

## Tratamiento moderno de los melanomas

Dres. RICARDO HERRERA, EDUARDO SAAD, CARLOS APESTEGUI  
y SANTIAGO BESUSCHIO

(Contribución)

En una comunicacion preliminar ante el XLIV Congreso Argentino de Cirugia, decíamos que nos interesaba particularmente difundir la metodologia del estudio y tratamiento actual del melanoma maligno, debido a que de su manejo adecuado, no obstante el comportamiento proteiforme de este grave tipo de neoplasia dependía el futuro del enfermo.

Estamos convencidos que es posible modificar, en numerosos casos y en ciertas condiciones, el curso de la enfermedad. La piel es el órgano en que asienta el 14 % de todos los tumores malignos de la economía. Dentro de éstos el melanoma se observa una vez cada 35.

Es necesario definir con precisión los tipos celulares que componen el sector pigmentario para posteriormente intentar una clasificación de los procesos neoplásicos por ellos generados.

Pasando revista a dichos componentes celulares identificamos a las células neuroectodérmicas denominadas melanoblastos y melanocitos, formas inmadura y madura del tipo celular que origina los melanomas malignos y otras formas tumorales de estirpe pigmentaria melánica que incluye formas benignas (nevus pigmentarios).

Por el grado de diferenciación bajo de las estructuras celulares que componen el melanoma maligno, el melanoblasto es la célula habitualmente responsable del crecimiento neoplásico del sector pigmentario. El resto de las células con capacidad de acumular pigmento en su interior son los denominados melanóforos o células contráctiles dérmicas, los macrófagos o melanófagos y otras células que ocasionalmente pueden tener la característica de poseer pigmento melánico como células basales de epitelio, neuronas, etc.

Estas últimas no participan en el origen del proceso que particularmente nos interesa, el melanoma maligno. El mismo puede tener ori-

gen espontáneamente en estructuras tegumentarias previamente normales o sobre nevus (tumores benignos de estirpe pigmentaria) que poseen la característica de crecer en el límite dermoepidérmico y por ello se conocen como nevus conjuncionales.

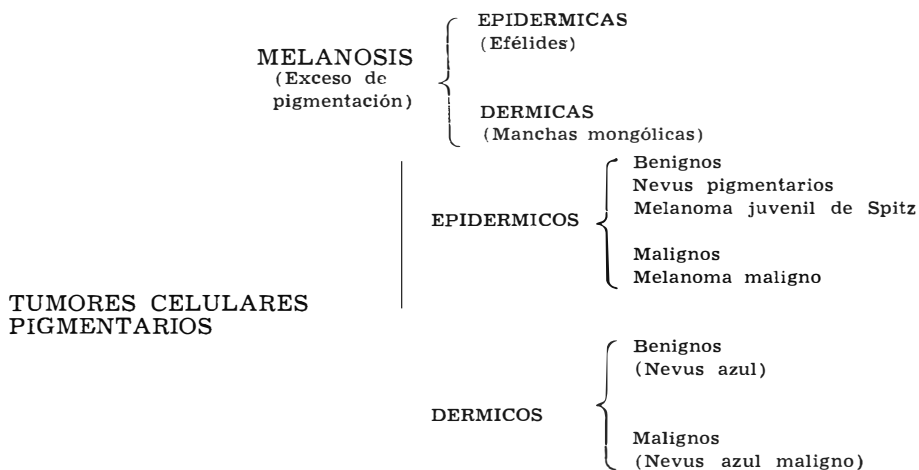
La uniforme denominación de melanoma maligno que ha dejado de lado las confusas nomenclaturas de melanocarcinoma o melanosarcoma se ha basado en el origen neural de este tipo celular, que descarta respectivamente los orígenes epitelial o conjuntivo de dichas denominaciones actualmente en desuso.

Es necesario además mencionar el proceso conocido como melanoma juvenil de Spitz que posee características histológicas que pueden llevar a confusión y a diagnosticar esta entidad como maligna cuando es en esencia de carácter benigno. Dichas características son el agrupamiento en teclas poco delimitadas; los elementos celulares pueden ser de forma cúbica (aspecto epitelial) o fusiformes con marcadas diferencias en los tamaños celulares, además de notable actividad conjuncional.

Otros elementos como por ejemplo la falta de ulceración de la epidermis, la presencia de células gigantes multinucleadas, y la reacción pseudo epiteliomatosa del epitelio son elementos que pueden ubicarnos con precisión en el diagnóstico histológico del melanoma juvenil.

Además es necesario enfatizar que la clasificación de los tumores de estirpe pigmentaria debe ser unificada para evitar errores graves de interpretación. Por lo tanto debe ser solamente patrimonio de los tumores malignos de este grupo la denominación melanoma, reservando el término nevus pigmentario, con la correspondiente ubicación topográfica (dérmico, conjuncional, etc.), para las formas benignas.

La clasificación estaría integrada entonces por:



La clásica división topográfica en cinco regiones a saber:

- 1 — Cuero cabelludo, cara y cuello.
- 2 — Miembros superiores.
- 3 — Tronco por encima del ombligo.
- 4 — Tronco por debajo del ombligo.
- 5 — Miembros inferiores.

La seguimos solamente a los efectos de estudiar el drenaje linfático y los grupos ganglionares correspondientes, especialmente a los melanomas del tronco. Sabido es, desde las comunicaciones de George T. Pack, que los melanomas de dorso que se encuentran por debajo de la 9ª dorsal metastasian en los grupos ganglionares inguinales y los que se hallan por encima de este nivel, en axilas y supraclaviculares; los que se encuentran a nivel de D<sup>IX</sup> en los seis grupos ganglionares.

En el Servicio de Radioisótopos del Instituto de Oncología "Angel H. Roffo" realizaron el estudio de la distribución linfática mediante la inyección intradérmica de Au 198, comprobándose que la inyección por debajo de D<sup>IX</sup> acusaba radioactividad en los grupos axilares. Posteriormente se arribó a la misma conclusión en el Departamento de Medicina Nuclear del Hospital Francés.

Pero a los efectos terapéuticos hemos intentado una nueva clasificación práctica y simplificada en sólo dos zonas:

ZONAS PERFUNDIBLES	}	Miembros superiores. Miembros inferiores.  Cabeza y cuello, en ciertas condiciones.
NO PERFUNDIBLES	}	Tronco.

Adoptamos esta disposición convencidos que la posibilidad de poder perfundir o no a la neoplasia puede significar en un alto porcentaje de los casos la diferencia entre el éxito y el fracaso como veremos más adelante.

Desde el punto de vista clínico seguimos la clasificación T.N.M. de la (U.I.C.C.).

**Clasificación T.N.M. (U.I.C.C.)**

No se constata el tumor primario.  
 Tumor de dos centímetros o menor en su diámetro mayor. Superficial o exofítico sin nódulo satélite.  
 Tumor de dos a cinco centímetros de diámetro. Mínima infiltración del dermis. Sin nódulo satélite.  
 Tumor de más de cinco centímetros o con profunda infiltración dérmica o con nódulos satélites hasta cinco centímetros del borde del primitivo. (Satelitosis o sateliosis).

- N<sub>0</sub> — Sin adenopatía.
- N<sub>1</sub> — Adenopatía homolateral móvil.
- N<sub>1a</sub> — Considerada sin lesión tumoral.
- N<sub>1b</sub> — Considerada con lesión tumoral.
- N<sub>2</sub> — Adenopatía contralateral o bilateral móvil.
- N<sub>3</sub> — Adenopatía homolateral o bilateral fija.

- M<sub>1</sub> — Sin metástasis a distancia.
- M<sub>2</sub> — Con metástasis a distancia. Incluyendo ganglios alejados de la region o nódulos satélites a más de cinco centímetros del borde primitivo.

Para establecerla debidamente seguimos la siguiente metodología de estudio:

**ESTUDIO CLINICO**

1º — Buena historia clínica especialmente sobre aquellas lesiones cutáneas que fueron extirpadas. Interrogatorio exhaustivo sobre exámenes anatomopatológicos; debe tenerse en cuenta que es de fundamental importancia la palpación de toda la superficie corporal y de regiones ganglionares que pueden orientar a lesiones metastásicas.

2º — Exámenes complementarios de rutina.

3º — Estudio enzimológico. Fosfohexosaisomerasa. Fosfatasa alcalina. 5' Nucleotidasa (Metástasis Hepática positiva). Con esta enzima con un título de 17 unidades, se impone un centellograma hepático.

4º — Estudio inmunológico.

- a) Inmuno Electroforesis.
- b) Test cutáneos con:
  - Dinitroclorobenzeno.
  - Candidina.
  - PPD.

5º — Radiología torácica. (Par radiológico y tomografía).

6º — Radioisótopos (Centellografía pulmonar, renal y cerebral).

7º — Estudio del drenaje linfático con Au 198 coloidal. (Técnica desarrollada por el Servicio de Radioisótopos del Instituto de Oncología "Angel H. Roffo").

**TRATAMIENTO**

a) Profiláctico: Extirpación de todos los nevus expuestos a traumatismos o irritación crónica (cara, dorso, planta de pie, y palma de mano).

b) Del melanoma confirmado: Tumor de menos de 0,5 cm. con N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> resección ampliada con 5 cm. de margen hasta aponeurosis.

$$\left. \begin{matrix} T_1N_0 \\ T_2N_0 \\ T_1N_1 \\ T_2N_1 \\ T_3N_0 \end{matrix} \right\} \text{Resección más vaciamiento ganglionar en continuidad; si la zona es perfundible: Perfusión más resección.}$$

$$\left. \begin{matrix} T_1N_2 \\ T_2N_2 \end{matrix} \right\} \begin{matrix} \text{Si la zona es perfundible: perfusión más resección de la lesión primaria y vaciamiento.} \\ \text{Si no es perfundible: vaciamiento bilateral o de los grupos ganglionares, que detecte el centellograma (como zona de drenaje).} \end{matrix}$$

$$\left. \begin{matrix} T_1 \\ T_2 \\ T_3 \\ N_3 \end{matrix} \right\} \text{Se considera cada caso en particular.}$$

Recidivas en la zona tumoral sin metástasis: Perfusión con circulación extracorpórea más resección.

En catelitis y en tumor de miembros con metástasis en el trayecto linfático (metástasis en tránsito): Perfusión.

#### En metástasis a distancia

Quimioterapia por vía sistémica con B.C.N.U. más Vincristina.

Dejamos la radioterapia de lado porque estos tumores son radioresistentes en el 98 % de los casos, aunque es interesante mencionar el caso del Dr. Alberto Edery, de Buenos Aires, que tuvo un paciente con un melanoma maligno de paladar de 6 x 6 cm., que le impedía cerrar la boca y que como último recurso se intentó la terapia radiante, con una regresión total del tumor y la persistencia de una pequeña úlcera de 0,5 cm. de diámetro en vías de cicatrización.

#### MATERIAL Y METODOS

Fueron estudiados 11 pacientes en el curso de los años 1972-1973; cinco de ellos mujeres y seis hombres.

Las edades oscilaron entre 20 a 67 años, promedio 51; en nueve de las once observaciones los pacientes eran de tez blanca ojos azules. La técnica empleada en la perfusión es la ya conocida desde 1957, en que Creech, Kremenz y Ryan, comunicaron su primera perfusión en un paciente portador de melanoma maligno, pero queremos remarcar tres hechos importantes:

- 1 El sistema debe ser oxigenado.
- 2 El sistema debe ser calefaccionado a 41°; si estos dos postulados no se cumplen, el cistostático disminuye su actividad notablemente.
- 3 — Colocación de un torniquete en la raíz del miembro, proximal a la canulación de los vasos, para evitar el escape de droga a la circulación general, por las venas subcutáneas.

Es de real importancia el estudio inmunitario del paciente; se han realizado las testificaciones cutáneas con D.N.C.B., con candidina y PPD, de los pacientes por nosotros tratados, considerando la importancia creciente de la inmunología e inmunoterapia en la evolución y manejo de los melanomas, pero los resultados respectivos, todavía no alcanzados, serán objeto seguramente de una comunicación posterior. En todos los pacientes se completó el estudio con Inmunolectroforesis de las proteínas.

Actualmente se tiende a aceptar que la resección del tumor primario de los miembros no debe ser realizada en forma contemporánea con la perfusión, como lo hace Golomb, sino post-perfusión, debido a que la intensa citólisis del tumor provocada por los citostáticos, estimularía y pondría en marcha el mecanismo inmunitario.

Caso Nº 1: (N. T. 49 años). (Historia 2837). Melanoma de dorso T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>. Tratamiento: cirugía y plástica con vaciamiento axilar. Quimioterapia sistémica

con B.C.N.U. y vincristina, dos series; no se controló la enfermedad. Falleció a los 6 meses.

Caso Nº 2: (N. S. 54 años). (Historia 3014). Diagnóstico melanoma maligno invasor T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> del primer dedo de mano derecha. Tratamiento: Perfusión con circulación extracorpórea con Adriamicina 100 mg., durante 70 minutos. Extirpación. Excelente evolución sin signos de progresión de la enfermedad.

Caso Nº 3: (R. J. 55 años). (Historia 2854). Melanoma de muñeca izquierda (Nevus cauterizado hace 4 años) de 1 cm. de diámetro. T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>. Agosto de 1971. Lesión subcutánea. Histología metástasis cutánea de melanocarcinoma. Abril de 1973. Nódulo en cara dorsal de antebrazo. Tratamiento: Perfusión con circulación extracorpórea con 100 mg. de Alkeran más Actinomycin D 550 gamas durante 70 minutos. Tres semanas después resección del nódulo y vaciamiento axilar. Evolución excelente hasta la fecha.

Caso Nº 4: (S. A. 65 años). (Historia 2846). T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>. En 1970 operado de nevus pigmentado que no se estudió histológicamente. En noviembre de 1972 estado pseudo-gripal. En enero de 1973 nódulo axilar, se biopsia: Metástasis de melanoma. Masa palpable abdominal; Rx de tórax: tumor mediastinal. Laparotomía exploradora: tumor melánico retroperitoneal. Tratamiento: Quimioterapia sistémica, 2 series de B.C.N.U. más vincristina. Mejoría subjetiva neta.

Caso Nº 5: (E. L. 42 años). (Historia 2857). Enero de 1973. Paciente portador de un epiteloma basocelular en región pectoral izquierda (resecado) y melanoma de la región escapular derecha. Lesión de 1 cm. y medio de diámetro, T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, por lo tanto resección ampliada más vaciamiento axilar en continuidad, cuya histología fue negativa. En el mes de setiembre el paciente se presenta (a los 6 meses de resecado el primero) con una recidiva comprobada histológicamente. Posteriormente varias metástasis cutáneas y diseminación miliar pulmonar y metástasis hepáticas (centellograma). En este momento está con tratamiento sistémico con B.C.N.U. y vincristina.

Caso Nº 6: (R. S. 20 años). (Historia 3921). Nevus congénito en región tibial izquierda, sufre un traumatismo hace 15 meses, sangró. Hace 10 meses nota aumento de tamaño siendo extirpado quirúrgicamente. Sin estudio histológico. En enero de 1973, aumento de volumen y de la circulación venosa. Se realizó biopsia por punción (la contraindicamos) debe ser biopsia extirpación ante la sospecha de melanoma. Diagnóstico: Melanoma maligno, T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>. Tratamiento: Perfusión con circulación extracorpórea con Alkeran 100 mg, Actinomycin D 500 gamas, Bleomicina 30 mg. A los 7 días trombosis de la vena femoral superficial. Tratamiento: Tromboctomía y plástica con parche de una vena colateral. Muy buena evolución.

Caso Nº 7: (H. V. 39 años). (Historia 1260). En 1968 extirpación de "papiloma" de talón derecho; en 1972 recidiva local, resección e injerto, que fue tratado con B.C.N.U. y D.T.I.C. En 1973 adenopatía poplítea y gruesas adenopatías inguinales y retroperitoneales: este paciente se operó para disminuir masas tumorales y ponerlo al alcance de la Quimioterapia Sistémica. Metástasis hepáticas.

Caso Nº 8: (D. A. 67 años). (Historia 1571). Diciembre de 1969: Melanoma de talón izquierdo. Operado más vaciamiento inguinal. Ganglios histológicamente positivos. Asintomática hasta diciembre de 1972,

en que aparece nódulo en terco superior de pierna izquierda, ulcerado con histología positiva, llegando a alcanzar 4 x 5 cm.; sin metástasis, razón por la cual se realiza perfusión con Alkeran y Actinomicina D en junio de 1973; cicatrizó totalmente en 2 meses. Complicación: flebitis, que impidió resecar la lesión en su momento oportuno, cosa que se hizo hace 2 semanas. Actualmente asintomática.

Caso N° 9: (N. R. 70 años). (Historia 1572). Melanoma de dorso de pie derecho. Cara anteroexterna. Resección amplia hasta aponeurosis, en el mes de marzo de 1973. Actualmente asintomática. Propuesta perfusión y vaciamiento inguinal.

Caso N° 10: (M. H. 55 años). (Melanoma maligno de región interescapulovertebral izquierda. Resección amplia en superficie y hasta aponeurosis en profundidad, el día 4 de agosto de 1973. Un centellograma mediante la inyección de Au 198 en los cuatro cuadrantes de la lesión demostró captación precoz en la glándula hepática, si bien la silueta del órgano se inscribió normalmente. Actualmente paciente asintomática y en observación.

Caso N° 11: (L. E. 45 años). Noviembre de 1972 adenopatía axilar izquierda. Biopsia extirpación de un ganglio de 4 x 2 cm. cuya histología correspondía a un melanoma maligno. Veinte días más tarde vaciamiento axilar hallándose varias adenopatías histológicamente positivas, no pudiendo hallarse el tumor primitivo. Actualmente el paciente se halla bajo tratamiento inmunológico sin signos de progresión de la enfermedad.

## CONCLUSIONES

Hemos consignado en esta presentación los conceptos con que nos manejamos en el diagnóstico y tratamiento de los melanomas malignos. Enfatizamos que el tratamiento debe ser realizado conjuntamente por el cirujano y el quimioterapeuta. La cauterización de las lesiones melánicas debe ser desterrada definitivamente (contraindicación absoluta) lo mismo que los estudios linfográficos.

Los mejores resultados se obtienen en aquellos melanomas que asientan en regiones perfundibles (miembros), ejemplos casos Nos 2, 3, 6 y 8; como contrapartida tenemos que los melanomas de miembros que no fueron perfundidos evolucionan como los de zonas no perfundibles, ejemplo caso N° 7.

Abrigamos la esperanza que en un futuro no lejano, con los progresos de la inmunología e inmunoterapia, esta grave enfermedad sea definitivamente vencida.

## RESUMEN

Durante los años 1972-1973 hemos visto 11 pacientes con melanomas malignos. La mayoría de las observaciones (9) fueron hechas en pacientes de tez clara y ojos azules. Sólo un paciente por debajo de los 40 años. El tratamiento mediante la perfusión oncológica fue el que obtuvo mejores resultados.

Planteamos el interrogante futuro acerca de la Inmunología y la Inmunoterapia.

## RÉSUMÉ

En 1972-1973 nous avons traité 11 cas de mélanomes malins. Neuf d'entre eux correspondent à des patients au teint clair et aux yeux bleus, un seul à un patient de moins de 40 ans. Le traitement par perfusion oncologique fut celui qui donna les meilleurs résultats.

Considérations sur l'avenir de l'Immunologie et l'Immunothérapie.

## SUMMARY

Eleven patients with malign melanomas were treated during the period 1972-1973. Most of these patients had light skin and blue eyes. Only one was in the underforty group. The best results were those obtained by oncological perfusion.

The future of Immunology and Immunotherapy is considered.

## BIBLIOGRAFIA

- HERRERA, R., SAAD, E. y APESTEGUI, C. Nuestra conducta en el manejo de los melanomas malignos. Comunicación al 44° Congreso Argentino de Cirugía.
- GARDIOL, V. V., DE LOS SANTOS, J., IRIONDO, L. S., D'AURIA, A. y PRIARIO, J. Estudio clínico patológico de tumores avanzados tratados por quimioterapia antineoplásica regional. *Rev. Latinoamer. quimioterapia antineoplásica*. 1(2): 98, 1968.
- GOLOMB, F. M. Perfusion of Melanoma. 105 Isolated Perfusion in 92 Patients. *Oncology*, 26(2-3): 97-328, 1972.