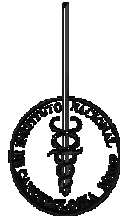




Facultad de Medicina



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
**RADIOTERAPIA ADYUVANTE PARA METÁSTASIS GANGLIONARES DE
MELANOMA CUTÁNEO: EXPERIENCIA DE 10 AÑOS EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE CANCEROLOGÍA CON EL ESQUEMA DE 16Gy
HIPOFRACCIONADO**

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN RADIO-ONCOLOGÍA

PRESENTA
DRA. ADRIANA ALVARADO ZERMEÑO

ASESOR
DRA. LUISA MARÍA CATALINA TENORIO TÉLLEZ

MÉXICO, D. F. 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A MI ESPOSO

Por su amor y apoyo incondicional, por ser el motor que me impulsa día a día, por su comprensión a lo largo de esta dura travesía y por permitirme ser parte de su vida. Te amo.

A MI FAMILIA

Ya que sin su motivación, apoyo y amor no hubiera sido posible este momento.

A MIS MAESTROS

Por compartir sus conocimientos y brindarme siempre su confianza.

A MIS PACIENTES

Por sus enseñanzas de vida

A DIOS

Por haberme dado la vida y llenarme de bendiciones

ÍNDICE

I. RESUMEN	5
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
2.1 Antecedentes del problema	6
2.2 Justificación del estudio	7
III. MARCO TEÓRICO	8
3.1 Generalidades	8
3.2 Melanoma y consideraciones radiobiológicas	9
3.2.1 Radiobiología	9
3.2.2 Factores que influyen en la respuesta	10
3.3 Radioterapia adyuvante a ganglios linfáticos regionales	12
3.4 Toxicidad	16
IV. OBJETIVOS	19
4.1 Objetivo General	19
4.2 Objetivos específicos	19
V. MATERIAL Y MÉTODOS	20
VI. RESULTADOS	21
VII. DISCUSIÓN	23
VIII. CONCLUSIONES	26
IX. TABLAS Y GRÁFICAS	27
X. BIBLIOGRAFÍA	31

I. RESUMEN

Introducción

El objetivo principal de este estudio fue evaluar el control regional obtenido con radioterapia adyuvante posterior a linfadenectomía con el esquema de 16Gy hipofraccionado utilizado desde hace 10 años en el Instituto Nacional de Cancerología en pacientes con melanoma metastásico a región ganglionar.

Métodos

Se realizó una revisión retrospectiva de 917 expedientes de pacientes diagnosticados con melanoma cutáneo de 1998 al 2008. Se incluyeron aquellos pacientes con enfermedad ganglionar metastásica que fueron sometidos a linfadenectomía terapéutica y que recibieron radioterapia postoperatoria con el régimen de 16Gy hipofraccionado. De acuerdo a estos criterios se incluyeron finalmente 107 pacientes, todos candidatos apropiados para recibir radioterapia adyuvante. Se asociaron variables de los pacientes, del tumor y del tratamiento con recurrencia, sobrevida y morbilidad relacionada con el tratamiento.

Resultados

De los 107 pacientes sometidos a linfadenectomía inguino-femoral y que recibieron radioterapia adyuvante con el esquema de 16Gy hipofraccionado, 48 pacientes fueron hombres (44.8%) y 59 mujeres (55.2%), con una edad promedio de 57.8 años (rango de 16-84 años.). El sitio de tumor primario fue en el miembro pélvico en 67 pacientes (62.6%), El control regional actuarial a 5 años fue de un 85%. En el análisis multivariado y de regresión logística se identificó solamente a la extensión extracapsular como factor de riesgo para recaída ganglionar regional, con riesgo relativo de 3.9. Tanto el número de ganglios como la extensión extracapsular fueron significativos para metástasis a distancia, con riesgo relativo de 1.1 y 2.64 respectivamente.

Conclusiones

El régimen de 16Gy hipofraccionado obtiene porcentajes de control regional equiparables a los reportados en otros estudios. Cuando se compara con 30Gy en 5 fracciones, resulta inferior, por lo que concluimos que en pacientes con extensión extracapsular debe considerarse el uso de este esquema.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

2.1 Antecedentes del Problema

El melanoma cutáneo representa sólo el 3% de las neoplasias dermatológicas, sin embargo es responsable del 75% de las muertes secundarias a cáncer de piel.¹ A nivel institucional, en el Instituto Nacional de Cancerología en el periodo de 2000 a 2008, se reportaron 772 pacientes con melanoma cutáneo, siendo más común en el grupo de edad de >70 años, ocupando en general el lugar 15 respecto a todas las neoplasias.²

Los ganglios linfáticos regionales son el sitio más común de enfermedad metastásica por melanoma. Aproximadamente un 15-20% de los pacientes desarrollarán metástasis ganglionares.^{1,3} Para pacientes con ganglios regionales clínicamente involucrados, el manejo estándar es la disección ganglionar. Aquéllos sin involucro ganglionar clínico pueden ser sometidos a la realización de ganglio centinela y en caso de ser positivo, disección selectiva posterior. Se han reportado características de alto riesgo para recurrencia ganglionar, incluyendo extensión extracapsular, uno o más ganglios involucrados dependiendo del sitio de metástasis (cuello, axila o ingle), diámetro mayor de 2cm.^{4,5,6} Los pacientes con una de esas características tienen un porcentaje de recurrencia del 20-80% posterior a la disección ganglionar.

Con la radioterapia postoperatoria se logran porcentajes de control local de un 80 a 90% en pacientes con alto riesgo de recurrencia con un bajo riesgo de complicaciones.⁷ La evidencia actual define al melanoma como un tumor más radiosensible de lo que se ha indicado históricamente, el cual responde a esquemas hipofraccionados.

Cabe mencionar que actualmente no existe un esquema hipofraccionado estándar ni se ha comparado la eficacia entre los distintos hipofraccionamientos que se reportan en la literatura. Sin embargo se ha demostrado que dosis >4Gy influencia los resultados en cuanto a respuesta completa.⁸ Basados en estos antecedentes, en el Instituto Nacional de

2.2 Justificación del Estudio

Se ha demostrado que la radioterapia adyuvante tiene un papel en el tratamiento de los pacientes con enfermedad metastásica ganglionar, influyendo en el control loco-regional de la enfermedad, independientemente del esquema hipofraccionado utilizado y demostrando la misma eficacia entre ellos.

Debido a los tiempos alargados de espera para tratamiento con radioterapia en instituciones de concentración como lo es nuestro Instituto y al pobre pronóstico dado por el estadio de la enfermedad cuando se tienen ganglios positivos, considero importante implementar esquemas hipofraccionados más cortos sin que se afecten los porcentajes de control loco-regional.

Por lo tanto, si el esquema de radioterapia hipofraccionada utilizada en el Instituto Nacional de Cancerología (16Gy) ofrece el mismo porcentaje de control loco-regional que los otros esquemas también hipofraccionados reportados en la literatura, el continuar utilizándolo simplificaría el proceso de esta modalidad terapéutica y en consecuencia se reduciría también su costo directo e indirecto.

En conclusión, la intención de este trabajo es determinar mediante el estudio retrospectivo a 10 años de radioterapia adyuvante en melanoma cutáneo los porcentajes de control loco-regional obtenidos con el esquema de 16Gy hipofraccionado (8Gy, 4Gy, 4Gy), y compararlos con los reportados en la literatura internacional.

III. MARCO TEÓRICO

3.1 Generalidades

Se estima que en el 2008 fueron diagnosticados 62 480 nuevos casos de melanoma cutáneo en los Estados Unidos de Norteamérica, representando aproximadamente 4% de todos los cánceres y siendo responsable de 8420 muertes. A pesar de que la incidencia ha aumentado, la mortalidad ha disminuido, con porcentajes de sobrevivencia de 92% a 5 años de 1996 a 2003 comparado con un 82% de 1975 a 1977.⁹ Este patrón es seguramente debido a los programas de prevención y de detección temprana.

La radiación ultravioleta (UV) ha sido relacionada con el desarrollo de melanoma cutáneo, el cual resulta de la transformación maligna de los melanocitos epidérmicos. También se ha aceptado como factor de riesgo la presencia de múltiples nevos.¹⁰

La cirugía permanece como la piedra angular del tratamiento para la mayoría de los pacientes con melanoma cutáneo. Clínicamente esta neoplasia se presenta con una lesión pigmentada y visible. Aproximadamente un 80% de los pacientes se presenta con enfermedad localizada, y la mayoría son curados con una excisión simple.⁹ Sin embargo, conforme la lesión incrementa su tamaño, el riesgo de recurrencia loco-regional y de metástasis a distancia aumenta dramáticamente. La lesión puede recurrir en el sitio primario, como lesiones en tránsito o en los linfáticos regionales. Los principales sitios para metástasis a distancia son el pulmón, hígado, cerebro y hueso. Se han evaluado múltiples estrategias como tratamiento sistémico, incluyendo agentes citotóxicos e inmunomoduladores, con pobres resultados.¹¹

La radioterapia representa una modalidad importante pero aún poco utilizada en el tratamiento del melanoma cutáneo. El primer uso de la radioterapia en el tratamiento de melanoma pudo haber sido por Simpson en 1913, cuando trató satisfactoriamente un nevo grande negro, que aunque no hubo confirmación histopatológica de melanoma, fue posible remover la lesión sin dañar el tejido adyacente.¹² A principios del siglo XX, el melanoma cutáneo fue etiquetado

como radiorresistente a pesar de la escases de datos que soportaran esta afirmación.¹³ Estudios más actuales han producido la evidencia para refutar esta hipótesis, y la radioterapia ha ganado aceptación en el tratamiento del melanoma cutáneo, pudiendo ser definitiva, adyuvante o como tratamiento paliativo, sola en combinación con otras modalidades.

La toxicidad aguda y crónica puede manifestarse durante y después del tratamiento, siendo la principal morbilidad el linfedema, el cual se presenta generalmente posterior a la linfadenectomía y que puede ser exacerbada con el uso de la radioterapia adyuvante.

Los objetivos futuros de la radioterapia en melanoma cutáneo deberán incluir mejoras en la conformalidad del tratamiento basadas en los avances de la tecnología, al mejorar la administración de la radiación y los volúmenes blanco.

3.2 Melanoma y consideraciones radiobiológicas

3.2.1 Radiobiología

Al radiar células de mamíferos in vitro, las curvas de supervivencia celular mostraban un gran hombro inicial con dosis bajas, las cuales se volvían rectas al aumentar la dosis. Cuando se realizaron experimentos similares en líneas celulares de melanoma de ratones y humanos, el componente inicial de la curva fue exagerado, sugiriendo una capacidad aumentada para reparar el daño por radiación.¹⁴ Esas curvas representaban la idea de que el melanoma era un tumor radio-resistente y que se necesitaban altas dosis de radiación para vencer los eficientes procesos de reparación en las células de melanoma. Tales conclusiones han sido cambiadas ya que se tiene un mejor entendimiento de la respuesta a la radiación de los tumores y tejidos sanos, primero, porque los modelos matemáticos utilizados en ese entonces no son considerados representativos de la respuesta de los melanomas, y segundo, porque el uso de altas dosis por fracción no representaban la razón terapéutica, la cual incluye tanto la respuesta del tumor como la de los tejidos sanos que lo rodean.

Una fórmula matemática útil para determinar la supervivencia celular posterior a la radiación está basada en el modelo cuadrático lineal, además de que clínicamente ayuda a predecir las respuestas a la radioterapia tanto del tumor como de los tejidos sanos.¹⁵ A pesar de que las células de melanoma humano in vitro tienden a ser menos radiosensible que otras líneas celulares, tienen un amplio rango de sensibilidades, variando desde la línea celular más sensible hasta la más resistente. El hecho de que pueda existir este rango tan amplio de sensibilidad permanece sin explicación.¹⁶

3.2.2 Tamaño de la fracción y otros factores que influyen en la respuesta

Overgaard y colaboradores sugieren que la respuesta del melanoma es dependiente del tamaño de la fracción, analizaron la respuesta de una serie de más de 600 lesiones de melanoma metastásico, principalmente lesiones dermatológicas. Los investigadores notaron un porcentaje de respuestas completas del 57% cuando se utilizaron fracciones >4Gy, comparado con 24% con fracciones <4Gy.⁸ El volumen del tumor y la dosis total de radiación afectaron la respuesta significativamente, pero el tiempo total de duración del tratamiento no fue importante.¹⁷ Finalmente, las respuestas intrapaciente fueron altamente correlacionadas cuando se compararon con la respuesta interpaciente, sugiriendo que la sensibilidad a la radiación está determinada por un factor intrínseco, como puede ser la respuesta inmunológica.

Los porcentajes de respuestas clínicas con diferentes esquemas hipofraccionados han sido variables. Un estudio prospectivo Danés que incluyó 35 lesiones de melanoma metastásico o recurrente en 14 pacientes, fueron aleatorizados a recibir altas dosis por fracción, 9Gy en 3 fracciones o 5Gy en 8 fracciones. Se encontró una regresión completa y durable en el 69% de las lesiones tratadas en ambos brazos, con un porcentaje de respuesta global de 97%. No se encontró diferencias en ninguno de los dos brazos. Los investigadores concluyeron que la toxicidad aguda y tardía fue aceptable y similar en ambos brazos.¹⁸

En el M. D. Anderson Cancer Center (MDACC), Ang y colaboradores realizaron un estudio fase 2 para demostrar la eficacia y toxicidad de la radioterapia adyuvante dada en 5 fracciones de 6Gy a pacientes con melanoma cutáneo de cabeza y cuello que fueron considerados con alto riesgo para recaída loco-regional. Se incluyeron 174 pacientes, y 79 de esos pacientes recibieron radioterapia electiva posterior a excisión local amplia de lesiones de 1.5mm o más de espesor, o Clark IV o V. Treinta y dos de los pacientes recibieron radioterapia adyuvante posterior a excisión de la lesión primaria más disección de cuello limitada, y 63 pacientes recibieron radioterapia adyuvante posterior a disección de cuello por recaída ganglionar. Con un seguimiento de 35 meses, el porcentaje de control loco-regional actuarial a 5 años fue de 88% y de supervivencia a 5 años fue de 47% para todo el grupo. La tolerancia aguda a este esquema fue considerada excelente, siendo la reacción aguda más observada la xerostomía¹⁹ En el único estudio aleatorizado prospectivo que se ha realizado para demostrar el beneficio de un esquema hipofraccionado, Radiation therapy Oncology Group (RTOG) 83-05, el hipofraccionamiento no mostró ninguna ventaja comparado con el fraccionamiento convencional. En este estudio se incluyeron 137 pacientes, los cuales fueron aleatorizados a recibir 4 fracciones de 8Gy o 20 fracciones de 2.5Gy. Los porcentajes de respuestas completas fueron similares en ambos brazos, 24.2% en el brazo de hipofraccionamiento y 23.4% en el brazo de fraccionamiento convencional; los porcentajes de respuesta parcial fueron de 35% y 34% respectivamente. No se reportaron diferencias en las complicaciones de tejidos normales.²⁰ En resumen, las células de melanoma humano tienen un amplio rango de sensibilidad a la radiación, y no deben ser consideradas como uniformemente radio-resistentes. El mejor esquema de radiación para melanoma permanece incierto, aunque como se sugiere por el promedio de respuestas de melanoma en estudios experimentales y clínicos, el hipofraccionamiento parece ser razonable. Sin embargo, el fraccionamiento convencional con una dosis total adecuada puede producir un resultado equivalente. En cualquier caso, se obtienen mejores respuestas para tumores más pequeños.

3.3 Radioterapia adyuvante a ganglios linfáticos regionales

Sólo pocos centros han publicado datos sobre el uso de radioterapia postoperatoria, y la mayoría de los análisis son retrospectivos. Los porcentajes de recurrencia ganglionar van de un 5-19% cuando se utiliza la radioterapia postoperatoria en las regiones cervicales, axilares o inguinales.^{21,22,23} (Tabla 1) En general, los pacientes con estadio I-III (confinados al sitio primario y ganglios regionales) deben ser tratados quirúrgicamente con intento curativo. En la mayoría de los casos, las recurrencias locales son bajas y no hay necesidad de mayor tratamiento. Esos pacientes tienen mayor riesgo de recaída a distancia que local, enfatizando la urgente necesidad de tratamientos sistémicos adyuvantes.

Dentro de los estadios I-III, algunas características clínicas e histopatológicas predicen un mayor riesgo de recurrencia loco-regional. La decisión acerca del uso de radioterapia postoperatoria está basada en estimaciones de riesgo de recurrencia loco-regional, la posibilidad de salvamento efectivo posterior a recurrencia y en valorar los riesgos-beneficios de la radioterapia posterior a la cirugía. Se han reportado múltiples características ganglionares que indican alto riesgo de recurrencia para recurrencia. Para metástasis cervicales los criterios incluyen ganglios ≥ 2 cm, o ≥ 2 ganglios involucrados, o la presencia de extensión extracapsular (EEC). Para metástasis axilares, los criterios fueron ganglio ≥ 3 cm, >4 ganglios afectados o la presencia de EEC. Para metástasis inguinales, los criterios fueron una combinación de cualquiera de 2 criterios, incluyendo ganglios ≥ 3 cm, ≥ 4 ganglios involucrados o la presencia de EEC.²⁴ (Tabla 2) Pacientes con alguna de estas características de alto riesgo, tienen un alto porcentaje de recurrencia locorregional, de hasta un 80% posterior a disección ganglionar.^{25,26} Dados esos porcentajes de alto riesgo de recurrencia, debemos considerar el uso de radioterapia adyuvante a ganglios regionales cuando dichas características estén presentes.

Radioterapia para regiones ganglionares cervicales

Los porcentajes de recurrencia ganglionar para melanoma metastásico en ganglios cervicales van de un 30-50% posterior a disección sola.⁶ En adición a las características asociadas con alto riesgo, el involucro de ganglios cervicales es un factor pronóstico adverso para recurrencia ganglionar. Para metástasis cervicales ganglionares de melanoma, la radioterapia postoperatoria brinda control local de hasta un 90%.

Investigadores del ensayo fase 2 del Trans Tasman Radiation Oncology Group 96.06 (TROG 90.06) reportaron un control regional a 5 años de 90% para 77 pacientes tratados con 48Gy en 20 fracciones durante 4 semanas.²³ Un análisis retrospectivo de 267 pacientes tratados con 30Gy en 5 fracciones 2 veces por semana de 6Gy encontró un porcentaje de control regional ganglionar de 93% posterior a una media de seguimiento de 4 años.²⁷ En un estudio de 36 pacientes tratados con el mismo hipofraccionamiento que se llevaron a excisión de la enfermedad palpable pero no a una disección completa por morbilidad asociada, el control regional fue de 93%.²⁸ Los resultados reportados por Bonnen y colaboradores soportan la noción de que la radioterapia hipofraccionada controla la potencial enfermedad microscópica en el cuello. En 157 pacientes tratados con radiación electiva a cuello posterior a una excisión local amplia de sólo la lesión primaria, el control regional ganglionar fue de 89% para pacientes con un primario de al menos 1.5mm de espesor.²⁹

Aunque otros investigadores reportan altos porcentajes de control para metástasis a ganglios cervicales de melanoma tratados con cirugía más radioterapia, los porcentajes no difieren substancialmente de aquellos obtenidos de realizar sólo linfadenectomía. O'Brian y colaboradores, analizaron prospectivamente una cohorte no aleatorizada de 143 pacientes tratados con sólo cirugía (107) o radioterapia postoperatoria con 33Gy (5.5Gy en 6 fracciones) durante 3 semanas (45 pacientes). El porcentaje de recurrencia locorregional fue de 6.5% en los pacientes que recibieron radioterapia versus 18.7% en el grupo que fue sometido sólo a linfadenectomía ($p= 0.055$).³⁰ Shen

y colaboradores reportaron los resultados de 217 pacientes, 21 recibieron radioterapia postoperatoria y 196 fueron tratados con sólo cirugía. No se especificaron los detalles de la radioterapia y el seguimiento fue de 2.7 años para los pacientes sobrevivientes. Treinta de los 217 pacientes (14%) tuvieron recurrencia regional; la misma proporción de pacientes que recibieron radioterapia (3 de 21) también tuvieron recurrencia. La extensión extracapsular fue el único factor pronóstico asociado con disminución del control regional. Shen y colaboradores concluyen que la radioterapia postoperatoria posterior a linfadenectomía no debe ser una recomendación rutinaria, a excepción de los pacientes con extensión extranodal.²⁶

El manejo quirúrgico es el tratamiento estándar para metástasis ganglionares cervicales de melanoma. Para pacientes con características clínico-patológicas de alto riesgo como 2 o más ganglios involucrados, EEC, gran tamaño ganglionar o enfermedad recurrente en un cuello previamente disecado, el uso de radioterapia adyuvante está asociado con control regional de cerca del 90% de los pacientes en la mayoría de las series.

Radioterapia a regiones ganglionares axilares

Posterior a una linfadenectomía terapéutica sola, las metástasis ganglionares axilares pueden ocurrir en el 23-50% de los pacientes con melanoma cuando están presentes características de alto riesgo, como EEC o 2 o más ganglios positivos. El tamaño ganglionar de al menos 3cm está también asociado con alto riesgo de falla regional en la axila. En el estudio del TROG 96.06, los investigadores siguieron prospectivamente a 109 pacientes con alto riesgo de metástasis ganglionares axilares tratados con 48Gy en 20 fracciones y reportaron un porcentaje de control de 88%.²³ Una revisión retrospectiva de 200 pacientes tratados con 30Gy en 5 fracciones para metástasis ganglionares axilares mostró porcentajes de control similares de 88% a 5 años. Los pacientes catalogados como de alto riesgo para recurrencia posterior a disección axilar tenían: EEC (77%), tamaño ganglionar de al menos 3cm (70%), al menos 4 ganglios involucrados (46%), recurrencia en una axila

previamente disecada (18%) o una combinación de esas características (71%).³¹

A pesar de que el control axilar es excelente en estudios de pacientes tratados con radioterapia adyuvante para metástasis de melanoma de alto riesgo, el beneficio reportado es asociado con más efectos tóxicos que el tratamiento para región cervical.

Radioterapia para regiones ganglionares inguinales

19 a 40% de los pacientes tratados con disección ganglionar sólo para metástasis ganglionares de melanoma tienen recurrencia regional.³² Las características asociadas con alto riesgo de recurrencia regional posterior a disección ganglionar son similares a aquellas para de regiones axilar y cervical: EEC, 4 o más ganglios positivos y más de 3cm de tamaño. En el estudio del TROG 96.06, la radioterapia postoperatoria (48Gy en 20 fracciones) a región ilio-inguinal en 48 pacientes resultó en porcentajes de control regional del 93%. Ballo y asociados reportaron un control regional actuarial a 3 años de 74% en pacientes tratados por metástasis ganglionares inguinales de alto riesgo para recurrencia con 30Gy en 5 fracciones. La mayoría de las fallas regionales fueron recurrencias dérmicas aisladas, y las recurrencias ganglionares a 3 años fueron de sólo 6%.³³

Los resultados son variables para el uso de radioterapia postoperatoria en melanoma metastásico de alto riesgo a la región ilio-inguinal cuando se comparan con un tratamiento similar a regiones cervical y axilar. Los porcentajes de complicaciones son consistentemente altos con la modalidad combinada de tratamiento, específicamente en lo que respecta al desarrollo de linfedema clínicamente significativo en la pierna ipsilateral. La decisión de brindar radioterapia postoperatoria para el manejo de metástasis ganglionares inguinales debe valorar el riesgo incrementado de complicaciones.

3.4 Toxicidad

En general, los efectos secundarios del tratamiento con radiación han sido divididos en toxicidad aguda y toxicidad tardía. La toxicidad aguda está definida como la toxicidad que ocurre durante los 90 días posteriores a completar el tratamiento. Las reacciones esperadas cuando se trata un melanoma cutáneo con radioterapia, típicamente incluye eritema de la piel que se encontraba dentro del campo de tratamiento, resequedad o descamación seca de la piel. En la localización de cabeza y cuello, se puede desarrollar mucositis o parotiditis transitoria.³⁴ La toxicidad a largo plazo o “tardía” es aquella que se desarrolla después de los 90 días de completar el tratamiento con radioterapia. La toxicidad del tratamiento varía dependiendo de la intención de la radiación, paliativa, definitiva o adyuvante, así como de la localización. Tomando en cuenta estos factores, la siguiente revisión de la toxicidad del tratamiento del melanoma está organizada por regiones anatómicas cervical, axilar e inguinal. Cuando evaluaron complicaciones secundarias a radioterapia adyuvante para metástasis cervicales de melanoma, los investigadores del MDACC publicaron una de las series retrospectivas más largas. De los 160 pacientes en su estudio, se reportaron complicaciones en 27 pacientes. Diez y ocho pacientes (12%) tenían toxicidad tardía grado 1, incluyendo fibrosis o atrofia de piel o mucosas. Nueve pacientes (10%) experimentaron toxicidad tardía grado 2: 3 pacientes con hipoacusia, 2 con disfunción tiroidea, dehiscencia de herida en 2 pacientes, un paciente desarrollo exposición ósea y un paciente con otalgia. En esta serie se empleó un régimen hipofraccionado de 30Gy en 5 fracciones de 6Gy.³⁵

El estudio fase 2 del TROG 96.06 evaluó la toxicidad tardía siguiendo un fraccionamiento estándar. De un total de 130 pacientes, 41 tuvieron enfermedad en la región de cabeza y cuello. La mayoría de los pacientes no experimentaron toxicidad tardía. Se portó una modesta cantidad de pacientes con toxicidad grado 1. 22% de los pacientes reportaron toxicidad grado 2 en la piel. Mucositis grado 2, cambios subcutáneos y cambios en articulaciones fueron reportados en 5%, 10% y 2% de los pacientes, respectivamente. Sólo

2% de los pacientes tuvieron cambios neurológicos grado 3, incluyendo neuralgia, parestias o cambios neurológicos objetivos en o por debajo del nivel medular tratado. Otro 2% de los pacientes experimentaron fibrosis severa o pérdida del tejido subcutáneo.²³ Sin embargo, la cirugía por sí sola puede causar daños a largo plazo. En un estudio de pacientes con melanoma tratados con linfadenectomía cervical, 7% tuvieron deficiencias funcionales y 6% de los pacientes tuvieron dolor a largo plazo.³⁶

Considerando regiones ganglionares axilares, el riesgo de edema del brazo con disección axilar sola ha sido reportado del 1-3%.³⁶ Con la adición de radioterapia, el riesgo de edema ha sido reportado tan alto como 58%.³⁷ En una serie del MDACC, el porcentaje actuarial a 5 años de desarrollar edema grado 1, 2 o 3 posterior a radioterapia postoperatoria fue de 21%, 19% y 1% respectivamente. Utilizando el fraccionamiento de 48Gy en 20 fracciones en 4 semanas, el estudio prospectivo fase 2 del TROG reportó linfedema de la extremidad superior en 39% de los pacientes tratados. En 7% de los pacientes se documentó linfedema grado 3. Además, en esta serie se reportaron complicaciones óseas y articulares en el 2% de los pacientes tratados.²³ En una serie retrospectiva publicada recientemente que evalúa campo extendido (supraclavicular y axila) versus sólo axila, se obtuvo un control equivalente de la enfermedad, con menor toxicidad tratando sólo la axila. Se reportó linfedema del brazo en el 21%.³¹

Con respecto a regiones inguinal y pélvica, una revisión quirúrgica de disección ganglionar, publicada en el Journal of Surgical Oncology, demostró cómo las técnicas quirúrgicas impactan en las complicaciones a largo plazo. Los investigadores concluyen que la técnica quirúrgica más ampliamente utilizada para disección inguinal y pélvica resultó en porcentajes de 5 a 15% de infecciones de heridas quirúrgicas, 2% a 8% de necrosis de los bordes quirúrgicos y 21% a 40% de riesgo de linfedema.³⁸ Con la adición de radioterapia adyuvante, el estudio prospectivo del TROG describió que la incidencia de de linfedema significativo a 4 años alcanza el 48%, con edema grado 3 en el 18% de los pacientes. Toxicidad grado 4 resultó en

complicaciones como ulceración, necrosis de tejido subcutáneo en el 3% de los pacientes tratados.²³ En contraste, una revisión retrospectiva del MDACC indica que el porcentaje a 3 años de grado 2 o 3 de linfedema posterior a radioterapia adyuvante a ganglios inguinales es de 40% (27% para grado 2). Además, se encontró una asociación entre complicaciones a largo plazo (retraso en la cicatrización y linfedema) y el índice de masa corporal (IMC). Un IMC igual o que exceda los 30kg/m² se correlaciona con un 83% de riesgo de complicaciones clínicamente significativas a largo plazo.³³

Con escasos estudios prospectivos y revisiones retrospectivas limitadas, es difícil llegar a conclusiones definitivas acerca de la toxicidad a largo plazo. Las series disponibles sugieren que cuando se tratan pacientes de regiones cervicales y axilares, las complicaciones a largo plazo son de leves a moderadas, pero en general son aceptables. Sin embargo, cuando se tratan ganglios inguinales en el ámbito postoperatorio, deben tenerse en consideración factores patológicos adversos, riesgo de involucro sistémico y características individuales de cada paciente. A pesar de la toxicidad aguda esperada y de la potencial a largo plazo asociada con radioterapia adyuvante, los beneficios superan la morbilidad de una recurrencia regional con la selección apropiada de los pacientes.

IV. OBJETIVOS

4.1 Objetivo General

Analizar el papel de la radioterapia adyuvante con el régimen de 16Gy hipofraccionado para el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico a ganglios regionales que fueron sometidos a linfadenectomía terapéutica en el Instituto Nacional de Cancerología de 1998 a 2008.

4.2 Objetivos Específicos

Evaluar el control regional y sobrevida con radioterapia adyuvante posterior a linfadenectomía terapéutica para melanoma metastásico a ganglios linfáticos, utilizando el régimen de 16Gy hipofraccionado.

Comparar los resultados obtenidos con el régimen de 16Gy hipofraccionado en cuanto a control regional en pacientes con melanoma metastásico a ganglios regionales con los publicados en la literatura.

V. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión retrospectiva, longitudinal, descriptivo de 917 expedientes de pacientes diagnosticados con melanoma cutáneo de 1998 al 2008. Se incluyeron aquellos pacientes con enfermedad ganglionar metastásica (ya sea identificada por ganglio centinela positivo o clínicamente avanzada al momento del diagnóstico) que fueron sometidos a linfadenectomía terapéutica y que recibieron radioterapia postoperatoria con el régimen de 16Gy hipofraccionado. De acuerdo a estos criterios se incluyeron finalmente 107 pacientes.

La técnica de radioterapia adyuvante para pacientes con metástasis cervicales consistió en colocar al paciente en decúbito dorsal, cuello en hiperextensión con técnica de campo directo o anterior y lateral, cubriendo la parótida y la cadena ganglionar ipsilateral. Los pacientes con metástasis axilares fueron tratados en posición supina con los brazos colocados en posición de akimbo, recibiendo la radiación con técnica de campos anterior y posterior, empleando fotones para cubrir los niveles axilares I al III. En lo que respecta a los pacientes con metástasis inguinales, éstos fueron tratados en posición supina, con la pierna abducida y rotada externamente, recibieron la radiación con campo de fotones para cubrir la cicatriz quirúrgica y los ganglios linfáticos. La dosis prescrita fue de 16Gy en fracciones de 8Gy, 4Gy y 4Gy en días continuos.

La sobrevida fue definida como el tiempo transcurrido entre la fecha de diagnóstico y la muerte o fecha de última cita, calculada mediante el modelo de Cox proporcional. La recurrencia de la enfermedad se definió como cualquier evidencia de ganglios positivos en el sitio de la linfadenectomía previa. La falla a distancia fue utilizada para calcular la sobrevida libre de metástasis a distancia.

VI. RESULTADOS

De los 107 pacientes sometidos a linfadenectomía terapéutica y que recibieron radioterapia adyuvante con el esquema de 16Gy hipofraccionado, 48 pacientes fueron hombres (44.8%) y 59 mujeres (55.2%), con una edad promedio de 57.8 años (rango de 16-84 años). El sitio de tumor primario fue en el miembro pélvico en 67 pacientes (62.6%), tronco 16 pacientes (15%), cabeza y cuello en 14 pacientes (13.1%), miembro torácico 9 pacientes (8.4%) y 1 paciente con primario desconocido (0.9%). De los pacientes con primario conocido que fueron llevados a excisión, 99 obtuvieron márgenes negativos (92.5%) y en 7 pacientes márgenes positivos (6.5%), por lo que éstos últimos fueron llevados también a radioterapia adyuvante al primario con el mismo esquema utilizado para región ganglionar. Posterior a la linfadenectomía y de acuerdo al porcentaje del sitio primario, el principal sitio que fue tratado fue la región inguinal en 71 pacientes (66.3%), le siguió la región ganglionar axilar en 19 pacientes (17.7%) y en último lugar la región ganglionar cervical con 17 pacientes (16%). (Tabla 3)

El Breslow se conoció sólo en 84 pacientes (78.5%), siendo la media de espesor de 4.5mm (rango de 0.2-70mm). El nivel de invasión de Clark fue posible recabarlo sólo en 45 pacientes, 4 de ellos (8.8%) con Clark II, 11 pacientes (24.5%) con Clark III, 14 (31.1%) con Clark IV y 16 pacientes (35.6%) con Clark V. El estadio patológico fue IIIA en 1 paciente (0.9%), estadio IIIB en 17 pacientes (15.9%) y estadio IIIC en 89 pacientes (83.2%). Se documentó presencia de ulceración en 69 pacientes (64.5%), 25 no la presentaron (23.4%); este dato no pudo ser recabado en 13 pacientes (12.1%). Debido a que en el reporte histopatológico gran cantidad de pacientes se reportó sólo con conglomerado ganglionar, éste fue tomando como un solo ganglio para fines estadísticos; tampoco se logró recabar el tamaño. En lo que respecta a extensión extracapsular, ésta fue reportada en el resultado histopatológico en 22 pacientes (20.5%) (Tabla 4) y mediante el modelo de Cox de riesgo proporcional se concluye que sólo la presencia de extensión

extracapsular tuvo un riesgo relativo de 3.9 para recurrencia regional. (Gráfica 1) En base a la prueba de igualdad de las funciones de supervivencia acumuladas, no existe diferencia en el tiempo de recurrencia en función del número de ganglios (Gráfica 2), probablemente debido a lo previamente mencionado en lo referente al reporte histopatológico.

En cuanto a recurrencia regional, ésta la presentaron 17 pacientes que corresponde al 15.9% del total. En 61 pacientes se presentó recurrencia a distancia (57%). El tiempo promedio para recurrencia a distancia fue de 19 meses, viéndose afectada significativamente por el número de ganglios y la extensión extracapsular, con un riesgo relativo de 1.1 y 2.64 respectivamente. (Gráfica 3). El principal sitio de recurrencia a distancia fue a pulmón, 24 pacientes (39.3%), le siguió hígado en 10 pacientes (16.4%), hueso 7 pacientes (11.5%), cerebro 6 pacientes (9.8%) y catalogados como otros, 14 pacientes (23.9%).

VII. DISCUSIÓN

Esta es la primera revisión que reporta el control regional ganglionar por metástasis de melanoma cutáneo utilizando el régimen de 16Gy hipofraccionado en el Instituto Nacional de Cancerología, revisión que nos permitió comparar los resultados obtenidos con la literatura internacional y de esta forma poder continuar tratando pacientes con el fraccionamiento de 8Gy, 4Gy, 4Gy, simplificando el tratamiento con radioterapia adyuvante.

La recurrencia ganglionar regional posterior a la cirugía permanece como un problema importante. En una de las revisiones más grandes sobre patrones de recaída ganglionar por melanoma, Calabro y colaboradores revisaron 1001 pacientes para evaluar el impacto de la carga tumoral.⁴ Ellos demostraron que la recurrencia local fue más común en pacientes con múltiples ganglios involucrados (15-30%) y extensión extraganglionar (28%). Además demostraron que la sobrevida también dependía del número de ganglios involucrados con un decremento significativo de 45% a 5 años (1 ganglio involucrado) a 5% a 5 años (10 o más ganglios involucrados). Pacientes con extensión extracapsular tuvieron un porcentaje de sobrevida a 5 años del 14%.⁴ Karakousis y colaboradores demostraron que el tamaño de los ganglios linfáticos metastásicos fue un factor predictivo significativo de resultados y reportaron un porcentaje de sobrevida a 5 años de 73% para pacientes con ganglios palpables <2cm y de sólo 46% para pacientes con ganglios palpables de >2cm.³⁹ En contraste, otros han reportado que el tamaño ganglionar a la exploración física o en el reporte histopatológico no fue asociado significativamente con la sobrevida.⁴⁰ En la presente revisión no fue posible documentar en todos los pacientes la presencia o ausencia de extensión extracapsular ni el tamaño ganglionar debido a la naturaleza retrospectiva de la misma, ya que en los reportes oficiales de patología de algunos de los expedientes no se especificó este parámetro. Sin embargo mediante las pruebas estadísticas realizadas, pudo demostrarse que la presencia de extensión extracapsular fue un factor de riesgo significativo para recurrencia

regional, como lo reportado en la literatura. En lo que respecta al número de ganglios, sólo se pudo demostrar significancia en cuanto a la incidencia de metástasis a distancia, y no fue significativo en predecir la recurrencia regional. Probablemente debido a que en varios de los pacientes sólo se reportó la presencia de conglomerado ganglionar y a que éste fue tomando para fines estadísticos como un ganglio, no siendo posible conocer el número de ganglios que estos conglomerados contenían. Es probable, tal como se menciona en la literatura, que este factor sea posiblemente más significativo para la recurrencia ganglionar y la sobrevida.

En la era de ganglio centinela, muchos pacientes con metástasis ganglionares clínicamente ocultas tienen bajo riesgo de presentar recurrencia posterior a linfadenectomía. Por lo tanto, no todos los pacientes con enfermedad metastásica ganglionar deben recibir radioterapia adyuvante. En una revisión de 253 pacientes que fueron llevados a linfadenectomía, Lee y colaboradores⁵ encontraron un 36% de recurrencias regionales a 10 años y reportaron que pacientes con ciertas características, como ganglios cervicales, gran tamaño ganglionar, múltiples ganglios positivos y extensión extracapsular, tuvieron un riesgo mayor para recurrencia.⁵ Sus conclusiones fueron que esos pacientes con características de alto riesgo eran candidatos para recibir radioterapia adyuvante. Varios estudios no aleatorizados, incluyendo aquellos realizados en el M. D. Anderson Cancer Center (MDCC), han demostrado que la radioterapia adyuvante para metástasis ganglionares de melanoma metastásico puede reducir el riesgo de recurrencia regional entre 5% y 20%.^{19,22,30,33,35} En un estudio prospectivo, fase 2 del Trans Tasman Radiation Oncology Group (TROG 96.06) de radioterapia adyuvante posterior a resección quirúrgica en pacientes con melanoma metastásico a ganglios, el control regional fue de 91% a 5 años y la sobrevida global fue de 36%.²³ A pesar de la significativa reducción en recurrencia regional, estos estudios no han sugerido un beneficio en la sobrevida con la radioterapia adyuvante, debido a que >50% de los pacientes desarrollan metástasis en los siguientes 5 años.^{23,27} En el actual estudio, se encontró que 18 pacientes con ganglios clínicamente negativos

fueron llevados a ganglio centinela, resultando positivo en 10 pacientes, motivo por el cual recibieron radioterapia adyuvante. En general, el porcentaje de recurrencia regional fue de 15.9%, porcentaje que se encuentra dentro del rango reportado en la literatura internacional. A pesar de que se ha demostrado que la radioterapia adyuvante mejora el control loco-regional, las metástasis a distancia permanecen como un grave problema, ya que el porcentaje reportado es alto, siendo en nuestro estudio de un 61%.

En nuestro estudio, no fue posible evaluar la morbilidad debido a la naturaleza retrospectiva del mismo, sin embargo el fraccionamiento de 16Gy hipofraccionado aparentemente fue bien tolerado por la mayoría de los pacientes. La complicación aguda más común fue la epitelitis. Tal como se demuestra en la literatura, el riesgo de linfedema claramente se incrementa con el uso de radioterapia adyuvante, sin embargo se tiene que tener en cuenta que esta complicación puede estar presente aún antes de recibir la radioterapia, como consecuencia de la linfadenectomía además de que también es altamente dependiente de la zona ganglionar tratada. En el estudio 96.06 del TROG se demostró linfedema de leve a moderado como la morbilidad tardía más frecuente; éste ocurrió en 9% de los pacientes que tuvieron metástasis axilares y en 19% de los pacientes con enfermedad inguinal.²³ Esas diferencias en los porcentajes probablemente son debidas a los diferentes periodos de seguimiento, además de que han existido diferentes definiciones de linfedema clínicamente significativo.

VIII. CONCLUSIONES

El régimen de 16Gy hipofraccionado obtiene porcentajes de control regional equiparables a los reportados en otros estudios.

Cuando se compara con 30Gy en 5 fracciones, resulta inferior, por lo que concluimos que en pacientes con extensión extracapsular debe considerarse el uso de este esquema.

Tabla 1. Porcentajes de recurrencia local en estudios de radioterapia adyuvante por características de alto riesgo posterior a linfadenectomía

	Seguimiento (años)	N° de pts	Indicaciones	RT	RL %
Burmeister y cols ²¹	1.3	26	>1 ganglio, EEC	Varios regimenes	12
Cooper y cols ²²	1.5	40	Recurrencia, márgenes quirúrgicos cercanos o positivos, >1 ganglio, EEC, primario >4mm de espesor	30-36Gy, 6Gy por fracción 2 veces por semana	16
Corry y cols ⁴³	6	42	Recurrencia, excisión ganglionar limitada, >1 ganglio, EEC	50Gy (30-60Gy) 2Gy por fracción (2.7.5Gy)	19
Morris y cols ⁴⁴	1.9	42	Enfermedad ganglionar voluminosa	30Gy, 6Gy por fracción 2 veces por semana	5
Ballo y cols ²⁷	4.2	466	EEC, recurrencia, ganglio >3cm (axilar o inguinal) >2cm ganglio cervical, >4gg positivos (axilar o inguinal), >2ganglios positivos cervical	30Gy, 6Gy por fracción 2 veces por semana	11
Burmeister y cols (TROG 96.06) ²³	4.9	234	>1 ganglio positivo, EEC, recurrencia, ruptura al momento de la cirugía	45-50Gy, 2Gy por fracción, 5 días a la semana	7

Tabla 2. Indicaciones de radioterapia postoperatoria para metástasis ganglionares de melanoma.^{6,42}

Región	Nº ganglios	Tamaño	EEC	Enfermedad recurrente	IMC
Cervical	≥ 1	≥ 2cm	Sí	Sí	-
Axilar	≥ 3	≥ 3cm	Sí	Sí	-
Inguinal	≥ 4	≥ 3cm	Sí	Sí	IMC <25Kg/m ² 1Fx de riesgo
					IMC >25Kg/m ² >2Fx de riesgo

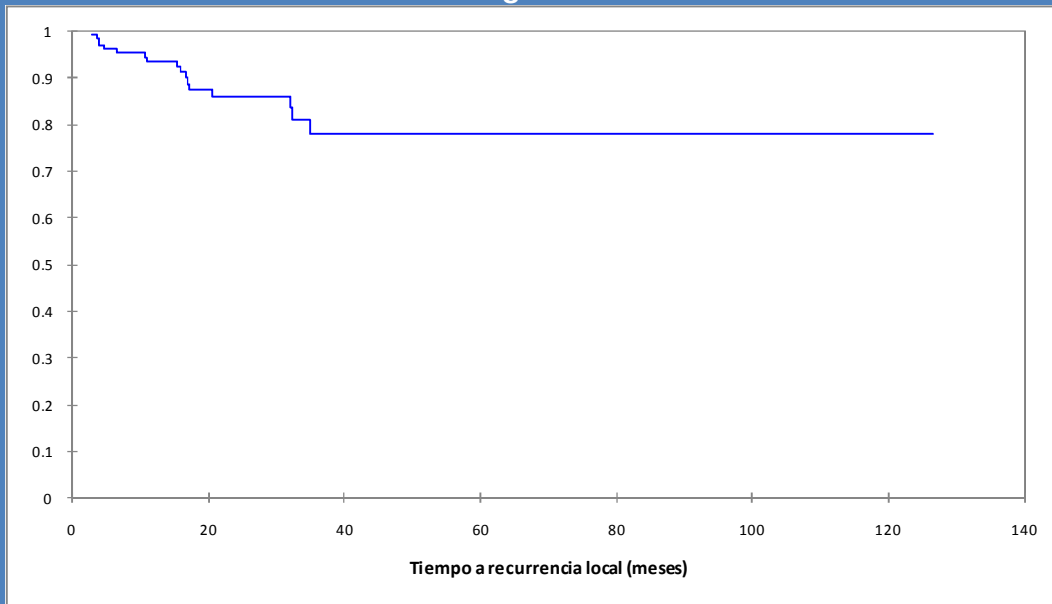
Tabla 3. Características generales de los pacientes tratados con radioterapia adyuvante con el régimen de 16Gy hipofraccionado

Característica	N°	%
Femenino	59	55.2
Masculino	48	59
Edad en años (promedio, rango)	57.8	(16-84)
Sitio primario		
MsPs	67	62.6
Tronco	16	15
C y C	14	13.1
MsTs	9	8.4
Desconocido	1	0.9
Sitio ganglionar tratado		
Inguinal	71	66.3
Axilar	19	17.7
Cervical	17	16

Tabla 4. Características histopatológicas de los pacientes tratados con radioterapia adyuvante con el régimen de 16Gy hipofraccionado

Característica	N°	%
Breslow (mediana, rango, en mm)	4.5	0.2-70
Clark		
II	4	8.8
III	11	24.5
IV	14	31.1
V	16	35.6
Ulceración		
Presente	69	64.5
Ausente	25	23.4
No reportado	13	12.1
Estadio		
IIIA	1	0.9
IIIB	17	15.9
IIIC	89	83.2

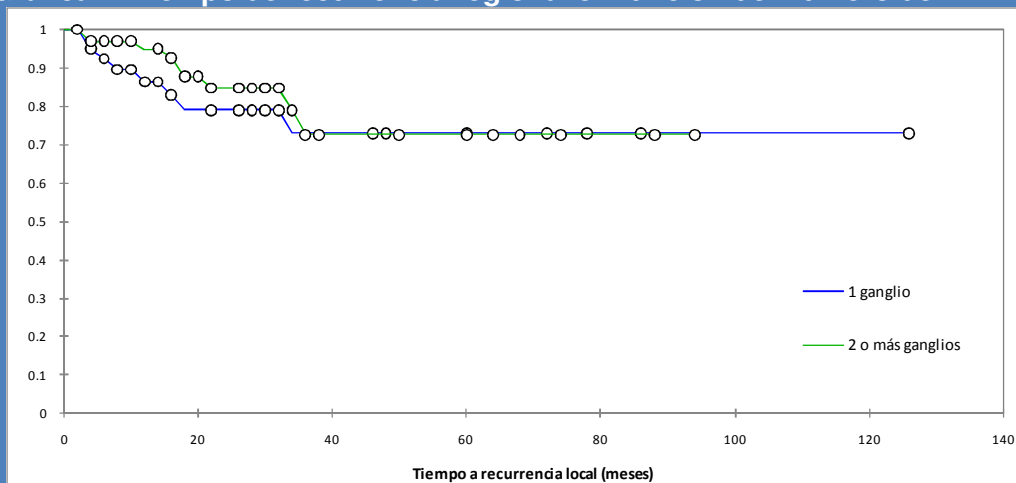
Gráfica 1. Modelo de Cox de riesgo proporcional para tiempo de recurrencia regional.



Coefficientes de regresión

Variable	Valor	Desviación típica	Chi ² de Wald	Pr > Chi ²	Razón de riesgo	Razón de riesgo Límite inf (95%)	Razón de riesgo Límite sup (95%)
No. Ganglios positivos	0.041	0.065	0.394	0.530	0.960	0.844	1.091
EEC	1.382	0.501	7.617	0.006	3.983	1.493	10.629

Gráfica 2. Tiempo de recurrencia regional en función del número de

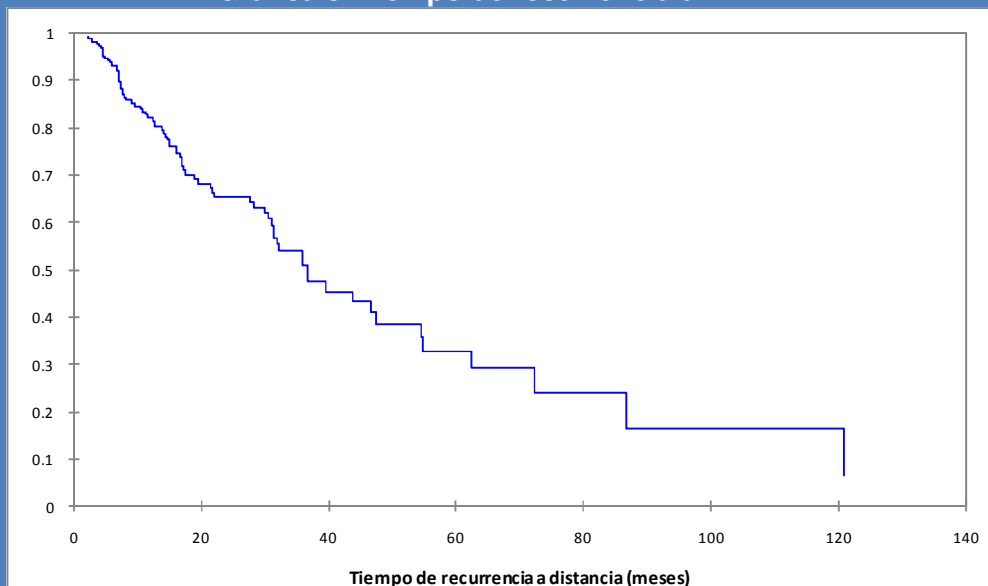


ganglios

Prueba de igualdad de las funciones de supervivencia acumuladas (GDL = 1):

Estadística	Valor observado	Valor crítico	p-valor	alfa
Log-rank	0.487	3.841	0.485	0.050
Wilcoxon	1.305	3.841	0.253	0.050
Tarone-Ware	0.940	3.841	0.332	0.050

Gráfica 3. Tiempo de recurrencia a



eficientes de regresión:

Variable	Valor	Desviación típica	Chi ² de Wald	Pr > Chi ²	Razón de riesgo	Razón de riesgo límite inf. (95%)	Razón de riesgo límite sup. (95%)
No. Ganglios positivos	0.097	0.030	10.674	0.001	1.101	1.039	1.167
EEC	0.973	0.270	13.017	0.000	2.645	1.559	4.486

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Solan MJ, Brady LW. Skin. In: Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK, editors. Principles and practice of radiation oncology. ed. 4. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 757–775
2. Departamento de Archivo Clínico y Bioestadística. Instituto Nacional de Cancerología. Distribución porcentual de melanoma maligno según localización anatómica, género y grupo de edad. Periodo de 2000-2008
3. McMasters KM, Wong SL, Edwards MJ, et al. Factors that predict the presence of sentinel lymph node metastasis in patients with melanoma. *Surgery* 2001; **130**: 151–56
4. Calabro A, Singletary SE, Balch CM. Patterns of relapse in 1001 consecutive patients with melanoma nodal metastases. *Arch Surg* 1989; **124**: 1051–55
5. Lee RJ, Gibbs JF, Proulx GM, Kollmorgen DR, Jia C, Kraybill WG. Nodal basin recurrence following lymph node dissection for melanoma: implications for adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; **46**: 467–74
6. B Ashleigh Guadagnolo, Gunar K Zagars. Adjuvant radiation therapy for high-risk nodal metastases from cutaneous melanoma. *Lancet Oncol* 2009; 10: 409–16
7. Mendenhall, WM, et al. Adjuvant Radiotherapy for cutaneous melanoma. *Cáncer* 2008;112:1189-96
8. Overgard, J. et al, Some factors of importance in the radiation treatment of malignant treatment of malignant melanoma, *Radiotherapy and Oncology*, 5 (1986) 183-192

9. Jemal A, Siegal R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71–96
10. Cho E, Rosner BA, Feskanich D, et al. Risk factors and individual probabilities of melanoma for whites. *J Clin Oncol* 2005;23:2669–75.
11. Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 2004;351: 998–1012
12. Simpson FE. Radium in skin diseases. *JAMA* 1913; 61:80–3.
13. Paterson R. Classification of tumours in relation to radiosensitivity. *Br J Radiol* 1933;6:218–33
14. Barranco SC, Romsdahl MM, Humphrey RM. The radiation response of human malignant melanoma cells grown in vitro. *Cancer Res* 1971; **31**: 830–33
15. Thames HD Jr, Withers HR, Peters LJ, Fletcher GH. Changes in early and late radiation responses with altered dose fractionation: implications for dose-survival relationships. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; **8**: 219–26
16. McKay MJ, Kefferd RF. The spectrum of in vitro radiosensitivity in four human melanoma cell lines is not accounted for by differential induction or rejoining of DNA double strand breaks. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; **31**: 345–52.
17. Bentzen SM, Overgaard J, Thames HD, et al. Clinical radiobiology of malignant melanoma. *Radiother Oncol* 1989;16:169–82
18. Overgaard J, von der Maase H, Overgaard M. A randomized study comparing two high-dose per fraction radiation schedules in recurrent or metastatic malignant melanoma. *Int J Radiat Biol Phys* 1985;11:1837–9.

19. Ang KK, Peters LJ, Weber RS, et al. Postoperative radiotherapy for cutaneous melanoma of the head and neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:795–8.
20. Sause WT, Cooper JS, Rush S, Ago CT, Cosmatos D, Coughlin CT, JanJan N, Lipsett J. Fraction size in external beam radiation therapy in the treatment of melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991 Mar;20(3):429-32.)
21. Burmeister BH, Smithers BM, Poulsen M, et al. Radiation therapy for nodal disease in malignant melanoma. *World J Surg* 1995; **19**: 369–71
22. Cooper JS, Chang WS, Oratz R, Shapiro RL, Roses DF. Elective radiation therapy for high-risk malignant melanomas. *Cancer J* 2001; **7**: 498–502.
23. Burmeister BH, Mark Smithers B, Burmeister E, et al. A prospective phase II study of adjuvant postoperative radiation therapy following nodal surgery in malignant melanoma-Trans Tasman Radiation Oncology Group (TROG) Study 96.06. *Radiother Oncol* 2006; **81**: 136–42.
24. Shefali Agrawal, MD¹; John M. Kane, III, MD. The Benefits of Adjuvant Radiation Therapy After Therapeutic Lymphadenectomy for Clinically Advanced, High-Risk, Lymph Node-Metastatic Melanoma. *Cancer* 2009;115:5836–44
25. Lee RJ, Gibbs JF, Proulx GM, et al. Nodal basin recurrence following lymph node dissection for melanoma: implications for adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46(2):467–74
26. Shen P, Wanek LA, Morton DL. Is adjuvant radiotherapy necessary after positive lymph node dissection in head and neck melanoma? *Ann Surg Oncol* 2000;7:554–9

27. Ballo MT, Ross MI, Cormier JN, et al. Combined-modality therapy for patients with regional nodal metastases from melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; **64**: 106–13
28. Ballo MT, Garden AS, Myers JN, et al. Melanoma metastatic to cervical lymph nodes: Can radiotherapy replace formal dissection after local excision of nodal disease? *Head Neck* 2005; **27**: 718–21
29. Bonnen MD, Ballo MT, Myers JN, et al. Elective radiotherapy provides regional control for patients with cutaneous melanoma of the head and neck. *Cancer* 2004; **100**: 383–89
30. O'Brien CJ, Petersen-Schaefer K, Stevens GN, et al. Adjuvant radiotherapy following neck dissection and parotidectomy for metastatic malignant melanoma. *Head Neck* 1997; **19**: 589–94
31. Beadle BM, Guadagnolo BA, Ballo MT, et al. Radiation Therapy Field Extent for Adjuvant Treatment of Axillary Metastases from Malignant Melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008
32. Kretschmer L, Neumann C, Preusser KP, Marsch WC. Superficial inguinal and radical ilioinguinal lymph node dissection in patients with palpable melanoma metastases to the groin: an analysis of survival and local recurrence. *Acta Oncol* 2001; **40**: 72–78
33. Ballo MT, Zagars GK, Gershenwald JE, et al. A critical assessment of adjuvant radiotherapy for inguinal lymph node metastases from melanoma. *Ann Surg Oncol* 2004; **11**: 1079–84.
34. Bastiaannet E, Beukema JC, Hoekstra HJ. Radiation therapy following lymph node dissection in melanoma patients: treatment, outcome and complications. *Cancer Treat Rev* 2005; **31**: 18–26

35. Ballo MT, Bonnen MD, Garden AS, et al. Adjuvant irradiation for cervical lymph node metastases from melanoma. *Cancer* 2003;97:1789–96
36. Balch CM, Soong SJ, Smith T, et al. Long term results of a prospective surgical trial comparing 2 cm vs. 4 cm excision margins for 740 patients with 1-4 mm melanomas. *Ann Surg Oncol* 2001; 8(2):101–8
37. Stevens G, Thompson JF, Firth I, et al. Locally advanced melanoma: results of postoperative hypofractionated radiation therapy. *Cancer* 2000;88: 88–94.
38. Mack LA, McKinnon JG. Controversies in the management of metastatic melanoma to regional lymphatic basins. *J Surg Oncol* 2004;86: 189–99
39. Karakousis CP, Goumas W, Rao U, Driscoll DL. Axillary node dissection in malignant melanoma. *Am J Surg.* 1991; 162:202-207.
40. Kretschmer L, Neumann C, Preusser KP, Marsch WC. Superficial inguinal and radical ilioinguinal lymph node dissection in patients with palpable melanoma metastases to the groin—an analysis of survival and local recurrence. *Acta Oncol.* 2001;40:72-78.
41. Henderson, MA. Burmeister, B. Thompson, JF. Adjuvant radiotherapy and regional lymph node field control in melanoma patients after lymphadenectomy: results of an intergroup randomized trial (ANZMTG 01.02/TROG 02.01). *Journal of Clinical Oncology*, 2009 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 27, N° 185 (June 20 sup), 2009.
42. Steven E Schild, Role of radiation therapy in the treatment of melanoma. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 9(5), 583–586 (2009)

43. Corry J, Smith JG, Bishop M, Ainslie J. Nodal radiation therapy for metastatic melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; **44**: 1065–69
44. Morris KT, Marquez CM, Holland JM, Vetto JT. Prevention of local recurrence after surgical debulking of nodal and subcutaneous melanoma deposits by hypofractionated radiation. *Ann Surg Oncol* 2000; **7**: 680–84.