

EL TRATAMIENTO DEL MELANOMA: UNA PERSPECTIVA HISTÓRICA

Pablo Cerezuela-Fuentes¹, María González-Cao², Antonio Piñero-Madrona³, Sebastián Ortiz-Reina⁴, Enrique Espinosa-Arranz⁵, Eva Muñoz-Couselo⁶, José Luis Manzano-Mozo⁷, Iván Márquez-Rodas⁸, Teresa Puértolas-Hernández⁹, Salvador Martín-Algarra¹⁰, Ainara Soria-Rivas¹¹, Alfonso Berrocal-Jaime¹²

Resumen

Considerables avances se han vivido en los últimos años, tanto en el conocimiento de la biología del melanoma como en el desarrollo de nuevas terapias médicas que han acreditado ser muy activas, capaces no sólo de inducir respuestas clínicas y radiológicas, sino también de controlar la enfermedad a largo plazo. Más aún, los resultados actualizados de los ensayos fase 3 randomizado en pacientes con enfermedad avanzada o de alto riesgo, han hecho a muchos investigadores especular sobre la posibilidad de que se haya conseguido incluso curar a algunos pacientes. No se puede obviar que los resultados actuales se han precedido de numerosos años de fracasos en la investigación médica con quimioterapia y bioquimioterapia, de varias décadas de investigación y refinamiento en las técnicas quirúrgicas que demostraron ser curativas para la enfermedad localizada y, literalmente, de centurias de perplejidad, ante una enfermedad desconcertante por su comportamiento y agresividad clínica. Presentamos una breve revisión histórica del conocimiento del melanoma, desde una perspectiva médico quirúrgica, con el objetivo que despertar en el lector el interés por avanzar en el conocimiento del pasado y sobre todo del futuro de una patología tumoral, que hasta hace muy poco no tenía opciones terapéuticas, pero que ha abierto las puertas para la innovación terapéutica en oncología.

Palabras clave: *Tratamiento; melanoma; cáncer; Historia.*

-
- 1 Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.
 - 2 Servicio de Oncología Médica Hospital Universitari Dexeus, Barcelona.
 - 3 Servicio de Cirugía, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.
 - 4 Servicio de Anatomía Patológica, Complejo Hospitalario de Cartagena, Cartagena.
 - 5 Servicio de Oncología Médica Hospital Universitario La Paz, Madrid.
 - 6 Servicio de Oncología Médica Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.
 - 7 Servicio de Oncología Médica Institut Català d'Oncologia Badalona, Barcelona.
 - 8 Servicio Oncología Médica Hospital General Universitario Gregorio Marañón & CIBERONC, Madrid.
 - 9 Servicio Oncología Médica Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.
 - 10 Servicio Oncología Médica Clínica Universidad de Navarra, Pamplona
 - 11 Servicio de Oncología Médica Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.
 - 12 Servicio de Oncología Médica Hospital General Universitario de Valencia, Valencia.

MELANOMA TREATMENT: A HISTORICAL PERSPECTIVE

Abstract

On the last decade, there has been remarkable advances both in the knowledge of melanoma biology, as well as in the development of new and highly active medical therapies. These new agents, induce objective clinical and radiological responses in a large number of patients and have demonstrated to be able to achieve a long-term control of the disease. Even more, current and updated results of the pivotal phase III clinical trials invite to believe to some investigators, that in some patients the disease may be cured. It must be emphasized that these good results were preceded for years of numerous chemotherapy and bio-chemotherapy trials with negative and frustrating results. There have been also several decades of research and refinement in surgical techniques, which proved to be curative for localized disease and, literally, centuries facing a disconcerting disease with an unpredictable clinical behavior and dramatic aggressiveness. We present a brief historical review of the knowledge of melanoma from a surgical and medical perspective, with the aim of awakening in the readers their interest to advance in the knowledge of the past and, particularly, in the future of a disease that was treatment-refractory no long ago but now has opened doors to therapeutic innovation in oncology.

Keywords: *Treatment; Melanoma; Cancer; History.*

Introducción

Se asume la primera evidencia histórica de melanos a raíz del estudio de las momias precolombinas halladas en Perú, siete en Chancay, dos en Chongo, con una antigüedad determinada mediante la prueba del C14 de 2.400 años, al evidenciarse lesiones compatibles con metástasis en los huesos de las extremidades y los cráneos y en los folículos pilosos de la piel. El uso de ácido fórmico y citrato sódico como descalcificante disolvió la melanina, llevando a unas trabeculaciones óseas vacías en las secciones histopatológicas de estos huesos. Este hecho, y asumir como cierta una llamativa prevalencia de esta patología, hacen considerar este hallazgo como sugestivo, sin confirmación histológica (1)(2).

Es a Hipócrates (Isla de Cos, Grecia, 460-370 a.C.) a quien se le atribuyen las primeras descripciones del melanoma al hacer referencia a un “tumor negro fatal”. La presencia de los ganglios linfáticos también fueron descritos en esta época, así como la peor evolución de la enfermedad cuando éstos se afectaban (3). Rufus de Éfeso (Éfeso, actual Turquía, 60?-120? d. C) describió posteriormente diversos tipos de cáncer de piel y, en particular, el melanoma (2).

El cáncer, en los últimos años del Imperio Romano, continuaba siendo una enfermedad rara y, durante el periodo medieval Europa se aleja del naturalismo griego al considerarlo pagano y contrario al cristianismo, llevando a una pérdida de conocimientos médi-

cos. El renacimiento, a pesar del regreso a las fuentes originarias de la cultura griega, tampoco supuso una etapa de cambios ni nuevas aportaciones en la medicina. En 1622, Gasparo Aselli (Italia, 1581-1626) fue el primero en estudiar el sistema linfático de forma sistemática, evidenciando la presencia de vasos linfáticos en animales. En aquella época, estos vasos todavía no se llamaban “linfáticos” y los denominó las “venas lácteas”, postulando que eran importantes en la absorción del quilo. La confirmación de la existencia de los vasos linfáticos como entidades diferenciadas de las arterias y las venas se realizó entre 1634 y 1649 por Johann Vessling, Caecilius Folius, Nicolaas Tulp, Waller y Jean Pecquet. Thomas Bartholin (Dinamarca, 1616-1680) publicó la descripción del conducto torácico en 1652 y dio nombre a los vasos linfáticos (linfa proviene del latín *-lympha* o agua clara de manantial-), “*Vasa lymphatica*” (4).

Hay que esperar hasta bien entrado el siglo XVII, con la nueva anatomía de Vesalio, la descripción de la circulación de la sangre o el inicio de la microscopía, para que reaparezcan las comunicaciones de “lesiones tumorales negras fatales con metástasis y fluidos negros en el cuerpo” (2).

Primeras descripciones clínico-histológicas del melanoma

John Hunter (Escocia, 1728-1793), cirujano del Rey Jorge III de Inglaterra, extirpó en 1787 el primer melanoma documentado en la bibliografía médica occidental, desconociendo como es lógico, de qué tipo de tumor se trataba (5). Se comprobó el diagnóstico en la muestra, conservada en el Museo Hunteriano del Colegio Real de Cirujanos en Londres, por Bodenham en 1969 (6).

En 1804 René Laënnec (Francia, 1781-1826) celebra una conferencia en la Faculté de Médecine de París, publicada dos años más tarde en el boletín de la facultad(7), en la que se describen lesiones de melanoma como una entidad distinta y no relacionada con los depósitos negros similares, de carbón, encontrados en pulmones de autopsias, describiendo la afectación metastásica múltiple del melanoma y siendo el primero en utilizar el término *mélanose* (si bien no utilizó el término *melanosis* hasta 1812), originándose una agria disputa con su mentor Guillaume Dupuytren que se consideraba pionero en estas descripciones; es posible que el mal carácter de éste último hiciera quizá que se le reconociera este honor a Laënnec.

Jean Cruveilhier (Francia, 1791-1874), también alumno de Dupuytren, presentó su tesis doctoral en 1816 incluyendo una referencia de *la mélanose*. Posteriormente publicó el texto “*Anatomie Pathologique du Corps Humain*” en el que se encuentran las primeras descripciones, según corroboran Denkler y Johnson (8), de melanomas de mano, pie y vulva, aportando sus propias ilustraciones.

También Thomas Fawcington (Inglaterra, 1795-1843) usó el término “melanosis”, al publicar en 1826 “A case of melanosis” (9) y reconoció la ausencia de tratamientos eficaces, promoviendo la realización de un tratamiento exclusivamente paliativo.

El melanoma en la época victoriana

El melanoma en la época victoriana

Dado que el principal desarrollo de la cirugía ocurrió en Inglaterra en la segunda mitad del siglo XIX a finales de éste, es lógico que, tras las primeras descripciones del melanoma, los siguientes avances fueran generados principalmente por cirujanos ingleses en este periodo.

Once años tras la primera descripción de Laënnec, William Norris (Inglaterra, 1792-1877) publica en 1817 los hallazgos de la autopsia de un paciente con melanoma diseminado bajo la descripción de “enfermedad fungoide”, apuntando a una posible causa

hereditaria unos 50 años antes de que Mendel presentara sus teorías hereditarias(10).

El término “melanoma” fue introducido en 1838 por Robert Carswell (Escocia, 1793-1857) (Figura 1) patólogo del University College de Londres, estableciendo, en su libro *Pathological anatomy, illustrations of the elementary forms of disease* una diferenciación entre melanosis verdaderas (*true melanosis*) y falsas (pseudomelanosis) relacionadas principalmente con sustancias asociadas al carbón y haciendo una descripción de las características semiológicas de los melanomas(11).

El cirujano Samuel Cooper (Inglaterra, 1780-1848), enfatizó en 1840 el concepto del beneficio de la extirpación quirúrgica precoz de la enfermedad primaria para prevenir la enfermedad metastásica a distancia (12), y solo hasta 1853 se menciona por primera vez la transición de un crecimiento radial a un crecimiento vertical en un melanoma, por Sir James Paget (Inglaterra, 1814-1899) (13).

En 1857, Norris amplió sus observaciones y describió otros 8 casos de melanoma (14) (Figura 2) a partir de los cuales desarrolló algunos principios generales sobre la epidemiología, la patología, las características clínicas y el tratamiento del melanoma. Así, fue uno de los primeros en proponer una relación entre los nevus y el melanoma y un posible vínculo entre el melanoma y la exposición a factores ambientales; del mismo modo, hizo la observación de que la mayoría de sus pacientes tenían el cabello de color claro y tez pálida. Patológicamente subrayó que aunque a menudo el color del melanoma era negro, el grado de pigmentación variaba, pudiendo ser incluso amelanótico; mencionó también la presencia de tumores satélites que se desarrollaban alrededor de la lesión primaria, así como los depósitos subcutáneos en cualquier localización, y describió el patrón de diseminación pudiendo la enfermedad afectar los pulmones, el hueso, el corazón o la du-

ramadre. Llamaba la atención sobre que la mayoría de los pacientes eran hombres y grandes fumadores, permaneciendo en buen estado de salud hasta estadios finales de la vida y sin que presentaran fiebre, en contraste con la tuberculosis. Finalmente, en cuanto al tratamiento, Norris comentó que la recurrencia local ocurría tras escisiones mínimas, siendo el pionero en promover las escisiones amplias del tumor y del tejido circundante y señalando que ni el tratamiento médico ni el quirúrgico eran eficaces cuando la enfermedad estaba ampliamente diseminada.

Sir Jonathan Hutchinson (Inglaterra, 1828-1913) contribuyó a la investigación de esta patología a través de la publicación de varios casos de lo que más tarde se

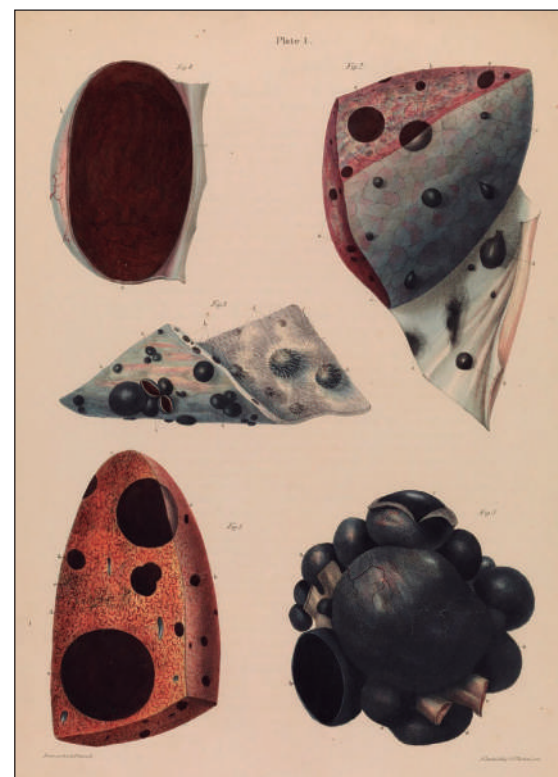


Figura 1. Imagen del libro de Sir Robert Carswell “Pathological anatomy, illustrations of the elementary forms of disease” de 1838, en el que ilustra metástasis de melanoma hígado, pulmón y piel (Wellcome Library, London).

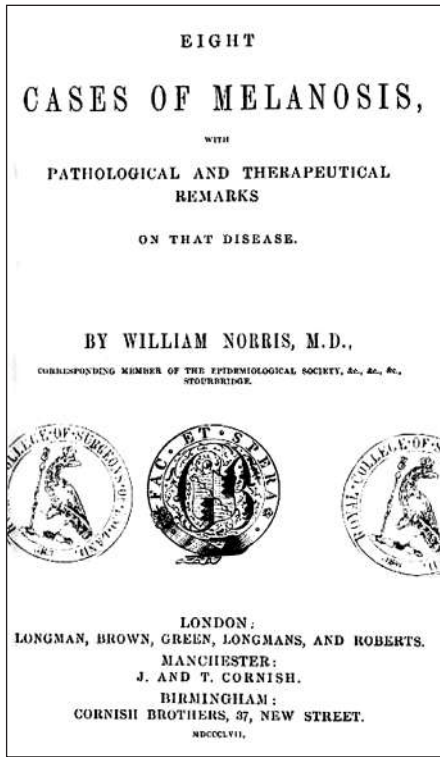


Figura 2. Portada del libro “Norris W. Eight cases of Melanosis with pathological and therapeutical remarks on that disease. 1857” (Wellcome Library, Londres).

denominó “la mancha melanótica de Hutchinson o lentigo maligno”. Se le atribuye en 1857 la primera descripción de un melanoma subungueal (15).

En 1858, Pemberton se refirió a la melanosis en “Observations on the History, Pathology, and Treatment of Cancerous Diseases” señalando que el melanoma se localizaba a menudo cerca de lunares. Ese mismo año, realiza una disección amplia de un melanoma, procediendo a la extirpación de los ganglios linfáticos inguinales correspondientes, una práctica actualmente aceptada, más de 150 años después (16).

Aparentemente, a través de la observación en la autopsia del pigmento de un tatuaje en el brazo de un marinero en un ganglio linfático (17), en 1863 Ru-

dolf Virchow (Alemania, 1821-1902), propone que la linfa de cualquier área del organismo drena a través de los linfáticos a un ganglio linfático concreto y, posteriormente, a otros ganglios linfáticos, lo que puede sugerir que el concepto de ganglio centinela comienza con Virchow.

El término inmune deriva del latín *immunis*, haciendo referencia a un privilegio de exención de algún tipo de obligación, siendo aplicado por primera vez haciendo referencia a las enfermedades en el poema *Farsalia* de Lucano (39-65 d. C.) (18). En 1893 William Coley postula por primera vez la idea fundamental de la inmunoterapia como una nueva forma de tratar el cáncer, al comunicar que la inyección de bacterias muertas sobre varios pacientes con sarcoma disminuía el tamaño del tumor (19).

El desarrollo del manejo quirúrgico del melanoma

Tras la experiencia de Pemberton, en el mismo número del Glasgow Medical Journal, en el que Tennent describe la melanuria por vez primera, considerando que el color de la orina se debía a la absorción de melanina (20), Joseph Coats (Escocia, 1848-1899) publica en 1885 sus reflexiones sobre la amplitud de la cirugía: “la operación debería ser ejecutada para eliminar el tejido a cierta distancia fuera de los límites aparentes del crecimiento” (21).

Las controversias sobre la disección de ganglios linfáticos no son nuevas y sus indicaciones empiezan a ser debatidas hacia finales del siglo XIX. Así, Herbert Lumley Snow (Inglaterra 1847–1930), postuló que los ganglios linfáticos regionales funcionaban como “trampas” que impedían la propagación del cáncer, siendo el primero, en 1892 en destacar la importancia de la disección ganglionar, incorporando la linfadenectomía regional a la cirugía de la lesión primaria (22). Destaca en su publicación “... la ab-

solita inutilidad de las medidas operativas que son dirigidas solo a las lesiones primarias. Seguimos sin ver la importancia primordial de asegurar, siempre que sea posible, la perfecta erradicación de aquellos ganglios linfáticos que necesariamente serán los primeros infectados...”.

Las descripciones de Virchow no sólo inspiraron a Snow, William S. Halsted (Estados Unidos, 1852-1922), tras su paso por Europa y contactar con Virchow publica en 1894 el artículo referente, durante prácticamente un siglo, en el tratamiento del cáncer de mama mediante la mastectomía y linfadenectomía axilar (23). De esta manera, la escisión del tumor primario se combina con la linfadenectomía en una gran variedad de neoplasias, entre ellas el melanoma, convirtiéndose la cirugía del sistema linfático en un importante elemento de la cirugía oncológica.

En 1896, cuatro años tras la publicación de Snow, Dimitrie Gerota (Rumanía, 1867-1939) comunica su técnica para visualizar los vasos linfáticos utilizando un tinte azul (azul de Prusia) (24).

Es ya en el siglo XX, en 1903, cuando Frederick Eve presenta su experiencia sobre 45 casos, concluyendo que “... en el tratamiento del melanoma de piel... Nunca debe omitirse la remoción de la cadena linfática cercana, aun cuando no se encuentre agrandada a la palpación, ya que en la gran mayoría de los casos se encuentra comprometida” (25).

En 1907, William Sampson Handley (Inglaterra, 1872-1962) en una conferencia sobre las vías anatómicas de propagación del melanoma y la permeación linfática centrífuga, basando su estudio en un examen de autopsia de un paciente con un melanoma avanzado, aboga por la escisión local amplia de la lesión primaria, la disección de los ganglios linfáticos regionales y la amputación en casos seleccionados. Las recomendaciones de Handley formaron

la base del el tratamiento del melanoma durante los siguientes 50 años o más, hasta que comenzó a cuestionarse la resección extensa de los melanomas primarios y la eficacia de la linfadenectomía (26).

Inicio de la época actual: Los 60

Los años 60 vieron surgir los primeros avances de la inmunología, así como el desarrollo del concepto de “ganglio centinela” y las mejoras en la caracterización microscópica del melanoma. Del mismo modo, empieza a utilizarse la quimioterapia con resultados no excesivamente alentadores.

Los primeros trabajos sobre el “fenómeno de interferencia” y los interferones en la mediación de la inmunidad viral por Isaacs y Lindenmann en 1957, el papel de los interferones en la inmunidad antitumoral por Gresser y Bourali en 1969, y el de la inmunidad en el rechazo del aloinjerto por Billingham *et al* en 1956 (18) revitalizaron la idea de Paul Ehrlich (Figura 3) de que el sistema inmunológico podría reprimir el crecimiento de un elevado número de tumores (27). Junto a estos hallazgos, las observaciones clínicas que evidencian la importancia de la inmunidad en el melanoma, impulsó el desarrollo del uso del Bacilo de Calmette-Guérin como un potente inmunoestimulante inespecífico, siendo ésta la primera aplicación clínica exitosa de la inmunoterapia contra un cáncer humano metastásico (28). Estos hallazgos marcaron el comienzo de una prolongada búsqueda para caracterizar los antígenos compartidos del melanoma y los factores solubles implicados en la respuesta inmunológica, identificándose la interleukina-2 (originalmente llamada factor de crecimiento de células T) (29) que allanó el camino para las investigaciones posteriores de Steven Rosenberg en el campo de la inmunoterapia.

A finales de los años sesenta y setenta, la quimioterapia comenzó a hacer avances en el tratamiento del

melanoma como una alternativa no quirúrgica. La observación posterior a la Primera Guerra Mundial de que los supervivientes de los ataques de gas mostaza (mostaza nitrogenada) sufrían una supresión prolongada de sus células de la médula ósea (30) llevaron al advenimiento de la quimioterapia y al desarrollo de fármacos como los antifolatos, agentes alquilantes y agentes antimicrotúbulos, consiguiendo la destrucción selectiva de las células en rápido crecimiento. Del mismo modo, muchas otras células normales del cuerpo, como las de la médula ósea, los folículos pilosos o el revestimiento intestinal, elementos con una rápida proliferación, fueron igualmente susceptibles a estas terapias, caracterizando a los regímenes de quimioterapia por sus nocivos efectos secundarios. Aunque los agentes quimioterapéuticos “más antiguos” como el melfalán, habían sido utilizados con cierto éxito por Kremenz y Ryan principalmente en la perfusión aislada de miembro (31), ninguno de los agentes quimioterapéuticos de la década de 1950 y principios de la de 1960 fue par-

ticularmente eficaz para el tratamiento del melanoma metastásico(32). En 1968, una revisión de 650 casos de melanoma describió el melfalán intraarterial como el tratamiento sistémico más eficaz disponible para el melanoma metastásico, si bien su uso quedó reservado sólo para casos avanzados, estando limitado por su elevada toxicidad y la corta duración de acción, menor de 3 meses. Los autores concluyeron que en la aplicación de quimioterapia era “difícil de conciliar el uso de tales... agentes inmunosupresores tóxicos” (6). En las décadas que siguieron, la situación pareció cambiar poco, los agentes quimioterapéuticos más nuevos en ese momento, como la dacarbazina y las nitrosureas (BCNU y CCNU) empezaron a utilizarse y diversos estudios con estos agentes mostraron que la tasa de respuesta podría ser superior al 30% en pacientes con melanoma metastásico (33), lo que llevó a la aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) de la primera terapia sistémica para el melanoma metastásico en 1975, estableciéndose un nuevo estándar, aunque asociado con respuestas parciales en el mejor de los casos y una supervivencia global al año del 27% (34).



Figura 3. Paul Ehrlich (Wellcome Library, London).

Mientras los estudios que evidenciaban la relación del sistema inmune con el melanoma se desarrollaban, los avances en cirugía empezaron a utilizar el término “ganglio centinela”(4), que fue usado por primera vez en 1923 por el cirujano Leonard R. Braithwaite, que utilizó un tinte azul para estudiar el drenaje linfático del epiplón en los gatos y en humanos, recuperando el ganglio tintado en el omento, al que llamó “centinela”. En 1960, Gould *et al* utilizaron este término para describir un ganglio linfático en un estudio de cáncer de parótida, encontrando tras una disección ganglionar radical del cuello, enfermedad metastásica en un ganglio que fue el primero en estar afecto, denominándolo también ganglio centinela y Sayegh *et al* en 1966 hacen lo propio para describir el ganglio centinela que recibe el drenaje linfático de los testículos. Posteriormente, Ramón M. Cabañas

describió la presencia de un ganglio afecto por cáncer de pene a 4,5 cm de la lesión primaria, y llamó a este ganglio “centinela”. Morton, en 1992, usó el término ganglio “centinela” en el artículo en el que describe cómo realizar el mapeo linfático en estadios iniciales del melanoma (35).

Pero si ya existía el concepto de un tumor que se disemina inicialmente a un ganglio linfático específico mucho antes de diseminarse al resto –denominado ganglio centinela–, evidenciable a través de tintes azules para visualizar los linfáticos o mediante la linfogammagrafía, e incluso se disponía de un dispositivo portátil para usar en el quirófano, capaz detectar de los rayos gamma emitidos por el ganglio centinela, cabría preguntarse cuál ha sido la contribución de Morton en este campo. Tanto él como Cochran (35) revivieron el concepto de Virchow de drenaje linfático selectivo, proponiendo que el melanoma metastásico progresa de una manera ordenada primero al ganglio centinela, luego a través de la cadena de los ganglios linfáticos de segundo o tercer nivel. Reintrodujeron el método de Gerota (24) para visualizar el drenaje linfático y avanzaron en la comprensión de las metástasis linfática más allá de los conceptos previos de Cabañas, Sayegh, Gould o Braithwaite, más estáticos al asumir una ubicación fija del ganglio centinela. El nuevo concepto propuesto y validado por Morton y Cochran es dinámico y basado en la fisiología del drenaje linfático, bastante variable de paciente a paciente. No menos importante ha sido la demostración de disponer, a menudo, de una opción para reseca las metástasis ganglionares iniciales antes de una diseminación fatal a distancia. Este concepto de progresión ordenada del tumor ha permitido además proporcionar a los pacientes la posibilidad de preservar no sólo el aspecto estético de una localización afecta por melanoma sino también, a menudo, su función.

Hasta la década de 1960, el melanoma maligno se consideraba una enfermedad de mal pronóstico que requería una extensa resección local, generalmente

con márgenes de 5 cm, precisando frecuentemente de injertos de piel para cubrir el defecto y linfadenectomía en prácticamente todos los casos. Menos conocido es cómo las mejoras en el pronóstico histopatológico condujeron a avances en el tratamiento quirúrgico del melanoma localizado. La nueva interpretación de la heterogeneidad del melanoma, variando según la localización, el grosor de la piel, el tipo de lesión o el nivel de invasión, entre otros factores, permitió el desarrollo de nuevos avances en el campo del melanoma. Quizá una de las mejoras más importantes ha sido la descripción de una clasificación sistematizada del melanoma asociada directamente con las estimaciones de supervivencia. Así, en 1969, Wallace Clark, describió 3 tipos histológicos principales de melanoma que presentaban diferencias en el pronóstico general, evidenciando la heterogeneidad a nivel patológico, de esta enfermedad; el sistema de clasificación (“niveles de Clark”) hace referencia al grado de invasión en profundidad en cinco niveles de la piel y tejido celular subcutáneo empeorando el pronóstico conforme las células tumorales invaden más profundamente. Con esta clasificación, las tasas de supervivencia a 5 años son de más del 99% en el nivel I de Clark y hasta el 55% para aquellos que presentan un nivel de Clark V; se concluía que la disección ganglionar profiláctica debía limitarse a aquellos pacientes con lesiones de nivel III a V, porque estos eran los más comúnmente asociados con la afectación ganglionar (36).

Independientemente de Clark, Alexander Breslow en 1970 (37) mostró, utilizando un micrómetro ocular, que el grosor microscópico del tumor era una medida íntimamente ligada con el pronóstico de la lesión. Estos sistemas de estadificación de los melanomas primarios permitieron estratificar el riesgo de los pacientes, pudiendo seleccionar a aquellos con mayor probabilidad de presentar afectación ganglionar por su melanoma, llevando a limitar las linfadenectomías en aquellos pacientes con melanomas con

un espesor de Breslow de 1,50 mm o mayor por ser aquellos que probablemente más se beneficiarían del procedimiento (38).

A medida que los cirujanos empezaron a apreciar la gran mejora del pronóstico de los melanomas delgados (nivel II de Clark o lesiones $<0,76$ mm), quedó claro que las resecciones muy radicales propuestas por Handley y Pringle eran excesivas (39), lo que llevó a la realización de una serie de ensayos prospectivos aleatorizados que han apoyado sistemáticamente la seguridad de los márgenes más conservadores (1 cm para los melanomas ≤ 1 mm y 2 cm para los melanomas más gruesos), habiéndose abandonado por completo los márgenes de 5 cm recomendados por Handley.

En este momento, además, la realización de una cirugía más limitada se lleva un paso más adelante, al apreciar los cirujanos de melanoma que, a pesar de la morbilidad asociada a una linfadenectomía, solo el 20% de todos los pacientes sometidos a ésta presentaban afectación metastásica ganglionar, por lo que el 80% de ellos se sometían a un procedimiento sin beneficio terapéutico. Los ensayos aleatorizados que comparaban la linfadenectomía profiláctica con la cirugía diferida al momento de la recurrencia clínica no demostraron un beneficio de supervivencia general significativo para esta primera (40). Así, la evidencia de la relación entre el grosor del tumor y la probabilidad de metástasis ganglionar oculta, llevó a plantear la supresión de la linfadenectomía profiláctica, proponiéndose en su lugar la realización de una biopsia selectiva de ganglio centinela, lo que proporcionó una forma mínimamente invasiva de estadificar los ganglios regionales y restringir la disección de éstos a aquellos pacientes con metástasis comprobadas (41). En 2003, la evaluación histológica de la actividad mitótica en el melanoma primario resurge como un factor pronóstico clave (42), utilizándose actualmente como criterio para la realización de la biopsia selectiva de ganglio centinela (43).

Destaca en este periodo la figura del patólogo Vincent McGovern (Australia, 1915-1983) quien promovió una nueva clasificación y nomenclatura para el melanoma, basada en los niveles de Clark (44). Fue también uno de los primeros, a principios de la década de los 60, en llamar la atención sobre el papel de la luz solar en el desarrollo del melanoma, así como en delinear las características histopatológicas que se relacionaban directamente con el pronóstico en el melanoma, como la presencia de ulceración, si bien fueron Allen y Spitz (45) los primeros en reconocer la importancia de la ulceración como un factor pronóstico adverso importante.

La asociación entre las características patológicas del melanoma primario y el pronóstico de éste impulsó el desarrollo de estrategias para iniciar los estudios de adyuvancia en esta patología. Tanto definir la población de riesgo como identificar una terapia adyuvante prometedora fueron grandes desafíos. Hasta no disponer de la producción industrial de interferón $\alpha 2b$ (IFN $\alpha 2b$; INTRON; Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, Nueva Jersey) no fue posible plantearse adecuadamente cuál era la verdadera eficacia de los interferones, lo que llevó a la realización de ensayos clínicos con interferón alfa en pacientes con cáncer. John Kirkwood y Mark Ernstoff postularon que si el interferón ejercería un beneficio clínico pequeño, pero definitivo en la enfermedad metastásica, debería ensayarse el efecto del interferón en pacientes sin evidencia clínica de enfermedad, es decir, pacientes con alto riesgo de recaída de melanoma. Sobre la base de esta suposición, así como la evidencia de haber observado respuestas clínicas a dosis altas, el primer ensayo aleatorizado, fase III, de interferón en dosis altas *versus* observación, condujo a la aprobación de este régimen por parte de la FDA para pacientes con melanoma con un espesor de Breslow ≥ 4 mm o afectación ganglionar metastásica en 1996 (46).

La toxicidad derivada del uso de dosis altas de interferon hizo que desde Europa se realizaran diferentes estudios en situación adyuvante, administrando dosis bajas o intermedias de Interferon. Estos estudios, liderados por Eggermont y grupos alemanes, establecieron dos corrientes científicas con idiosincrasias diferentes: por un lado un bloque liderado por EEUU con John Kirkwood y apoyado por Europa del sur con Helen Gogas, que abogaba por dosis altas de interferón y era dirigido por médicos oncólogos que provenían principalmente del campo de la Medicina Interna; el segundo bloque, en Europa Central, era liderado por Eggermont y Claus Garbe, abogaban por dosis bajas y sus líderes provenían del campo de la dermatología. A pesar de que el beneficio obtenido con el uso de interferón podía considerarse como escaso (47), durante más de 10 años los estudios de adyuvancia repetían modelos similares sin obtener avances clínicos significativos, encallados en el desarrollo de una terapia que no acababa de despegar.

Paralelamente a los esfuerzos de Kirkwood, el grupo de Rosenberg avanzaba en los conocimientos sobre la interleukina-2 (IL-2), realizando un ensayo con IL-2 recombinante asociado o no a células *killer* activadas por linfoquinas (LAK). Este ensayo reveló respuestas poco frecuentes, aunque duraderas, en pacientes con diversas neoplasias malignas, especialmente melanoma y carcinoma de células renales (48), confirmada posteriormente en un número mayor de pacientes que llevó a la aprobación por la FDA de dosis altas de IL-2 en 1998 (49). Durante años, sin embargo, se relegó esta línea de investigación, a favor del uso de interferón, a pesar de obtener respuestas completas y tan prolongadas que hacían pensar incluso en curaciones.

Siglo XXI: El nuevo tratamiento del melanoma

De manera artificial, se podría considerar el nuevo siglo como el paso a un nuevo tratamiento del me-

lanoma, y del cáncer en general. La primera década del nuevo milenio ha sido una época sin sólidos descubrimientos de nuevos fármacos y los diversos ensayos clínicos realizados aportaron resultados decepcionantes, a favor de los regímenes de atención estándar, como la dacarbazina y la IL-2. De hecho, el ensayo E3695 que comparó regímenes de poliquimioterapia solos o en combinación con terapias biológicas, como IFN α 2b e IL-2, no mostró ningún beneficio de supervivencia general para los regímenes de bioquimioterapia (50), lo que puso fin a una búsqueda de más de 30 años para identificar combinaciones de biopoliquimioterapia; del mismo modo, otros agentes no demostraron mejorar la supervivencia en pacientes con melanoma metastásico (51). De manera similar a los resultados de estos ensayos clínicos con quimioterapia, se siguieron acumulando fracasos en cuanto a los esfuerzos en inmunoterapia, salvo los estudios de Rosenberg, eficaces solo para un grupo selecto de pacientes (52). Quizá una visión más amplia de la situación, aportada actualmente por el tiempo transcurrido, hubiera hecho promover estudios similares a los de Rosenberg, ahorrando tiempo y esfuerzo en reproducir sus resultados.

Uno de los cambios más importantes en el desarrollo del tratamiento del cáncer fue la asunción de que los tumores surgen tras la adquisición de mutaciones genéticas. Si bien los primeros pasos en este concepto, a principios del pasado siglo (53), se encontraron con cierto grado de escepticismo, diversos descubrimientos en la época de los 70, llevó ya en los 80 a la identificación de una nueva familia de oncogenes (Ras) (54). Los genes Ras adquieren su actividad transformadora tras la adquisición de una mutación puntual única que altera su actividad GTPasa y conduce a la señalización constitutiva a través de las vías MAPK, PI3K / AKT y Ral-GDS(54). En 2002 se identificaron mutaciones activadoras de BRAF en la mayoría de los melanomas cutáneos humanos (55), siendo la mutación en BRAF más frecuente la sustitución de

un solo aminoácido de valina por ácido glutámico en la posición 600 (mutación BRAF V600E), que confiere la activación constitutiva de la quinasa que conduce a la señalización descendente de MAPK. Esta mutación es la principal responsable del comportamiento oncogénico de los melanomas. Se cree que el estado mutacional de NRAS y BRAF es un factor pronóstico en melanoma metastásico, y que la presencia de una mutación de BRAF es predictiva de una menor supervivencia. El descubrimiento de las mutaciones activadoras de NRAS y BRAF en el melanoma cutáneo llevó a la búsqueda de otras mutaciones en melanomas acrales o de mucosas, que presentaban bajas tasas de mutación en BRAF, describiéndose a menudo la amplificación genética o mutaciones activadoras en el receptor tirosina quinasa c-KIT. Los melanomas oculares presentan una baja incidencia de mutaciones BRAF exhibiendo, sin embargo, mutaciones activadoras en las proteínas G GNAQ y GNA11. Si bien en la actualidad se han identificado los eventos oncogénicos impulsores para aproximadamente el 85% de todos los melanomas cutáneos, queda un grupo relevante para el que el evento iniciador permanece desconocido (56).

La identificación de la mutación de BRAF como uno de los principales actores de la capacidad oncogénica del melanoma generó esperanzas de encontrar un fármaco que bloqueara esta hiperactivación de la cascada de señalización de la vía MAPK. Con el desarrollo de vemurafenib, un inhibidor de la quinasa de BRAF con alta especificidad, se progresó rápidamente en los diversos ensayos iniciales, obteniéndose respuestas rápidas y significativas en pacientes con melanomas con mutaciones de BRAF V600E. El ensayo fase III que comparó vemurafenib con dacarbazina (57) se detuvo precozmente al observar un claro beneficio de supervivencia con vemurafenib (tasa de respuesta para vemurafenib del 48% en comparación con el 5% para dacarbazina). Vemurafenib fue aprobado por la FDA a finales de 2011. Sin embargo, las duraciones de las respuestas

resultaban relativamente cortas, de unos 6 meses, resultando en la progresión de la enfermedad en pacientes que inicialmente respondían, y a veces de manera espectacular, al tratamiento; se empezaron a investigar, entonces, los mecanismos que llevaban a mostrar resistencia al efecto de este y otros fármacos “inhibidores de BRAF”, como dabrafenib, entre los que se encontraban los truncamientos de BRAF, la señalización de RTK, las mutaciones de NRAS o mutaciones de MEK, entre otros. Estos hallazgos llevaron al desarrollo de fármacos que revertieran o dificultaran estos mecanismos de resistencia, disponiendo en la actualidad de los inhibidores de MEK para su uso combinado con los de BRAF con unos resultados que han mejorado, tanto en tiempos de control de enfermedad como en tasa de respuestas, los encontrados inicialmente con la monoterapia con vemurafenib. En la actualidad existen tres posibles combinaciones de inhibidores de BRAF y MEK en pacientes con melanoma (58).

A diferencia del desarrollo de tratamientos contra dianas moleculares en otros tumores (varias generaciones de fármacos diana, en cáncer de pulmón o en tumores del estroma gastrointestinal, permiten decidir tratamientos a la progresión, en función del mecanismo molecular de resistencia), en melanoma solo se ha logrado la aprobación de inhibidores de primera generación. Quizá se explique este hecho por una conjunción de factores: por un lado una mayor complejidad de los mecanismos moleculares de resistencias a la inhibición de BRAF, por otro la coincidencia temporal, en 2011, del desarrollo de los inhibidores de BRAF y de la inmunoterapia, restando esfuerzos a la investigación de nuevas dianas moleculares.

La primera década del siglo XXI también ha sido testigo de la investigación de los mecanismos que regulan la respuesta inmune y las vías de evasión que permiten al tumor progresar a pesar de la presencia del sistema inmune. Esta es la base del concepto de los “puntos de control inmune”, etapas en el proceso

de interacción entre la célula tumoral y este sistema inmune, cuya activación o inactivación llevan a la supervivencia o muerte de las células tumorales. En 2011 se aprobó ipilimumab (59), la primera terapia con inhibidores de puntos de control inmunológico, lo que supone un punto de inflexión en el tratamiento del melanoma. Los denominados “puntos de control inmune” hacen referencia a diversas vías reguladores (inhibidoras y activadoras) que modulan la respuesta inmunitarias para que sea adecuada al estímulo que la inicia. Los puntos de control inmune son esenciales para la prevención de la autoinmunidad y la protección del tejido sano de una respuesta inmune a patógenos. Sin embargo, las células tumorales pueden explotar estos mecanismos de control inmunológico como método para evadir la detección y destrucción por parte del sistema inmunológico del huésped. Los inhibidores de los puntos de control inmune actúan, fundamentalmente, en varios pasos del proceso de interacción entre las células presentadoras de antígenos, las células T y las células tumorales (60).

Ipilimumab, anticuerpo que bloquea el antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4), mantiene la actividad de las células T al bloquear el punto de unión entre CTLA-4 y B7, presentes en los linfocitos T y las células presentadoras de antígenos (CPA) respectivamente; la interacción entre CTLA-4 y B7 inactiva el linfocito T y, en condiciones habituales, es necesaria para regular la actividad inmune. El bloqueo de esta unión da como resultado final la activación mantenida del linfocito (60). Las respuestas obtenidas con ipilimumab eran duraderas, con un 20% de los pacientes vivos al menos 2 años tras completar el tratamiento, lo que convirtió a ipilimumab en la primera terapia en demostrar un beneficio de supervivencia en pacientes con melanoma metastásico y evidenciando la presencia de los denominados “largos supervivientes”, situación producida tanto con el uso de la inmunoterapia como con el de la terapia dirigida. Debido a la eficacia demostrada por

ipilimumab en el tratamiento del melanoma metastásico, se trasladó su uso a la situación de adyuvancia a través de un ensayo frente a placebo en estadios III completamente resecaado, obteniéndose de nuevo beneficios en el brazo del tratamiento, si bien la tasa de eventos adversos asociados con la terapia con ipilimumab han disminuido en gran medida su uso (61).

El otro punto de control inmune utilizado clínicamente en el tratamiento del melanoma es el PD-1 (programme death-1). El receptor de PD-1 se expresa en la superficie de las células T y normalmente lo hace en respuesta a la activación de las células T. Cuando el receptor de PD-1 interactúa con su ligando, PD-L1 o PD-L2, la activación de las células T es inhibida como mecanismo de control del sistema inmune. Las células tumorales explotan la vía coinhibitoria de PD-1 como un medio para evitar la detección y destrucción por parte del sistema inmunológico del huésped. Actualmente existen 2 anticuerpos bloqueadores de PD-1 aprobados por la FDA para el tratamiento del melanoma, nivolumab y pembrolizumab, que se unen y bloquean la interacción del receptor PD-1 con sus ligandos, lo que restaura las respuestas inmunitarias antitumorales y permite que las células T activadas destruyan las células tumorales (60).

Los descubrimientos en el año 1992 del Dr Tasuko Honjo, describiendo PD-1 como un punto de control inmune en la actividad de linfocito T y en el año 1995 de Dr JP Allison con CTLA-4, merecieron el Premio Nobel de Medicina en año 2018 (62). Estos descubrimientos fundamentaron el desarrollo de los primeros tratamientos curativos en enfermedad avanzada para un gran porcentaje de pacientes con melanoma.

Tanto pembrolizumab como nivolumab han demostrado su eficacia en situación metastásica y adyuvante e incluso en situación neoadyuvante (63). La combinación de nivolumab e ipilimumab también se ha demostrado como una opción de tratamiento para el me-

lanoma metastásico, habiendo conseguido resultados en cuanto a pacientes largos supervivientes no solo no logrados previamente, tampoco imaginados (64).

Otras terapias, solas o en combinación con quimioterapia, inhibidores de puntos de control inmune, citosinas, o vacunas, han sido o están actualmente en estudio, como los anticuerpos contra el ligando de PD-1 (anti PD-L1) atezolizumab, avelumab y durvalumab, tratamientos actualmente aprobados para tumores sólidos que podrían tener un perfil ligeramente menos tóxico que los inhibidores de PD-1. Otros receptores inmunomoduladores, como los receptores Toll-like y CD40, son dianas terapéuticas que se consideran en ensayos (61).

Por último, la administración intralesional de inmunoterapia se utiliza para tratar lesiones de melanoma avanzado buscando generar una respuesta inmune antitumoral contra una lesión o lesiones diana evitando, al mismo tiempo, los eventos adversos que su administración sistémica genera. Un tratamiento comúnmente utilizado mediante esta vía de administración es el talimogén laherparepvec (TVEC). TVEC es un virus del herpes simplex-1 genéticamente modificado que codifica secuencias para estimular la activación de las células inmunes (61). La primera inmunoterapia utilizada intralesionalmente para el tratamiento del melanoma fue el bacilo de Calmette-Guérin, si bien a pesar de su eficacia, los graves eventos adversos (infecciones, coagulación y anafilaxia) asociados terminaron por desestimar su uso (65).

Conclusión

La historia del melanoma no deja de ser un reflejo de lo que supone esta enfermedad. Si el momento actual que vivimos es apasionante, permitiéndonos ser, desde 2011, testigos privilegiados de la modificación de su historia natural en un vertiginoso desarrollo científico, el poder echar una mirada atrás y analizar cómo, en el tiempo, esta enfermedad ha supues-

to siempre un reto a todos los que se han acercado a su estudio, no hace sino subrayar su carácter heterogéneo, multidisciplinar y a menudo desconcertante, evidenciando todo aquello que queda aún por aprender y todo lo que nos puede enseñar, siendo el melanoma a menudo la punta de lanza que abre nuevos caminos en la investigación y el desarrollo terapéutico del cáncer.

La historia nos permite aprender de los errores. No saber ver el beneficio de la inmunoterapia en cáncer y relegarla largo tiempo ha sido claramente un error que ha costado muchas vidas. De la evolución histórica del melanoma deberíamos aprender a reconocer mejor los beneficios iniciales de la inmunoterapia que no supimos ver en su momento, así como a desarrollar formas más flexibles de ensayar fármacos que permitan obtener resultados en menos tiempo. El estancamiento actual en el desarrollo terapéutico de fármacos contra dianas moleculares, precisa de nuevos esfuerzos para la innovación que nos permita el desarrollo de nuevas generaciones de fármacos tras la resistencia a los inhibidores actuales.

A medida que los fármacos y sus combinaciones continúen desarrollándose, se necesitarán estrategias que permitan erradicar poblaciones heterogéneas de células de melanoma, para lo cual se debe avanzar en el conocimiento de la heterogeneidad del melanoma a nivel molecular así como en el papel de la epigenética. Del mismo modo, la actuación a nivel social en relación con la prevención primaria, a través de una adecuada exposición a los factores de riesgo ambientales, permitirá disminuir las tasas de incidencia de la enfermedad, actualmente crecientes.

Todas estas actuaciones permitirán en un futuro hacer del melanoma una enfermedad distinta a la conocida tradicionalmente, convirtiéndola en crónica, manejable, curable y alejada del devastador “cáncer negro” de antaño.

Referencias

1. Lowenstein EJ. Paleodermatoses: Lessons learned from mummies. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(6):919–36.
2. Urteaga O Pack GT. On the antiquity of melanoma. *Cancer*. 1966; 19(5):607–10.
3. Karpozilos A, Pavlidis N. The treatment of cancer in Greek antiquity. *Eur J Cancer*. 2004;40(14):2033–40.
4. Nieweg OE, Uren RF, Thompson JF. The history of sentinel lymph node biopsy. *Cancer J*. 2015;21(1):3–6.
5. Holme E. *Observations on Cancer*. W. Bulmer and Co, London; 1805. 48 p.
6. Bodenham DC. A study of 650 observed malignant melanomas in the South-West region. *Ann R Coll Surg Engl*. 1968;43(4):218–39.
7. Laennec RTH. *Sur les melanoses*. En: *Bull Faculté de Médecine de Paris 1804 (Tome Premier)* 1. 1806. p. 24–6.
8. Denkler K, Johnson J. A lost piece of melanoma history. *Plast Reconstr Surg*. 1999;104((7)):2149–53.
9. Fawdington T. A case of melanosis, with general observations on the pathology of the interesting disease. En: *London: Longman, Orme, Brown, Robinson and Bent*. 1826.
10. Norris W. Case of Fungoid Disease. *Edinb Med Surg J*. 1817;16:562–5.
11. Carswell R. *Illustrations of the elementary forms of disease*. En: *London: Longman, Orme, Brown, Greene and Longman*. 1838.
12. Cooper S. *First lines of the theory and practice of surgery*. London: Longman, Orme and Co; 1840.
13. Paget J. *Lectures on Surgical Pathology*. Longman, Brown, Green and Longman; 1853.
14. Norris W. *Eight cases of Melanosis with pathological and therapeutical remarks on that disease*. Londres: Longman, Brown, Greene, Longmans, and Roberts; 1857.
15. Hutchinson J. Melanotic disease of the great toe, following a whitlow of the nai. *Trans Pathol Soc L*. 1857;8:404.
16. Pemberton O. *Observations on the history, pathology and treatment of cancerous diseases*. J Churchill, Londres; 1858.
17. Virchow RLK. *Cellular Pathology*. Special Edition. Londres: John Churchill; 1859.
18. Antón A. *Inmunología tumoral e inmunoterapia del cáncer*. Zaragoza: Amazing Books; 2018.
19. Coley WB. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas. With a report of ten original cases. *Clin Orthop Relat Res*. 1893;(262):3–11.
20. Tennent GP. On a case of multiple melanotic sarcoma. *Glas Med J*. 1885;24:81–91.
21. Coats J. On a case of multiple melanotic sarcoma. *Glas Med J*. 1885;24:92–7.
22. Snow H. Melanotic cancerous disease. *Lancet*. 1892;2:872.
23. Halsted WS. *The Results of Operations for the Cure of Cancer of the Breast Performed At the Johns Hopkins Hospital From June, 1889, To January, 1894*. *Ann Surg*. 1894;20:497–555.
24. Gerota D. Zur Technik der Lymphgefassinjection. Eine neue injections Masse für Lymphgefass. *Polychrom Injunct Anat Anzeiger*. 1896;12:216–24.
25. Eve F. A lecture on melanoma. *Practitioner*. 1903;70:165–74.
26. Handley WS. The pathology of melanotic growths in relation to their operative treatment. *Lancet*. 1907;1:927–33.
27. Ehrlich P. Ueber den jetzigen stand der Karzinomforschung. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1909;5:273–90.
28. Morton DL, Eilber FR, Joseph WL et al. Immunological factors in human sarcomas and melanomas: a rational basis for immunotherapy. *Ann Surg*. 1970;172:740–9.
29. Morgan DA, Ruscetti FW GR. Selective in vitro growth of T lymphocytes from normal human bone marrows. *Science (80-)*. 1976;193:1007–8.
30. Pratt WB, Rudden RW EW. *The Anticancer Drugs 2nd Edition*. New York: Oxford University Press; 1994.
31. Krementz ET, Ryan RF. Chemotherapy of melanoma of the extremities by perfusion: fourteen years clinical experience. *Ann Surg*. 1972;175:900–17.
32. Livingston RB CS. *Single agents in cancer chemotherapy*. New York: IFI/Plenum; 1970.
33. Hill II GJ, Ruess R, Berris R et al. Chemotherapy of malignant melanoma with dimethyl traizeno imidazole carboxamide (DITC) and nitrosourea derivatives (BCNU, CCNU). *Ann Surg*. 1974;180:167–74.
34. Yang AS CP. The history and future of chemotherapy for melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009;23(3):583–97.
35. Morton DL, Wen DR, Wong JH et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*. 1992;127:392–9.
36. Clark Jr WH, From L, Bernardino EA et al. histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res*. 1969;29:705–27.
37. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg*. 1970;902–8.
38. Breslow A. Tumor thickness, level of invasion and node dissection in stage I cutaneous melanoma. *Ann Surg*. 1975;182(5):572–5.
39. Breslow A MS. Optimal size of resection margin for thin cutaneous melanoma. *Surg Gynecol Obs*. 1977;145:691–2.
40. Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC et al. Delayed regional lymph node dissection in stage I me-

- lanoma of the skin of the lower extremities. *Cancer*. 1982;49:2420–30.
41. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*. 2006;28;355(13):1307–17.
 42. Azzola MF, Shaw HM, Thompson JF et al. Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma: an analysis of 3661 patients from a single center. *Cancer*. 2003;97:1488–98.
 43. Sondak VK, Taylor JM SM et al. Mitotic rate and younger age are predictors of sentinel lymph node positivity: lessons learned from the generation of a probabilistic model. *Ann Surg Oncol*. 2004;11:247–58.
 44. McGovern VJ, Cochran AJ van der EE et al. The classification of malignant melanoma, its histological reporting and registration: a revision of the 1972 Sydney classification. *Pathology*. 1986;1986 Jan;1(1):12–21.
 45. Allen AC SS. Malignant melanoma. A clinicopathological analysis of the criteria for diagnosis and prognosis. *Cancer*. 1953;6:1–45.
 46. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol*. 1996;14:7–17.
 47. Eggermont AM. The role interferon-alpha in malignant melanoma remains to be defined. *Eur J Cancer*. 2001;Nov;37(17):2147–53.
 48. Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM et al. Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. *N Engl J Med*. 1985;313:1485–92.
 49. Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol*. 1999;17:2105–16.
 50. Atkins MB, Hsu J LS et al. Eastern Cooperative Oncology Group. Phase III trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, and interferon alfa-2b with cisplatin, vinblastine, and dacarbazine alone in patients with metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol*. 2008;Dec 10;26(35):5748–54.
 51. Agarwala SS, Glaspy J, O'Day SJ et al. Results from a randomized phase III study comparing combined treatment with histamine dihydrochloride plus interleukin-2 versus interleukin-2 alone in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2002;20:125–33.
 52. Morgan RA, Dudley ME, Wunderlich JR et al. Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. *Science* (80-). 2006;314:126–9.
 53. Rous P. A Sarcoma of the Fowl Transmissible by an Agent Separable from the Tumor Cells. *J Exp Med*. 1911;13:397–411.
 54. Malumbres M BM. RAS oncogenes: the first 30 years. *Nat Rev Cancer*. 2003;3:459–65.
 55. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002;417(6892):949–54.
 56. Toussi A, Mans N, Welborn J, Kiuru M. Germline mutations predisposing to melanoma. *J Cutan Pathol*. 2020;Jul;47(7):606–16.
 57. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen PA, Larkin J, Dummer R et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*. 2011;30;364(26):2507–16.
 58. Sun J, Carr MJ KN. Principles of Targeted Therapy for Melanoma. *Surg Clin North Am*. 2020;100(1):175–88.
 59. Robert C, Thomas L BI et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2011;30;364(26):2517–26.
 60. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):252–64.
 61. Onitilo AA WJ. Principles of Immunotherapy in Melanoma. *Surg Clin North Am*. 2020;100(1):161–73.
 62. Press release: The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2018 [Internet]. [Consultado 26 de octubre 2020]. Disponible en: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/press-release/>
 63. Herrscher H RC. Immune checkpoint inhibitors in melanoma in the metastatic, neoadjuvant, and adjuvant setting. *Curr Opin Oncol*. 2020;32(2):106–13.
 64. Hodi FS, Chiarion-Sileni V GR et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):1480–92.
 65. Cohen MH, Jessup JM FE et al. Intralesional treatment of recurrent metastatic cutaneous malignant melanoma: a randomized prospective study of intralesional Bacillus Calmette-Guerin versus intralesional dinitrochlorobenzene. *Cancer*. 1978;41(6):2456–63.

Recibido: Octubre 26, 2020
Aceptado: Noviembre 3, 2020

Correspondencia:
 Pablo Cerezuela-Fuentes
pcerezuelaf@seom.org