

Historia del melanoma maligno en Uruguay

Dr. Julio C. Priario*

Resumen

El melanoma maligno ha cobrado notoriedad últimamente en virtud de presentar un incremento en su incidencia durante las últimas décadas, pero ya se habían registrado casos en el siglo XVIII. Hoy se encuentra en el Museo Hunterian de Londres la pieza operatoria de un paciente operado por John Hunter en 1787.

A lo largo del siglo XIX varios autores europeos se ocuparon del tema, lo que nos permite decir que el conocimiento científico comienza allí, encontrándose publicaciones en relación con casos clínicos, alguno de los cuales era seguido de autopsia y también encontramos en esas publicaciones los primeros estudios histológicos que permitieron identificar esta entidad nosológica.

El primer caso de melanoma publicado en Uruguay fue realizado por el Dr. Brito Foresti en la Revista Médica del Uruguay hace más de 100 años con la denominación de sarcoma melánico. Pero en la segunda mitad del siglo XX y como consecuencia del rápido crecimiento de la incidencia y mortalidad por melanoma, el conocimiento científico se hizo más preciso.

En Uruguay se pudo comprobar que al igual que en los países europeos mediterráneos había un aumento de la incidencia, particularmente en mujeres, lo que fue puesto en evidencia por los estudios de la Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer.

Gran preocupación determinó en las autoridades sanitarias mundiales el alto índice de melanomas en Australia y Nueva Zelanda y el aumento no tan importante en Estados Unidos. Esto originó la creación de Grupos de Estudios Cooperativos de los cuales el WHO Melanoma Programme es el que cuenta con el mayor número de miembros, ya que participan 82 grupos oncológicos de 28 países, estando Uruguay representado por el Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela", Facultad de Medicina.

De los estudios que realizó este grupo surgieron las pautas fundamentales para el diagnóstico y tratamiento del melanoma. Entre estos se debe señalar: 1) la importancia de la profundidad de la lesión (Breslow); 2) la importancia de la ulceración en el pronóstico y tratamiento; 3) la precisión en cuanto a márgenes de resección; 4) el estudio del ganglio centinela; 5) la valoración de las terapéuticas adyuvantes; 6) la prevención primaria y secundaria; 7) la valoración de los estudios genéticos. En todos estos estudios, Uruguay participó activamente aportando sus casos clínicos.

* Profesor Emérito. Facultad de Medicina. Universidad de la República Oriental del Uruguay.

Miembro de WHO Melanoma Programme

Colaboradores:

Lic. Mercedes Achard. Bibliotecología

Prof. Agr. Dr. Omar Alonso. Medicina Nuclear

Prof. Agr. Dr. Enrique Barrios. Epidemiología

Lic. Mario Bidegain. Meteorología

Prof. Agr. Dr. Carlos Carriquiry. Cirugía Plástica

Prof. Agr. Dra. Lucía Delgado. Oncología y Medicina Básica

Dr. José Espasandín. Dermatología

Dra. Mariela Garcés. Médico de Familia

Prof. Adj. Dr. Gabriel Krygier. Oncología

Dra. Alejandra Larre Borges. Medicina Básica

Prof. Adj. Dr. Roberto Levin. Oncología

Prof. Agr. Dra. Graciela Lago. Medicina Nuclear

Prof. Agr. Dr. Miguel Martínez. Dermatología y Medicina Básica

Prof. Director Dr. Ignacio M. Musé. Oncología

Prof. Adj. Dr. Robinson Rodríguez. Oncología

Prof. Agr. Dra. Graciela Sabini. Oncología

Prof. Em. Dr. Eduardo Touya. Medicina Nuclear

Dr. Jorge Vercelli. Histopatología

Prof. Agr. Dr. Alberto Viola. Oncología

Correspondencia: Dr. Julio C. Priario

Verona 5785. Montevideo, Uruguay

E-mail: priario@adinet.com.uy

Recibido: 4/7/05.

Aceptado 26/8/05.

Por otra parte, teniendo en cuenta la acción de la radiación ultravioleta en la patogenia del melanoma, se realizaron estudios de esta radiación y del adelgazamiento de la capa de ozono sobre Uruguay por parte de investigadores de la Facultad de Ciencias y del Instituto Nacional de Meteorología.

En el Servicio de Oncología Clínica del Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela” funciona desde 1971 la Unidad de Melanoma, constituida por los científicos con cuya colaboración se realiza esta publicación.

Palabras clave: MELANOMA - historia.
URUGUAY

Prefacio

Sólo con la colaboración de distintos investigadores con una meta común es posible realizar tarea científica.

Lo que hoy vamos a relatar es la tarea de muchos científicos uruguayos que eficientemente colaboraron en el estudio del melanoma desde las disciplinas clínicas y desde las materias básicas. Estoy seguro que sin estas contribuciones no habría podido plasmarse el centro de referencia del Hospital de Clínicas representado por la Unidad de Melanoma del Servicio de Oncología Clínica.

Me encuentro agradecido a los doctores Natalio Cascinelli y Mario Santinami, directores del Programa de Melanoma de la Organización Mundial de la Salud (OMS), a nuestros colaboradores tempranamente desaparecidos, los doctores A. Dáuria y J. De Los Santos y a todos los científicos, profesores y médicos oncólogos que, desde sus respectivas áreas de especialización, generosamente contribuyeron en este estudio.

Introducción

El melanoma es un tumor que ha cobrado notoriedad en los últimos decenios en virtud del significativo aumento de su incidencia y por el hecho de ser un cáncer que en su patogenia juega un papel fundamental el medio ambiente por acción de los rayos ultravioletas. Aparentemente el creciente hábito de la población de exponerse al sol en forma imprudente a fin de obtener un bronceado de la piel, considerado como elemento de belleza, ha aumentado la frecuencia de quemaduras solares, envejecimiento prematuro de la piel y, lo que es peor, la aparición temprana de cánceres de piel de los cuales el melanoma es el más grave.

Existe controversia sobre la primera cita de la antigüedad que hace alguna referencia al melanoma. Mientras que varios autores ubican la primera descripción histórica en el célebre papiro egipcio de Ebers⁽¹⁾ –aproximadamente 1.500 aC–, otros no encuentran allí una mención específica verdaderamente identificable con el melanoma. Estos

últimos autores sitúan su primera descripción detallada e inconfundible en Hipócrates (460-375 aC)⁽²⁾.

El melanoma en los siglos XVIII y XIX

El primer melanoma del cual se tiene conocimiento fehaciente fue descrito en un paciente operado por John Hunter en 1787. La pieza operatoria, un gran tumor retro-ángulo-maxilar, fue guardada en líquidos conservadores. La misma se encuentra hoy día en el frasco N° 219 del Hunterian Museum.

El patólogo Bodenham en 1968⁽³⁾ extrajo la pieza y realizó el estudio histológico, pudiendo determinar que la lesión que Hunter catalogó como “tumor fungoide” era un melanoma maligno.

A este respecto es digno de destacarse que John Hunter, junto a su hermano William, fundaron el Museo de Ciencias Médicas en Londres en Great Windmil Street. Al final de su vida, el museo llegó a contar con 14.000 preparaciones, muchas de las cuales fueron realizadas personalmente por John Hunter.

Este museo fue parcialmente dañado durante los bombardeos de la Segunda Guerra Mundial, pero el frasco N° 219 escapó a esta destrucción, gracias a lo cual hoy podemos conocer el primer melanoma de la historia que fuera tratado quirúrgicamente.

La historia registra otro melanoma en el siglo XIX en la familia real española de Carlos IV, donde en el famoso cuadro de Goya se puede ver a la infanta María Josefina padeciendo de una importante lesión pigmentada de la región lateral derecha de la cara.

En Francia, Rene Theophile Laennec, en memorias presentadas a la Facultad de Medicina de París en 1806, describe una entidad patológica que denominó melanososis en virtud del color negro de la misma. Este autor reconoció que la extensión mediastinal de esta lesión era diferente de las frecuentes lesiones por acumulación de partículas de carbón (la antracosis). También describió melanososis afectando el hígado, los pulmones y el peritoneo. Todos estos datos fueron recogidos y luego publicados por

Breschet en 1821 (citado por Denkler K)⁽⁴⁾.

El primer caso de la literatura inglesa fue publicado por William Norris en 1820, que lo describió como una enfermedad fungoide. El caso corresponde a un hombre de 59 años a quien operó en febrero de 1817 por un tumor de la pared abdominal, el que se había desarrollado en un lunar preexistente. “Seis meses después el tumor reaparece con un color marrón oscuro, se ulcera y segrega un líquido maloliente. Poco tiempo después aparecen nódulos rodeando al primitivo y los ganglios inguinales se ponen tumefactos”. La evolución del paciente fue fatal y el Dr. Norris practicó la autopsia, encontrando metástasis en el esternón, en los pulmones y en el abdomen, donde encuentra “miles y miles” de manchas color alquitrán. Este caso fue publicado en el “The Edinburg Medical and Surgical Journal” en el año 1820. Posteriormente este autor publica en 1857 “Los ocho casos de melanosis con anotaciones terapéuticas de la enfermedad”⁽⁵⁾.

Jean Cruveilhier publicó entre 1829 y 1842 un texto de patología, “Anatomie Pathologique du Corps Humaine”, donde relata casos de melanoma de la mano, del pie y de la vulva, así como también describe casos de autopsia mostrando las metástasis en pulmón, intestino y corazón⁽⁶⁾.

Es a mediados del siglo XIX que aparecen otras publicaciones en referencia al melanoma. Pemberton se refiere a la melanosis en “Observation on the History Pathology and Treatment of Cancerous Diseases”, publicada en Londres por la editorial Churchill en 1858, que al parecer reúne los primeros 60 casos, 33 de los cuales fueron seguidos de autopsia [citado por Dankler K and Jonson J. A Lost piece of melanoma history. Plastic and Reconstructive Surgery 1999; (7): 2149-51].

Sir Jonathan Hutchinson describe en 1857 el “melanoma subungueal”, en 1892 la “peca melanótica” y lo publica en el British Medical Journal^(7,8).

El melanoma en la primera mitad del siglo XX

A comienzos del siglo XX, William Sampson Handley brinda dos conferencias (Hunterian Lectures) tituladas: “The pathology of Melanotic growth in relation to Operative Treatment”, preconizando la resección amplia, el vaciamiento ganglionar y en algunos casos la amputación. Estas dos conferencias fueron publicadas en Lancet de 1907 volumen 1, página 927 (citado por Davis N. Med J Australia, 1980; 1: 52-54).

Es en esa época que comienza la era de la cirugía ensanchada, llegando George Pack a preconizar la resección en monobloque (tumor primitivo en continuidad con la región ganglionar) sin presentar solución de continuidad entre ambas regiones operadas. Después de muchos años, este autor publica en Surgery de 1945 “The principle of excision and dissection in continuity for primary and

metastatic melanoma of the skin”⁽⁹⁾.

En Montevideo, en 1904 el Dr. Juan Brito Foresti, jefe de Policlínica de enfermedades de la piel del Hospital de Caridad publicó un trabajo sobre “Sarcomas melánicos de la piel”. En él muestra la fotografía de un paciente de 53 años con un avanzado melanoma del dorso rodeado de múltiples lesiones satélites. En las conclusiones de su trabajo insiste en que estos casos no se benefician con la cirugía y propone un tratamiento con arsenicales. Este trabajo fue publicado en la Revista Médica del Uruguay (noviembre de 1904)⁽¹⁰⁾.

En la Sociedad de Medicina de Montevideo, en la sesión del 26 de mayo de 1916, los doctores Arrizabalaga y Moreau⁽¹¹⁾ presentaron un caso de sarcoma melánico del talón tratado por la amputación del tercio inferior de pierna, realizada bajo anestesia general con cloroformo. Un mes después de la amputación apareció una tumefacción ganglionar de rápido crecimiento, el paciente se deterioró rápidamente y falleció al cabo de 15 días. Le practicaron autopsia comprobando metástasis pulmonares, cardíacas, submucosas del estómago y hepáticas.

El Dr. Becerro de Bengoa publicó en la Revista de los Hospitales⁽¹²⁾ un caso de sarcoma melánico de cuero cabelludo que fue tratado en la sala Jacinto Vera del Hospital de Caridad. Se trataba de un hombre de 27 años que ingresó a dicho nosocomio el 20 de julio de 1908 y que fue operado por el Prof. Alfredo Navarro, practicándole una resección del tumor e injerto con piel del abdomen. A continuación, relata Becerro de Bengoa, que 20 días después de la operación “el tumor recidiva y adquiere las proporciones que tenía el día de la operación”. Nos llama la atención que ya en 1908 se practicara la resección del tumor seguida de injerto de piel libre.

En 1937, H. Suárez y G. Mernies publicaron en el boletín de la Sociedad de Cirugía del Uruguay⁽¹³⁾, un caso de melanoma maligno metastásico, siendo la primera vez que en nuestro medio se comienza a usar la terminología moderna.

Amoreti, profesor de Dermatología de nuestra Facultad, escribe varios artículos sobre el tema en “Anales de la Facultad de Medicina” (año 1962), destacándose como hecho curioso por lo extraordinariamente infrecuente un caso de melanoma de lengua^(14,15).

El progreso del conocimiento en las cuatro últimas décadas del siglo XX

El aumento de la incidencia y mortalidad por melanoma en la segunda mitad del siglo XX determinó un mayor interés por parte de los científicos y así se estudiaron los fenómenos medioambientales, la histología del tumor y el valor de su profundidad, la importancia de la propagación por vía linfática, la acción de la quimioterapia e inmunoterapia

y, fundamentalmente, el valor de la información a nivel médico y poblacional.

En nuestro medio, en la segunda mitad de la década de 1960 comienzan a desarrollarse eventos científicos sobre melanoma, ya por parte de las cátedras quirúrgicas y de oncología así como también por parte de sociedades científicas. En el 24° Congreso Uruguayo de Cirugía del año 1974 tuvo lugar una mesa redonda sobre melanoma maligno coordinada por el autor de este artículo⁽¹⁶⁾. En dicha mesa, el Dr. E. Montero realiza un preciso relato sobre el diagnóstico clínico e histológico y especiales consideraciones sobre la biopsia, y el Dr. A. D' Auria hace su relato sobre la conducta quirúrgica recalcando la importancia de la resección amplia del tumor y sobre la conducta con los ganglios. Por otra parte, el Dr. G. Fossati en su trabajo sobre tratamiento de lesiones melánicas⁽¹⁷⁾ no se muestra partidario de la resección ensanchada (*wide resection*), técnica preconizada en todos los centros médicos de esa época. Esta conducta quirúrgica lo ponía en contradicción con los cirujanos de esos tiempos, pero finalmente muchos años después y como consecuencia de un estudio cooperativo realizado por WHO Melanoma Programme, se pudo demostrar que la resección limitada era la indicación en las lesiones localizadas.

Un hecho que tuvo gran significado en el desarrollo de la cirugía oncológica en nuestro país fue la visita del Dr. John Stehlin al Hospital de Clínicas, que por espacio de dos semanas dictó un curso en la Clínica Quirúrgica B en los meses de noviembre y diciembre de 1965. El Dr. Stehlin, cirujano del M.D. Anderson Hospital de Houston, Texas. Fue uno de los pioneros en el tratamiento del melanoma de los miembros mediante la quimioterapia por perfusión (figura 1).

Fue a partir de ese momento que se inició la técnica de la perfusión con Alkeran en los melanomas de los miembros, técnica compleja, pero que fue posible ponerla en marcha en el Hospital de Clínicas ya que este nosocomio estaba equipado con bombas de circulación extracorpórea.

Debemos agregar que la Universidad de la República le otorgó al Dr. Stehlin el título de Profesor ad Honorem.

La técnica y los resultados de los primeros 16 casos tratados en el Hospital de Clínicas fueron presentados a la Sociedad de Cirugía del Uruguay⁽¹⁸⁾ y posteriormente a los Congresos Integrados de Cancerología de San Pablo, Brasil, del año 1969. Dicho trabajo despertó el interés del Prof. Umberto Veronesi (director del Instituto de Tumores de Milán y presidente del Melanoma Study Group) quien nos invitó a participar en el programa de estudio de este grupo cooperativo.

Fue así que en junio de 1970 recibimos una carta oficial de la OMS y Organización Panamericana de la Salud (OPS), notificándonos que habíamos sido aceptados como Centro Colaborador (figura 2).



Figura 1. En diciembre de 1965, el Prof. Dr. John Stehlin dictó un curso sobre cirugía oncológica en la Clínica Quirúrgica B. En esa ocasión el decano, Prof. Dr. Buño, entregó el diploma de Prof. ad Honorem al Dr. Stehlin. En primera fila, de izquierda a derecha, Prof. Chiflet, Prof. Piquinela, Mrs. Stehlin, decano Prof. Buño, Prof. Stehlin, embajador de Estados Unidos y Prof. Hughes.

A continuación recibimos la notificación oficial del Ministerio de Salud Pública (MSP), con fecha 12 de agosto de 1970, confirmando nuestro nombramiento.

Es así que a partir de junio de 1971 comienza nuestra participación activa con el grupo de estudio cooperativo, que a partir de ese momento recibe el auspicio de la OMS y pasó a denominarse WHO Melanoma Programme. Este grupo había sido fundado en Sofía (Bulgaria) en 1966 por los doctores Veronesi, Ikonopisov, Trapeznicov, Levene, y otros, decidiéndose que el centro principal de referencia fuese el Instituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori de Milán, cuyo director era el Prof. Veronesi. Actualmente, lo constituyen 82 miembros pertenecientes a 28 países, siendo ahora presidido por el Dr. Natale Cascinelli (director científico del Instituto de Tumores de Milán).

Desde entonces, este grupo ha ejecutado 20 proyectos de investigación, en la mayoría de los cuales ha participado el Hospital de Clínicas y ha participado también en diversos cursos en distintas partes del mundo.

El Dr. Cascinelli en dos oportunidades dictó en el Hospital de Clínicas sendos cursos de cirugía oncológica y melanoma, siendo galardonado por nuestra Universidad como Profesor ad Honorem (figura 3).

También fue nombrado miembro correspondiente extranjero por la Sociedad de Cirugía del Uruguay en mérito a su aporte a la cirugía de nuestro país.

El subdirector del WHO Melanoma Programme, Dr. Mario Santinami, también dictó conferencias sobre tratamiento quirúrgico del melanoma en ocasión del 49 Congreso Uruguayo de Cirugía (Punta del Este) diciembre de 1995 (figura 4).

Este grupo de investigación ha precisado los conceptos últimos sobre patología y terapéutica; basta con recordar el concepto sobre vaciamiento ganglionar, terapias



Figura 2. El veintiunavo “meeting” de revisión del WHO Melanoma Programme, reunido en Cerdeña los días 31 de mayo y 1º de junio de 1990



Figura 3. El Prof. Natalio Cascinelli en la Clínica Quirúrgica B al terminar su conferencia sobre melanoma y los proyectos de investigación a cargo del WHO Melanoma Programme

adyuvantes, la importancia del espesor tumoral, el concepto de ganglio centinela, el uso del interferón a altas dosis, melanoma y embarazo y los márgenes de resección. Además, el grupo ha publicado cuatro folletos ilustrativos para los médicos generales y especialistas.

La evolución del conocimiento de la patología

Los conocimientos anatomopatológicos fueron debidamente caracterizados después de Virchow, en 1863, quien publicó su libro “Die Krankhafter Gesschwaelste”, donde mostró el origen histológico de este tumor, comenzando la



Figura 4. En el Congreso Uruguayo de Cirugía de 1995, el Dr. Mario Santinami (subdirector del WHO Melanoma Programme), dictó una conferencia y luego coordinó una Mesa Redonda sobre Melanoma Maligno

denominación de melanoma, reemplazando el término melanososis usado por Norris y Lawrence. Antes de conocerse su histogénesis a partir de la neurocresta, a fines del siglo XIX y hasta mediados del siglo XX, varios autores usaron los términos de melanosarcomas y melanocarcinomas según el tipo celular, fusiforme o epitelioides, que predominara en estos tumores.

En 1979, Arnold Levene, integrante del grupo WHO Melanoma Programme como anatomopatólogo principal, describía la contraparte humana de la enfermedad melanó-

tica equina, afección veterinaria previamente descrita por el mismo autor en 1971⁽¹⁹⁾. Un grupo de investigadores, entre quienes se encontraba MC Mihm, patólogo actualmente titular del grupo⁽²⁰⁾, consolida los conocimientos sobre esta entidad que denominan provisoriamente como melanocítica epitelioide pigmentado⁽²⁰⁾. Se trata de una lesión infrecuente, con la potencialidad de originar metástasis ganglionares, pero de evolución indolente o de bajo grado.

Entre los conocimientos modernos adquiridos sobre la patología tumoral en relación con el pronóstico del tumor, es hasta el día de hoy muy importante la denominada microestadificación. En 1967, W.H. Clark (Jr.) publica la importancia del nivel de invasión tumoral en la profundidad de la epidermis⁽²¹⁾. Poco tiempo después se describió que el espesor medido en milímetros de la lesión en la piel es el parámetro de pronóstico histológico más importante en aquellos pacientes que no presentan metástasis linfáticas o alejadas. Esta medida es fundamental para la clasificación, el pronóstico y el tratamiento de la afección. Este estudio es mérito de uno de los miembros del Grupo WHO Melanoma Programme, el Dr. A. Breslow⁽²²⁾, y consiste en la medición en milímetros de la superficie a la profundidad de la lesión. De este estudio se puede concluir que los tumores de hasta 1 mm de espesor tienen excelente pronóstico y que existe una relación directa entre el aumento del espesor y la gravedad de la enfermedad, así, por ejemplo, las lesiones de 4 mm de espesor tienen un alto porcentaje de contaminación de la vía linfática y por ende el pronóstico es más grave.

Considerando la evolución habitualmente benigna que tenían los melanomas diagnosticados en niños, Sophie Spitz, en 1948, publica su trascendente trabajo acerca de la entidad que aún hoy lleva su nombre, el nevus de Spitz o nevus de células fusiformes y epitelioides. En años sucesivos se observó también en adultos, y continúa siendo un serio problema el diagnóstico diferencial histopatológico de estas lesiones con el melanoma.

Otro de los conceptos de patología que está en relación con el mal pronóstico es la ulceración, hecho destacado por Balch y colaboradores⁽²³⁾. El WHO Melanoma Programme ha realizado una publicación destinada a patólogos y médicos especialistas titulada "Pathological Reporting of Cutaneous Malignant Melanoma". Ahora bien, cuando la vía linfática es invadida por el tumor la gravedad de la enfermedad aumenta en forma exponencial; de ahí que el estudio de canales linfáticos y ganglios regionales sea de fundamental importancia.

Años atrás se preconizó el vaciamiento ganglionar sistemático, pero se pudo comprobar en la totalidad de las lesiones que sólo 18% de los casos presentaban metástasis ganglionares, lo que no llegaba a justificar las secuelas posoperatorias de este procedimiento. Fue así que el WHO

Melanoma Programme realizó un estudio prospectivo y randomizado para observar el beneficio o lo innecesario de este procedimiento, demostrando que al cabo de 20 años no había diferencias significativas entre los operados y los casos control⁽²⁴⁾. Ya que este estudio despertó tantas incertidumbres sobre la terapéutica quirúrgica se decidió hacer una prolija investigación de la vía linfática.

El primer estudio que determinó la cuenca linfática fue realizado por dos uruguayos (Touya E y Lago G). Fueron, quizá, los primeros en el mundo en desarrollar la técnica de la linfocentellografía en el melanoma cutáneo.

Este procedimiento consiste en inyectar un radio fármaco alrededor del tumor primitivo y luego buscar con la gamacámara cuál es el grupo ganglionar que recibe la linfa procedente de la lesión⁽²⁴⁾. De esta manera buscamos la cuenca linfática de la zona donde asienta el tumor a fin de poder detectar en forma temprana la extensión regional de la enfermedad⁽²⁵⁾. En los años 1980 y siguientes, Balch y colaboradores⁽²⁶⁾ discutían la necesidad de realizar un vaciamiento ganglionar sistemático mientras que Veronesi y colaboradores⁽²⁷⁾ publicaban en *The New England Journal of Medicine*, de 1977, rechazando esta conducta. Los que eran favorables al vaciamiento ganglionar sistemático decían que 18% de los pacientes clínicamente negativos eran histológicamente positivos, mientras que los contrarios esgrimían, además de las cifras estadísticas poco significativas, las complicaciones posoperatorias inmediatas y tardías.

Es a partir de 1990 que Morton y colaboradores desarrollan el concepto de ganglio centinela, que tuvo su origen en estudios realizados por Wong en el gato mediante el uso de colorantes. Este autor pudo comprobar que la inyección en la mitad del muslo del felino coloreaba el ganglio central de la ingle, mientras que la inyección en la piel del abdomen coloreaba el ganglio lateral y la inyección en el periné el ganglio medio. Extrapolando estos estudios al ser humano se comenzó el estudio de los melanomas de los miembros con inyecciones intradérmicas perilesionales de colorantes, buscando encontrar el primer ganglio que captaba el colorante, al que se llamó "ganglio centinela".

En estudios ulteriores, Morton⁽²⁸⁾ y Albertini⁽²⁹⁾ comprobaron que cuando el ganglio centinela presentaba metástasis era altamente probable que otros ganglios estuvieran contaminados. Por otra parte, cuando el ganglio centinela estaba sano, el resto de los ganglios de este grupo permanecían indemnes en más de 90% de los casos. Era pues necesario desarrollar una técnica para pesquisar en el ganglio centinela una micrometástasis y lograr de esta manera el tratamiento del cáncer secundario en la etapa preclínica.

La inyección perilesional de colorantes y la extirpación bajo anestesia local del ganglio centinela permite un

rápido estudio histológico y así estadificar correctamente la enfermedad. En nuestro medio esta técnica fue realizada por El Ters y Priario⁽³⁰⁾ a partir de 1997. La misma ha sido mejorada últimamente agregando un radio fármaco al colorante inyectado alrededor de la lesión. Esto último permite localizar al ganglio centinela mediante una sonda de captación de radioactividad.

Se considera un adelanto muy importante el estudio del ganglio centinela ya que se han podido encontrar ganglios con apenas unas docenas de células malignas mediante estudio con hematoxilina-eosina y aun más con las nuevas técnicas de inmunohistoquímica. Los estudios en el ganglio y en la sangre mediante Reverse Transcription, Polymerasa Chain Reaction (RT PCR) aumentan el porcentaje de diagnósticos en casos difíciles.

Aún no podemos precisar científicamente cuál es el beneficio del estudio del ganglio centinela en la supervivencia de los pacientes, sólo podemos decir que permite una mejor estadificación de la enfermedad y, por lo tanto, podrá modificar la conducta terapéutica.

A partir de un proyecto de investigación patrocinado por la Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer (CHLCC) se capacitó personal para el desarrollo de la cirugía radioguiada del ganglio centinela en Uruguay. En 1998, Graciela Lago y Omar Alonso introducen el equipamiento necesario y el primer estudio radioguiado del ganglio centinela en nuestro país correspondió a un melanoma de dorso con drenaje linfático a región axilar.

En el año 2000, la CHLCC dona un equipo completo para el estudio del ganglio centinela a la Cátedra de Medicina Nuclear del Hospital de Clínicas, lo que hace posible su realización en los pacientes asistidos en este hospital y también en los asistidos en otras cátedras de la Facultad de Medicina. Posteriormente se ha desarrollado esta técnica en otras enfermedades, por ejemplo, en cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, etcétera.

Por otra parte, en Uruguay se propuso y desarrolló la evaluación centellográfica en pacientes con melanoma utilizando un radiocoloide de uso habitual en perfusión miocárdica, el ^{99m}Tc-MIBI. En efecto, en 1996, Omar Alonso, Miguel Martínez y Lucía Delgado lo proponen por primera vez en la literatura⁽³¹⁾, y su desarrollo documentado a través de múltiples trabajos publicados en revistas de circulación internacional ha sido destacado y premiado en eventos internacionales⁽³²⁾. Esta técnica representa una herramienta de probada validez clínica en el diagnóstico de enfermedad recurrente y de utilidad en la estadificación.

Finalmente, la tomografía de emisión de positrones (PET) con 18-flúor-desoxiglucosa (FDG) constituye hoy día un método de probado valor clínico en la estadificación sistémica de pacientes con melanoma. En tal sentido, los valores diagnósticos de esta técnica son superiores a

los correspondientes al de las técnicas radiológicas convencionales. No obstante, el elevado costo vinculado a los equipos PET y al sistema de producción de la FDG limitan la disponibilidad de esta metodología en nuestro medio.

Aspectos epidemiológicos del melanoma

Desde el punto de vista epidemiológico, el problema principal planteado por esta neoplasia radica en el notable incremento observado en las tasas de incidencia de esta enfermedad. Este crecimiento se ha verificado particularmente en Estados Unidos, Australia y Nueva Zelanda. En Estados Unidos, el riesgo acumulado de desarrollar un melanoma a lo largo de la vida pasó de una cada 1.500 personas en 1935 a una cada 75 en el año 2000.

El impacto de esta enfermedad en Estados Unidos puede advertirse en las últimas estimaciones difundidas por la American Cancer Society, en las cuales el melanoma ocupa el quinto lugar en la incidencia de cáncer en hombres y el sexto lugar en mujeres, siendo, en cada sexo, responsable de 4% del total de los tumores malignos.

De acuerdo con las estimaciones realizadas a nivel mundial por la International Agency for Research on Cancer (IARC) (Globocan 2000), la tasa de incidencia ajustada por edad a la población mundial estándar de Estados Unidos fue de 13,3 casos por 100.000 en hombres y 9 casos por 100.000 en mujeres. Mientras que en Australia y Nueva Zelanda estas tasas están superando los 30 casos por 100.000, tanto en hombres como en mujeres.

En Uruguay, la tasa de incidencia ajustada por edad es de 3,1 por 100.000 en hombres y de 2,8 en mujeres. La tasa de mortalidad, también expresada en términos de tasas ajustadas por edad es de 1,3 casos por 100.000 hombres y 0,8 en mujeres⁽³³⁾. El análisis de las tendencias de las tasas de mortalidad en el último decenio ha mostrado que en los hombres las cifras se han mantenido relativamente estables, mientras que en las mujeres se ha verificado un aumento de aproximadamente 2% anual, que no obstante no llega a ser aún estadísticamente significativo.

Factores de riesgo

Sin perjuicio de que la etiopatogenia del melanoma no está totalmente aclarada, existen considerables evidencias de que la exposición a la radiación ultravioleta (UV) es uno de los principales factores de riesgo. En poblaciones de raza blanca existe una clara relación entre la tasa de mortalidad por melanoma y la ubicación en latitudes bajas o próximas al ecuador. Como puede apreciarse en las cifras referidas en el párrafo anterior, la máxima incidencia se registra en Australia y Nueva Zelanda. En Estados Unidos, la máxima incidencia se registra en Hawai, que es el

estado más próximo al ecuador. En Europa se ha demostrado que los habitantes del norte que emigran al sur del continente aumentan sus riesgos de desarrollar melanoma.

El tipo de piel es un factor fundamental en relación con el riesgo de desarrollar melanoma. Las personas de raza blanca tienen seis veces más riesgo de padecer este tumor que las de raza negra en la misma zona geográfica. Se sabe que aquellos individuos de piel muy blanca y de cabello rubio o pelirrojo duplican los riesgos⁽³⁴⁾.

Al igual que en el cáncer de piel no melanoma, el reciente aumento de las tasas de incidencia ha sido atribuido parcialmente al incremento de la cantidad de luz solar (rayos UV-B de 290-315 nm de longitud de onda) que alcanza la superficie del planeta, como resultado probablemente de la depleción de los niveles de ozono atmosférico.

Estos hechos han llevado a que actualmente el grupo de investigación en melanoma haya incluido a un meteorólogo, el Lic. Mario Bidegain, miembro de la Cátedra de Física (Departamento de Meteorología de la Facultad de Ciencias).

Un análisis epidemiológico comparativo de las tendencias de las tasas de mortalidad por melanoma en el último decenio, muestra claramente que la situación de Uruguay se parece notablemente a la verificada en los países de Europa del sur, a pesar de que la latitud de Uruguay se alinea con la de Australia y Nueva Zelanda. Este análisis permite especular en relación con la importancia relativa de los distintos factores de riesgo y es motivo de actuales investigaciones.

Teniendo en cuenta la fundamental importancia de los rayos ultravioletas en la patología se han realizado estudios del ozono atmosférico y su relación con la radiación UV-B por parte de Bidegain, del Departamento de Meteorología de la Facultad de Ciencias⁽³⁵⁾.

Riesgo medioambiental

Medidas de ozono y radiación UV-B en superficie en Uruguay

Uruguay comenzó las mediciones sistemáticas de radiación solar ultravioleta de banda (UV-B), en superficie, a través de la Dirección Nacional de Meteorología, en las localidades de Montevideo (puerto), Punta del Este y la Base Antártica Artigas, en abril de 1995. Las medidas de las dosis de radiación UV-B incidentes en superficie y la fecha de ocurrencia de los máximos valores permitió determinar la climatología de esta variable atmosférica y sus asociaciones con la radiación solar global en superficie.

Los valores de radiación solar UV-B en superficie, en las tres estaciones mencionadas, fueron medidos continuamente con un radiómetro marca Kipp & Zonen, tipo CUVB1, con longitud de onda central de $306 \pm 0,2$ nm y un ancho de banda de $2 \pm 0,5$ nm. Los valores diarios medios

y acumulados semihorarios de radiación UV-B eran automáticamente almacenados en soporte magnético.

Dentro del territorio uruguayo se ubicó una estación de superficie equipada con un espectrofotómetro del tipo Dobson para la medida del contenido de ozono en la columna, y de un sensor especial para la medida de la radiación solar ultravioleta de la banda B, perteneciente al proyecto Ozono Conosur (SCO₃P-GAW) de la Organización Meteorológica Mundial (WMO) y del Programa de Naciones Unidas para el Medio Ambiente (UNEP). La estación está ubicada en las afueras de la ciudad de Salto (31° Sur) y funciona desde mayo de 1996.

Sobre Uruguay, asimismo, se han analizado las series de los valores del contenido total de ozono, estimados por el satélite Earth Probe (NASA-GSFC), que fueron obtenidas a través de la página web del TOMS (Total Ozone Mapping Spectrometer).

En todas las series de radiación UV-B se identifica un natural aumento hacia el solsticio de verano y un posterior decrecimiento acompañando la declinación solar. Pero en las primaveras de 1996 y 1997, sobre la Base Antártica Artigas (62°S), se observa un brusco aumento de la radiación UV-B incidente, el cual estaría relacionado con el adelgazamiento de la capa de ozono en esta región, siendo este efecto más pronunciado en la primavera de 1997. El "agujero" de ozono produjo valores máximos de radiación UV-B en la Base Artigas casi 40 días antes del solsticio de diciembre y estos valores llegaron a ser casi el doble de los registrados en Punta del Este (35°S) en la misma fecha⁽³⁶⁾.

Existen buenas medidas de radiación ultravioleta en períodos cortos, pero no series de datos extensos. Por otra parte, la alta variabilidad de la radiación ultravioleta debida a la cobertura nubosa (10%-20%) y la variación del ozono (20%) es muy grande comparada con el incremento esperado de 10% a 15% de la radiación ultravioleta en superficie. Sin embargo, los cambios del comportamiento humano seguramente han tenido un mayor efecto sobre la exposición a la radiación ultravioleta que el posible cambio debido al adelgazamiento de la capa de ozono.

Factores personales de riesgo para melanoma

Desde el célebre trabajo de Ronna MacKie, sabemos que los principales factores de riesgo personal de desarrollo de melanoma son el poseer muchos nevus y los antecedentes de quemaduras solares⁽³⁷⁾.

La necesidad de un seguimiento objetivo y objetivable de estos grupos de individuos de alto riesgo llevó al desarrollo de la dermatoscopia, técnica que la propia MacKie introdujo en la década de 1970, al punto que actualmente se considera un pilar del seguimiento clínico de pacientes de alto riesgo⁽³⁸⁾.

En nuestro país la videodermatoscopia fue introducida desde finales de la década de 1990, y desarrollada con el apoyo de la Unidad de Melanoma del Hospital de Clínicas. En el momento actual existen publicaciones que muestran una experiencia acumulada de miles de lesiones pigmentadas de distintos orígenes⁽³⁹⁾.

Predisposiciones hereditarias al melanoma en Uruguay

En el Hospital de Clínicas, en el marco de las Unidades de Melanoma y de Oncogenética y de la maestría desplegada por la Dra. Alba Larre Borges, se ha planificado y desarrollado desde el año 2001, con el apoyo del Servicio de Genética del Instituto Gustave Roussy de Francia, una actividad interdisciplinaria dirigida a la identificación de individuos portadores de melanoma familiar y su asesoramiento con vista a la prevención.

Se estima que aproximadamente 10% de los casos de melanoma ocurren en el contexto de una predisposición genética debida a la transmisión autosómica dominante con penetrancia incompleta de un gen de susceptibilidad. Los principales genes de susceptibilidad conocidos son el gen supresor de tumor denominado p16 (CDKN2A) y el oncogen CDK4. Ambos están relacionados con el control del ciclo celular, siendo p16 el más frecuentemente implicado (25% de los casos).

Los individuos genéticamente predispuestos constituyen el grupo de más alto riesgo de desarrollar melanoma y, en consecuencia, los que más se pueden beneficiar de las estrategias de prevención. Por lo tanto, su identificación es de indudable relevancia.

Con la finalidad de identificar las familias con alto riesgo de melanoma hereditario se utiliza un formulario de tamizaje que ha sido distribuido en una red de policlínicas dermatológicas que abarcan la mayor parte del país. Los individuos de alto riesgo así identificados son derivados a la Unidad de Oncogenética del Hospital de Clínicas. En la misma se realiza la construcción, la informatización y el análisis del árbol genealógico familiar y se propone a los individuos que den su consentimiento informado a la investigación de mutaciones de línea germinal en los genes p16 y CDK4. La investigación de mutaciones se realiza mediante la técnica de tamizaje PCR (Single Stranded Conformational Polymorphism) con posterior secuenciación directa de los fragmentos con un patrón de bandas de SSCP atípico. Posteriormente, y en base al estudio clínico y molecular, se determina el nivel individual de riesgo de desarrollar melanoma y otros tumores asociados en algunos síndromes familiares. Finalmente, en la consulta de oncogenética se informan los resultados obtenidos, explicando su significado y se brinda asesoramiento acerca de las recomendaciones para la prevención adaptada al

nivel de riesgo previamente determinado.

La conducta terapéutica

Hasta el día de hoy, el único tratamiento eficaz del melanoma es su correcta extirpación quirúrgica ya que las terapias médicas no han mostrado hasta el momento una utilidad significativa.

Una correcta extirpación del tumor primitivo logra controlar la enfermedad desde el punto de vista local en más de 90% de los casos. La tradicional extirpación ensanchada con márgenes de alrededor de 5 cm a partir de las lesiones visibles sólo está indicada en los casos de lesiones muy avanzadas con lesiones satélites.

Actualmente los márgenes de resección se mantienen alrededor de 1 cm por fuera de la lesión en aquellos casos de 1 mm de espesor de Breslow⁽⁴⁰⁾.

Respecto a la conducta con los ganglios se pasó del vaciamiento sistemático hasta la conducta expectante, lo que originó diversas controversias.

El Programa de Melanoma de la OMS a los efectos de dilucidar este problema realizó un estudio prospectivo randomizado para aquellos casos en que los ganglios eran clínicamente normales. Este estudio realizado por el WHO Melanoma Programme no mostró diferencias significativas entre el grupo en que se realizó el vaciamiento ganglionar sistemático y el grupo de pacientes en observación⁽⁴¹⁾.

La indicación precisa del vaciamiento ganglionar surge del estudio del ganglio centinela, ya que cuando este está invadido por células tumorales hay gran probabilidad de que otros ganglios también lo estén. Por otra parte, cuando el ganglio centinela es negativo se debe adoptar una conducta expectante.

Las terapéuticas adyuvantes en el melanoma no han mostrado hasta el día de hoy una eficacia relevante. A lo largo del tiempo se han usado distintas sustancias, desde 1970 en que se usó el BCG en escarificación de la piel y también en inyección intratumoral. Evidentemente, esta era una terapéutica empírica y se realizaba pensando que con ella se estimulaba el aparato inmunitario.

La quimioterapia en base a dacarbazina se ha mostrado medianamente eficaz en lesiones avanzadas no lográndose obtener pacientes respondedores más allá de 30% de los casos⁽⁴²⁾.

En los últimos años asistimos a un espectacular avance en el desarrollo de nuevas terapias basadas en el uso de preparaciones biológicas con capacidad de modular el sistema inmunológico de un individuo a fin de potenciar su capacidad para reconocer y destruir las células tumorales. Este avance ha sido particularmente relevante en el caso del melanoma por ser uno de los tumores sólidos de mayor inmunogenicidad en el ser humano y, además, por

su gran resistencia a las llamadas “terapias convencionales”.

En nuestro medio, Dighiero y colaboradores realizaron un estudio de la inmunidad celular en pacientes con cáncer mediante el test DNCB (di nitro cloro benceno) que fue publicado en *Cir Urug* 44(3): 172-4, 1974. Dicho trabajo mereció el premio Hoecht del Forum del 24° Congreso Uruguayo de Cirugía⁽⁴³⁾.

También en ese año, Musé presenta su trabajo sobre aspectos inmunológicos del melanoma donde recalca que la efectividad probada en condiciones experimentales no se comprueba en el plano práctico humano, pero insiste en que es una vía promisoriosa para nuevos proyectos de investigación⁽⁴⁴⁾.

En 1978, Borges F, Mate M, Dáuria A y Priario J presentaron en *Cir Urug*⁽⁴⁵⁾ la experiencia con inmunoterapia en el melanoma maligno.

Existen numerosos ensayos clínicos en fase I y II que han demostrado la actividad antitumoral tanto de la administración sistémica de citoquinas como de vacunas antitumorales que usan antígenos derivados del tumor como inmunógenos. Para la construcción de vacunas antimelanoma se han usado distintos tipos de preparaciones antigénicas, que van desde células de tumores enteras irradiadas hasta antígenos definidos, los que se administran como proteínas recombinantes enteras o péptidos de la misma, o simplemente como plásmidos que codifican para el gen del antígeno (vacunas a ADN). En una segunda aproximación se han logrado preparados in vitro de células dendríticas, las cuales se modifican para hacerlas expresar algún antígeno tumoral. Al ser reinoculadas presentarán en forma efectiva el antígeno, logrando estimular en el individuo una respuesta inmune contra el mismo. En ambos casos la modificación in vitro de las células se ha logrado por transfección con plásmidos que codifican para el gen de interés, o infectándolas con virus recombinantes que contienen el gen terapéutico.

En nuestro medio, la Dra. C. Agorio desarrolla en el contexto del PROINBIO y con la tutoría de los doctores A. Chabalgoity y M. Martínez, un modelo basado en la transfección de plásmidos codificantes de citoquinas utilizando como vector una salmonella atenuada⁽⁴⁶⁾.

En la década de 1990 se intentó el tratamiento con interferón, ya como terapéutica adyuvante o en los casos de tumores avanzados⁽⁴⁷⁾.

Como terapia adyuvante sólo se logró un aumento del período libre de enfermedad usando dosis altas, no encontrándose diferencias significativas con los controles cuando se usaban dosis bajas.

En lo referente a la quimioterapia, el fármaco que ha presentado mejores resultados en lesiones avanzadas es la dacarbazina por vía intravenosa⁽⁴⁸⁾, a lo que debemos agregar que la perfusión del miembro aislado con Alkeran

ha resultado de gran utilidad en las metástasis en tránsito.

Melanomas malignos extracutáneos

Son de muy rara aparición salvo los oculares, que constituyen el mayor porcentaje del total⁽⁴⁹⁾.

Los melanomas de las mucosas son de notoria gravedad, tales como los de la vulva, del recto y de la mucosa bucal.

Melanoma ocular en Uruguay. Si bien es el tumor maligno primario más frecuente del ojo, dada su baja incidencia (seis casos por millón de habitantes y por año) se trata de una enfermedad que debe tratarse en forma centralizada por un equipo multidisciplinario integrado por oftalmólogo, oncólogo, psicólogo y protesista.

En nuestro país han sido pioneros en esta afección el Prof. Dr. Antonio Borrás y el Prof. Agdo. Dr. Walter Meerhof.

G. Krygier ha realizado hasta la fecha tres publicaciones, una a propósito de los primeros 30 pacientes y sus distintas opciones terapéuticas⁽⁵⁰⁾; otra a propósito de una familia con melanoma uveal⁽⁵¹⁾, y la tercera en relación con el seguimiento de los 63 pacientes registrados durante 20 años⁽⁵²⁾.

La disminución de la agudeza visual fue el síntoma más frecuente en dicha casuística; los tratamientos locales más frecuentemente empleados fueron: enucleación, braquiterapia y radioterapia con partículas pesadas.

En esta serie, 40% desarrolló metástasis (la gran mayoría hepáticas) con una mediana de aparición de las mismas de 40,5 meses, una sobrevida mediana para la enfermedad metastásica de cuatro meses y una sobrevida global de 88 meses.

La rehabilitación protésica del globo ocular juega un papel fundamental en el manejo de estos pacientes, lográndose muy buenos resultados cosméticos en la mayoría de los casos tratados por el equipo liderado por la Dra. Jankielewiz de la Facultad de Odontología de la Universidad de la República del Uruguay.

Situaciones infrecuentes

Se han publicado hallazgos clínicos curiosos tales como el melanoma primitivo de la vesícula biliar publicado por Castiglioni J y colaboradores⁽⁵³⁾, y un caso de melanoma primitivo de pulmón presentado por el Dr. R. Rodríguez en el 8° Congreso Uruguayo de Oncología (Sesión Posters) de diciembre de 2004.

También se presentó un caso de melanoma de piel de mama, lo que determinó un problema de diagnóstico diferencial con el adenocarcinoma. Esto fue publicado por Estrugo L. y colaboradores⁽⁵⁴⁾.

Metástasis viscerales

Por su orden de frecuencia debemos citar las hepáticas, pulmonares, encefálicas y del tubo digestivo. En esta última situación se complican con oclusión intestinal producida por un secundarismo en la submucosa del yeyuno-ileon. Afonso Y y Rodríguez R han presentado en el 5° Congreso Uruguayo de Oncología varios casos de esta complicación^(55,56).

El Dr. Juan Chifflett, en la Mesa Redonda de Melanoma del 49° Congreso Uruguayo de Cirugía (Punta del Este, 1995) consideró beneficiosa la realización de fibropleuroscopía en los casos de sospecha de metástasis.

Unidad de Melanoma en el Hospital de Clínicas. Centro de Referencia de WHO Melanoma Programme

La Unidad de Melanoma ha cumplido, en forma ininterrumpida, una actividad docente y asistencial dentro del Departamento de Oncología, proyectando su acción a todo el ámbito del Hospital de Clínicas y a nivel nacional en diversos eventos científicos.

La concepción de la Unidad, como ámbito de confluencia interdisciplinaria, constituyó un ejemplo emblemático de integración de los recursos para el abordaje de la problemática del melanoma.

Integrada con oncólogos médicos, radioterapeutas, cirujanos generales y cirujanos plásticos, dermatólogos y representantes de los departamentos Básicos de Medicina y Cirugía, ha sido coordinada y dirigida personalmente por uno de nosotros (Prof. Priario). Constituye el ámbito natural de consulta frente a situaciones particulares y actúa como referente, actualizando y pautando las conductas diagnósticas, de estadificación y tratamiento sobre el melanoma.

Desde el punto de vista de la investigación científica, esta Unidad actúa como Centro de Referencia en ensayos multinacionales y promueve a nivel nacional investigaciones en la interfase básico clínica y sobre la relación entre las condiciones medioambientales y la incidencia del melanoma (figura 5).

El perfecto equilibrio entre las actividades docentes, asistenciales y de investigación de esta Unidad actuó como un modelo para otras enfermedades oncológicas, promoviendo el desarrollo dentro del Departamento de Oncología de áreas especializadas como las Unidades de Mastología, Neuro-oncología, Oncogenética, Cuidados Paliativos, etcétera.

Desde 1971, en que se concurrió por primera vez a las reuniones de revisión de la WHO Melanoma Programme la Unidad de Melanoma del Hospital de Clínicas ha participado en varios proyectos de investigación cuyos resul-



Figura 5. Reunión semanal de los miembros de la Unidad de Melanoma. De izquierda a derecha: Prof. Dra. Sabini, Prof. Agdo, Dr. Viola, Dra. Garcés, Prof. Adj. Dr. Levin, Prof. Dr. Priario y Prof. Dr. Musé

tados han sido publicados en revistas arbitradas.

Uruguay estuvo representado en 24 reuniones del WHO Melanoma Programme en los últimos 32 años y participó en las cuatro Conferencias Mundiales de Melanoma: Venecia 1989, Venecia 1993, Sydney 1997, Venecia 2001 (figura 2).

La futura Conferencia Mundial tendrá lugar en Vancouver (Canadá) en setiembre de 2005*.

La información a nivel técnico y poblacional

Dado el rápido crecimiento de los conocimientos en este tumor es necesario realizar una difusión de los avances logrados a nivel técnico-profesional como a nivel poblacional. El diagnóstico temprano se podrá obtener teniendo médicos y otros profesionales de la salud bien informados, así como por campañas de información a la población en general.

Nuestra Facultad de Medicina a través de la Clínica Quirúrgica B y el Departamento de Oncología Clínica ha realizado varios cursos a nivel práctico como de avances [49° Congreso Uruguayo de Cirugía, Mesa Redonda de la Sociedad de Cirugía 1973, Curso sobre Melanoma de la Clínica Quirúrgica B, Oncología y Dermatología y Reunión de la Sociedad de Oncología Médica y Pediátrica del Uruguay (SOMPU), 28 de octubre de 2003]. Para esto se ha obtenido la colaboración de SOMPU y de los Congresos Uruguayos de Cirugía.

El WHO Melanoma Programme ha editado cinco folletos informativos para la difusión entre los médicos con abundante iconografía, dos de los cuales fueron traduci-

* La 6ª Conferencia Mundial sobre Melanoma tuvo lugar en Vancouver (Canadá) del 6 al 10 de setiembre de 2005. En dicha conferencia Uruguay estuvo representado por el Prof. Agdo, Dr. Miguel Martínez y por la Prof. Agda, Dra. Lucía Delgado.

dos al español por los miembros de la Unidad de Melanoma.

Los folletos publicados son los siguientes:

- The Challenge of Clinical Diagnosis of Skin Melanoma. WHO Melanoma Programme. Esta publicación fue traducida al español por los doctores Priario, Garcés y R. Levin.
- Clinical diagnosis of melanoma. WHO Melanoma Programme Publications N° 3. Traducido al español por los doctores Priario, Levin y Garcés.
- Histopathologic diagnosis of melanoma. WHO Melanoma Programme Publications N° 5.
- Education strategies designed to promote primary and secondary prevention of melanoma. WHO Melanoma Programme Publications N° 1. Traducido al español por los doctores Priario y Garcés.

La CHLCC ha realizado campañas poblacionales, en especial dirigidas a los jóvenes liceales (grupo humano de mayor riesgo)⁽³⁰⁻³⁵⁾.

En Uruguay, la CHLCC ha tomado a su cargo la realización de campañas de información impartiendo cursos para médicos generales y residentes organizados por la Sección Información Técnico-Profesional, bajo la dirección de la Dra. Sabini con la colaboración del Servicio de Oncología Clínica. El número 2 de 1997 de la revista de la CHLCC está dedicado exclusivamente al melanoma.

La información poblacional está a cargo de la Sección que bajo la dirección de las sociólogas Ferradini y Sologaiosta, usando todos los medios de comunicación y, hecho importante, visitando y disertando en colegios y liceos, ya que la población que más se expone a la acción de la irradiación ultravioleta es la de los jóvenes.

Más aun, han visitado los campamentos de verano llevando, además de la información, camisetas y sombreros con el logo de esta institución, elementos protectores de la exposición solar.

Esta experiencia fue presentada en la 4ª Conferencia Mundial de Melanoma (Venecia, 2001) obteniendo el premio al mejor trabajo presentado “The skin our first clothe. Health Promotion Strategy and Specific Promotion” (Ferradini, Sologaiosta y Priario)⁽⁵⁷⁾.

Estas campañas buscan evitar la exposición imprudente a los rayos solares, hecho frecuente en nuestro medio, particularmente entre los jóvenes. En especial, estas campañas están dirigidas a los llamados “grupos de riesgo” estudiados en nuestro medio por Espasandín y Martínez⁽³³⁾.

Colofón

El melanoma maligno es un tumor que se conoce desde el siglo XVIII, pero que ha incrementado su incidencia desde fines del siglo XX.

En Uruguay, ha sido objeto de diversos estudios en los últimos 100 años, reconociéndose como la primera publicación científica la del Dr. Brito Foresti en la Revista Médica del Uruguay de 1904, páginas 78 a 82. Desde entonces hasta la fecha ha sido objeto de múltiples cursos, mesas redondas y buen número de publicaciones, actividad científica que en buena parte tuvo su origen en el Centro de Referencia de la OMS para el Programa de Melanoma, el que desarrolla su actividad asistencial y de investigación en el Hospital de Clínicas (Departamento de Oncología Clínica).

Finalmente, debemos reconocer que el melanoma ha pasado de ser una enfermedad poco frecuente en las primeras décadas del siglo XX a ser uno de los tumores de mayor incremento en la incidencia.

Se ha relacionado este aumento con los factores medioambientales y con los hábitos desarrollados en los últimos 50 años acerca de la exposición al sol, existiendo la creencia de que el bronceado de la piel es un factor de belleza. Esto último nos podría explicar la frecuencia del melanoma entre los jóvenes, pero no debemos olvidar los factores constitucionales que determinan que haya grupos de riesgo aumentado (caucásicos, rubios de ojos claros, etcétera).

Si sumamos los factores medioambientales y los grupos de riesgo es fácil explicar el aumento de la incidencia y mortalidad en países como Australia y Nueva Zelanda, que fueron en los últimos siglos colonizados por razas nórdicas llamadas corrientemente “caucásicas”. Por lo tanto, la prevención primaria y la detección precoz son esenciales para reducir la mortalidad por melanoma.

Summary

Malignant melanoma is increasingly notorious due to a rise of its incidence in the last decades, but there were cases recorded in the XVIII century. There is a surgical specimen in Hunterian Museum of London from a patient operated by John Hunter in 1787.

Many European authors published papers in the XIX century. Some of them included autopsy and the first histological studies that allowed the identification of this condition.

Dr. Brito Foresti published the first case in the Revista Médica del Uruguay one hundred years ago under the name of melanoma sarcoma.

In the second half of the XX century, scientific knowledge of melanoma was more precise as a consequence of its incidence and the growth of mortality rates.

In Uruguay, as in many Mediterranean countries, there was an increase of its incidence, particularly in women as it was shown by the Honorary Committee against Cancer (*Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer*).

The *Hospital de Clínicas 'Dr. Manuel Quintela'* represents the WHO Melanoma Program in Uruguay, a program that account for 82 cancer groups of 28 countries.

This programme has established some guidelines on the diagnosis and treatment: 1) importance of deep of lesion (Breslow); 2) importance of ulceration on prognosis and treatment; 3) accuracy of resection margins; 4) study on sentinel node; 5) adjuvants therapies; 6) primary and secondary prevention; 7) value of genetic studies. Uruguay participate in these studies with own clinical cases.

Considering the importance of ultraviolet radiation in melanoma pathology the Faculty of Sciences and the Meteorology National Institute conducted one study on the depletion of Ozone layer in Uruguay.

The members of the Unit of Melanoma of the Oncology Department of the Hospital de Clínicas has contributed with special dedication on behalf this publication.

Résumé

Le mélanome maligne a augmenté son incidence au cours des dernières décennies, quoiqu'on parle déjà au XVIII^e siècle. On peut apprécier au Musée Hunterian de Londres la pièce opératoire d'un patient opéré par John Hunter en 1787.

Tout au long du XIX^e siècle, plusieurs auteurs européens se sont occupés de ce sujet, ce qui nous permet d'affirmer que la connaissance scientifique commence là; on en trouve des publications sur des cas cliniques, dont quelques autopsies, ainsi que les premiers travaux histologiques qui aboutissent à l'identification de cette affection.

Le premier cas de mélanome publié en Uruguay fut réalisé par le Dr. Brito Foresti à la Revue Médicale de l'Uruguay il y a plus de cent ans, sous le nom de sarcome mélanique. Vers la deuxième moitié du XX^e siècle, L'incidence et la mortalité par mélanome a vite augmenté si bien qu'il y eut la nécessité d'une connaissance scientifique plus rigoureuse.

En Uruguay, ainsi que dans les pays européens méditerranéens, cette croissance était nette, surtout chez les femmes, d'après les recherches de la Commission Bénévole de Lutte contre le Cancer (CHLCC).

Face à cette forte incidence de mélanomes en Australie, en Nouvelle Zélande et aux États-Unis, la préoccupation des autorités sanitaires mondiales s'accroît. Cela a abouti à la création de Groupes d'Études Coopératives dont le WHO Mélanoma Programme est celui qui compte sur le plus grand nombre de membres: 82 groupes oncologiques de 28 pays (dont l'Uruguay, représenté par l'Hôpital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela", Faculté de Médecine) y participent.

Des recherches faites par ce groupe naissent les paramètres de base pour le diagnostic et le traitement du mélanome, parmi lesquels il faut signaler: 1) l'importance de la profondeur de la lésion (Breslow); 2) l'importance pronostique de l'ulcération, ainsi que pour le traitement; 3) la précision quant aux amplitudes de la résection; 4) l'étude du ganglion sentinelle; 5) la valorisation des thérapeutiques adjuvantes; 6) la prévention primaire et secondaire; 7) la valorisation des études génétiques. L'Uruguay a participé à toutes ces études, tout en apportant ses cas cliniques.

En plus, tenant compte de l'action de la radiation ultraviolette à la pathogénie du mélanome, les chercheurs de la Faculté de Sciences et de l'Institut National de Météorologie ont mené à bout des études sur cette radiation et sur la diminution de la couche d'ozone sur l'Uruguay.

Au sein du Service d'Oncologie Clinique de l'Hôpital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela", fonctionne depuis 1971 l'"Unité de Mélanome" intégrée par les scientifiques dont la collaboration a fait possible cette publication.

Bibliografía

1. **Urteaga O, Pack GT.** On the antiquity of melanoma. *Cancer* 1966; 19(5): 607-10.
2. **García Gual C.** Comentarios. In: *Tratados Hipocráticos*. Madrid: Gredos, 1983. vol. 1.
3. **Bodenham DC.** A study of 650 observed malignant melanomas in the Southwest region. *Ann R Coll Surg Eng* 1968; 43(4): 218-39.
4. **Denkler K, Johnson A.** A lost piece of melanoma history. *Plast Reconstr Surg* 1999; 104(7): 2149-53.
5. **Davis NC.** William Norris, M.D.: a pioneer in the study of melanoma. *Med J Aust* 1980; 1(2): 52-4.
6. **Cruveilhier J.** Anatomie pathologique du corps humain. Paris: J.R. Baillière, 1829-1842. v.1.
7. **Hutchinson J.** Melanotic disease of the great toe following a whitlow of the nail. *Trans Pathol Soc London* 1857; 8: 404.
8. **Hutchinson J.** Lentigo melanosis. *Arch Surg* 1894; 5: 253.
9. **Pack GT, Schargel IM, Mofit M.** The principle of excision in continuity for primary and metastatic melanoma of the skin. *Surgery* 1945; 17: 849.
10. **Brito Foresti J.** Sarcomas melánicos de la piel. *Rev Méd Urug* 1904: 78-82.
11. **Arrizabalaga G, Moreau J.** Sarcoma melánico de la piel del talón. *Rev Méd Urug* 1916; 19: 502.
12. **Becerro de Bengoa M.** Un caso de sarcoma melánico de cuero cabelludo. *Rev Hospitales* 1908; 66-8.
13. **Suárez H, Mernies G.** Melanoma maligno metastásico. *Bol Soc Cir Urug* 1937; 8: 58.
14. **Amoreti A.** Estimación clínico patológica de los melanomas cutáneos. *Ann Fac Med Montevideo* 1962; 47: 157.
15. **Amoreti A, Oreggia JC.** Melanoma de la lengua. *Ann Fac Med Montevideo* 1962; 47: 95.
16. **Priario J.** Melanoma maligno (Mesa Redonda). *Cir Urug* 1974; 44(5): 357-96.
17. **Fossatti G.** Tratamiento de las lesiones melánicas. *Bol Soc Cirug Urug* 1960; 31: 90-9.
18. **Priario J, Gardiol V, De Los Santos J, D'Auria A, Fiandra**

- O, Giguens M, et al. La perfusión con Alkeran en el tratamiento de los melanomas malignos de las extremidades. *Cir Urug* 1969; 39(3-4): 87-93.
19. Levene A. Disseminated dermal melanocytosis terminating in melanoma : a human condition resembling equine melanotic disease. *Br J Dermatol* 1979; 101:197-205.
 20. Zembovicz A, Carney J, Mihm M. Pigmented epitheloid melanocytoma. *Am J Surg Pathol* 2004; 28:31-40.
 21. Clark W. A classification of malignant melanoma in man correlated with histogenesis and biologic behavior. *Adv Biol Skin* 1967; 8: 621-47.
 22. Breslow A. Tumor thickness, level of invasion and node dissection in stage I cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1975; 182: 572.
 23. Balch C, Wilkerson J, Murat T, Soong S, Ingalls A, Maddox W. The prognostic significance of ulceration of cutaneous melanoma. *Cancer* 1980; 45: 3012-17.
 24. Priario J, Lago G, Borges J, Levin R, Touya E. Estudio centellográfico del drenaje linfático de los melanomas malignos del tronco. *Cir Urug* 1984; 54:1-4.
 25. Priario J. El diagnóstico temprano de la infiltración neoplásica de la vía linfática. *Cir Urug* 2002; 72(1): 23-9.
 26. Balch C. The role of effective lymph-node dissection in melanoma. *J Clin Oncol* 1988; 6:163-72, 1988.
 27. Veronesi U, Adamus J, Bandiera G. Inefficacy of immediate node dissection in stage I melanoma of the limbs. *N Engl J Med* 1977; 297: 627.
 28. Morton D, Wen D, Wom Y. Management of early stage melanome of intraoperative lymphatic mapping and selective lymphadenectomy. *Surg Oncol Clin North Am* 1992; 1: 247-59.
 29. Albertini J, Cruze CW, Rappaport D. Intraoperative radio-lympho-scintigraphy in improves sentinel node identification for patients with melanoma. *Ann Surg* 1996; 223: 217-24.
 30. El Ters E, Priario J. El ganglio centinela. *Rev CHLCC* 1997; 2: 34-7.
 31. Alonso O, Martínez M, Delgado L, Lago G. Tc-99m sestamibi uptake by malignant melanoma lesions. *Nucl Med Comun* 1996; 17 : 542-3.
 32. Alonso O, Martínez M, Mut F, Delgado L, Lago G, De Boni D, et al. Detection of recurrent melanoma with 99mTc-MIBI scintigraphy. *Melanoma Res* 1998; 8: 355-60.
 33. Barrios E, Vasallo J, De Stéfani E, et al. Patterns of cutaneous malignant melanoma incidence and mortality in Uruguay. *Melanoma Res* 2001; 11(Suppl 1): S138.
 34. Espasandín J, Martínez M, Deboni D, Ronco A. Fototipo y exposición solar en una población de Montevideo. *Rev CHLCC* 1997; 1(1): 45-6.
 35. Bidegain M. Ozono atmosférico y radiación ultravioleta. *Rev CHLCC* 1997; 1(1): 15-7.
 36. Bello S, Bidegain M, Lobato H. Características climatológicas de la Bahía Collins (Isla Rey Jorge, Antártida). Montevideo: Dirección Nacional de Meteorología del Uruguay, 1996.
 37. Mackie R, Freudenberger F, Aitchison T. Personal risk-factor charts for cutaneous melanoma. *Lancet* 1989; 2: 487-90.
 38. Carli P, De Georgi V, Mase D, Gianotti G. The role of pattern analysis of ABC role of dermatoscopy in the detection of histological atypia in melanocytic naevi. *Br J Dermatol* 2000; 143(2): 290-7.
 39. Martínez M, Menéndez A, Larre Borges A, Bruno J. Dermatoscopia en lesiones melanocíticas: propuestas de puntos críticos de corte en el TDS para el diagnóstico oportuno de melanoma. *Rev Méd Urug* 2003; 19:225-30.
 40. Veronesi U, Cascinelli N, Adamus J, Balch C, Bandiera D, Barchuk A, et al. Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 cm. *N Engl J Med* 1988; 318 (18): 1159-62.
 41. Cascinelli, Morabito A, Santinami M, MacKie R, Belli F. Immediate or delayed dissection of regional node in patients with melanoma. A randomized trial WHO Melanoma Programme. *Lancet* 1998; 351: 793-6.
 42. Priario J, Borges J, Levin R. Melanoma de alto riesgo. Valor de la quimioterapia con DTIC. *Cir Urug* 1982; 52(6): 517-20.
 43. Dighiero G, Lasses M, Lima F, Martínez G, Priario J. La inmunidad celular en los pacientes cancerosos. Test de DNCB y sus implicancias pronósticas. *Cir Urug* 1974; 44(3): 172-4.
 44. Musé I, Priario J. Aspectos inmunológicos del melanoma. *Cir Urug* 1974; 44: 389-92.
 45. Borges F, Mate M, D'Auria A, Priario J. Experiencia con inmunoterapia en el melanoma maligno. *Cir Urug* 1978; 48(5): 427-31.
 46. Agorio C, Chabalgoity A, Martínez M. Vacunas en melanoma. *Actual Therapeut Dermatol* 2003; 2626-84.
 47. Kirkwood J, Ibrahim J, Sondak V, Richards J, Flaherty L, Ernstoff M, et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2444-58.
 48. Veronesi U, Adamus M, Aubest M, Bajetta E, Beretta G, Bonadonna G, et al. A randomized trial of adjuvant chemotherapy and immunotherapy in cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 1982; 307: 913-6.
 49. Mate M, Borges J, D'Auria A, Priario J. Melanomas malignos extracutáneos. *Cir Urug* 1981; 51: 393-5.
 50. Krygier G. Melanoma intraocular: opciones terapéuticas y evolución de 30 pacientes. *Rev Med Urug* 1994; 10: 165-73.
 51. Krygier G, Lombardo K, Vargas C, Alvez I, Costa R, Ros M, et al. Familial uveal melanoma: report on three sibling cases. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 1007-8.
 52. Krygier G, Castillo C, Dellavalle A, Ugartemendia E, Sabini G, Viola A, et al. Uruguayan experience in uveal melanom: results on 63 patients followed during 20 years period. *J Clin Oncol* 2004; 22 (14 Suppl): 768.
 53. Castiglioni J, Piacenza G, Viñuela E, Turturielo H, Falconi L. Melanoma primitivo de la vesícula biliar. *Cir Urug* 1980; 50 (6): 564-5.
 54. Estrugo L, Iraola M, Valverdu M. Melanoma de la piel de la mama. *Cir Urug* 1980; 50(6): 566-70.
 55. Afonzo Y, Viola A, D'Auria A, Blanco E, Bonilla N. Oclusión intestinal por metástasis de melanoma maligno. (Presentado en Congresos Oncológicos en el Uruguay, Montevideo, 9-12 dic. 1996). *Arch Med Int* 1997; (Suppl): 38
 56. Rodríguez R, Garbino C, Gericke M. Oclusión intestinal por metástasis de melanoma maligno. Congreso Uruguayo de Oncología, 5. Montevideo, 26-29 nov. 1998.
 57. 4th World Conference on Melanoma (Sydney, Australia, 10-14 June 1997). *Melanoma Res* 1997; (Suppl): S1-153.