

TERAPÉUTICA DERMOPATOLÓGICA

Utilidad de la radioterapia en el melanoma

Carlos Conill^a, Jaime Fernández-Ibiza^a y Ramón Rull^b

^aServicio de Oncología Radioterápica. Unidad Funcional de Melanoma. Hospital Clínic. Barcelona.

^bServicio de Cirugía General y Digestiva. Unidad Funcional de Melanoma. Hospital Clínic. Barcelona. España.

El melanoma maligno cutáneo no debe ser considerado como un tumor «radiorresistente». En los últimos años, múltiples estudios clínicos han demostrado el importante valor terapéutico de la radioterapia, tanto en el control local de la enfermedad como en el tratamiento adyuvante poscirugía, como también en el contexto paliativo de la enfermedad¹, obteniendo un elevado porcentaje de respuestas clínicas objetivas globales del 67%. Overgaard³, en 1986, efectuó un análisis de 618 pacientes tratados con radioterapia, para determinar la influencia de los diferentes parámetros radiobiológicos (dosis total, dosis por fracción, duración total del tratamiento, volumen tumoral y diferentes esquemas de fraccionamiento) en la respuesta tumoral. Los resultados demostraron que el único parámetro que tenía una relación directa con la respuesta clínica era la dosis por fracción, especialmente con las dosis altas por fracción (superiores a 4 Gy). Los pacientes tratados con dosis por fracción superiores a 4 Gy obtenían un porcentaje de respuestas clínicas completas del 59%, mientras que en los pacientes tratados con dosis por fracción inferiores a 4 Gy, el porcentaje de respuestas clínicas completas fue del 33%.

LA RADIOTERAPIA COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE

Las metástasis regionales son la localización más frecuente del melanoma metastásico. Después de una disección ganglionar completa, el porcentaje de recidivas ganglionares puede ser incluso del 50%^{4,7}. La tasa de recidiva regional de la enfermedad después de la disección ganglionar varía en función de que la enfermedad sea cervical, axilar o inguinal (tabla I)^{7,8}. Los factores de riesgo de recidiva ganglionar son: afección extracapsular, ganglios con clara afección desde el punto de vista clínico y afección de más de tres ganglios en el examen anatómopatológico de la linfadenectomía⁸, y recidiva ganglionar de la enfermedad o cualquier paciente en que se haya efectuado una disección ganglionar cervical terapéutica⁹. Lee et al⁸ observan diferencias en el riesgo de recidiva ganglionar después de la linfadenectomía en función del tamaño ganglionar: del 25% cuando es inferior a 3 cm, del 42% entre 3 y 6 cm, y del 80% cuando es superior a 6 cm ($p < 0,001$).

El papel de la irradiación en el tratamiento postoperatorio de los pacientes con afección ganglionar por melanoma ha sido ampliamente estudiado en los últimos años. Ang et al¹⁰, en un estudio de 95 pacientes tratados con disección ganglionar cervical, seguida de irradiación cervical con una dosis de 30 Gy/5 fracciones, administrados en 2,5 semanas (2 fracciones/semana), obtuvieron un control local de la enfermedad en el 93% de los pacientes. Otros autores¹¹⁻¹⁵ han presentado resultados similares en el control local mediante irradiación postoperatoria adyuvante (tabla II). El esquema de fraccionamiento de dosis en el melanoma maligno sigue siendo controvertido. El conocimiento experimental de que las líneas celulares de melanoma son más sensibles a las altas dosis por fracción por el ancho «hombro» de las curvas de supervivencia, así como la experiencia clínica, apoyan esquemas de hipofraccionamiento del orden de 5 o 6 Gy, dos veces por semana, durante 2,5 semanas, en lugar de los esquemas habituales de fraccionamiento de 200 cGy/fracción/diario.

LA RADIOTERAPIA COMO TRATAMIENTO PALIATIVO

A pesar de los avances en el diagnóstico temprano y en el tratamiento local y sistémico del melanoma, un elevado porcentaje de pacientes mueren a causa de la progresión de la enfermedad. Para este grupo de pa-

TABLA I. Recidiva locorregional de la enfermedad (%) después de la cirugía

AUTOR	CIRUGÍA		
	CERVICAL	AXILAR	INGUINAL
O'Brien ¹¹	40%		
Lee ⁸	43%	28%	23%
Browser ⁷	33%	13%	9%
Byers ⁵	50%		

TABLA II. Control local después de linfadenectomía + irradiación postoperatoria

AUTOR	N	LOCALIZACIÓN	DOSIS DE RADIOTERAPIA	CONTROL LOCAL (%)
Ang ¹⁰	95	Cuello	30 Gy/5 Fr/ 2,5 semanas	93
O'Brien ¹¹	27	Cuello	33 Gy/6 Fr/ 2,5 semanas	93
Ballo ⁹	166	Cuello	30 Gy/5 Fr/ 2,5 semanas	94
Johanson ¹²	22	Axila	24 Gy/3 Fr/ 3 semanas	84
Strom ¹³	21	Axila	30 Gy/5 Fr/ 2,5 semanas	95
Ballo ¹⁴	86	Axila	30 Gy/5 Fr/ 2,5 semanas	87

Correspondencia: Dr. C. Conill.

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Clínico de Barcelona. Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.

Correo electrónico: cconill@clinic.ub.es

cientes en los que la curación no es una opción realista, el objetivo consiste en lograr una paliación eficaz de los síntomas y signos de la enfermedad. El cáncer avanzado se asocia a complicaciones secundarias a la aparición de metástasis. Los criterios más importantes a considerar para conseguir un buen resultado del tratamiento paliativo planteado son: *a)* definir correctamente el síntoma a tratar; *b)* administrar el tratamiento sin demora, la paliación es urgente, y *c)* comunicar al paciente y/o familiares el objetivo del tratamiento. La enfermedad avanzada es un proceso donde las prioridades y necesidades se modifican rápidamente con el tiempo. La irradiación tiene un papel muy importante en el control del dolor neoplásico y puede estar indicada incluso en las últimas semanas de vida del paciente, ya que puede conseguir una rápida paliación del dolor, con la consiguiente mejoría de la calidad de vida. Una de las escalas mayormente utilizadas para medir el nivel de funcionalidad y autonomía con demostrada validez y fiabilidad es la escala de Karnofsky¹⁶ (tabla III).

La escala de Karnofsky también ha demostrado su validez en la valoración de la expectancia de vida en un intervalo inferior a 6 meses con una precisión del 84%¹⁷. El dolor es un síntoma prevalente¹⁸ y perturbador para el paciente y sus familiares. Sin embargo, es un síntoma controlable en más del 85% de los casos. La irradiación como tratamiento exclusivo es el tratamiento más efectivo para la paliación local o metastásica, y consigue un porcentaje de respuestas completas clínicas que oscila entre el 24 y el 75%, y una respuesta global del 59-98%, comparado con las respuestas completas del 3-10% y las respuestas globales del 15-36%, tanto para la quimioterapia como para la inmunoterapia, respectivamente¹.

Metástasis óseas

El tratamiento del dolor en los pacientes que han desarrollado metástasis óseas es importante para mejorar el nivel de funcionalidad y, por tanto, su calidad de vida. La radioterapia está considerada como el tratamiento de elección en la paliación de las metástasis óseas dolorosas. Se han utilizado una gran variedad de esquemas terapéuticos, desde las dosis únicas a múltiples fracciones hasta diferentes dosis totales, sin observarse una clara superioridad en términos de analgesia con dosis totales más altas. La respuesta clínica del dolor con la radioterapia ha demostrado ser la de instauración más rápida y de mayor duración que cualquier otra terapia sistémica. Los estudios efectuados para determinar la dosis efectiva «más baja» como dosis única muestran que 6-8Gy/1 fracción obtienen un porcentaje de respuestas superiores al 70%¹⁹. Para determinar la relación dosis total y número de fracciones más adecuadas para un paciente concreto, es necesario valorar adecuadamente la capacidad funcional y su pronóstico de vida²⁰.

Las metástasis óseas localizadas en huesos largos o en huesos que soportan carga tienen un riesgo de fractura. En estos casos es recomendable anticiparse a la fractura patológica, ya que ésta se asocia a una elevada morbilidad, en términos de encamamiento y deterioro de la

TABLA III. Escala de Karnofsky

100	Normal. Sin molestias
90	Actividad normal. Signos mínimos de evidencia de enfermedad
80	Actividad normal con esfuerzo. Algunos signos de evidencia de enfermedad
70	Se cuida por sí mismo. No puede llevar a cabo actividad normal o trabajar
60	Requiere asistencia ocasional. Capaz de cuidar de sus propias necesidades
50	Precisa considerable asistencia y frecuente asistencia médica
40	Incapacidad notable. Precisa cuidados especiales
30	Incapacidad grave. Se precisa hospitalización
20	Gravemente enfermo
10	Moribundo. Enfermedad progresiva
0	Fallecido

calidad de vida. La fijación quirúrgica está indicada en las lesiones que destruyen más de un 80% de la cortical y en las lesiones líticas de más de 2,5 cm; después de la estabilización quirúrgica, la gran mayoría de autores recomiendan la irradiación para tratar la enfermedad microscópica.

Compresión medular

Las metástasis óseas en la columna vertebral constituyen la localización metastásica ósea más frecuente y revisten una especial importancia por el riesgo de ocasionar dolor intenso, inestabilidad vertebral, compresión medular y pérdida de control de esfínteres o paraplejía. La compresión medular es una urgencia oncológica. Entre el 5 y el 10% de los pacientes con cáncer diseminado presenta en algún momento de la evolución de la enfermedad metástasis epidurales. El dolor es el síntoma más importante en el 90% de los casos, y precede en días o meses a la instauración del síndrome de compresión medular. La presencia exclusiva de dolor sin radiculalgia no excluye la invasión del canal medular. La detección temprana y el inicio inmediato del tratamiento antes de la instauración de los déficit neurológicos constituyen la mejor oportunidad para mejorar el pronóstico de los pacientes. La recuperación de la función neurológica está relacionada con el grado de afección neurológica en el momento del diagnóstico. El tratamiento de elección es la radioterapia, aunque se considerará la cirugía en determinadas circunstancias: *a)* cuando se desconoce el tumor primario; *b)* cuando existe progresión clínica durante la radioterapia; *c)* cuando el paciente presenta una recidiva en el área ya irradiada, y *d)* cuando presenta inestabilidad vertebral. Los esquemas de tratamiento con irradiación más utilizados son 30 Gy/10 fracciones o bien 15 Gy/3 fracciones + 12 Gy/3 fracciones (2.700 cGy/6 fracciones). No se han observado diferencias significativas en función de la dosis por fracción administrada. La respuesta al dolor es del 76%, y completa en el 43% de los casos. Los factores predictivos de buena respuesta al tratamiento son: *a)* deambulación en el momento del diagnóstico, y *b)* inicio de la radioterapia antes de que se instaure la afección neurológica.

Metástasis cerebrales

El objetivo terapéutico más importante en los pacientes con metástasis cerebrales es el control de síntomas y la mejora en las funciones neurológicas, así como incidir en una mejor calidad de supervivencia. La mayoría de estos pacientes requieren tratamiento con dexametasona. Dosis superiores a 4 mg/24 h no han demostrado una mejoría en los resultados. Los factores pronósticos que han sido reconocidos como factores predictivos de respuesta clínica y supervivencia se pueden clasificar en tres grupos: grupo I, capacidad funcional (Karnofsky) superior o igual a 70, edad < 65 años, control del tumor primario y ausencia de metástasis extracraneales (supervivencia 10,5 meses); grupo III, Karnofsky inferior a 70 (supervivencia 1,8 meses); grupo II, todos los demás (supervivencia 5,9 meses)^{21,22}. La irradiación holocraneal es el mejor tratamiento paliativo en las metástasis cerebrales, y ofrece un elevado nivel de paliación en términos de mejoría de los síntomas y signos neurológicos²³. Los esquemas de irradiación más utilizados son 20 Gy/5 fracciones y 30 Gy/10 fracciones. La respuesta clínica neurológica que se obtiene con la irradiación es del 70%²⁴, sin observarse diferencias estadísticamente significativas con relación al inicio del tratamiento (menos de 8 días o más). La respuesta radiológicamente mensurable del tamaño de las metástasis después de la irradiación es del 36%, aunque con persistencia y un 9% no detectable²⁵. En las metástasis cerebrales únicas con tumor primario controlado, el tratamiento de elección es la exéresis quirúrgica²⁶, y es recomendable asociar la irradiación postoperatoria. La radiocirugía también es una alternativa efectiva en pacientes con buen pronóstico y cuando el número de lesiones es inferior a tres. Puede efectuarse en el grupo de pacientes en que la lesión no tiene criterios de resecabilidad quirúrgica. El control local del tumor (90%) es similar al obtenido en otras histologías²⁷.

Los agentes quimioterápicos actuales atraviesan escasamente la barrera hematoencefálica y, por consiguiente, ofrecen un escaso beneficio. La temozolomida es un nuevo agente alquilante que ha demostrado atravesar la barrera hematoencefálica²⁸. Se han descrito pacientes con metástasis cerebrales de melanoma con remisión completa de las lesiones después de haber recibido tratamiento con temozolomida (200 mg/m²) como agente único²⁹, o en combinación con irradiación holocraneal³⁰.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pesch RE. Melanomas: radiobiology and role of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:971.
2. Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Altendorf-Hofmann A, Urban A, Schell H, Hohenberger W, et al. Palliative radiotherapy for recurrent and metastatic malignant melanoma: prognostic factors for tumor response and long-term outcome: a 20-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;1;44:607-18.
3. Overgaard J. The role of radiotherapy in recurrent and metastatic malignant melanoma: a clinical radiobiological study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:867-72.
4. Calabro A, Singletary SE, Balch CM. Patterns of relapse in 1001 consecutive patients with melanoma nodal metastases. *Arch Surg* 1989;124:1051-5.
5. 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.
6. Monsour PD, Sause WT, Avent JM, Noyes RD. Local control following therapeutic nodal dissection for melanoma. *J Surg Oncol* 1993;54:18-22.
7. Bowser WG, Taylor BA, Hughes LE. Morbidity, mortality and local recurrence following regional node dissection for melanoma. *Br J Surg* 1986;73:906-8.
8. Lee RJ, Gibbs JF, Proulx GM, Kolmorgen DR, Jia C, Kraybill WG. Nodal basin recurrence following lymph node dissection for melanoma: implications for adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:467-74.
9. Ballo MT, Bonnen MD, Garden AS, Myers JN, Gershenwald JE, Zagars GK, et al. Adjuvant irradiation for cervical lymph node metastases from melanoma. *Cancer* 2003;97:1789-96.
10. Ang KK, Peters LJ, Weber RS, Morrison WH, Frankenthaler RA, Garden AS, et al. Postoperative radiotherapy for cutaneous melanoma of the head and neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:795-8.
11. O'Brien CJ, Petersen-Schaefer K, Ruark D, Coates AS, Menzie SJ, Harrison RI. Radical, modified, and selective neck dissection for cutaneous malignant melanoma. *Head Neck* 1995;17:232-41.
12. Johanson CR, Harwood AR, Cummings BJ, Quirt I. 0-7-21 radiotherapy in nodular melanoma. *Cancer* 1983;15;51:226-32.
13. Strom EA, Ross MI. Adjuvant radiation therapy after axillary lymphadenectomy for metastatic melanoma: toxicity and local control. *Ann Surg Oncol* 1995;2:445-9.
14. Ballo MT, Strom EA, Zagars GK, Bedikian AY, Prieto VG, Mansfield PF, et al. Adjuvant irradiation for axillary metastases from malignant melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:964-72.
15. O'Brien CJ, Petersen-Schaefer K, Stevens GN, Bass PC, Tew P, Gebski VJ, et al. Adjuvant radiotherapy following neck dissection and parotidectomy for metastatic malignant melanoma. *Am J Surg* 1986;152:371-5.
16. Conill C, Verger E, Salamero M. Performance status assessment in cancer patients. *Cancer* 1990;65:1864-6.
17. Verger E, Conill C, Chicote S, De Azpiazu P. Valor del índice de Karnofsky como indicador del pronóstico de vida en pacientes oncológicos en fase terminal. *Med Clin (Barc)* 1993;2:74.
18. Verger E, Conill C, Pedro A, Chicote S, Salamero M, De Azpiazu P, et al. Cuidados paliativos en pacientes oncológicos. Frecuencia y prioridad de síntomas. *Med Clin (Barc)* 1992;99:565-7.
19. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milicic B, Milisavljevic S, Nikolic N, et al. A randomized trial of three single-dose radiation therapy regimens in the treatment of metastatic bone pain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42: 161-7.
20. Rose CH, Kagan R. The final report of the expert panel for the radiation oncology bone metastases work group of the american college of radiology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:1117-24.
21. Gaspar LE, Scott CH, Murray K, Curran W. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:1001-6.
22. Buchsbaum JC, Suh JH, Lee S, Chidel MA, Greskovich JF, Barnett GH. Survival by Radiation Therapy Oncology Group Recursive Partitioning Analysis Class and treatment modality in patients with brain metastases from malignant melanoma. *Cancer* 2002;94:2265-72.
23. Somaza S, Kondziolka D, Lunsford LD, Kirkwood JM, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery for cerebral metastatic melanoma. *J Neurosurg* 1993;79: 661-6.
24. Henriquez I, Conill C, Verger E, Graus F. Is the time interval between diagnosis and radiation treatment an important factor in brain metastases? *Eur J Cancer* 1996;32(Suppl A):2184.
25. Ellerhorst J, Strom E, Nardone E, McCutcheon I. Whole brain irradiation for patients with metastatic melanoma: a review of 87 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:93-7.
26. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Manyama Y, Kryscio RJ, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990;332:494-500.
27. Mori Y, Kondziolka D, Flickinger JC, Kirkwood JM, Agarwala S, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for cerebral metastatic melanoma: factors affecting local disease control and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:581-9.
28. Bleehen NM, Newlands ES, Lee SM, Thatcher N, Selby P, Calvert AH, et al. Cancer Research Campaign phase II trial of temozolomide in metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1995;13:910-3.
29. Franke W, Neumann N, Richter-Hintz D, Ruzicka T, Klaus W. Temozolomide: a promising agent in the therapy of brain metastases in malignant melanoma. En: American Society of Clinical Oncology 36th Annual Meeting. New Orleans, May 20-23, 2000. *Prog Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:575.
30. Conill C, Puig S, Toscas I, Castel T. Complete response of cerebral metastatic melanoma after a combined treatment of radiotherapy and temozolomide. *Med Clin (Barc)* 2002;119:758-9.