

Melanoma

El melanoma es un cáncer de la piel que se origina a partir de mutaciones cancerígenas que acontecen en un melanocito normal o en lesiones melánicas previas que evolucionan a melanoma.

En las primeras etapas de su desarrollo, el crecimiento del melanoma tiene lugar de un modo superficial, por lo que cualquier lesión cutánea pigmentada que modifique su aspecto debe ser vigilada estrechamente para efectuar una biopsia en profundidad en un corto plazo de tiempo si las alteraciones continúan, ya que la extirpación del tumor en estadios precoces es, por el momento, el modo más seguro de erradicar esta enfermedad.

En esta neoplasia, el pronóstico de recidiva y/o metástasis tras cirugía y las probabilidades de supervivencia, guardan estrecha relación con el espesor que va adquiriendo la masa tumoral durante su progresión, de modo que la supervivencia a 5 años va disminuyendo desde un 96% en el caso de tumores <0,76 mm. de grosor hasta el 47% para los que sobrepasan 4 mm.

Por este motivo, la *American Joint Commission on Cancer* y la *Unión Internacional Contra el Cáncer* desarrollaron en 1983 la primera clasificación universalmente aceptada del melanoma en 4 estadios, que se correspondían con el riesgo de la diseminación de este tumor según fuera el espesor (I. de Breslow) y el grado de invasión de las células tumorales (Niveles de Clark).

Con posterioridad, la AJCC ha realizado un nuevo estadiaje del melanoma (mayo 2002) tras un esfuerzo colectivo sin precedentes en el que centros de todo el mundo han recogido la experiencia clínica de 40.000 pacientes, con el fin de ofrecer una guía de asesoramiento más segura respecto al pronóstico. Los nuevos puntos de corte del espesor se han marcado en 1, 2 y 4 mm. y se han incorporado tres nuevos factores de mal pronóstico, cuya presencia sitúa a la enfermedad en la siguiente subclase superior: la existencia de ulceración, los niveles elevados de LDH en suero y el número de ganglios con metástasis.

La implantación de nuevas técnicas como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en la evaluación de las biopsias del ganglio centinela y el progreso efectuado en la búsqueda de nuevos marcadores serológicos precoces de la metastatización (como la RT-PCR tirosinasa mRNA), hacen prever una nueva clasificación, más intrincada, pero cada vez más aproximada a la exactitud en el pronóstico de la evolución y a la orientación sobre la eventual administración de terapia adyuvante.

En el caso del conocimiento de la biología del melanoma, las nuevas tecnologías han logrado el desarrollo de animales, principalmente ratones, en los que las lesiones presentan grandes homologías con la patología humana, permitiendo correlacionar mutaciones específicas implicadas en el origen de este tumor y en las diferentes etapas de su progresión, desde el carcinoma *in situ* confinado a la epidermis, a una primera fase de crecimiento radial que va seguida de una fase de crecimiento vertical hacia la dermis y que finalmente se disemina a diferentes órganos. La posible identificación de marcadores moleculares específicos de cada etapa abre la expectativa de nuevos tratamientos.

Del mismo modo, los avances en la comprensión de las bases moleculares de la biología nos están permitiendo ampliar el conocimiento de la enfermedad cancerosa en general, así como la forma de actuación de las terapias utilizadas. Y aunque todavía es necesario conseguir que esa información pueda ser trasladada a la clínica oncológica con éxito, empezamos a disponer de datos que nos permiten pensar en la posibilidad de seleccionar subgrupos de pacientes, dentro de cada estadio, en los que una determinada terapia puede efectuarse de un modo más efectivo.

En el limitado espacio de un artículo no es posible ni siquiera esbozar la repercusión que estos avances en la caracterización de la biología del melanoma está teniendo sobre las tres formas de terapia adyuvante de este tipo de cáncer: quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia en los últimos 10 años. Un ejemplo puede ser la existencia de protocolos en los que se combina el tamoxifeno junto a los quimioterápicos en el tratamiento del melanoma debido al hallazgo de receptores para estrógenos en estas células tumorales, de un modo similar a los que se llevan a cabo en los clásicos tumores hormonodependientes. O los caminos abiertos en la radioterapia a partir de los nuevos datos que ha ido suministrando la radiobiología y que han dado lugar, por ejemplo, a la introducción de métodos co-

mo el fraccionamiento de dosis mayores de radiación en algunas situaciones, a la adición de radiosensibilizantes o al empleo de la hipertemia como adyuvantes de la radioterapia, que están permitiendo obtener resultados en el control de esta enfermedad que están muy alejados de los que caracterizan a otros tumores radiorresistentes.

En este número de la revista *Oncología* se publican dos revisiones sobre la inmunoterapia en el melanoma. Los autores (E. Noris García y A. Torrella) resumen, por un lado, las vacunas que se han utilizado en el melanoma y, por otro, los protocolos terapéuticos ensayados para promover la estimulación de los diferentes integrantes del S.I. y de los compuestos que regulan su respuesta frente al melanoma.

En la mayoría de los casos se observan respuestas completas-curaciones en un pequeño número de individuos. Puesto que, como recogen los autores, existen evidencias clínicas acumuladas de la relevancia de la inmunidad mediada por células en la evolución y erradicación de este tumor, hay que plantearse que quizá no se hayan probado todavía las terapias inmunológicas adecuadas, o que se estén diseñando protocolos que se aplican en pacientes inadecuados o en estadios de enfermedad avanzada evidente, incumpléndose en estos últimos la regla fundamental de la inmunoterapia, conocida desde hace tiempo, de la necesidad de una baja carga tumoral para que esta modalidad puede ser efectiva.

En este contexto quiero mencionar unos trabajos que son una muestra de las nuevas vías de investigación que pueden tener aplicación en la clínica en el campo de la inmunoterapia de esta patología.

En la mayoría de estudios publicados sobre vacunaciones en pacientes con melanoma, la respuesta de los linfocitos T circulantes frente a los antígenos empleados no se corresponde con la evolución clínica, incluidos los protocolos que incorporaban células dendríticas.

G. Parmiani y cols. (2002) realizan una amplia revisión sobre la relación del S.I. y el melanoma y lanzan una serie de interesantes hipótesis de trabajo. Diferencian dos tipos de pacientes en el melanoma: uno, en el que se activan los mecanismos del sistema inmunológico (S.I.) para lograr una respuesta (R.I.) temprana frente a los antígenos tumorales y otro que no lo hace. Al primer grupo pertenecen los casos en los que se observan infiltrados de linfocitos en las lesiones cutáneas primarias que a menudo están localizados en un área de regresión tumoral, y que *in vitro* son capaces de destruir células de melanoma. Este hallazgo sugiere que, durante el crecimiento primario, la R.I. de los linfocitos $T\alpha\beta$ promueve una inmunoselección que elimina una parte de las células integrantes del tumor, perdurando las células que no expresan los antígenos frente a los que se ha inducido la R.I. y que son las que darán lugar a metástasis de células no reconocibles por el S.I. De hecho, la regresión parcial espontánea del melanoma primario es considerada como signo de mal pronóstico por varios autores. La falta de respuesta por parte de linfocitos $T\alpha\beta$ en el otro subgrupo de pacientes, incluso en el caso de que el tumor sea potencialmente antigénico, puede deberse a alguno de los múltiples mecanismos conocidos de escape tumoral relacionados con la R.I., entre los que puede incluirse, en el caso del melanoma, la existencia de un defecto en las células presentadoras de antígeno (APC) causado por las radiaciones U.V.

En el primer caso, las células circulantes del melanoma, así como las que integran las metástasis serían antigénicamente diferentes a las del tumor primario que dieron lugar a la R.I., mientras que las del segundo grupo pueden mantener el perfil antigénico de las células primarias del melanoma aunque incorporen el propio de las células con capacidad invasiva y metastásica durante su progresión.

Cuando las células tumorales alcanzan los ganglios linfáticos, puede iniciarse una nueva respuesta T frente a los antígenos de diferenciación adquiridos, que posibilitan la invasión y la metástasis, que puede ser efectiva debido a la existencia de un nuevo microambiente, con presencia de abundantes citoquinas proinflamatorias.

Según este modelo hipotético, habría que asegurar mediante biopsia de las metástasis accesibles, que los antígenos utilizados en la vacunación existen "todavía" en las lesiones de los enfermos a los que se va aplicar la inmunoterapia. Y habría que suponer que el subgrupo de pacientes portadores de metástasis inmunoseleccionadas y con abundantes CTL memoria circulantes frente al tumor primario, no obtendrán ningún beneficio de la vacunación con antígenos del tumor inicial mientras que, paradójicamente, si los pertenecientes al segundo grupo son vacunados con vacunas que contengan varios epitopos y con células dendríticas (potentes APC) que activen su previamente ignorante o perezoso S.I., podrían presentar un gran infiltrado linfocitario en las lesiones tras activación de linfocitos "naive" y una notable reducción de la masa tumoral. Y se explicaría el motivo por el que la respuesta y cantidad de los linfocitos T circulantes frente a las vacunas no se corresponden con la evolución clínica.

En otra vertiente del S.I., J.E. Lee y cols. (2002) han estudiado los antígenos HLA clase II durante la evolución de pacientes con melanoma localizado, y observaron que los subtipos HLA-DQB*0301 y HLA-DRBI*1011 representaban un factor de pronóstico adverso que no se correlacionaba con otros factores conocidos. La expresión de este último se asocia con niveles de IFN (elevados, que es un factor de mal pronóstico para algunos autores, aunque toda-

vía no se conozca el mecanismo de actuación que lo justifique y que tiene que ser corroborado por estudios randomizados.

Por otro lado, en un editorial realizado por Vernon K. Sondak y col. (2002), se analizan los resultados obtenidos por J.A. Sosman y colaboradores (2002), en un protocolo de vacunación con Melacine (vacuna alogénica polivalente de células lisadas) en el que encontraron que el subgrupo de pacientes que expresaba los antígenos HLA-A2 y HLA-C3 obtuvo el mayor beneficio terapéutico *versus* al de los pacientes que no expresaban estos antígenos de clase I.

Este tipo de estudios puede ayudar a seleccionar los pacientes que se pueden beneficiar de esta modalidad de terapia adyuvante tras cirugía.

C. Moreno Koch

Dpto. Inmunopatología
Hospital Universitario San Carlos
Madrid