al ser un consenso, no existió la figura arbitral en los acuerdos, sólo la dirección de los tiempos y niveles de acuerdo y recomendación; la opinión de cada experto fue tan valiosa como el consenso mismo.

### Limitaciones del Consenso

Al desarrollarse las diferentes mesas de discusión se plantearon múltiples limitaciones en el desarrollo de este primer consenso. La que con mayor frecuencia se expresó y consideramos tal vez más importante hace mención a las diferencias existentes entre los recursos humanos y tecnológicos disponibles en el Distrito Federal, Guadalajara y Monterrey, en comparación con el resto del país; al menos esta diferencia fue expresada para Tabasco, San Luis Potosí y Oaxaca. Esto planteó la necesidad de asentar que el melanoma es una neoplasia que amerita un manejo multidisciplinario complejo, y que por ende las recomendaciones surgidas de este consenso estarán basadas en primer término en el rigor científico del manejo, adecuando en cada caso tal recomendación (cada mesa lo expuso, si se consideraba necesario).

### Bibliografía

1. Registro Histopatológico de las Neoplasias Malignas. Compendio de Cáncer. Secretaría de Salud 2001. México.
2. Jemmal A, Clegg L, Ward E, Ries LA, Wu X, Jamison P, et al. Annual Report to the Nation on the status of cancer, 1975-2001, with special feature regarding survival. *Cancer*. July 2004, 101(1): 3-27
3. Parada RJ, Corona PB y Dorantes GL. Melanoma Maligno cutáneo. Perfil epidemiológico en México. *GAMO*. Noviembre 2003;17-22
4. Martínez-Saíd H, Cuellar-Hubbe M, Barrón Velásquez E, Padilla RA, Herrera-Gómez A, López Graniel CM, De la Garza SJ, Mohar-Betancourt A. "Epidemiology of cutaneous melanoma in México (1980-2002)." *Eur J Surg Oncol* 2004 Mar;30(2):163
5. NHS R&D Centre for Evidence-based Medicine, University of Oxford, UK, *Evidence-based Oncology* (2001) 2, 59 II. Los participantes y sus instituciones.

## II. Manejo de las lesiones pigmentadas

Dra. M<sup>a</sup>. Teresa Vega-González<sup>1</sup>, Dra. Sonia Toussaint Caire<sup>2</sup>, Dra. Rosa M<sup>a</sup>. Gutiérrez Vidrio<sup>3</sup>, Dra. Rocío de la Luz Orozco Topete<sup>4</sup>, Dr. Eucario León<sup>4</sup>, Dr. Héctor Martínez Saíd<sup>5</sup>, Dr. Carlos M. López-Graniel<sup>6</sup>, Dra. Rosalva Barra Martínez<sup>7</sup>, Dr. Arturo Beltrán Ortega<sup>6</sup>, Dr. Francisco J. Ochoa Carrillo<sup>8</sup>, Dr. Rolando García Matus<sup>9</sup>, Dr. Pablo Romero Calderón<sup>10</sup>, Dr. Salvador Torrescano González<sup>11</sup>, Dr. Jorge Peniche Rosado<sup>7</sup> en nombre del 1er Consenso Nacional de Expertos en Melanoma del capítulo de Tumores de piel y Melanoma de la Sociedad Mexicana de Oncología y la Clínica de Melanoma del Instituto Nacional de Cancerología.

<sup>1</sup> Clínica de Melanoma, Instituto Nacional de Cancerología, <sup>2</sup>Hospital General "Dr. Manuel Gea González", <sup>3</sup>Centro Dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua", <sup>4</sup>Instituto Nacional de Ciencias Médicas y la Nutrición "Dr. Salvador Zubirán", <sup>5</sup>Clínica de Melanoma, INCan y Sociedad Mexicana de Oncología, <sup>6</sup>Instituto Nacional de Cancerología, <sup>7</sup>Hospital General de México, <sup>8</sup>Sociedad Mexicana de Oncología, <sup>9</sup>Centro Estatal de Cancerología de Oaxaca, <sup>10</sup>Centro Estatal de Cancerología de Tabasco, <sup>11</sup>Hospital General "Dr. Ignacio Morones Prieto, S.L.P.

El cáncer de piel ocupa el primer lugar en frecuencia en México, según informes del registro histopatológico de las neoplasias del 2001. De los diferentes tipos histológicos existentes, el melanoma merece atención especial por su alta mortalidad, la afección de grupos en edad reproductiva y la poca información disponible, hechos que lo convierten en una neoplasia difícil de estudio y manejo. En nuestro país se carece de estadísticas confiables al respecto, pero si se toma en cuenta su aumento en frecuencia, la situación es preocupante; su prevención, diagnóstico y manejo deben satisfacer las necesidades de atención en una población, en los tres niveles de atención.

El *Primer Consenso Nacional de Expertos en Melanoma* agrupó a especialistas en el diagnóstico y manejo del melanoma. Por esta razón se invitó en esta primera fase a especialistas en Dermatología, Oncología Clínica y Quirúrgica para debatir con su experiencia clínica y dedicación los principales temas relacionados con el diagnóstico y tratamiento de esta neoplasia.

En México, llegar al diagnóstico de melanoma implica un desafío para el médico, dada la amplia heterogeneidad étnica de nuestra población, la cual presenta una gama de variantes entre los diferentes factores de riesgo involucrados en la etiopatogenia del melanoma. Es evidente que no existen criterios unificados de diagnóstico y manejo, no sólo en México sino en países en donde la incidencia es mayor. Sin embargo, a pesar del reto aparente que representa la identificación apropiada del melanoma, se pudo llegar a acuerdos sobre lineamientos diagnósticos entre médicos dermatólogos y oncólogos.

Durante el consenso se hizo hincapié principalmente en:

1. La fotoprotección
2. Las características de las lesiones pigmentadas
3. El tipo de biopsia que se debe realizar
4. Conducta a seguir de acuerdo al resultado de la biopsia.

La luz ultravioleta procedente del sol es indispensable para la vida en el planeta. Sin embargo, los rayos UV también son responsables de alteraciones cutáneas tales como:

1. Quemaduras solares
2. Fotoenvejecimiento
3. Supresión inmunológica
4. Fotocarcinogénesis

La energía radiante emitida por el sol incluye:

1. Rayos ultravioleta (UV [Responsable de la mayor parte de los efectos adversos ocasionados por la exposición solar]).
2. Rayos visibles
3. Rayos infrarrojos

Existen otros factores como las características del ambiente y las genotípicas, del fenotipo cutáneo, de la cantidad de radiación recibida, el tiempo de exposición y otros.

Fotoprotección y prevención de los efectos dañinos de la radiación UV

Pueden lograrse mediante procesos que disminuyan de forma significativa el impacto de la radiación solar que entra en contacto con la piel. Las medidas recomendadas para la fotoprotección en estos pacientes son:

*Evitar exposición excesiva.* Sugerir a los pacientes evitar la exposición solar directa entre las 10:00 am y 4:00 pm

*Protección con vestimenta.* Se recomienda un sombrero de "ala ancha" (de plástico o palma) de 7.5 cm que proporcione FPS de:

- o 3 para mejillas,
- o 7 para nariz,
- o 5 para cuello y
- o 2 para mentón.

Las playeras comunes proporcionan FPS de 6.5 cuando están secas. El algodón y el poliéster ofrecen protección similar. La característica más importante es qué tan "cerrado" es el tejido, más que su tipo. La ropa oscura aporta mayor

fotoprotección que los colores claros. También es necesario llevar gafas con filtros de radiación ultravioleta.

*Protección ambiental.* Se realiza por medio de:

- Filtros o pantallas de acrílico en ventanas de casas o automóviles
- Lámparas que protegen contra UVA y UVB
- No aconsejar uso de camas solares, bronceadores ni lámparas bronceadoras

*Efectos e indicaciones de los fotoprotectores.* Para establecer una adecuada indicación sobre fotoprotección es preciso establecer sus efectos terapéuticos. El principal resultado demostrado es la disminución en la frecuencia, intensidad de las quemaduras agudas o ambas. El uso diario de un Factor de Protección Solar (FPS):

- Disminuye el número de queratosis actínicas precancerosas
- Acelera la velocidad de remisión de queratosis preexistentes (en individuos con alto riesgo de cáncer cutáneo)

Con relación a la prevención del melanoma, los fotoprotectores han demostrado cierta utilidad para la prevención del melanoma lentigo maligno, pero no para el resto de los melanomas. Las recomendaciones actuales sobre fotoprotección se basan en la capacidad de los fotoprotectores para prevenir las quemaduras, factor que permite asumir también su eficacia en la prevención del daño solar a largo plazo. Sin embargo, es preciso considerar posibles riesgos o contraindicaciones como la deficiencia de vitamina D y el posible aumento en el riesgo de cáncer cutáneo.

Algunos autores han especulado sobre la relación existente entre el uso de fotoprotectores y el aumento en la incidencia y mortalidad por melanoma. Sin embargo, hoy día se considera que, independientemente del potencial efecto protector de la síntesis de vitamina D inducida por las radiaciones ultravioletas frente al desarrollo de melanoma y otras neoplasias, su papel se encuentra superado por el papel etiológico de dicha radiación en el cáncer cutáneo, incluido el melanoma. Se ha sugerido también que los fotoprotectores podrían ser promotores tumorales, pero después de 40 años de utilización no hay datos que sugieran efectos mutagénicos de promoción tumoral. Por lo tanto, los beneficios del uso regular de fotoprotectores definitivamente superan los posibles efectos adversos, aunque algunos individuos consideran aún inconveniente su aplicación y uso prolongado.

#### **Individuos que se beneficiarían particularmente del uso de fotoprotectores:**

- Personas de piel clara (fototipos I a III)
- Dermatitis fotosensibles
- Antecedentes de quemaduras o neoplasias cutáneas (climas soleados)

#### **Uso de protector solar**

- Factor de Protección Solar (FPS) 15 diariamente, (de preferencia con protección anti UVB y UVA o que

tenga la leyenda de “amplio espectro”)

- Si se cree que la exposición solar será de mayor intensidad, el FPS deberá ser de 30 o mayor y de preferencia con la leyenda “ resistente al agua o a prueba de agua”
- Aplicar el protector solar tópico (15-20 minutos antes de salir)
- Reaplicar cada dos horas (en especial después del contacto con el agua)

#### **Uso de fotoprotectores en niños**

- Es muy importante el uso regular de filtro solar con FPS 15 durante los primeros 18 años de vida (con su uso se ha observado una disminución de cáncer cutáneo no melanoma del 78%)
- Se han relacionado las quemaduras solares agudas en la infancia con el desarrollo posterior de melanoma (por lo cual resulta necesaria una correcta educación en los jóvenes respecto a las estrategias de fotoprotección)
- Evitar el sol de mediodía, cubrirse con ropa y usar fotoprotectores
- No es recomendable su uso en niños menores de seis meses, por lo que debe insistirse en medidas de protección física.

#### **1. Características de las lesiones pigmentadas**

Lesiones pigmentadas (consideradas de alto riesgo)

Para hacer un diagnóstico temprano, el médico debe tener un alto grado de sospecha de este tumor y conocer:

- Las características clínicas de los melanomas malignos tempranos
- Los aspectos clínicos de los tipos comunes de lesiones pigmentadas, que deben ser diferenciadas de los melanomas malignos
- Las características de las lesiones precursoras (p. ej. nevos displásicos y ciertos nevos melanocíticos congénitos, que pueden dar origen a melanomas malignos)
- Otros factores que aumenten el riesgo de desarrollar un melanoma maligno (por ejemplo, antecedentes familiares, nevos melanocíticos múltiples, exposición solar en exceso, piel clara, antecedentes de quemaduras y edad susceptible)

#### **Lesiones pigmentadas (consideradas como benignas más comunes)**

*Lentigo simple.* Lesión pigmentada pequeña (1-5 mm), macular, bien delimitada, redonda, de color marrón a negro, con bordes lisos que puede aparecer en cualquier parte de la superficie de la piel. La pigmentación a menudo tiene un patrón reticulado. Aparece en la adolescencia y edad adulta.

*Nevo de unión.* Lesión pequeña (<6 mm), pigmentada, macular, bien delimitada, de superficie lisa, pigmentación relativamente uniforme. Aparece habitualmente en regiones

expuestas al sol, surgen en la segunda infancia, adolescencia y edad adulta. Pueden persistir en posición de la unión o evolucionar a nevos compuestos o intradérmicos. La aparición de una lesión pigmentada en la edad adulta debe alertar al médico y al paciente de un probable melanoma maligno temprano.

**Nevo compuesto.** Habitualmente con aspecto papular pequeño (<6 mm) bien circunscrito, con pigmentación uniforme o variable de color marrón, superficie lisa o rugosa, con pelo. Presente en la adolescencia o edad adulta temprana.

**Nevo intradérmico.** Mácula pequeña (hasta 6 mm), de color piel o diversos matices de marrón. La superficie puede ser lisa ó rugosa, a veces acompañada de exceso de pelo.

**Lentigo solar.** Mácula uniforme, de color tostado a marrón. Localizada en áreas expuestas al sol en personas con piel excesivamente dañada por la luz solar (cara, tórax y dorso de manos).

**Queratosis seborreica.** Por lo general es una pápula o placa rugosa, redonda u ovoide, más o menos sobreelevada, de color marrón claro a negro y bien delimitada. Diámetro de pocos milímetros a varios centímetros y de superficie opaca o rugosa (tapones córneos). La topografía más común es cara, cuello y tronco.

### Diagnóstico diferencial

Para hacer el diagnóstico diferencial de lesiones pigmentadas de la piel es importante considerar la edad del paciente. Rara vez aparecen melanomas malignos en la segunda infancia; cuando lo hacen en la preadolescencia pueden desarrollarse *de novo* u originarse en lesiones determinadas por factores congénitos (como los grandes nevos melanocíticos).

*En niños:*

- Efélides (pecas). Son las lesiones pigmentadas más comunes
- Lentigos simples y nevos de la unión
- Otras lesiones pigmentadas benignas comunes son lentigos solares y queratosis seborreicas (por lo general comienzan más tarde, en la adultez. Casi siempre a partir de los 40 años)

Los aspectos clínicos del diagnóstico de un melanoma maligno temprano (*in situ*) son similares, cualquiera que sea el sitio anatómico. Es esencial su reconocimiento por parte del médico. A diferencia de las lesiones pigmentadas benignas, que en general son redondas y simétricas, los melanomas malignos tempranos son:

**Asimétricos:** otro rasgo característico. De límites habitualmente irregulares, mientras que las lesiones pigmentadas benignas tienen coloración uniforme.

**Melanomas malignos maculares:** presentan diversos tonos (de tostado y marrón a negro), algunas veces entremezclados con rojo y blanco. Además, muchas lesiones pigmentadas tienen diámetros menores a 6 mm, en tanto que cuando se identifican por primera vez, los melanomas malignos

maculares a menudo superan los 6 mm.

El conocimiento de las características clínicas de los melanomas en etapas tempranas de su desarrollo es muy importante, ya que ofrecen mejores oportunidades de curación. La aplicación del cuadro nemotécnico ABCD de diagnóstico de las lesiones pigmentadas consiste en:

- A (asimetría)
- B (bordes)
- C (color)
- D (diámetro)

El diagnóstico se basa no sólo en el aspecto clínico, sino también en los antecedentes y sintomatología. Un cambio en un nevo melanocítico preexistente o el desarrollo de una nueva lesión pigmentada, sobre todo después de los 40 años, debe alertar al médico en cuanto a la posibilidad de un melanoma maligno.

### Lesiones precursoras de melanoma maligno

Las evidencias recientes sugieren que ciertas lesiones cutáneas pigmentadas pueden dar origen a melanomas malignos. Estas lesiones pueden ser:

- *Nevos melanocíticos anormales.* Adquiridos, conocidos como displásicos. Prevalentes, en especial en ciertas familias predisuestas a melanomas. Pueden aparecer en la población general
- *Ciertos nevos melanocíticos congénitos*

### Signos peligrosos del melanoma maligno

- **Cambios de color:** múltiples tonos de marrón oscuro o negro, blanco y azul, así como diseminación del color desde el borde de la lesión hasta la piel circundante
- **Cambios de tamaño:** en especial aumento súbito o continuo
- **Cambios de forma:** márgenes irregulares
- **Cambios en la elevación:** elevación súbita de una lesión pigmentada previamente macular
- **Cambios de la superficie:** aparición de escamas, erosión, costras, ulceración y hemorragia
- **Cambios en la piel circundante:** enrojecimiento, tumefacción, pigmentaciones satélites
- **Cambios de sensibilidad:** prurito, dolor
- **Cambios en consistencia:** Ablandamiento, friabilidad.

### 2. Dermatoscopia

Procedimiento no invasivo diseñado para mejorar la sensibilidad diagnóstica de las lesiones pigmentadas. Completa adecuadamente el diagnóstico cuando es realizada por un médico experimentado.

**En las lesiones pigmentadas subungueales se deben considerar:**

- Tiempo de evolución
- Antecedentes de traumatismos

- Si existen tendencias raciales (para pigmentación lineal).

### 3. Biopsia en lesiones pigmentadas

En todos los casos, el diagnóstico clínico deberá confirmarse con el estudio histopatológico y el procedimiento más adecuado es la biopsia de la lesión.

Debe tenerse en cuenta que la biopsia en los casos de una lesión pigmentada sospechosa es sólo diagnóstica y que su tratamiento se realiza en una segunda etapa. Practicar escisiones amplias sin un diagnóstico adecuado por lo general es un riesgo a expensas del pronóstico individual. La biopsia puede ser de dos tipos:

#### a) Incisional

Implica la remoción de una parte de la lesión, lo que proporciona una pieza representativa. Es el método de elección en caso de lesiones grandes o en aquellas en las que a pesar de un tamaño susceptible de realizarse la escisión completa de la lesión ésta ameritaría la reconstrucción con un colgajo local. Si bien puede surgir preocupación acerca del riesgo teórico de que la manipulación de un melanoma maligno durante la biopsia pueda aumentar las posibilidades de diseminación local y a distancia, no hay evidencia convincente de ello; por el contrario, el retardo en el diagnóstico sí agrava el pronóstico. La pieza de la biopsia incisional debe obtenerse mediante cortes semilunares, debe incluirse el centro o la parte más nodular de la lesión, la más pigmentada y ulcerada.

#### b) Escisional

Consiste en la total remoción macroscópica de la lesión (en anchura y profundidad). Es el método de elección en lesiones cuyo tamaño y ubicación permitan su remoción en forma sencilla y rápida. El defecto debe cerrarse por primera intención, sin dificultad, con una adecuada hemostasia.

Muchos médicos prefieren hacer incisiones de biopsias siguiendo las líneas cutáneas naturales. En el caso de lesiones de tipo benigno el resultado estético es más aceptable si las incisiones se realizan a lo largo de estas referencias. Sin embargo, en el caso de otros tumores de piel (en particular lesiones pigmentadas sospechosas), la biopsia escisional puede ser sólo la primera de una serie de operaciones secuenciales, por lo que debe hacerse en dirección de la probable vía de drenaje linfático.

Una biopsia realizada en forma inapropiada puede afectar

gravemente la decisión de salvamento de una extremidad, la extensión de la cirugía resectiva-curativa y el pronóstico de un paciente. En las extremidades, las líneas de escisión deben tener una dirección vertical u oblicua; en el tronco, hacia la axila; en ingle o cuello y en la cara, en forma variable, según indiquen las vías de drenaje linfático.

- Se recomienda no dar un margen quirúrgico sin antes conocer el Breslow o la profundidad de la lesión. Un milímetro será suficiente en la mayoría de las lesiones.
- No realizar biopsias por rasurado o curetaje (ya que no permiten una adecuada valoración histológica).

### 4. Conducta a seguir de acuerdo al resultado de la biopsia

- Melanoma *in situ*: puede ser tratado por dermatólogos con entrenamiento quirúrgico o bien por un cirujano oncólogo
- Melanoma invasor: enviar al cirujano oncólogo (para un adecuado manejo quirúrgico y control posterior).

#### Bibliografía

1. Committee On Guidelines of Care. Drake LA, Ceilley RI, Cornelison RL, Dobes WL. *J Acad Dermatol*. 1993; 28: 638-41.
2. Rhodes AR, Weinstock MA, Fitzpatrick TB et al. Risk factors for cutaneous melanoma, a practical method of recognizing predisposed individuals. *JAMA* 1987; 298: 258: 3146-54
3. Villarrubia VG, González S, Cuevas J. Alteraciones inmunológicas provocadas por la radiación ultravioleta: Su relación patogénica con el fotoenvejecimiento y la aparición de cáncer de piel. *Piel* 1996: 462-470
4. de las Heras ME, Ledo A. Fotoprotección en dermatología. *Piel*. Doyma 1996 11: 327-332
5. Marks R, Jolley D, McCormack C, Dorevitch AP. Who Removes Pigmented Skin Lesions? *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 721-6
6. Cutaneous Photobiology. Champion R, Burton J, Ebling F, Wilkinson R. Textbook of Dermatology. Blackwell Scientific Publications 5<sup>th</sup> Edition, Oxford 1992: 849 -866.
7. Flores-A O. El sol y la piel. Fotodermatosis. *Rev Cent Dermatol*. Pascua 2000;9(2) 126-136.
8. Narváez-R V. Los Efectos de la radiación ultravioleta y conceptos básicos de la fotoprotección. *Dermatología Revista Mexicana* , 2001, 45 (6) 278-283.
9. Koh H, Alan C, Geller RN, Millar DR, Grossbart TA, Lew RA. Prevention and Early Detection Strategies for Melanoma and Skin Cancer. *Arch Dermatol/Vol* 132 Apr 1996;436-50
10. Katsambas A, Nicolaidou E. Cutaneous Malignant Melanoma and Sun Exposure. *Arch Dermatol*, 1996; 132: 444-450
11. Marks R, Whiteman D. Melanoma and Sunburn: How strong is the evidence? *BMJ* 1994; 308:75-76
12. Salopek TG, Slade JM, MD, Marghoob AA, Rigel DS, Kopf AW, Bart RS, Friedman RJ. New York and Stony Brook, New York. Management of Cutaneous Malignant Melanoma by Dermatologists of the American Academy of Dermatology. Definitive Surgery for Malignant Melanoma. *J. Acad Dermatol* 1995; 33: 451-61.
13. Vitale MA. Fotoprotección: Conceptos básicos y actualización. *Dermatología peruana; Vol* 12 (No. 2) 2002: 14-154
14. Harris MN, Gumpert SL. Biopsy techniques for malignant melanoma. *J Dermatol Surg* 1,24, 1975.
15. Friedman. Rigel / Kopf / Harris / Baker. Cancer de Piel. Editorial Médica Panamericana.

---

### III. Manejo de la lesión primaria por melanoma cutáneo\*

Dr. Héctor Martínez Saíd<sup>1</sup>, Dra. Sonia Toussaint Caire<sup>2</sup>, Dra. Rosa M<sup>a</sup>. Gutiérrez Vidrio<sup>3</sup>, Dra. Rocío de la Luz Orozco Topete<sup>4</sup>, Dr. Eucario León<sup>4</sup>, Dr. Carlos M. López-Graniel<sup>5</sup>, Dra. M<sup>a</sup>. Teresa Vega-González<sup>1</sup>, Dra. Rosalva Barra Martínez<sup>6</sup>, Dr. Francisco J. Ochoa Carrillo<sup>5</sup>, Dr. Peniche<sup>6</sup>, Dr. Arturo Beltrán Ortega<sup>7</sup>, Dr. Rolando García Matus<sup>8</sup>, Dr. Pablo Romero Calderón<sup>9</sup>, Dr. Salvador Torrescano<sup>10</sup>

<sup>1</sup> Clínica de Melanoma, Instituto Nacional de Cancerología, <sup>2</sup> Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, <sup>3</sup> Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”, <sup>4</sup> Instituto Nacional de Ciencias Médicas y la Nutrición “Dr. Salvador Zubirán”, <sup>5</sup> Sociedad Mexicana de Oncología, <sup>6</sup> Hospital General de México, <sup>8</sup> Sociedad Mexicana de Oncología, <sup>7</sup> Presidente Honorario, <sup>8</sup> Centro Estatal de Cancerología de Oaxaca, <sup>9</sup> Centro Estatal de Cancerología de Tabasco, <sup>10</sup> Hospital General “Dr. Ignacio Morones Prieto, S.L.P.

---

La mortalidad del melanoma está inicialmente determinada por el grosor de la lesión, la presencia de ulceración, metástasis linfáticas, sitio de la afección y género del paciente.<sup>1</sup> La lesión primaria se considera hasta la fecha el factor desencadenante de la cascada metastásica, responsable de la mortalidad de esta neoplasia. En este sentido, la migración de células neoplásicas a través de los canales linfáticos hacia el relevo ganglionar y, secuencial o concomitantemente a través de ellos o del sistema vascular a la circulación sistémica, sería desencadenada al principio por la lesión primaria. En teoría la resección de esta lesión detendría la secuencia.

En los setenta y ochenta se enfatizó el uso de resecciones amplias con una gran morbilidad, alto costo cosmético y económico sin un impacto real en el control local ni la supervivencia de los enfermos; en sentido inverso, una resección con un margen menor aumentará la recurrencia local, las lesiones en tránsito y satélites con un impacto negativo en la supervivencia de los enfermos. Hasta la fecha los márgenes de resección de la lesión primaria continúan siendo materia de debate.

La información existente se deriva de cuatro estudios prospectivos aleatorios comparativos: el Estudio Sueco de Ringborg,<sup>2</sup> el del Intergupo de Melanoma de Karakousis y Balch,<sup>3</sup> el de Veronesi<sup>4</sup> (Organización Mundial de la Salud) y el del Grupo de Estudio de Melanoma del Reino Unido<sup>5</sup> dirigido por Meirion Thomas. En todos ellos se comparó el efecto de los márgenes de resección en el control local y supervivencia. Los márgenes de resección estudiados son de 1 versus 3, 2 versus 4 y 2 versus 5 centímetros. Una limitante para la emisión de recomendaciones finales de estos estudios es que se analizan, además de márgenes de resección diferentes, grupos diversos de riesgo. El estudio del Intergupo de Melanoma incluye pacientes con grosor intermedio (1 a 4

mm), los estudios de la OMS a casos con menos de 2 mm, el inglés a enfermos con Breslow mayor de 2 mm y el estudio Sueco a pacientes con niveles de entre 0.8 y 2 mm. Hasta la fecha no hay un estudio que compare exclusivamente a los pacientes menores de 1 mm de Breslow y aquellos mayores de 4 mm, o que lo hagan de acuerdo a la estadificación final de 2002 de la AJCC.<sup>6</sup>

En los cuatro estudios el principal indicador del margen quirúrgico fue el grosor de la lesión o nivel de Breslow; otros factores pronósticos no fueron considerados claves para esta decisión, aunque en ellos se han excluido a los melanomas de cabeza y cuello, en los cuales las recomendaciones se encuentran con la limitante de la amplitud de tejido resecaado.

Los resultados de los cuatro estudios no encuentran una diferencia en los hechos de supervivencia ni control local de la enfermedad entre los márgenes de resección reducidos y los amplios. Es de hacer notar que en el estudio inglés y el sueco se encuentra una mayor incidencia de recurrencias locorreregionales, sin impacto en la supervivencia.

Una vez conocida la profundidad de la lesión (Breslow) se plantea la resección, con márgenes establecidos a sugerencia de los estudios previos. Para las lesiones in situ un margen de resección de 5 mm será suficiente. En las lesiones con Breslow menor de 2 mm es adecuado un margen de 1 cm. Las lesiones mayores de 2 mm de Breslow requerirán ser tratadas con al menos 2 cm de resección. Estas recomendaciones se emiten de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud y los grupos de estudio holandés e inglés. Sólo difieren en el margen de resección recomendado por la Unidad de Melanoma de Sydney, el cual sugiere un margen de resección menor (1 cm) para las lesiones menores de 4 mm.

Las lesiones en la región facial deben seguir, en términos generales, las recomendaciones antes señaladas, aunque en los casos en que la resección o reconstrucción sea limitada por las estructuras adyacentes se podrían reducir los márgenes al mínimo recomendado. Aunque la limitante estética no es de primer orden en casos de melanoma, debe ser tomada en cuenta en los casos limítrofes.

---

\*1er Consenso Nacional de Expertos en Melanoma del Capítulo de Tumores de Piel y Melanoma de la Sociedad Mexicana de Oncología y la Clínica de Melanoma del Instituto Nacional de Cancerología.

En algunos de los estudios analizados y otros no aleatorios se ha registrado un aumento en la incidencia de lesiones en tránsito y recurrencias locales y regionales. Se postula que la determinación de ganglio centinela y un margen reducido podrían contribuir a este hecho.

La reconstrucción no fue un tema analizado en el Consenso. Se consideró que cada caso en particular genera retos y expectativas diferentes, por lo que debe ser sujeta al criterio oncológico y del cirujano plástico en forma individual. No hay limitaciones en este tema, sólo en cuanto a la realización de colgajos, lo cual debe ser supeditado a la determinación a priori del ganglio centinela.

De esta forma, los objetivos analizados se resumen en el siguiente cuadro:

**Bibliografía**

1. Balch CM, Soong SW, Gershenwald J, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic Factors Analysis of 17,600 Melanoma Patients: Validation of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging System. J Clin Oncol Aug 2001; 19 (16): 3622-3634.
2. Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Andersson R, et al. Long term results of a randomized study by the Swedish Melanoma Study Group on 2-cm versus 5-cm resection margins for patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8-2.0 mm. Cancer 2000;89:1495-501.
3. Balch CM, Soong SJ, Smith T, et al. 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;8:101-8.
4. Veronesi U, Cascinelli N, Adamus J, et al. Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma: comparison of excision with margins of 1 or 3 cm. N Engl J Med 1988;318:1159-62. [Erratum, N Engl J Med 1991;325:292.]
5. Thomas MJ, Newton-Bishop J, A'Hern R, Coombes G, Timmons M, Evcans J, et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. N Engl J Med Feb 2004;350(8): 757-66.
6. Balch CM, Buzaid AC, Seng-Jaw Soong, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, et al. Final Version of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Cutaneous Melanoma. J Clin Oncol Aug 2001, 19(16):3635-3648.

**Objetivo:** determinar los principales factores pronósticos de los cuales se podrían emanar las recomendaciones sobre el manejo de la lesión primaria. Es decir, ¿qué se debe tomar en cuenta para determinar el manejo de la lesión primaria?

**Para determinar el manejo de una lesión primaria por melanoma se debe considerar lo siguiente:**

- Grosor de la lesión
- Nivel de acuerdo: A
- Nivel de evidencia: A (1c)
  
- Localización de la lesión
- Nivel de acuerdo: B
- Nivel de evidencia: D (5)

**Objetivo:** determinar el margen quirúrgico adecuado para cada tipo de lesión de acuerdo a los principales factores pronósticos. Es decir, ¿cómo se va a manejar la lesión primaria?

**Para el manejo de una lesión primaria por melanoma se recomienda practicar los siguientes márgenes:**

- Melanoma in situ, 0.5 cm
- Nivel de acuerdo: A
- Nivel de evidencia: A (1c)
  
- Melanoma con índice de Breslow < 2 mm 1.0 cm
- Nivel de acuerdo: A
- Nivel de evidencia: A (1b)
  
- Melanoma con índice de Breslow de > 2 mm 2.0 cm al menos\*
- Nivel de acuerdo: B
- Nivel de evidencia: A (1b)

**NOTA ACLARATORIA**

\* En algunos de los estudios analizados y otros no aleatorios se ha visto un incremento en la incidencia de lesiones en tránsito y recurrencias locales y regionales. Se ha asumido que la determinación de ganglio centinela y un margen reducido podrían contribuir a esto.

\* Además siempre se deberá tomar en cuenta casos especiales como los localizados en cabeza y cuello, así como las reconstrucciones.

---

## IV. Manejo de los relevos linfáticos y determinación del ganglio centinela en melanoma

Dr. Rafael Padilla Longoria<sup>1</sup>, Dr. Antonio Alfeiran Ruiz<sup>2</sup>, Dr. Eucario León<sup>3</sup>, Dra. Rosalva Barra Martínez<sup>4</sup>, Dr. Arturo Beltrán Ortega<sup>5</sup>, Dr. Alejandro Padilla Rosciano<sup>5</sup>, Dr. Mario Cuellar Hubbe<sup>6</sup>, Dr. Pablo Romero Calderón<sup>7</sup>, Dr. Salvador Torrescano<sup>8</sup>, Dr. Rolando García Matus<sup>9</sup>, Dr. Héctor Martínez Saíd<sup>10</sup>

<sup>1</sup> Centro Médico ABC, <sup>2</sup> Grupo de Oncología Integral, Hospital Ángeles del Pedregal, <sup>3</sup> Instituto Nacional de Ciencias Médicas y la Nutrición "Dr. Salvador Zubirán", <sup>4</sup> Hospital General de México, <sup>5</sup> Instituto Nacional de Cancerología, <sup>6</sup> Hospital Ángeles de las Lomas, <sup>7</sup> Centro Estatal de Cancerología de Tabasco, <sup>8</sup> Hospital General "Dr. Ignacio Morones Prieto, S.L.P.", <sup>9</sup> Centro Estatal de Cancerología de Oaxaca, <sup>10</sup> Clínica de Melanoma, Instituto Nacional de Cancerología  
En nombre del 1er Consenso Nacional de Expertos en Melanoma del Capítulo de Tumores de Piel y Melanoma de la Sociedad Mexicana de Oncología y la Clínica de Melanoma del Instituto Nacional de Cancerología.

---

El principal factor pronóstico en los pacientes con melanoma es la presencia de metástasis ganglionares, situación que disminuye en 40% la supervivencia global.<sup>1</sup> A pesar de los avances tecnológicos en el desarrollo de la cirugía, se ha ganado poco terreno en el tratamiento de los pacientes con metástasis ganglionares. Hoy día, cualquier paciente con metástasis linfáticas, ya sean macroscópicas o microscópicas, es manejado con algún tipo de disección linfática, como se practicaba hace 50 años.

En el estudio de los casos con melanoma, una vez resuelto el manejo de la lesión primaria (capítulo anterior), se debe tratar el estado ganglionar. De esta forma, puede clasificarse a los pacientes en dos grandes rubros para su valoración inicial: aquellos con ganglios clínicamente negativos y quienes presentan ganglios clínicamente positivos.

### Paciente con región linfoportadora clínicamente positiva

Los casos con metástasis ganglionares al diagnóstico representan el 25% del total atendido en la Clínica de Melanoma del Instituto Nacional de Cancerología<sup>2</sup> y 3.8% de la base de datos de AJCC<sup>1</sup>. Estos pacientes representan un grupo heterogéneo de mal pronóstico, en quienes la supervivencia depende del número de ganglios linfáticos afectados, el volumen metastásico (macro versus micrometástasis) y la presencia o ausencia de otro tipo de diseminación linfática, como las lesiones en tránsito o satélites.

Dentro de los objetivos del Consenso Nacional de Expertos en Melanoma (CoNEM) se analizaron las opciones diagnósticas y terapéuticas de los pacientes con metástasis ganglionares, ya sea de forma inicial o como manifestación de una recurrencia regional aislada. Los casos en los cuales las metástasis ganglionares fueron descubiertas en conjunto con lesiones en tránsito (estadio clínico IIIB o IIIC) o con

enfermedad metastásica a distancia (estadio clínico IV) se estudiaron en el apartado correspondiente. El análisis se llevó bajo objetivos claramente definidos y expresados en forma de pregunta (cuadro 1).

El manejo inicial de estos pacientes se dirige a establecer la extensión de la enfermedad y a la confirmación histológica de metástasis ganglionar.<sup>3</sup> Los casos con metástasis ganglionares deben ser estudiados exhaustivamente en busca de otros sitios de afección. El análisis básico debe incluir pruebas de función hepática completa con determinación de DHL, biometría hemática completa, radiografía de tórax y ultrasonografía de hígado. En caso de identificarse depósitos secundarios en pulmón o hígado se analizarán además con tomografía computarizada o algún método de diagnóstico superior (resonancia magnética nuclear, angiogramografía, PET scan, etc.).<sup>3</sup>

La biopsia-aspiración con aguja fina revela el diagnóstico en un 80% de los casos de manera sencilla.<sup>4</sup> En situaciones en las que no puede establecerse un diagnóstico histológico adecuado en el preoperatorio, se sugiere análisis transoperatorio antes de decidir la disección formal de la región linfoportadora. Si la sospecha es alta y la confirmación pudiera retrasar el tratamiento del paciente se sugiere proceder con el esquema.

El procedimiento en casos con metástasis ganglionares por melanoma es quirúrgico y se basa en la remoción del relevo ganglionar afectado (disección linfática). El tipo de disección continúa siendo materia de debate y persistió durante el Consenso; depende del sitio afectado, extensión y volumen de la enfermedad, así como del estado general del paciente.

Aproximadamente 10 a 25% de los melanomas se originan en cabeza y cuello.<sup>2,5</sup> La disección radical de cuello es la mejor opción de manejo en pacientes con metástasis en esta



región; sin embargo, la extensión de la disección es controversial. La Disección Radical Clásica de Cuello (DRCC), en la que se resecan los niveles I a V, la vena yugular, nervio espinal y músculo esternocleidomastoideo, se considera hasta hoy el tratamiento estándar de pacientes con enfermedad metastásica voluminosa o que afecta alguna de las estructuras mencionadas,<sup>5</sup> pero en la mayoría de los casos la extensión de la enfermedad permite realizar disecciones menos radicales, con preservación de la función y un impacto similar a la DRC; estas han sido observaciones claras en los estudios de Turkula y Woods<sup>6</sup> y Byers<sup>7</sup> en los ochentas, O'Brien,<sup>8</sup> Van de Vrie,<sup>9</sup> Shen<sup>10</sup> y Jonk<sup>11</sup> en los noventas y de Ballo<sup>12</sup> en 2003. La recomendación del CoNEM para pacientes con metástasis cervicales por melanoma es la disección radical modificada cuando no hay afección de las estructuras a conservar, en caso contrario se preferirá la DRC. En todos los casos deben incluirse tratamientos adyuvantes de radioterapia.

Hubo mayor acuerdo respecto a los pacientes con afección axilar, a quienes se sugiere practicar disección de los tres niveles, ya que el nivel III es sitio frecuente de recaída,<sup>13</sup> según comentario global del Consenso.

Los depósitos en la región inguinal se presentan en la mayoría de pacientes atendidos con metástasis ganglionares en nuestro país y generan la mayor controversia. El cuestionamiento más inquietante es la posible adición del componente ilíaco a la sistemática disección inguinal; esta decisión debe basarse en la posibilidad de afección ganglionar ilíaca con la enfermedad inguinal. Tal situación difiere si se toma en cuenta a los pacientes con ganglios positivos macroscópicos, microscópicos o negativos. La posibilidad de afección pélvica cuando el enfermo tiene metástasis clínicamente evidentes en la región inguinal es del 34 al 40%,<sup>14-15</sup> y disminuye al 16% cuando la afección inguinal es micrometastásica;<sup>16-18</sup> esta información se colecta de estudios de disección electiva, pero hasta hoy se desconoce qué sucede en los casos con ganglios inguinales negativos. Esta última interrogante será aclarada cuando puedan obtenerse datos del Sunbelt Melanoma Trial, aunque se infiere que será mínima. En todos los estudios mencionados no hay diferencia significativa en términos de supervivencia y control regional.

Todos estos conceptos fueron analizados ampliamente durante el desarrollo de la mesa de trabajo, llegando a la conclusión de que únicamente en los casos de afección aislada del componente inguinal y pélvico, en pacientes con bajo riesgo operatorio, se optará por incorporar el componente ilíaco al inguinal. Hay que recordar que aunque el componente inguinal es causal de morbilidad, el ilíaco lo es de mortalidad.

**Pacientes con región linfoportadora clínicamente negativa**  
La mayoría de pacientes con diagnóstico de melanoma son

atendidos sin afección ganglionar al momento del diagnóstico.<sup>1-2</sup> El patrón de diseminación del melanoma cutáneo es altamente predecible, siendo los relevos ganglionares el principal sitio de metástasis.

Hace algunos años a los pacientes sin evidencia de afección ganglionar se les practicaban disecciones electivas con el supuesto objetivo de eliminar depósitos micrometastásicos y mejorar la supervivencia. De esta forma se establecía que el riesgo de metástasis ganglionar era directamente proporcional a la profundidad de la invasión;<sup>19</sup> se seleccionaba a los enfermos susceptibles de realizarse una disección electiva. Después de los estudios de la Clínica Mayo,<sup>20</sup> el Intergrupo de Melanoma<sup>19</sup> y de la Organización Mundial de la Salud,<sup>21</sup> se logró concluir que los pacientes no obtenían el beneficio esperado en términos de supervivencia ni de control de la enfermedad por lo que, aunado a la introducción del concepto de ganglio centinela, estas prácticas fueron abandonadas. En 1990, durante el cuadragésimo tercer simposio anual de la Society of Surgical Oncology en Washington, D.C., Donald L. Morton introdujo el concepto de ganglio centinela en el melanoma<sup>22</sup> y a partir de esa fecha se ha consolidado como una herramienta diagnóstica y de estadificación invaluable.

El manejo de pacientes sin evidencia clínica de afección ganglionar fue uno de los puntos de mayor debate durante el consenso. Fuera de los objetivos iniciales, se analizaron ampliamente las definiciones utilizadas para ganglio centinela (técnica anatómica y operativa), la disponibilidad de este recurso en México, así como las diferentes técnicas utilizadas en nuestro país, muchas veces sin sustento científico.

Para fines del consenso se definió ganglio centinela como “el primer ganglio o grupos de ganglios que reciben el drenaje aferente de un tumor primario”, y operativamente se precisó como “aquél o aquellos ganglios azules, calientes, con radiactividad mayor al 10% del ganglio más caliente o ambas situaciones”. Estas definiciones fueron basadas en la técnica descrita por los grupos europeos, americanos y australianos, la cual concuerda con el desarrollo de la técnica en los diversos centros convocados para este consenso.

Los pacientes candidatos a ganglio centinela se resumen en el cuadro 2. Básicamente deben cumplir con dos objetivos: a) ganglios clínicamente negativos y b) Breslow mayor a 1 mm de profundidad. En los pacientes con Breslow menor a 1 mm pero con datos de ulceración, regresión, Clark IV o V y aquellos en los que el Breslow es obtenido en biopsia por rasurado, o es incongruente con la imagen clínica, se sugiere determinar el estado ganglionar mediante esta técnica. Todos los ganglios considerados como centinelas deben ser analizados bajo hematoxilina-eosina y al menos un marcador inmunohistoquímico (HMB-45, Melan A o proteína S-100).

Después de múltiples disertaciones sobre la utilidad del recurso, las definiciones antes expuestas, la epidemiología del

**Cuadro 1.** Objetivos desarrollados en la mesa de discusión de tratamiento del área linfoportadora en el CoNEM

OBJETIVO
<p><b>1. Determinar el manejo de los pacientes con metástasis ganglionares (regional) clínicamente evidentes.</b></p> <p>¿Cuál va a ser el manejo inicial? ¿Qué tipo de disección linfática se realizará?</p>
<p><b>2. Determinar el manejo de los pacientes sin evidencia de metástasis regionales.</b></p> <p>¿Cuál va a ser el manejo de la región linfoportadora?</p>
<p><b>3. Determinar los pacientes susceptibles de realizar ganglio centinela</b></p> <p>¿A quién se le realizará ganglio centinela? ¿Cuál va a ser el manejo según el resultado del análisis del GC?</p>

**Cuadro 2.** Indicaciones de ganglio centinela en pacientes con melanoma en el CoNEM

Indicaciones de ganglio centinela
<p><b>Pacientes con ganglios clínicamente negativos y</b> <b>Pacientes con nivel Breslow mayor de 1 mm o</b> <b>Pacientes con nivel Breslow menor a 1 mm y</b></p> <p>a) Ulceración b) Clark IV y V c) Datos de regresión d) Biopsia por rasurado e) Incongruencia clínica con el Breslow informado</p>

melanoma, el beneficio de la doble técnica (azul patente y radioisótopos) y la necesidad de un departamento de medicina nuclear y de una gamma sonda, la distribución de los recursos humanos y materiales en el país, se llegó a la conclusión de que los pacientes que ameriten la realización de ganglio centinela deben ser tratados en centros especializados que cuenten con la infraestructura mínima y el entrenamiento adecuado de personal.

Hoy día los beneficios de la determinación de ganglio centinela se resumen en un mejor estadiaje y selección de grupos de riesgo para el tratamiento adyuvante. El beneficio teórico de detección y remoción de depósitos tempranos de enfermedad metastásica esperan su confirmación con los estudios llevados principalmente en Estados Unidos.<sup>23</sup>

El manejo convencional de los pacientes con ganglio centinela negativo es la observación. En contraste, los casos con ganglio centinela positivo deben ser incluidos en protocolos de tratamientos sistémicos adyuvantes y disección complementaria de la región afectada. Las diversas opciones de

adyuvancia y sus resultados se desarrollan en el capítulo correspondiente.

La mayoría de las disecciones complementarias de la región afectada son negativas,<sup>23</sup> por lo que se sugiere una cirugía radical modificada o selectiva en cuello, completa en axila y región inguino-femoral. Los niveles de acuerdo y de evidencia se resumen en el cuadro 3.

**Cuadro 3.** Resumen de los objetivos evaluados en la mesa "Tratamiento de los relevos linfáticos y determinación de ganglio centinela" en el CoNEM

<p><b>OBJETIVO: determinar el manejo de los pacientes con metástasis ganglionares (regional) clínicamente evidentes. Es decir, ¿cuál será el manejo inicial?</b></p> <p>Para determinar el manejo de los pacientes con metástasis ganglionares por melanoma se debe considerar lo siguiente:</p> <p>Extensión de la enfermedad (presencia o ausencia de lesiones metastásicas a distancia) <b>Nivel de acuerdo: A</b> <b>Nivel de evidencia: A (1b)</b></p> <p>Confirmación histológica de la metástasis (Se deberá confirmar histológicamente mediante biopsia de aspiración con aguja fina, o en su defecto en un estudio transoperatorio, antes de proceder a una disección formal de área linfoportadora) <b>Nivel de acuerdo: A</b> <b>Nivel de evidencia: D (5)</b></p> <p>Una vez confirmada la presencia de depósitos secundarios a nivel de los relevos linfáticos y establecido la extensión de la información se deberá proceder a Disección formal de la región linfoportadora <b>Nivel de acuerdo: A</b> <b>Nivel de evidencia: A (1d)</b></p>
<p><b>OBJETIVO: determinar el manejo de pacientes sin evidencia de metástasis regionales</b></p> <p>El manejo de pacientes sin evidencia de afección regional por melanoma es: realización de ganglio centinela <b>Nivel de acuerdo: A</b> <b>Nivel de evidencia: A (1c)</b></p> <p>Los pacientes candidatos a ganglio centinela incluyen pacientes con ganglios clínicamente negativos y pacientes con nivel de Breslow mayor de 1 mm o pacientes con nivel de Breslow menor a 1 mm y ulceración Clark IV y V datos de regresión biopsia por rasurado incongruencia clínica con el Breslow informado <b>Nivel de acuerdo: A</b> <b>Nivel de evidencia: A (1c)</b></p> <p>Una vez confirmada la presencia de depósitos secundarios a nivel del ganglio centinela y establecido la extensión de la información se deberá proceder a: introducción a un protocolo de adyuvancia sistémica <b>Nivel de acuerdo: B</b> <b>Nivel de evidencia: B (2a)</b> disección complementaria de la región linfoportadora <b>Nivel de acuerdo: A</b> <b>Nivel de evidencia: A (1d)</b></p>

**Bibliografía**

1. Balch CM, Soong SW, Gershenwald J, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic Factors Analysis of 17,600 Melanoma Patients: Validation of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging System. *J Clin Oncol* Aug 2001; 19 (16): 3622-3634.
2. Martínez-Saíd H, Cuellar-Hubbe M, Barrón Velásquez E, Padilla RA, Herrera-Gómez A, López Graniel CM, De la Garza SJ, Mohar-Betancourt A. "Epidemiology of cutaneous melanoma in Mexico (1980-2002)." *Eur J Surg Oncol* 2004 Mar;30(2):163
3. Tsao H, Atkins M. and Sober J. Management of Cutaneous Melanoma. *N Engl J Med* 2004;351:998-1012.
4. Perry MD, Gore M, Seigler HF, Johnston WW: Fine Needle Aspiration Biopsy of Metastatic Melanoma: A Morphologic Analysis of 174 Cases. *Acta Cytol* 1986; 30(4): 385-396
5. Mack L & McKinnon JG. Controversies in the management of metastatic melanoma to regional lymphatic basins. *J Surg Oncol* 2004; 86:189-99.
6. Turkula LD, Woods JE. Limited or selective nodal dissection for malignant melanoma of the head and neck. *Am J Surg* 1984; 148:446-8.
7. Byers RM. The role of modified neck dissection in the treatment of cutaneous melanoma of the head and neck. *Arch Surg* 1986; 121:1338-41.
8. O'Brien CJ, Gianoutsos MP, Morgan MJ et al. *World J Surg* 1992; 16:222-6.
9. Van de Brie W, Eggermont AM, Van Putten WL, et al. Therapeutic lymphadenectomy in melanomas of the head and neck. *Head Neck* 1993; 15:377-81.
10. Shen P, Wanck LA, Morton DL. Is adjuvant radiotherapy necessary after positive lymph node dissection in head and neck melanoma? *Ann Surg Oncol* 2000;7:554-9.
11. Jonk A, Strobbe LJ, Kroon BB. Cervical lymph-node metastases from cutaneous melanoma of the head and neck: A search for prognostic factors. *Eur J Surg Oncol* 1998;24:298-302.
12. Ballo MT, Bonnen MD, Garden AS, et al. Adjuvant irradiation for cervical lymph node metastases from melanoma. *Cancer* 2003;97:1789-96
13. Chan AR, Essner R, Wanck LA, et al. Judging the therapeutic value of lymph node dissections in melanoma. *J Am Coll Surg* 2000;191:16-23.
14. Hughes TM, A'Hern RP, Thomas JM. Prognosis and surgical management of patients with palpable lymph node metastases from melanoma. *Br J Surg* 2000;87:892-901.
15. Krestschmer L, Neumann C, Preuber K, et al. Superficial inguinal and radical ilioinguinal lymph node dissection in patients with palpable melanoma metastases to the groin: An analysis of survival and local recurrence. *Acta Oncologica* 2001;40:72-8.
16. Hughes TM, Thomas JM. Combined inguinal and pelvis lymph node dissection for stage III melanoma. *Br J Surg* 1999;86:1493-8
17. Karakousis CP, Driscoll DL, Rose B, et al. Groin dissection in malignant melanoma. *Ann Surg Oncol* 1994;1:271-7.
18. Coit DG, Brennan MF. Extent of lymph node dissection in melanoma of the trunk or coger extremity. *Arch Surg* 1989;124:162-6
19. Balch CM. Surgical management of melanoma: Results of prospective randomized trials. *Ann Surg Oncol* 1998;5(4):301-9.
20. Sim FH, Taylor WF, Pritchard DL, Soule EH. Lymphadenectomy in the management of stage I melanoma: A prospective randomized study. *Mayo Clin Proc*:1986:697
21. Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, et al. Delayed regional lymph node dissection in stage I melanoma of the skin in coger extremities. *Cancer* 1982;49:2420-30.
22. Morton DL, Duan-Ren W, Wong J, Economou J, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-9.
23. McMasters K, Royes ND, Reintgen D, Goydos J, Beitsch P, Davidson P, et al. Lessons learned from the Sunbelt Melanoma Trial. *J Surg Oncol* 2004;86:212-23.

## V. Manejo del melanoma recurrente o localmente avanzado (lesiones satélites y en tránsito)\*

Dr. Héctor Martínez Saíd<sup>1</sup>, Dr. Rafael Padilla Longoria<sup>2</sup>, Dr. Antonio Alfeiran Ruiz<sup>3</sup>, Dr. Eucario León<sup>4</sup>, Dra. Rosalva Barra Martínez<sup>5</sup>, Dr. Arturo Beltrán Ortega<sup>6</sup>, Dr. Alejandro Padilla Rosciano<sup>7</sup>, Dr. Mario Cuellar Hubbe<sup>8</sup>, Dr. Pablo Romero Calderón<sup>9</sup>, Dr. Salvador Torrescano<sup>10</sup>, Dr. Rolando García Matus<sup>11</sup>,

<sup>1</sup> Clínica de Melanoma, Instituto Nacional de Cancerología, <sup>2</sup> Centro Médico ABC, <sup>3</sup> Grupo de Oncología Integral Hospital Ángeles del Pedregal, <sup>4</sup> Instituto Nacional de Ciencias Médicas y la Nutrición "Dr. Salvador Zubirán", <sup>5</sup> Hospital General de México, <sup>6</sup> Presidente Honorario - Instituto Nacional de Cancerología, <sup>7</sup> Instituto Nacional de Cancerología, <sup>8</sup> Hospital Ángeles de las Lomas, <sup>9</sup> Centro Estatal de Cancerología de Tabasco, <sup>10</sup> Hospital General "Dr. Ignacio Morones Prieto, S.L.P.", <sup>11</sup> Centro Estatal de Cancerología de Oaxaca,

Una recurrencia local se define como la aparición de un tumor en la región escindida en el nivel primario de tratamiento, mientras que una lesión satélite o en tránsito es una extensión de la enfermedad a través de los linfáticos hacia el primer relevo linfático.<sup>1</sup> La distinción entre lesión en tránsito y satelitosis es una misma expresión de la enfermedad y por ende ha sido agrupada en la estadificación de la AJCC, como estadios IIIB o IIIC, dependiendo si es aunado a metástasis linfáticas.<sup>2</sup> Melanoma localmente avanzado se define como aquella patología en la cual el primario, su recurrencia o la presencia de satelitosis o lesiones en tránsito ponen en riesgo la preservación de la extremidad. Las lesiones avanzadas en tronco o con lesiones en tránsito (término no reservado a extremidades) habitualmente se tratan como enfermedad metastásica de inicio y por esta razón en estas páginas sólo se analizan las lesiones en extremidades. Las recurrencias regionales en el melanoma por lo general siguen las mismas reglas que los casos con metástasis ganglionares al diagnóstico, por lo que su análisis se detalla en el capítulo anterior.

La recurrencia locoregional (excluyendo los relevos linfáticos) es aproximadamente del 12 al 18% global, siendo más frecuente en las lesiones de alto riesgo (estadios IIC y III) y en forma de lesiones en tránsito que como recurrencia local aislada.<sup>3</sup> Es un incidente adverso que ensombrece el pronóstico de los pacientes ya que en muchos casos conlleva recurrencia sistémica concomitante; cuando esto sucede deben ser manejados como enfermedad metastásica.

Aproximadamente 5% a 18% de los enfermos con melanoma de alto riesgo (aquellos con Breslow mayor de 2 mm, presencia de ulceración, ganglios positivos o recurrentes) desarrollan lesiones en tránsito durante la evolución de la enfermedad, aunque ahora con el uso extendido del ganglio centinela, se ha encontrado que hasta en el 18% a 23% de los pacientes con ganglio centinela positivo las presentan.<sup>4</sup>

El tratamiento de las lesiones en tránsito depende del número de lesiones, extensión anatómica, presencia de otras lesiones metastásicas y estado general del paciente, oscilando desde la resección quirúrgica en el caso de lesiones aisladas hasta la perfusión aislada, en aquellos con múltiples lesiones. Durante el consenso se analizaron las opciones terapéuticas existentes para estos pacientes. Los sujetos con menos de tres lesiones en tránsito, primera recurrencia o ulteriores con periodos libres de enfermedad prolongados podrán ser tratados mediante resección quirúrgica de las lesiones. Aquellos con más lesiones en tránsito, periodos libres de enfermedad limítrofes y re-recurrencias a cacerías previas se incluirán dentro del grupo de beneficio de la perfusión aislada de extremidad.<sup>5</sup>

La perfusión aislada de la extremidad (PAE) es un método de tratamiento oncológico que permite la administración de altas dosis de quimioterápicos a la extremidad, la cual se encuentra aislada mediante un procedimiento quirúrgico. Esta técnica fue publicada en 1958 por Kremetz y Creech en Nueva Orleans.<sup>6,7</sup> La ventaja de esta modalidad de tratamiento radica en que se permite alcanzar concentraciones 20 a 30 veces mayores en el tumor que las alcanzadas por vía sistémica.<sup>8</sup> Inicialmente fue diseñada en Estados Unidos para el tratamiento de lesiones en tránsito por melanoma; hoy es ampliamente utilizada para tratar y rescatar las extremidades de una eventual amputación por múltiples neoplasias, en Europa y desde hace tiempo en México, con éxito.<sup>9</sup>

El fármaco estándar en la perfusión es el melfalano (L-fenil alanina mostaza). El Factor de Necrosis tumoral (TNF, por sus siglas en inglés, tumor necrosis factor), fue explorado para su administración sistémica pero rápidamente descartado por sus intensos efectos adversos y nulo efecto antitumoral. Lejeune<sup>10</sup> y Lienard<sup>11</sup> diseñaron un protocolo de administración para melanoma y sarcomas mediante el aislamiento de la extremidad (PAE), combinándolo con melfalano, con excelentes resultados.

La perfusión regional en melanoma puede ser terapéutica,

\* 1er Consenso Nacional de Expertos en Melanoma del Capítulo de Tumores de Piel y Melanoma de la Sociedad Mexicana de Oncología y la Clínica de Melanoma del Instituto Nacional de Cancerología.

Tipo de perfusión	Ref	Respuesta completa (%)	Respuesta parcial (%)	Respuesta global (%)
a) Única	15	41	24	<b>65</b>
b) Melfalano secuencial (doble)	17	76	14	<b>90</b>
<b>Melfalano + hipertermia leve (39-40°C)</b>				
	18	26	36	<b>62</b>
	16	65	26	<b>91</b>
	12	82	18	<b>100</b>
	13	NR	NR	<b>78</b>
	14	60	34	<b>94</b>
	19	52	25	<b>77</b>
<b>Melfalano + hipertermia limítrofe (40-41°C)</b>				
	20	56	25	<b>81</b>
	21	81	0	<b>81</b>
	22	40	42	<b>82</b>
<b>Melfalano + hipertermia verdadera (41.5-43°C)</b>				
	23	36	60	<b>96</b>
	24	48	39	<b>87</b>
	25	64	27	<b>91</b>
		90	10	<b>100</b>
<i>Melfalano secuencial * hipertermia verdadera</i>				
<i>Melfalano + FNT + INF</i>	11	89	11	<b>100</b>
	26	90	10	<b>100</b>
	27	100	0	<b>100</b>
	28	64	0	<b>64</b>
	29	88	12	<b>100</b>
	30	76	16	<b>92</b>
	19	69	22	<b>91</b>
	19	78	22	<b>100</b>
INF: Interferon gamma; TNF: Factor de necrosis tumoral; NR: No reportado				

profiláctica o adyuvante. La experiencia actual se resume en el cuadro 1. Los primeros trabajos utilizaron como fármaco único al melfalano, con buenos resultados globales que van desde el 65% al 100%, muchas de ellos con respuesta completa, es decir la desaparición completa del tumor.<sup>9-30</sup> Gran parte de las variaciones en las respuestas se deben a la aplicación de hipertermia. En términos generales, la hipertermia que se aplica es leve, alcanzando los 38 a 39°C, ya que a pesar de la mejoría en las respuestas alcanzadas con una mayor aplicación de calor, por desgracia se acompaña también de mayor toxicidad local.<sup>31-32</sup> Con el uso del Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF) se lograron mejores respuestas y en este caso sin aumento en la toxicidad local, aunque con restriccio-

nes importantes debido a la alta toxicidad sistémica; es por esto que cuando se utiliza TNF, la fuga alcanzada no debe exceder el 2%. Dada la respuesta obtenida mediante perfusión en el ámbito terapéutico, Kremenz recomendó el uso de la PAE de forma adyuvante para las lesiones con Breslow mayores de 1.5 mm con la justificación de disminuir las recaídas locales y aumentar la supervivencia. No se había realizado ningún estudio prospectivo hasta el diseñado por Ghussen y cols, quienes cerraron prematuramente su estudio e incluyeron estadios muy diversos y heterogéneos de melanoma; la conclusión previa de este estudio fue de que era ampliamente recomendable, pero el reducido número de integrantes y la conclusión inesperada del estudio dieron

lugar a sospecha de sesgo en tales resultados.<sup>33</sup> No fue hasta que la EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer), el Programa de Melanoma de la OMS (Organización Mundial de la Salud) y la SWOG (Southwest Oncology Group) de Estados Unidos realizaron el principal protocolo de adyuvancia en perfusión aislada con 16 centros de recolección de pacientes y una participación muy importante de pacientes australianos. Aunque en este estudio se documentó la reducción de recurrencia local (6.6% a 3.3%) y de metástasis regionales (16.7% a 12.6%), no se observó diferencia entre el periodo libre de metástasis a distancia ni en supervivencia global.<sup>34-35</sup> Se concluyó que la perfusión regional no otorga ningún beneficio en supervivencia y por lo tanto no es recomendable su uso como adyuvante.

#### Bibliografía

- Hayes AJ, Clark MA, Harries M and Thomas M. Management of in transit metastases from cutaneous malignant melanoma. *Br J Surg* 2004;91:673-682.
- Balch CM, Soong SW, Gershenwald J, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic Factors Analysis of 17,600 Melanoma Patients: Validation of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging System. *J Clin Oncol* Aug 2001; 19 (16): 3622-3634
- Thomas JM, Bishop JN, A'Hern R, Coombes G, Timmons M, Evans J et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med* 2004;350(8):757-66.
- Thomas JM and Clark MA. Selective lymphadenectomy in sentinel node-positive may increase the risk of local/in transit recurrence in malignant melanoma. *Eur J Surg Oncol* 2004;
- Lens MB and Dawes M. Isolated limb perfusion with melphalan in the treatment of malignant melanoma of the extremities: a systematic review of randomized controlled trials. *Lancet Oncol* 2003;4:359-64.
- Creech DG. Chemotherapy of cancer: regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit. *Ann Surg* 1958; 4:616-32.
- Creech O, Ryan RF, Kremenz ET. Treatment of malignant melanoma by isolation perfusion technique. *JAMA* 1959; 69: 339-43.
- Benckhuijsen C, Kroon BB, Van Geel AN, et al. Regional perfusion treatment with melphalan for melanoma in a limb: an evolution of drugs kinetics. *Eur J Surg Oncol* 1988, 14:157-63.
- Said H, Cuellar-Hubbe, J. Aguilar-Ponce, A. Padilla-Rosciano, A. Herrera-Gomez, C. Lopez Graniel, J. De la Garza Salazar, A. Mohar. [The initial experience in Mexico with isolated limb perfusion with melphalan and mild hyperthermia for in transit melanoma metastases]. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30: 164.
- Lejeune F. Locoregional use of TNF (tumor necrosis factor) in the treatment of malignant melanoma. *Pathol Biol* 1990; 38:883-4.
- Lienard D, Ewalenko P, Delmotte JJ, et al. High-dose recombinant tumor necrosis factor alpha in combination with interferon gamma and melphalan in isolation perfusion of the limbs for melanoma y sarcoma. *J Clin Oncol* 1992; 10:52-60
- Minor DR, Allen RE, Alberts D et al. A clinical and pharmacokinetic study of isolated limb perfusion with heat and melphalan for melanoma. *Cancer* 1985; 55:2638-44.
- Skene AI, Bulman AS, Williams TR et al. Hyperthermic isolated perfusion in the treatment of advanced malignant melanoma of the lower limb. *Br J Surg* 1990; 77:765-7.
- Kettelhack Ch, Kraus Th, Hupp Th. Hyperthermic limb perfusion for malignant melanoma and soft tissue sarcoma. *Eur J Surg Oncol* 1990; 16:370-5.
- Klasse JM, Kroon BBR, Van Geel AN et al. Systemic leakage during isolated limb perfusion for melanoma. *Br J Surg* 1993, 80:1124-6.
- Lejeune FJ, Deloof T, Ewalenko P et al. Objective regression of unexcised melanoma in transit metastases after hyperthermic isolation perfusion of the limbs with Melfalano. *Recent Results Cancer Res* 1983; 86:268-76.
- Klasse JM, Kroon BB, Van Geel AN et al. A retrospective comparative study evaluating the results of a single perfusion versus double perfusion schedule with melphalan in patients with recurrent melanoma of the lower limb. *Cancer* 1993; 71:2990-4.
- Rosin RD and Westbury G. Isolated limb perfusion for malignant melanoma. *Practitioner* 1980; 224:1031-6.
- Liénard D, Eggermont AMM, Schaffrordt-Koops H et al. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor alpha and melphalan with or without interferon-gamma for the treatment of in transit melanoma metastases. A multicentre randomized phase II study. *Melanoma Res* 1999;9:491-502.
- Vaglini M, Andreola S, Attili A et al. Hyperthermic antilastic perfusion in the treatment of cancer of the extremities. *Tumori* 1985; 71:355-9.
- Storm FK and Morton DL. Value of therapeutic hyperthermic lymb perfusion in advanced recurrent melanoma of the lower extremity. *Am J Surg* 1985; 150:32-5.
- Bryant PJ, Balderson GA, Mead P and Egerton WS. Hyperthermic isolated limb perfusion for malignant melanoma: response and survival. *World J Surg* 1995; 19:363-8.
- Cavaliere R, Calabro A, Di Filippo F et al. Prognostic parameters in limb recurrent melanoma treated with hyperthermic antilastic perfusion [abstract]. *Proceedings of the International Conference on Regional Cancer Treatment. Ulm. 1987, G7:163.*
- Di Filippo F, Calabro A, Giannarelli D et al. Prognostic variables in recurrent limb melanoma treated with hyperthermic antilastic perfusion. *Cancer* 1989; 63:2551-61.
- Kroon BBR, Klasse JM, van Geel AN, Eggermont AMM. Application of hyperthermia in regional isolated perfusion for melanoma of the limbs. *Reg Cancer Treat* 1992; 4:223-6
- Lejeune FJ, Lienard D, Leyvraz S, Mirimanoff RO. Regional therapy of melanoma. *Eur J Cancer* 1993; 29A:606-12.
- Hill S, Fawcett WJ, Shledon J et al. Low dose tumor necrosis factor-alpha and melphalan in hyperthermic isolated limb perfusion. *Br J Surg* 1993; 80:995-7.
- Vaglini M, Belli F, Ammatuna M et al. Treatment of primary or relapsing limb cancer by isolation perfusion with high dose TNF, gamma INF and melphalan. *Cancer* 1994; 73:483-92.
- Eggermont AMM, Liénard D, Schraffordt Koops H, et al. High dose tumor necrosis factor alpha in isolation perfusion of the limb: highly effective treatment for melanoma in transit metastases or unresectable sarcoma. *Reg cancer Treat* 1995;7:32-6.
- Fraker DL, Alexander HR, Andrich M, Rosenberg SA. Treatment of patients with melanoma of the extremity using hyperthermic isolated limb perfusion with melphalan, tumor necrosis factor and interferon gamma: results of tumor necrosis factor dose-escalation study. *J Clin Oncol* 1996;14:479-89.
- Eggermont AMM and ten Hagen TLM. Isolated Limb Perfusion for extremity soft-tissue Sarcomas, in transit metastases, and other unresectable tumors: Credits, debits and future perspectives. *Current Oncology Reports* 2001; 3:359-67.
- Di Filippo F, Anza M, Rossi CR, et al. The application of hyperthermia in regional chemotherapy. *Sem Surg Oncol* 1998;14:215-23
- Ghussen F, Nagel K, Groth W et al. A prospective randomized study of regional extremity perfusion in patients with malignant melanoma. *Ann Surg* 1984; 200:764-6.
- Rossi RC, Foletto M, Pilati P, Mocellin S & Lise M. Isolated Limb Perfusion in advanced cutaneous Melanoma. *Sem Oncol* 2002, 29(4):400-9.
- Eggermont AMM & Martin Gore. European approach to Adjuvant treatment to intermediate and high risk Malignant Melanoma. *Sem Oncol* 2002; 29(4):382-8.

---

## VI. Manejo adyuvante en melanoma\*

Dr. José Luis Aguilar Ponce<sup>1</sup>, Dr. Eucario León<sup>2</sup>, Dra. Jazmín Figueroa<sup>3</sup>, Dra. Rosalva Barra Martínez<sup>3</sup>, Dr. Arturo Beltrán Ortega<sup>4</sup>, Dr. Héctor Martínez Saíd<sup>5</sup>, Dr. Francisco J. Ochoa Carrillo<sup>6</sup>, Dr. Rafael Padilla Longoria<sup>7</sup>, Dr. Antonio Alfeiran Ruiz<sup>8</sup>, Dra. Emma Verástegui Avilés<sup>9</sup>, Dr. Alejandro Silva<sup>10</sup>, Dr. Víctor Lira Puerto<sup>11</sup>, Dr. Jaime G. de la Garza Salazar<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Clínica de Melanoma, Instituto Nacional de Cancerología, <sup>2</sup> Instituto Nacional de Ciencias Médicas y la Nutrición "Dr. Salvador Zubirán", <sup>3</sup> Hospital General de México, <sup>4</sup> Presidente Honorario - Instituto Nacional de Cancerología, <sup>5</sup> Clínica de Melanoma, INCan y Sociedad Mexicana de Oncología, <sup>6</sup> Sociedad Mexicana de Oncología, <sup>7</sup> Centro Médico ABC, <sup>8</sup> Grupo de Oncología Integral Hospital Angeles del Pedregal <sup>9</sup> Inmunología Clínica, INCan.

---

Desde la implantación del sistema de estadificación basada en el sistema TNM, que en el caso de melanoma es además valorada desde el punto de vista de observaciones patológicas, ha mejorado notablemente la forma de abordaje de casi todos los tipos de tumores, ya que de esta forma se conoce mejor su pronóstico para supervivencia y se pueden seleccionar grupos de pacientes en donde el intento de un determinado tratamiento puede justificarse para mejorar los resultados hasta entonces obtenidos; sin embargo, esto no necesariamente se logra y se requieren muchos estudios clínicos para alcanzar esa meta. Tal es el caso del melanoma, en donde el tratamiento primario en la enfermedad temprana a base de cirugía ha logrado un punto de acuerdo sobre la estandarización de un tratamiento, aunque en el caso de pacientes con riesgo de recurrencia, para justificar el uso de un tratamiento adyuvante (como por ejemplo el uso de interferón), no se ha logrado un consenso internacional.

El propósito de esta mesa, en la que se intentó reunir a un grupo de expertos en melanoma a nivel nacional, no fue imponer o implementar lo que ya está escrito en la literatura y que el oncólogo seguramente conoce, tampoco fue una falta de ambición sobre lo que se pueda acordar en ella, más bien fue tratar de reunir la información disponible y unificar criterios, a fin de formar grupos de trabajo destinados a conocer más sobre la realidad nacional y el abordaje individual de las diferentes instituciones. Aunque en esta mesa estuvieron reunidos oncólogos y prácticamente todas las especialidades relacionadas con la oncología, resultó interesante conocer el punto de vista de todos ellos e intentar en un futuro homologar un tratamiento estándar a nivel nacional, con información que pueda ser publicada.

El primer punto analizado fue la postura de los diferentes

grupos de estudio de melanoma a nivel mundial y su comparación con la opinión a nivel nacional. De esta manera, se estudiaron los datos de los trabajos más importantes sobre el uso de interferón como tratamiento adyuvante en melanoma, que a continuación se mencionan.

Los datos pronósticos disponibles indican que entre 30 a 50% de pacientes con T4 (etapa clínica II B/C) y 40 a 70% en etapa III de melanoma, presentan recurrencia y finalmente fallecen por la enfermedad dentro de los primeros cinco años posteriores a la cirugía. Si se comparan estos datos con otros tumores como el cáncer de mama y el colorrectal, puede deducirse que la afectación ganglionar es uno de los principales factores pronósticos y que el riesgo por etapa clínica en cuanto a riesgo de tener enfermedad a distancia es alta, por lo que la justificación de un tratamiento adyuvante puede estar justificado en este grupo de pacientes. En el orbe una discrepancia mayor radica en dar o no adyuvancia a base de interferón. La escuela estadounidense, encabezada por Kirkwood, está a favor de ello, pero la mayoría de las escuelas a nivel mundial, incluyendo la australiana, que es quizá la que cuenta la mayor experiencia por el número de casos que atiende, no lo están. Los estadounidenses consideran que el grupo de riesgo que puede ser incluido para un tratamiento adyuvante son los estadios II B y C, quienes tiene una profundidad de invasión mayor a 4 mm del tumor primario, con o sin ulceración, pero afectación de ganglios linfáticos, y pacientes con etapa clínica III con afectación ganglionar local. Los casos con etapa clínica II B (tumor primario no ulcerado) tiene riesgo intermedio con 67% de supervivencia a cinco años. En contraste, en etapas clínicas II C (tumor ulcerado) a cinco años sobreviven sólo 45% de ellos. En el caso de pacientes con metástasis microscópica única su pronóstico es relativamente favorable, pues su supervivencia a cinco años es de casi el 70%. En el caso de enfermedad que involucra a 4 o más ganglios o enfermedad macroscópica ganglionar y un

---

\* 1er Consenso Nacional de Expertos en Melanoma del Capítulo de Tumores de Piel y Melanoma de la Sociedad Mexicana de Oncología y la Clínica de Melanoma del Instituto Nacional de Cancerología.

tumor primario ulcerado, la supervivencia a cinco años es menor a 30%.

En promedio, la respuesta de interferón  $\alpha$  en melanoma es de 20%, pero en tres estudios en donde se utilizaron dosis mayores y con mayor duración, se observó mayor respuesta. Se trata de los tres estudios realizados por el ECOG (Grupo Oncológico Cooperativo del Este), en los que se reclutaron cerca de 1800 pacientes. Gracias al primero de ellos, que es el más comentado, se aprobó el uso de interferón en melanoma en forma adyuvante en Estados Unidos (Estudio E1684,<sup>1</sup> en donde se dieron altas dosis de interferón  $\alpha$ -2b, iniciando una inducción de 20 millones de MU/m<sup>2</sup>/día intravenoso por cinco días por cuatro semanas, seguido de 10 MU/m<sup>2</sup>/día en forma subcutánea tres veces por semana, durante 48 semanas). En este trabajo se asignaron al azar 287 pacientes, 137 al grupo de altas dosis de interferón y 143 en el grupo de observación; sus conclusiones se informaron en 1996, cuando se tenía un seguimiento de 6.9 años. Se concluyó que las altas dosis de interferón prolongan tanto el periodo libre de enfermedad como la supervivencia. La supervivencia libre de recurrencia fue de 1.72 años en el grupo de altas dosis versus 0.98 años en el grupo de observación (P=0.0023), encontrando un 30% de reducción en el riesgo de recurrencia. El índice de supervivencia libre de recurrencia a cinco años para el grupo de interferón fue de 37% contra 26% en el grupo de observación (11% de reducción absoluto o 42% de reducción de riesgo relativo de la recurrencia). La supervivencia global media a un año fue mejor para el grupo de interferón: 3.82 años contra 2.78 en el grupo de observación. El estudio concluyó que se reduce un 24% el riesgo de mortalidad, estimándose un índice de supervivencia a cinco años de 46% en el grupo de interferón, contra 37% en el grupo de observación. Sobre este trabajo se ha cuestionado que no se informó acerca del estado ganglionar, factor pronóstico importante que deja en duda si los grupos realmente estaban balanceados. Por otro lado, varios autores afirman que cuando se hacen ajustes estadísticos sobre la supervivencia, como es el número necesario de pacientes para tratar, a fin de mejorar el cálculo de supervivencia global, no se alcanza un valor estadístico significativo. Hace poco se realizó una actualización del estudio, con seguimiento a 145 meses: la supervivencia en los dos grupos fue muy similar, con 95 muertes en el brazo control contra 93 en el grupo de altas dosis. Finalmente, otro de los mayores problemas es el relacionado con la toxicidad, ya que la tolerancia y apego al tratamiento es difícil por parte de los pacientes; este estudio informó al menos un 67% de toxicidad grado III, hecho que aunado al aspecto económico, sobre todo en países como México, hacen

muy complicado que se pueda llevar a cabo un tratamiento de este tipo.

El segundo estudio es el E1690,<sup>2</sup> en el que se compararon altas dosis de interferón contra bajas dosis, el esquema del tratamiento de bajas dosis fue de 3 MU subcutáneo, tres veces a la semana, por dos años. El estudio incluyó 642 pacientes y fue aleatorio en tres brazos: altas dosis, bajas dosis y un grupo de observación. Fue publicado un seguimiento a 52 meses. En este estudio se encontró reducción del riesgo de recurrencia en el grupo de altas dosis de 22% y la supervivencia libre de recaída a cinco años fue de 44% contra 35% a favor del grupo de altas dosis (9% absoluto de beneficio en cuanto al riesgo de recurrencia). No se encontró beneficio en la supervivencia global a 5 años, 53% para el grupo de altas dosis contra 55% para el de bajas dosis. Cuando se comparó el grupo de bajas dosis contra el de observación no se demostró ningún beneficio sobre el periodo libre de enfermedad. Otros estudios que han utilizado bajas dosis, como el del EORTC, el 188713 y el ensayo 16 de la OMS, no encontraron tampoco beneficio.<sup>4</sup> Con el informe de este Estudio en Europa se dejó de recomendar las altas dosis como tratamiento estándar en forma adyuvante en melanoma.

Finalmente, en el Estudio E1694, en donde se compararon altas dosis de interferón contra la vacuna GMK, no se incluyó un grupo de observación. En este estudio, el más grande realizado por el ECOG, se demostró un beneficio para altas dosis a 16 meses contra el grupo de la vacuna, aunque un argumento fuerte en su contra es que tuvo un seguimiento muy corto, de tan sólo 16 meses, y no se analizó comparativamente la toxicidad.

Así, con esta información se concluye que, mientras en Estados Unidos se acepta por la FDA el uso de altas dosis de interferón como tratamiento estándar en adyuvancia para melanoma, en la Comunidad Europea se acepta el uso de bajas dosis.

Hoy día se prueba el uso de interferón pegilado en forma adyuvante, el cual disminuye costos y toxicidad y puede ser mantenido por largos periodos; los resultados se tendrán en breve al conocerse el estudio 18891 del EORTC. Los resultados parciales se han presentado en múltiples reuniones europeas con resultados que hacen suponer que podría ser un tratamiento susceptible de probar en México.

Como un apartado de la mesa final se revisó el uso de BCG (con base al estudio de la ECOG E1673<sup>5</sup>) y la quimioterapia en forma adyuvante; no se consideraron una alternativa terapéutica según la información actual de la literatura.



**Bibliografía**

1. 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 Jan;14(1):7-17.
2. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, Richards J, Flaherty LE, Ernstoff MS, Smith TJ, Rao U, Steele M, Blum RH. High and low dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol.* 2000 Jun;18(12):2444-58.
3. Kleeberg UR, Suci S, Brocker EB, Ruiter DJ, Chartier C, Lienard D, Marsden J, Schadendorf D, Eggermont AM; EORTC Melanoma Group in cooperation with the German Cancer Society (DKG). Final results of the EORTC 18871/DKG 80-1 randomised phase III trial. rIFN-alpha2b versus rIFN-gamma versus ISCADOR M versus observation after surgery in melanoma patients with either high-risk primary (thickness >3 mm) or regional lymph node metastasis. *Eur J Cancer.* 2004 Feb; 40(3):390-402.
4. Eggermont AM. The role interferon-alpha in malignant melanoma remains to be defined. *Eur J Cancer.* 2001 Nov;37(17):2147-53.
5. Agarwala SS, Neuberger D, Park Y & Kirkwood JM. Mature Results of a Phase III Randomized Trial of Bacillus Calmette-Guerin (BCG) versus Observation and BCG plus Dacarbazine versus BCG in the Adjuvant Therapy of American Joint Committee on Cancer Stage I-III Melanoma (E1673) A Trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer* 2004;100:1692-8.

## VII. Manejo del melanoma metastásico\*

Dr. Eucario León<sup>1</sup>, Dr. José Luís Aguilar Ponce<sup>2</sup>, Dra. Jazmín Figueroa<sup>3</sup>, Dra. Rosalva Barra Martínez<sup>3</sup>, Dr. Arturo Beltrán Ortega<sup>4</sup>, Dr. Héctor Martínez Saíd<sup>5</sup>, Dr. Alejandro Padilla Rosciano<sup>6</sup>, Dr. Rafael Padilla Longoria<sup>7</sup>, Dr. Antonio Alfeiran Ruiz<sup>8</sup>, Dr. Jaime G. de la Garza Salazar<sup>2</sup>, Dra. Emma Verástegui Avilés<sup>9</sup>, Dr. Juan Alejandro Silva<sup>10</sup>, Dr. Víctor Lira Puerto<sup>11</sup>.

<sup>1</sup> Instituto Nacional de Ciencias Médicas y la Nutrición "Dr. Salvador Zubirán", <sup>2</sup> Clínica de Melanoma, Instituto Nacional de Cancerología, <sup>3</sup> Hospital General de México, <sup>4</sup> Presidente Honorario - Instituto Nacional de Cancerología, <sup>5</sup> Clínica de Melanoma, INCan y Sociedad Mexicana de Oncología, <sup>6</sup> Instituto Nacional de Cancerología, <sup>7</sup> Centro Médico ABC, <sup>8</sup> Grupo de Oncología Integral Hospital Ángeles del Pedregal, <sup>9</sup> Inmunología Clínica, INCan, <sup>10</sup> Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, <sup>11</sup> Consejo Mexicano de Oncología

El tratamiento del melanoma metastásico es difícil, ya que ni la cirugía, radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia o inmunoterapia solas o en combinación conducen a una supervivencia a largo plazo. El tratamiento del melanoma metastásico en el momento actual tiene carácter de paliativo.

La cirugía y algunas veces la radiación son los medios más útiles para alcanzar el control local en pacientes seleccionados. Los beneficios potenciales deben sobrepasar los riesgos y los costos deben ser minimizados en lo posible. Los pacientes más beneficiados con cirugía de tipo paliativo son aquellos con un solo sitio metastásico, los que tienen un periodo de remisión prolongado y aquellos con una localización no visceral de sus metástasis.

Las metástasis cerebrales de melanoma son el tercer sitio en frecuencia de metástasis a distancia después del tejido subcutáneo y ganglios linfáticos. En 75% de los casos las lesiones metastásicas son múltiples. Sin tratamiento la sobrevida media es de apenas tres a cuatro semanas, pero en pacientes seleccionados con enfermedad accesible, la cirugía puede ser una buena opción terapéutica. La mejor opción en estos pacientes parece ser la radioterapia a cráneo total acompañada de temozolomida.

Las metástasis al tracto digestivo son de pronóstico sombrío; sin embargo, una pequeña proporción, cercana al 10% podría alcanzar supervivencias de cinco años con el tratamiento quirúrgico. En términos generales, el tratamiento quirúrgico debe ser realizado con baja morbilidad y alta posibilidad de alivio sintomático. Se debe intentar reseca por completo la enfermedad si esto puede ser realizado con poca morbilidad. El buen estado funcional del paciente y un periodo libre de enfermedad prolongado podría ser indicador de un grupo de mejor pronóstico, sobre todo cuando la enfermedad es reseca en forma completa.

Diferentes protocolos de quimioterapia se han utilizado con distintos resultados. Los más usados han sido el BOLD (bleomicina, vincristina, CCNU, DTIC), CVD (cisplatino,

vinblastina y DTIC) y el esquema Darmouth o CBDT (cisplatino, BCNU, DTIC y tamoxifeno) con tasas variables del 9 al 55%, pero con respuestas de corta duración. Posterior al estudio de la inmunoterapia, se han tratado de asociar estas dos modalidades de tratamiento (bioquimioterapia) con respuestas en el mismo rango.

Se han empleado diversos fármacos, ya sea en forma única o algunas combinaciones de quimioterapia como monodroga, poliquimioterapia o combinándola con inmunomoduladores, que es lo que se conoce como bioquimioterapia.<sup>1-4</sup>

### Monoterapia

Como agente único, son varias las sustancias estudiadas, como la dacarbazina, análogos de platino, nitrosureas y toxinas microtubulares como la de *Corynebacterium parvum*, pero quizá los mejores resultados corresponden a la primera. La dacarbazina o dimetil-triazeno-imidazol carboxamida (DTIC) es el fármaco de elección; su respuesta como monodroga es de aproximadamente 25% en pacientes con enfermedad metastásica, aunque su duración es corta (de 3-6 meses en la mayoría de los casos) y sólo se ven respuestas de larga duración en 1-2% de los pacientes tratados. Los casos con mejores respuestas son aquellos con afección de partes blandas. La dosis y forma de aplicación IV varía, pues se usan esquemas de 200 a 250 mg/m<sup>2</sup> administrados por cinco días, u 850-1000 mg/m<sup>2</sup> IV el día 1, administrando ambos en ciclos de tres a cuatro semanas.<sup>3,4</sup>

Recientemente se han ensayado otros medicamentos como la temozolomida (TMZ), alquilante oral con amplio espectro de actividad antitumoral. Tiene 100% de biodisponibilidad oral, con penetración a la barrera hematoencefálica y líquido cefalorraquídeo en un 30% de la concentración sérica. Los primeros estudios demostraron una respuesta de un 21%, con duración de cinco meses.<sup>5</sup> En un estudio reciente se comparó DTIC versus TMZ en 305 pacientes con enfermedad metastásica de melanoma; la respuesta completa para dacarbazina sola fue de 2.7% y para TMZ de 2.6%, con supervivencia de 7.7 y 6.4 meses respectivamente; sin embargo, una ventaja del TMZ es que puede lograr concentraciones más altas que la dacarbazina en sistema nervioso

\* 1er. Consenso Nacional de Expertos en Melanoma del Capítulo de Tumores de Piel y Melanoma de la Sociedad Mexicana de Oncología y la Clínica de Melanoma del Instituto Nacional de Cancerología.

central (SNC), logrando concentraciones séricas del 30%; el estudio anterior no indica si disminuyó la afección de melanoma en el SNC. En un informe retrospectivo reciente, Summers analizó 40 pacientes con melanoma avanzado tratados con temozolomida (n=19) y DTIC (n=21); la incidencia de recaídas en SNC fue menor. Así, dos de 19 pacientes (10%) tratados con temozolomida recurrieron en SNC, en comparación con ocho de 21 (38%) de los tratados con DTIC.<sup>6-8</sup>

### Agentes no clásicos en el tratamiento del melanoma

Otros agentes que se han analizado como monofármacos son el cisplatino y sus derivados, así como los taxanos paclitaxel y docetaxel, con respuestas muy similares que oscilan en el 15-20%;<sup>3,9</sup> estos resultados no son halagüeños, ya que la toxicidad también se incrementa.

Desde el punto de vista hormonal, el único agente que se ha ensayado es el tamoxifeno; algunos estudios *in vitro* han informado la presencia de receptores estrogénicos. Se ha demostrado que tamoxifeno puede actuar induciendo apoptosis e inhibiendo la angiogénesis. Por ello se ha tratado de investigar el papel del tamoxifeno en melanoma y si resulta mejor combinado con monoterapia o poliquimioterapia.

Un metanálisis reciente de Lens revisó seis ensayos aleatorios, con un total de 912 pacientes, de los cuales 457 se asignaron para recibir quimioterapia; sólo el estudio de Cocconi y colaboradores obtuvo un resultado positivo usando tamoxifeno (comparó dacarbazina sola versus dacarbazina más tamoxifeno en 117 pacientes con melanoma metastático), con respuestas globales de 12% contra 28%. Los otros estudios no demostraron diferencia alguna en respuestas y ningún otro trabajo ha vuelto a encontrar estos resultados.<sup>4,10,11</sup>

### Poliquimioterapia

En cuanto al uso de poliquimioterapia, no está claro aún si existe un mejor esquema. Una reciente revisión demostró que aunque se pueden obtener más respuestas globales no puede concluirse si hay mejoría en la supervivencia. Varios esquemas se han ensayado, pero quizá uno de los más probados es el de Dartmouth que contiene cisplatino, BCNU, DTIC y tamoxifeno, en el cual las respuestas se han informado entre 13 a 55%.

Otros esquemas son el CVD, que contiene cisplatino, vinblastina y DTIC, con respuestas del 24 al 45%; o el BOLD que consiste en bleomicina, vincristina, CCNU y DTIC, con respuestas globales del 9-40%. Sin embargo, estos regímenes no han demostrado ser mejor que dacarbazina sola, ya que las respuestas objetivas para el DTIC son 5 a 28%, mientras los esquemas de poliquimioterapia están en el orden de 12 a 36%, sin que ninguna resulte estadísticamente significativa.<sup>9,4</sup>

### Bioquimioterapia

Entre los más novedosos ensayos se encuentran aquellos que combinan quimioterapia con bioterapia o inmunomoduladores, aunque tampoco existen resultados espectaculares que pue-

dan sugerir que se trata de esquemas de primera línea; los más usados son el interferón alfa y la interleucina 2, en los que el razonamiento de combinarlos con quimioterapia es sobre los resultados que se obtiene como agentes únicos, que van del 11 al 20%.<sup>12</sup> Además se ha propuesto que, por su diferente mecanismo de acción, podrían tener efecto supraditivo y sinérgico, sin sobreposición de efectos secundarios.

En 1998 el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) informó un estudio fase III que sugirió una leve ventaja de la combinación DTIC e interferón; este estudio se realizó con 280 pacientes y comparó DTIC solo versus DTIC, y tamoxifeno versus DTIC e interferón versus DTIC, tamoxifeno e interferón. Los resultados fueron poco esperanzadores, ya que no se observó ventaja para ningún brazo, comparado con DTIC solo. El índice de respuesta global fue 18% con un rango de 12% a 21% para todos los brazos de tratamiento; el tiempo medio de falla al tratamiento fue 2.6 meses y la mediana de supervivencia de 9.1 meses.<sup>9,13</sup>

Muchos investigadores han estudiado combinaciones de interleucina-2 y quimioterapia en melanoma metastático, donde los resultados más prometedores probablemente se ubican para la combinación con cisplatino, que mostraron un índice de respuesta de aproximadamente 50%, con 10% a 20% de respuestas completas y supervivencia media de 11 a 12 meses; aproximadamente 10% de los pacientes está libre de enfermedad durante más de dos años. En forma similar a altas dosis de interleucina-2 como monofármaco, las recaídas más allá de dos años son extremadamente infrecuentes.<sup>14</sup>

En otro estudio, Legha y colaboradores, en el MD Anderson de Houston, combinaron CVD en forma concomitante con interferón alfa e interleucina, sobre un periodo de cinco días cada tres semanas, por seis ciclos, obteniendo respuestas de 64% con duración media de 6.5 meses. Un 10% de los pacientes permanecieron sin recurrencia por 50 a 61 meses. Aunque la toxicidad fue manejable se consideró comparable con otros esquemas de bioquimioterapia, con 54% de registros de fiebre y neutropenia y 49% de incidencia de bacteriemia.<sup>15</sup>

Los datos de metanálisis de múltiples estudios fase II, sugieren que la bioquimioterapia posee actividad superior a la quimioterapia o inmunoterapia sola; sin embargo, hay que tomar con cautela estos datos, ya que cuando muchos de estos estudios con aparente buen resultado se comparan con DTIC solo no logran ser mejores que éste. En otro trabajo en el MD Anderson, en el que se comparó el esquema de CVD más interleucina-2 e interferón contra CVD solo, se obtuvo un doble del índice de respuestas y progresión, y una prolongación de tres meses de supervivencia media (P=.05). Aunque estos resultados fueron buenos es difícil mantener un esquema de este tipo, ya que los pacientes sufrieron gran toxicidad: 90% de ellos requirieron vasopresores, 25% presentaron gran toxicidad cardiopulmonar y económicamente el esquema resultó muy costoso.<sup>16</sup>

**Bibliografía**

1. Mendelsohn J. Molecular basis of cancer. 2nd edition, 2001. WB Saunders Com., Philadelphia USA. Chapter 19:385-404
2. González B. Oncología Clínica. Tomo II. 2a ed. 1998, Madrid Esp. Cap, 31 y 32. 413-436
3. Bajetta E, Del Vecchio M, Bernard-Marty C, Vitali M et al. Metastatic melanoma: Chemotherapy. Sem in Oncol, 2002; 29:427-445
4. Eigentler TK, Caroli UM, Radny P, Garbe C. Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systemic review of 41 randomized clinical trials. Lancet Oncol 2003;4:748-59
5. Li Y, McClay E. Systemic chemotherapy for treatment of metastatic melanoma. Sem in Oncol. 2002; 29: 413-426.
6. Middleton MR, Grob JJ, Aaron 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; 18:158-62
7. Agawala S,Reyderman L, Starkevich P, et al: Pharmacokinetic study of temozolomide penetration into CSF in a patient with dural melanoma . Ann Oncol 1998; 9:659a (suppl 4,abstr)
8. Summers Y,MiddletonMR, Calvert H, et al: Effect of temozolomide (TMZ) on central nervous system relapse in patients with advanced melanoma . Proc Am Soc Clin Oncol 20:349a 2001 (abstr)
9. Green RJ, Schchter LM. Systemic treatment of metastatic melanoma with chemotherapy. Hematol-oncol. 1998; 12: 863-75
10. Lens MB, Reiman T, Husain AF. Use of tamoxifeno in the treatment of malignant melanoma. Systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Cancer 2003; 98:1355-61
11. Cocconi G, Bella M, Calabresi F, et al. Treatment of metastatic malignant melanoma with dacarbazina plus tamoxifeno. N Engl J Med 1992;327:516-23
12. Argawala SS, Kirwood JM. Interferons in melanoma. Curr OpinOncol. 1996; 9 :167-174
13. Falkson CI, Ibrahim J, Kirwood JM, et al. Phase III trial of dacarbazina versus dacarbazina with tamoxifeno versus dacarbazina with interferon-alpha-2b versus dacarbazina with tamoxifeno e interferon alpha-2b in patients with metastatic malignant melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study. J Clin Oncolo 1998 ; 16 : 1743-51
14. Atkins MB. Management of stage IV melanoma. Educational Book, Spring; ASCO 2002, 175-183
15. Legha S, Ring S, Eton O, et al. Development of a biochemotherapy regimen with concurrent administration of cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, interferon alpha, for patients with metastatic melanoma. J Clin Oncol. 1998; 16: 1752-1759
16. Eton O, Legha S, Bedikian A, et al. Phase III randomized trial of cisplatin, vinblastine and dacarbazine (CVD) plus interleukin -2 (IL-2) and interferon alpha-2b (INF) versus CVD in patients (pts) with metastatic melanoma. Proc Am Soc Clin Oncol 2000; 19:552a (abtr 2174)
17. Creagan ET, Dalton RJ, Ahmann DL, et al. Randomized, surgical adjuvant clinical trial of recombinant interferon alpha -2a in selected patients with malignant melanoma. J Clin Oncol. 1995; 13: 2776-2783
18. Cascinelli N, Bufalino R, Morabito A, et al. Results of adjuvant interferon study in WHO melanoma programme. Lancet. 1994; 343: 913-914
19. Eggermont AMM, Kleeberg UR, Rutier DJ, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group trial experience with more than 2,000 patients evaluating adjuvant treatment with low or intermediate doses of interferon alpha-2b. ASCO Educational Book Spring. 2001; 88-93
20. Rusciani L, Petraglia S, Alotto M, et al. Postsurgical adjuvant therapy of melanoma: evaluation of a 3-year randomized trial with recombinant interferon-alpha after 3-5 years of follow-up. Cancer. 1997; 79: 2354-2360
21. Grob JJ, Dreno B, de la Salmoniere P, et al. Randomized trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable non-metastases: French Cooperative Group on melanoma. Lancet; 1998; 351: 1905-1910
22. Kirkwood JM, Sondak VK, Haluska FG, et al. Value of adjuvant interferon-alfa-2b. Therapy in high-risk melanoma: the case in favor. Progress in Oncol. Chap 18. 2003, 373-390
23. Spittler LE. Value of alpha interferon in adjuvant therapy for melanoma: the case against. Progress in Oncol. Chap 19. 391-411.