

ARTICULOS ORIGINALES

Melanoma maligno de alto riesgo. Valor de la quimioterapia con DTIC

Dres. Julio C. Priario*, J. Freddy Borges**, Roberto Levin**

RESUMEN

El pronóstico del melanoma maligno es generalmente sombrío en virtud de la frecuencia de las metástasis. Estas son más comunes en paciente con melanoma del tronco y/o aquellos de niveles III, IV y V de Clark donde se ve alta contaminación ganglionar. A estos casos se les conoce como melanomas de *Alto Riesgo*. En este grupo se ha intentado realizar tratamientos coadyuvantes con DTIC. En 761 pacientes estudiados por el Grupo de Melanoma de la O.M.S. no se demostró mejoría en la sobrevivencia total ni en el tiempo libre de enfermedad.

Se señala la importancia pronóstica de la contaminación ganglionar y es discutida brevemente la indicación del vaciamiento linfoganglionar profiláctico. Se concluye que la excéresis correcta del tumor primario es el tratamiento básico, pero es necesario seguir buscando otros procedimientos coadyuvantes que mejoren los resultados de la cirugía.

SUMMARY

High Risk Malignant Melanoma. Value of Chemotherapy with D.T.I.C.

The prognosis of malignant melanoma is generally bad due to the frequency of metastatic lesions. These are more common in patients with trunk melanoma and/or those with III, IV and V Clark's levels where there is high lymph-node involvement. These cases are referred to as *high risk* melanomas.

Coadjuvant treatment with D.T.I.C. has been attempted in these patients.

No improvement in the total survival time neither in the time free of disease was noticed by the "melanoma group" of the W.H.O.

The prognostic importance of lymphnode involvement and the indication of prophylactic lymphnode emptying are discussed.

The authors conclude that the right resection of the primary tumor is the basic treatment, but it is necessary to keep on the search for better coadjuvant procedures to improve surgical results.

Presentado en la Sociedad de Cirugía del Uruguay el 4 de Agosto de 1982.

* Prof. Agregado de Clínica Quirúrgica "B". Miembro del W.H.O. Melanoma Group., ** Ayudante de Investigación de la Clínica Quirúrgica "B" (Seccional de Oncología).

Dirección: Verona 5785. Montevideo. (Dr. Julio C. Priario).

Seccional de Oncología de la Clínica Quirúrgica "B" (Prof. J. Pradines). Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela". Montevideo - Uruguay.

Palabras clave (Key words, Mots clés). MEDLARS: Melanoma/Drug Therapy.

INTRODUCCION

El tratamiento del melanoma maligno, al igual que el de otros tumores sólidos, es fundamentalmente quirúrgico, siendo la resección amplia del tumor seguida de injerto, la conducta terapéutica más aceptada(16).

Sin embargo, el tratamiento quirúrgico del melanoma como única terapéutica no logra resultados satisfactorios y por ello se han intentado diversos procedimientos coadyuvantes, destacándose entre éstos la inmuno y la quimioterapia (5, 15, 16).

Las recidivas locales luego de una correcta cirugía no son frecuentes. No obstante, el melanoma tiene una alta tendencia natural a la diseminación, efectuándose ésta en el 75% de los casos por vía linfática y en el 25% por vía hemática (2, 7, 16). Por otra parte se ha demostrado que las posibilidades de diseminación del melanoma están en relación directa a la profundidad de la lesión, y es por ello que las clasificaciones de Clark(10) y Breslow(6) que toman en cuenta dicho factor, aportan gran utilidad en el enfoque clínico-terapéutico de este tumor (6, 15, 16).

De acuerdo a la profundidad de la lesión primaria, la sobrevivencia a los 5 años es del 80% para tumores que no exceden los 2 mm., entre 50 y 80% para aquellos de 2 a 4 mm. y menos del 50% para los melanomas con más de 4 mm de profundidad (21). La sobrevivencia a los 5 años de los pacientes con melanomas de los miembros también es significativamente diferente según tengan o no ganglios regionales colonizados. Cuando estos no han sido afectados, la sobrevivencia oscila entre un 70 y un 75%, mientras que es sólo de un 15% para aquellos casos con ganglios positivos (21, 23).

Por tanto, la presencia o no de ganglios contaminados, así como la profundidad de la lesión constituyen factores fundamentales para establecer el pronóstico de los pacientes portadores de melanomas de los miembros. Por otra parte, para los melanomas del tronco, la sobrevivencia a los 5 años es de aproximadamente 20%, independientemente de que los ganglios sean o no positivos (8, 15, 16). En la figura 1 se muestra la correspondencia entre los estadios de Clark y la clasificación de Breslow con

Esesor en mm. (Breslow)	% Recidivas	Estadios de Clark	% Recidivas
3.00	84	V	78
2.26 - 3.00	69	IV	61
1.51 - 2.25	32	III	33
0.76 - 1.50	33	II	4
0.76	0	I	0

Fig. 1 - Correlación entre los estadios de Clark y espesor del tumor (Breslow) con respecto a la incidencia de recidivas a los 5 años.

respecto a la incidencia de recidivas a los 5 años. (6, 10, 15, 19).

La elevada contaminación linfoganglionar de los estadios de Clark III, IV y V (fig. 2) justifica considerar a estos estadios como de *Alto Riesgo* (15).

En el presente trabajo nos ocuparemos de la quimioterapia como adjuvante de la cirugía en los melanomas malignos de *Alto Riesgo*. Si bien la quimioterapia admite múltiples variaciones en cuanto a procedimientos, drogas, dosis, etc., apunta a un único fin: disminuir las posibilidades de diseminación del melanoma. Para cumplir con esta finalidad se han ensayado varias drogas (11), con planes de mono o poliquimioterapia, en forma pura o en combinación con inmunoterapia, y más recientemente, se ha comenzado a usar la hipertermia. De todos los agentes farmacológicos ensayados, sólo el DTIC (4, 13) ha logrado resultados alentadores que lo antepone a todos los otros (11, 12, 15) con respuestas objetivables en el 25% de los casos (11). Varios autores han demostrado que la adición de otras drogas al DTIC no mejora los resultados obtenidos con éste solo y en cambio sí suman mayores efectos colaterales adversos (11, 12, 14, 15).

MATERIAL Y METODO

Se consideraron pacientes con melanomas de *Alto Riesgo* aquellos que presentaron por lo menos una de las siguientes características:

- Melanomas de los miembros con ganglios regionales positivos.
- Todos los melanomas del tronco.

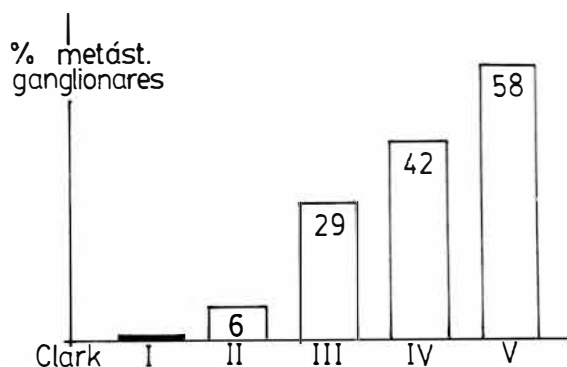


Fig. 2 - Contaminación ganglionar según los Estadios de Clark.

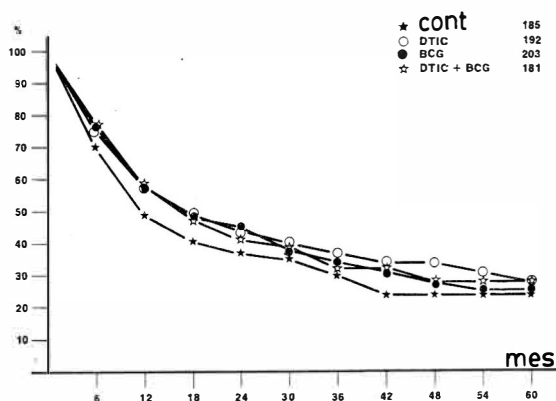


Fig. 3 - Periodo libre de enfermedad estudiado en 761 pacientes evaluables, de acuerdo al tratamiento instituido.

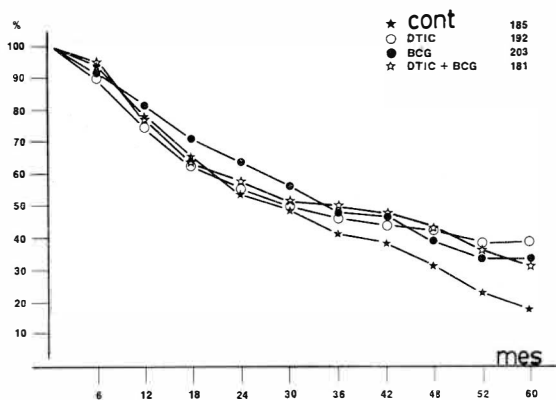


Fig. 4 - Sobrevida global de 761 pacientes evaluables, de acuerdo a los tratamientos seguidos.

- Melanomas con niveles de Clark III, IV o V (*)
- Melanomas primarios con más de 1.5 mm de profundidad (**)

Los pacientes así definidos ingresaron al ensayo luego de recibir adecuado tratamiento quirúrgico, siendo randomizados a uno de los siguientes cuatro grupos: a) DTIC, b) GCG, c) DTIC más BCG, y, d) Grupo Testigo, sin tratamiento coadyuvante.

El DTIC se usó en dosis de 200 mg/m², por vía intravenosa y durante 5 días consecutivos, comenzando entre los 10 a 20 días del postoperatorio. Los

* Los niveles de Clark (10) se definen de acuerdo a las siguientes características invasivas del melanoma:

Nivel I: melanoma intraepidérmico.

Nivel II: melanoma que infiltra parcialmente el dermis papilar.

Nivel III: tumor que infiltra todo el dermis papilar hasta el límite con el reticular, pero sin sobrepasarlo.

Nivel IV: Infiltración del dermis reticular.

Nivel V: La infiltración llega al tejido adiposo sub-cutáneo.

** La clasificación de Breslow (6) toma en consideración la profundidad tumoral de acuerdo a los siguientes límites: melanomas con menos de 0,76 mm, tumores entre 0,76 mm y 1,5 mm, 1.51 a 2,25 mm, de 2,26 a 3 mm., y finalmente aquellos que sobrepasan los 3 mm. de profundidad.

ciclos se repitieron cada 3 semanas hasta alcanzar los 24 meses de tratamiento. Cuando existieron signos de toxicidad (glóbulos blancos entre 2.500 y 3.000 mm³ y/o plaquetas entre 75.000 y 99.000 mm³) en dos ciclos consecutivos, la dosis del DTIC se redujo al 50% durante el resto del tratamiento.

RESULTADOS

Entre los años 1974 y 1980 se trataron 931 pacientes, de los cuales fueron evaluables 761. La centralización, coordinación y análisis estadístico de los casos admitidos en el ensayo fue realizado por el Grupo de Estudio de Melanoma de la O.M.S., en el cual participa Uruguay como Centro de Referencia por nuestro intermedio.

El resultado de este estudio clínico randomizado a los 5 años de seguimiento, no mostró diferencias significativas en la sobrevida total ni en el período libre de enfermedad en ninguno de los grupos ($p < 0.05$), tal como se esquematiza en las figuras 3 y 4.

En cuanto a las complicaciones, la mielodepresión fue de escasa frecuencia y en general de poca entidad. En los casos en que, luego de reducida la dosis del DTIC al 50%, el número de granulocitos y de plaquetas siguió descendiendo, el tratamiento fue suspendido.

Los trastornos más severos y frecuentes fueron náuseas y vómitos rebeldes a los antieméticos, aunque raramente provocaron la reducción de la dosis de DTIC. Otro elemento casi constante fue

el dolor referido a los trayectos venosos durante las infusiones. Las algias fueron más intensas cuanto más distal el sitio de punción. Las tromboflebitis debidas a la agresión local por la droga, dificultaron la realización de sucesivas cateterizaciones por la pérdida progresiva de vías venosas.

La hepatotoxicidad, si bien no fue frecuente, requirió el seguimiento regular de los pacientes con funcionales y enzimogramas hepáticos seriados.

DISCUSION

A la luz de la experiencia actual y con los conocimientos que sobre la historia natural del tumor se han ido adquiriendo, se puede afirmar que el problema más importante que plantea el melanoma, correctamente tratado por la cirugía, es la diseminación metastásica, ya que las recidivas locales no son frecuentes. (1, 8, 16).

Es por este motivo que se plantea la necesidad de buscar para los melanomas de alto riesgo nuevos tratamientos coadyuvantes, los que, actuando sistemáticamente, podrían completar una terapéutica quirúrgica que es esencialmente local o loco regional (4, 5, 11, 15, 19).

Impulsados por esta necesidad y basándose tanto en los fundamentos de cinética celular expuestos a partir de la década del 60, como en las diversas demostraciones experimentales que destacaron la importancia del tamaño tumoral en la evolución de la enfermedad, es que varios autores han recurrido a la quimioterapia como tratamiento complementario de la cirugía (3, 1, 11, 15, 19); para ello

se emplean las dosis máximas toleradas en planes que comienzan en el período postoperatorio, lo más cercanamente posible al acto quirúrgico (1, 3, 15).

Los resultados del presente ensayo en 761 pacientes, usando el DTIC como única droga, indican que ni el período libre de enfermedad ni la sobrevida global han mejorado con respecto aquellos pacientes tratados solamente con la cirugía. Debe concluirse por tanto, que el DTIC a la dosis, vía y tiempo señalados, no ha sido capaz de modificar la evolución de la enfermedad.

Un segundo punto a señalar es el llamado vaciamiento ganglionar profiláctico. Si bien no es éste un tratamiento coadyuvante clásico, debe ser considerado como tal y encararse como una medida complementaria más en el tratamiento del tumor primario.

El número de ganglios colonizados es un importante factor pronóstico, ya que, los pacientes que presentan sólo 1 ganglio contaminado, tienen una evolución significativamente mejor que aquellos con 2-3 ó 4 o más ganglios positivos (23). La pregunta que necesariamente surge a continuación es: ¿cuándo debe indicarse el vaciamiento ganglionar profiláctico? Para ello debemos considerar la alta incidencia de ganglios contaminados en los estadios III, IV y V de Clark (9, 10), como se muestra en la figura 2, y plantear, para estos casos, la indicación del vaciamiento ganglionar. Sin embargo, esta conducta es sumamente discutida. Veronesi y col. (22), señalan la ineficacia del procedimiento luego de realizar un importante estudio randomizado al respecto. Otros autores, al contrario, efectúan el vaciamiento ganglionar sistemáticamente en los estadios de Clark III, IV y V (8, 16), procedimiento que, además, ofrece la posibilidad de estadificar más precisamente al paciente con melanoma maligno (1, 2, 6, 8, 16).

Finalmente, con respecto a las complicaciones del tratamiento con DTIC, debe mencionarse que las náuseas y los vómitos son siempre constantes y rebeldes a los antieméticos, y por ello, varios pacientes rehusaron continuar el tratamiento.

Las tromboflebitis ocasionadas por la quimioterapia prolongada también son frecuentes y dificultan progresivamente la obtención de vías venosas eficaces. Por ello y buscando preservar la red venosa superficial, hemos planteado la realización de fistulas arteriovenosas para los pacientes sometidos a quimioterapia prolongada.

CONCLUSIONES

Una vez extirpado el tumor primario, gesto terapéutico básico y fundamental, surge la necesidad de ofrecerle un tratamiento complementario al paciente portador de un melanoma de alto riesgo.

Esta postura está avalada por la alta incidencia de recidivas, de acuerdo a la profundidad que presente el tumor al momento del tratamiento inicial, y que es pronosticable sobre la base de los estudios de Clark (10), Breslow (2) y otros (1, 3, 8, 9, 15, 19, 21).

Por otra parte, la contaminación de los ganglios regionales debe ser cuidadosamente valorada, ya que, cuando existen más de 2 ganglios positivos, el pronóstico es más desfavorable que en las situa-

ciones en las cuales hay uno o ningún ganglio colonizado. A su vez, las posibilidades de colonización linfonodular están directamente relacionadas a la profundidad y penetración del tumor en la piel.

El tratamiento sistémico con DTIC, lamentablemente no ha contribuido a mejorar la evolución de los pacientes con melanomas de alto riesgo. Tanto el período libre de enfermedad así como la sobrevida global no se modifican con el DTIC, siendo por lo tanto, innecesario indicarlo luego de la resección quirúrgica. Descartada la utilidad del DTIC, en este grupo de pacientes, permanece igualmente planteada la necesidad de buscar nuevos procedimientos coadyuvantes que puedan mejorar, más allá del tratamiento quirúrgico inicial, la evolución natural de la enfermedad.

APENDICE

Este trabajo está basado en los casos colectados cooperativamente por los siguientes centros:

Dr. F. Lejeune, Dr. A. Verhest, Institut Jules Bordet, Bruxelles, Belgium. Dr. D.C. Bandiera. Dr. De Queiroz Costa. Hospital A.C. Carmargo. Sao Paulo, Brazil. Dr. R.L. Ikonopisov, Dr. R. Raichev, Oncological Research Institute, Sofia, Bulgaria. Dr. Z. Mechl, Dr. J. Svejda, Oncological Institute, Brno. Czechoslovakia. Dr. H. H. Peter, Abteilung fur Klinische Immunologie. Medizinische Hochschule, Hannover, (Federal Republik of Germany. Dr. C. Colon, Dr. C. Bailly, Centre Léon Bérard, Lyon, France. Dr. J. Durand, Fondation Curie, Paris, France. Dr. J. Lacour, Dr. M. Prade, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France. Dr. C. Aubert, Institut J. Paoli-Calmettes, Marseille, France. Dr. I. Rodé, Dr. J. Sugar State Institute of Oncology, Budapest, Hungary. Dr. U. Veronesi, Dr. F. Pizzetti, Istituto Nazionale Tumori, Milan, Italy. Dr. F. Claudio, Dr. G. Giordano, Fondazione Pascale, Naples, Italy. Dr. I.O. Brennhovd, Norwegian Radium Hospital, Oslo, Norway. Dr. E. Caceres, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima, Perú. Dr. K. Szczygiel, Dr. A. Urban, Oncological Institute, Cracow, Poland. Dr. J. Adamus, Dr. W. Niepolomska, Oncological Institute, Clivice, Poland. Dr. A. Kulakowski, Dr. M. Dabska, Oncological Institute, Warsaw, Poland. Dr. H. Holmstrom, Dr. J. Mellgren, University of Goteborg, Goteborg, Sweden. Dr. E. Van Slooten, Dr. E. Van der Esch, Het Nederlands Kankerinstituut, Amsterdam, The Netherlands. Dr. L.R. McLaren, Dr. O. Dodge, Christie Hospital, Manchester, United Kingdom. Dr. J. Priario, Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay. Dr. R. Wagner, Dr. A. Binova, Petrov Research Institute of Oncology, Leningrad, U.S.S.R. Dr. Y. Gritsman. Dr. Z.V. Golbert, Herzen State Oncological Institute, Moscow, U.S.S.R. Dr. N.N. Trapeznikov, Dr. N. Kraevski, Cancer Research Centre of the U.S.S.R., Academy of Medical Sciences, Moscow, U.S.S.R. Dr. H. Goldsmith, Jefferson Medical College, Philadelphia, Pennsylvania, U.S.A.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. ARIEL, I.M.: Malignant melanoms. USA, Apleton-Century - Crofts, 1981.
2. BALCH, C.M.; SOONG, S.J.; MURAD, T.M.; INGALLS, R.N.: A multifactorial analysis of melanoma. II. Prognostic factors in patients with stage I (localized) melanoma. *Surgery*, 86: 343; 1979.
3. BONADONNA, G.; ROBUSTELLI DELLA CUNNA, G.; Manuale di oncologia Medica. Paris, Masson, 1981.
4. BONO, V.H.: Studies on the mechanism of action of DTIC. *Cancer Treat Rev.*, 60: 141, 1976.
5. BORGES, J.F.; MATE, M.; D'AURIA, A.; PRIARIO, J.C.: Experiencia con inmunoterapia en el melanoma maligno. *Cir. Uruguay*, 48: 427, 1978.
6. BRESLOW, A.: Tumor thickness, level of invasion and node dissections in stage I cutaneous melanoma. *Ann. Surg.*, 182: 527, 1975.
7. BYSTRYN, J.C.: The immunobiology of human malignant melanoma. *Int. J. Dermatol.*, 19: 375, 1980.
8. CARRIQUIRY, L.A.; HERNANDEZ, V.W.; BORGES, J.F.; MESA, G.; PRIARIO, J.C.: Vaciamientos ganglionares inguino-ilíacos. *Cir. Uruguay*, 51: 156; 1981.
9. CASCINELLI, N.; MORABITO, A.; BUFALINO, R.; VAN DER ESCH, E.P.; PREDA, F.: Prognosis of stage I melanoma of the skin. (WHO Collaborating Centres for Evaluation of Methods of Diagnosis and Treatment of Melanoma). *Int. J. Cancer*, 26: 733; 1980.
10. CLARK, W.A.; AINSWORTH, A.M.; BERNARDINO, A.E.; MIHM, M.C.: The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanoma of the skin. *Cancer Res.*, 29: 705, 1969.
11. D'AURIA, A.: Melanoma maligno. Quimioterapia sistémica. *Cir. Uruguay*, 44: 388, 1974.
12. JOHNSON, R.O.; METTER, G.; WILSON, W.; HILL, G.; KREMENTZ, E.: Phase I Evaluation of DTIC and other studies in malignant melanoma in the Central Oncology Group. *Cancer Treat Rev.*, 60: 183, 1976.
13. LI LOO, T.; HOUSHOLDER, G.E.; GERULATH, A.H. SAUNDERS, P.H.; FARQUHAR, D.: Mechanism of action and pharmacology studies with DTIC. *Cancer Treat Rev.*, 60: 149, 1976.
14. PRESANT, C.A.; BARTOLUCCI, A.A.; SMALLEY, R.V.; VOGLER, W.R.: Southeastern Cancer Study Group. Cyclophosphamide plus DTIC with or without C. parvum in metastatic malignant melanoma. *Cancer*, 44: 899, 1979.
15. PRIARIO, J.C.; BORGES, J.F.; D'AURIA, A.; MATE, M.: Adjuvants to surgery in the treatment of malignant melanoma. En: KUMAR, S., ed. *Advances in Medical Oncology, Research and Education*. Pergamon Press, 1979, v. 10 p 59.
16. PRIARIO, J.C.; MONTERO, E.D.; BORGES, J.F.; DE LOS SANTOS, J.C.; MATE, M.; MEERHOFF, W.; D'AURIA, A.; MUSE, I.: Melanoma maligno (Mesa Redonda). *Cir. Uruguay*, 44: 357, 1974.
17. RETSAS, S.; PEAT, I.; ASHORD, R.; COE, M.; MAHER, J.; DRURY, A.; HANHAM, I.W.; PHILLIPS, R.H.; NEWTON, K.A.: Updated results of vindesine as a single agent in the therapy of advanced malignant melanoma. *Cancer Treat Rev.*, 7 (suppl): 87, 1980.
18. SNYDER, R.D.; HORTOBAGYI, G.N.; BODEY, G.P.; GUTTERMAN, J.U.; HERSH, E.M.: Combination therapy for advanced malignant melanoma with BCNU, Pseudomonas vaccine, and herapin. *J. Surg. Oncol.*, 16: 87; 1981.
19. SPIVACK, S.D.; SPITLER, L.E.; HOHN, D.C.; DUNPHY, J.E.: Oncology and cancer chemotherapy. En: *Current Surgical Diagnosis & Treatment*. Dunphy and Way Eds. Lange Medical Publications, 1981 p 1044.
20. STERCHI, J.M.; COLE, W.; RICHARDS, F.; MUSS, H.B.; WHITE, D.R.; COOPER, M.R.; SPURR, C.L.: Decarbazine (DTIC) and immunotherapy with the methanol extraction residue of BCG (MER) in stage II and III melanoma. *Proc Am Assoc Cancer Res.*, 21: 363; 1980.
21. VAN DER ESCH, E.D.; CASCINELLI, N.; PREDA, F.; MORABITO, A.; BUFALINO, R.: Stage I melanoma of the skin: Evaluation of prognosis according to histologic characteristics. *Cancer*, 48: 1668; 1981.
22. VERONESI, U.; ADAMUS; BANDIERA, D.C.: Inefficacy of immediate node dissection in stage I melanoma of the limbs. *N Engl J Med*, 297: 627; 1977.