

**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DEL MELANOMA
CUTÁNEO.
BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA COMO
FACTOR PRONÓSTICO.**

**CUTANEOUS MELANOMA: A SYSTEMATIC REVIEW.
SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY AS A PROGNOSTIC
FACTOR.**



**Universidad
Zaragoza**



Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Facultad de Medicina

Junio 2020

Autor: Sergio Jiménez Valero

Directora: Mar García García

Índice

Lista de acrónimos	1
Resumen/Abstract	3
Introducción.....	5
Material y métodos.....	7
Resultados y discusión	10
Epidemiología	10
Factores de riesgo.....	12
Patogénesis	14
Criterios diagnósticos.....	15
Variantes clínicas de melanoma cutáneo	23
Biopsia selectiva del Ganglio Centinela	29
Tratamiento	33
Conclusiones	36
Anexo	38
Bibliografía	42

Listado de acrónimos

- **ACD:** del inglés, Adrenocortical Dysplasia Protein homolog
- **AJCC:** del inglés, American Joint Committee on Cancer
- **BAP 1:** del inglés, BRCA1 Associated Protein 1
- **BSGC:** Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela
- **CCND1:** del inglés, Cyclin D1
- **CDK4:** del inglés, Cyclin-dependent Kinase 4
- **CDKN2A:** del inglés, Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2A
- **CSPG4:** del inglés, Chondroitin Sulfate Proteoglycan 4
- **DeCS:** del inglés, Descriptores en Ciencias de la Salud
- **FDA:** del inglés, Food and Drug Administration
- **HMB:** del inglés, Human Melanoma Black
- **IB:** Índice de Breslow
- **INE:** Instituto Nacional de Estadística
- **KIT:** del inglés, Tyrosine-protein Kinase
- **MAPK:** del inglés, Mitogen-Activated Protein Kinase
- **MC:** Melanoma Cutáneo
- **MCR-1:** del inglés, Melanocortin Receptor 1
- **MEK:** del inglés, Mitogen-activated protein Kinase Kinase
- **MELAN:** del inglés, Melanoma Antigen
- **MeSH:** del inglés, Medical Subject Heading
- **MITF:** del inglés, Microphthalmia associated transcription factor
- **MSLT:** del inglés, Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial
- **NCCN:** del inglés, National Comprehensive Cancer Network
- **NCI:** del inglés, National Cancer Institute
- **NF1:** del inglés, Neurofibromin 1

- **NFKBIE:** del inglés, Nuclear Factor of Kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells Inhibitor Epsilon
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- **PD1:** del inglés, Programed cell Death protein 1
- **POT1:** del inglés, Protection of Telomeres Protein 1
- **PTEN:** del inglés, Phosphatase and Tensin homolog
- **RAE:** Real Academia Española
- **RB1:** del inglés, Retinoblastoma 1
- **RS:** Radiación Solar
- **SEAP:** Sociedad Española de Anatomía Patológica
- **SIDA:** Síndrome de Inmunodeficiencia Humana
- **Tc-99m:** Tecnecio-99 Metaestable
- **TERF2IP:** del inglés, Telomeric Repeat Binding Factor 2 Interacting Protein
- **TERT:** del inglés, Telomerase Reverse Transcriptase
- **TILs:** del inglés, Tumor-Infiltrating Lymphocytes
- **TP53:** del inglés, Tumor Protein p53

Resumen/Abstract

Resumen

Se ha realizado una revisión bibliográfica en diferentes bases de datos sobre el melanoma cutáneo y la importancia de la técnica de biopsia del ganglio centinela como factor pronóstico. El melanoma es una de las neoplasias cutáneas más agresiva debido a su facilidad para la diseminación linfática. En 2018 se diagnosticaron 3261 nuevos casos, siendo el 2% de todos los casos de cáncer en España. Su diagnóstico se basa en la realización de una biopsia escisional y posterior estudio anatomo-patológico donde destaca el índice de Breslow como factor pronóstico. La biopsia selectiva del ganglio centinela, cuya realización queda supeditada al índice de Breslow, es la técnica de elección para el estudio inicial del estado de los ganglios linfáticos, lo cual es el factor más importante para la supervivencia del paciente. Para la enfermedad local, el tratamiento de elección es quirúrgico, con ampliación de márgenes quirúrgicos que también varían en dependencia del índice de Breslow. En melanomas avanzados el tratamiento con quimioterapia +/- radioterapia es el indicado, siendo de elección las terapias dirigidas contra las mutaciones BRAF y MEK en tumores positivos.

Palabras clave

Melanoma, piel, biopsia selectiva del ganglio centinela

Abstract

A systematic review has been conducted in different databases regarding cutaneous melanoma and the importance of sentinel lymph node biopsy technique as a prognostic factor. Melanoma is one of the most aggressive cutaneous neoplasms due to its ease of lymphatic spread. In 2018, 3261 new cases were diagnosed, representing 2% of all the cases of cancer in Spain. Its diagnosis is based on an excisional biopsy and a subsequent anatomopathological study, where the Breslow index stands out as a prognostic factor. The sentinel lymph node biopsy, which depends on Breslow depth, is the most suitable technique for the initial study of lymphatic disease, which is the most important factor for patient survival. The treatment in local disease is surgical, with enhanced surgical margins that also vary depending on the Breslow depth. For advanced melanomas, the treatment is chemotherapy +/- radioterapy, being of choice those directed against BRAF and MEK mutations in positive tumours.

Key words

Melanoma, skin, sentinel lymph node biopsy

Introducción

La Real Academia Española (RAE) define el cáncer como “Enfermedad que se caracteriza por la transformación de las células, que proliferan de manera anormal e incontrolada” (1). El *National Cancer Institute* (NCI) lo define como “Un conjunto de enfermedades relacionadas en las que algunas de las células del cuerpo empiezan a dividirse sin detenerse y se diseminan a los tejidos del derredor” (2).

Para comprender el concepto de cáncer tenemos que remontarnos a la historia. Es una enfermedad que ha instigado al hombre durante toda su existencia, pues se conservan momias de la época precolombina en las que se han hallado metástasis óseas melanocíticas difusas (3).

La primera mención que se conserva, se remonta al papiro de Smith, redactado por un médico egipcio que vivió alrededor de los años 2690-2610 a.C. llamado Imhotep (4). Aunque en dicho papiro la mayoría de casos clínicos están asociados a heridas de guerra, cabe destacar uno de ellos, el cual hace referencia a “tumores en el pecho”, en el que se describe lesiones con características que hoy en día se asocian con el cáncer (4).

Existen múltiples descripciones en textos conservados a lo largo de la historia que podrían encajar dentro de la descripción de cáncer, sin embargo se realizan siempre de forma individual y a modo anecdótico por lo que no constituyen ninguna base fiable de información (4). Cabe destacar la descripción de un tumor de mama que padeció la esposa del Rey de Persia Darío I que fue tratado de manera quirúrgica por uno de sus esclavos, siendo la primera referencia histórica al tratamiento quirúrgico del cáncer (4).

En el siglo V a.C, Hipócrates acuñó el término “karkinos” que se traduce en la actualidad como cáncer además de ser el primero en describir el Melanoma Cutáneo (MC) (4). Las primeras apariciones del MC en la literatura médica no se encuentran hasta el siglo XVIII cuando se le describe como una lesión “blanda y negra (3). Al principio considerado como una infección fungica, a lo largo del siglo XIX comienza a conocerse tanto su etiología como su manejo clínico (3). Es en el año 1857 cuando se sugiere que el tratamiento de la enfermedad local es la escisión quirúrgica con ampliación de márgenes y que, una vez que la lesión disemina, el pronóstico se ensombrece considerablemente (3).

El estudio anatomico-patológico de la lesión adquiere importancia a lo largo del siglo XX (3). Los niveles de Clark, propuestos en 1966, surgen de la necesidad de disponer de una escala estandarizada que permitiera clasificar las lesiones y determinar el pronóstico del paciente (3). En 1970 se define el índice de Breslow (IB), el cual se considera hoy en día el principal factor pronóstico del MC (3).

En lo que respecta a la patogénesis, en 1956 se identifica la relación del melanoma con la exposición a la luz solar, pero no es hasta la década de 1980 que comienzan a realizarse los descubrimientos más importantes con el estudio genético del melanoma y el descubrimiento de la familia de oncogenes RAS, en concreto la mutación del gen NRAS (3). La importancia de la familia de genes RAF en el melanoma se demostró en 2002 cuando, mediante un screening genético sistemático, se evidenció la mutación BRAF en la mayoría de los MC (3). Es característica la sustitución única de un aminoácido valina por ácido glutámico en la posición 600 que da lugar a una activación de la quinasa que conduce a la vía de señalización MAPK (3).

El vemurafenib, un anticuerpo monoclonal frente a la mutación BRAF V600 E, fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en 2011 como la primera terapia sistémica dirigida contra una mutación específica para el tratamiento del melanoma (3). Fue posible tras la realización de un estudio en el que el ratio de respuesta a vemurafenib fue de 48% mientras que la quimioterapia convencional con dacarbazine solamente obtuvo un 5% (3).

Hoy en día el melanoma es una de las neoplasias cutáneas más temidas debido a su gran agresividad (5). Se conoce que es un tumor maligno que deriva de los melanocitos y que puede aparecer en cualquier órgano del cuerpo aunque la piel es la localización más frecuente, suponiendo un 95% de los casos (5). Aunque representa solamente el 4% de las neoplasias cutáneas, supone el 90% de las muertes causadas por un cáncer de piel (6,7).

Consideramos que el MC tiene una gran trascendencia tanto por el incremento de su incidencia en los últimos años como por su alta tasa de mortalidad dentro de las neoplasias cutáneas. Por ello, en este trabajo, nuestros objetivos se basan en realizar una revisión y actualización en diagnóstico y patogénesis del MC, así como el papel de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) como factor pronóstico.

Material y métodos

La ingente cantidad de información que generan los resultados de investigación biomédica en todo el mundo han llevado al florecimiento de las revistas que se dedican a las ciencias de la salud. Se han creado bases de datos automatizadas que ponen al alcance toda la información disponible y actualizada acerca de un tema (8).

Como nos explica en la página web de Bireme creador de los descriptores en ciencias de la salud (DeCS) fueron creados para servir como un lenguaje único en la indización de revistas científicas, libros, informes técnicos y otros tipos de materiales, así como para ser usado en la búsqueda y recuperación de asuntos de la literatura científica (9). Fue desarrollado a partir del *Medical Subject Heading* (MeSH) de la U.S. National Library of Medicine con el objetivo de permitir el uso de terminología común para la búsqueda en tres idiomas, proporcionando un medio consistente y único para la recuperación de la información independientemente del idioma (9). El DeCS es un vocabulario dinámico totalizado 33.558 descriptores y calificadores, siendo de estos 29.018 del MeSH y 4.540 exclusivamente del DeCS (9).

Los descriptores utilizados han sido previamente contrastados en DeCS. La búsqueda se realizó en febrero de 2020. Se han utilizado los descriptores: cáncer de piel (skin neoplasms), melanoma (melanoma), diagnóstico (diagnosis), ganglio centinela (sentinel lymph node) en los buscadores Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Bireme (<https://bvsalud.org/es/>), Scielo (<https://www.scielo.org/>) y Google académico (<https://scholar.google.com/>). Hemos usado filtros por año, desde 2018 hasta la actualidad, disposición de texto completo, idioma inglés y español. Además del criterio de inclusión: estudios realizados en humanos.

Además, para la búsqueda se han utilizado los operadores boléanos lógicos que son palabras que nos ayudan a acotar los requisitos, para que la búsqueda sea más exacta (9). Entre ellos encontramos OR y AND. Con el primero, en la búsqueda encontraremos resultados de cualquiera de los dos términos entre los que lo situemos, a diferencia de AND que incluirá solo aquellos que contengan ambos términos (9).

Para facilitar la comprensión de la búsqueda se han realizado diagramas de flujo de las diferentes bases de datos, conocidos como flow-chart:

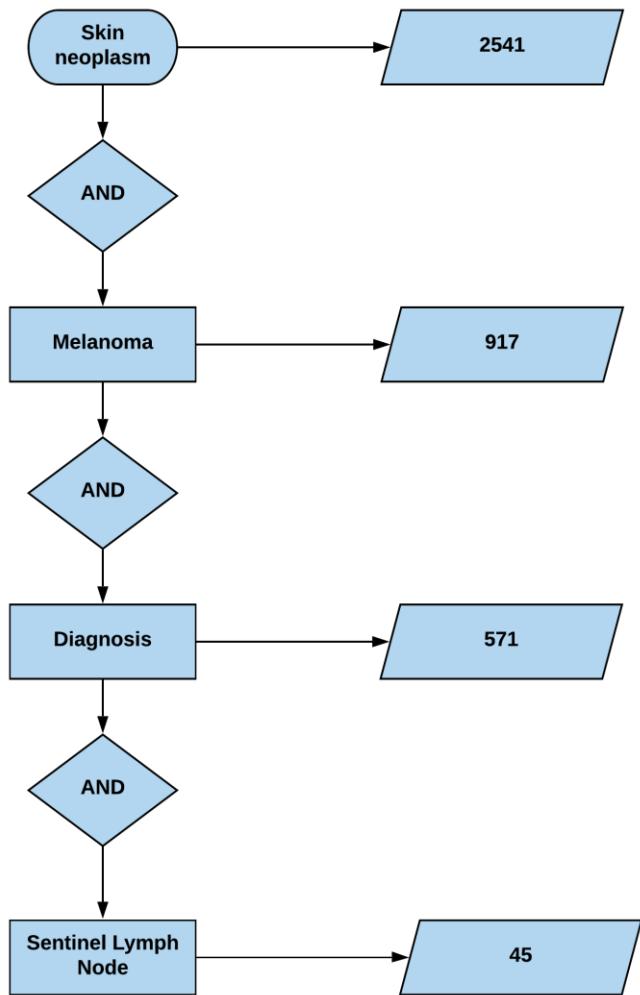


Tabla 1. Flow-chart de la búsqueda realizada en PUBMED

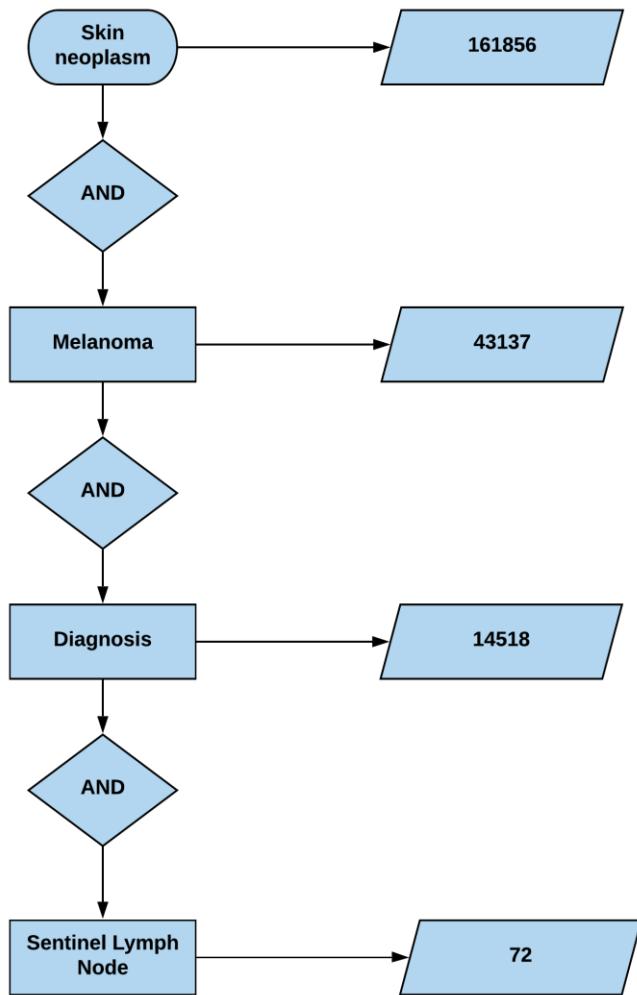


Tabla 2. Flow-chart de la búsqueda realizada en BIREME

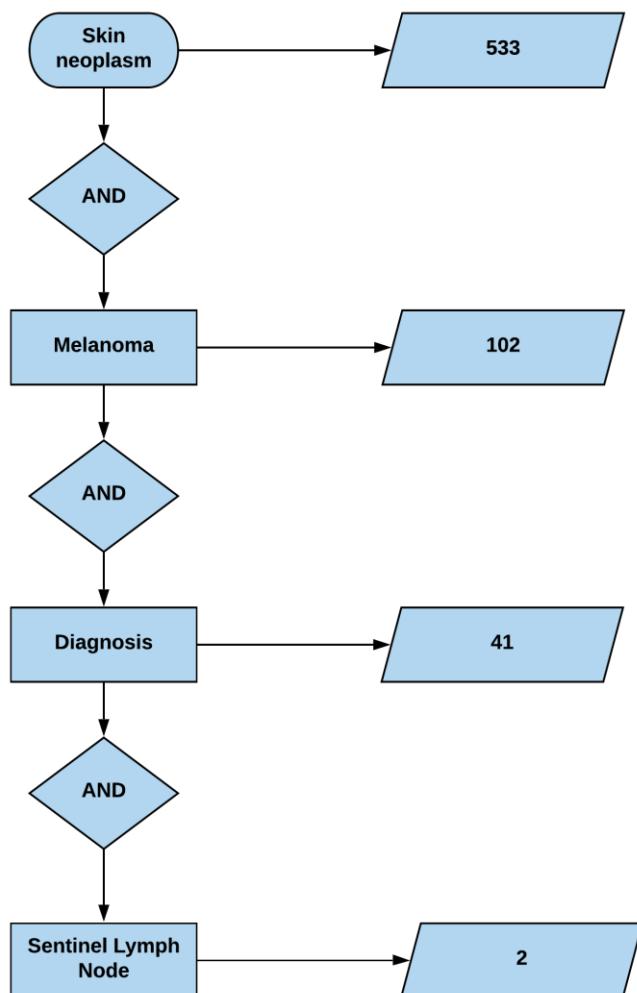


Tabla 3. Flow-chart de la búsqueda realizada en SCIELO

Tras haber realizado la búsqueda en diferentes bases de datos, tras leer título y resumen hemos seleccionado aquellos que se ajustan al tema que tratamos: de PUBMED 20 artículos; de BIREME 2 artículos y de SCIELO 1.

Resultados y discusión

Epidemiología

A nivel mundial, en 2018 se diagnosticaron 290.000 nuevos casos de MC y murieron alrededor de 61.000 personas a causa de esta patología (5). Entre 2005 y 2015 la incidencia de melanoma maligno en la población mundial aumentó un 56.2% (10). Respecto a su distribución geográfica se observa que las zonas con mayor incidencia son aquellas en las que se asocia una población con piel clara y niveles altos de radiación solar (RS) (5). En concreto, Australia y Nueva Zelanda registran la mayor prevalencia de melanoma de entre las neoplasias malignas cutáneas en la población de menos de 40 años (5). Asimismo, representa uno de los canceres más comunes con una densidad de incidencia de 50 casos por cada 100.000 habitantes/año, a pesar de que en los últimos años se ha observado una disminución gracias a las campañas de prevención (5).

La densidad de incidencia es alta también en zonas de latitudes más bajas, como zonas del sur de Norte América, con 30 casos por cada 100.000 habitantes/año (5).

A pesar de lo que cabría esperar, a medida que nos dirigimos hacia el norte, la incidencia del MC ha experimentado en los últimos años un aumento progresivo, siendo causas probables de ello el estilo de vida, la moda, viajes de ocio a zonas tropicales con mayor índice de RS y la apertura por todo el mundo de establecimientos que ofrecen cabinas de bronceado con el consecuente aumento de su consumo (5). En Europa, el país que tiene mayor densidad de incidencia de melanoma es Suiza con 19.2 casos por cada 100.000 personas/año (10).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la incidencia de MC en 2018 en España fue de 3261 nuevos casos siendo un 2% del total de nuevos casos de cáncer (11). Según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), en España las muertes por melanoma maligno de piel en 2018 fueron 982 personas suponiendo un 0,22% de las defunciones acaecidas ese mismo año y un 0,87% de las muertes por cáncer, siendo considerablemente menor que el cáncer broncopulmonar (19.65%) o el colorrectal (9.99%) (12). Se sitúa en el vigésimo primer puesto en mortalidad según los diferentes tipos de cáncer (11). Desde 2006, año en el que fallecieron 834 personas por MC, se produce un

aumento de las muertes en años sucesivos por esta causa, alcanzando un pico en 2015, año en el que fallecieron 1080 personas (12).

Existe una relación entre el estatus socioeconómico y la incidencia de MC, de manera que los individuos con mayores ingresos y con un mayor nivel educativo, lo que se corresponde con un estatus socioeconómico más alto, presentan una mayor incidencia (13). Los individuos con un estatus socioeconómico más bajo habitualmente presentan un diagnóstico tardío de la enfermedad, por lo que presentan una mayor mortalidad (13).

No existe actualmente un screening sistemático de lesiones cutáneas sospechosas en la población general, por lo que es importante que cada profesional tenga la sospecha clínica acerca de la malignidad de una lesión. En casos seleccionados que cumplen con determinados factores de riesgo o que tengan una historia familiar de melanoma se realiza un seguimiento más exhaustivo.

Se estima que el 85% de los pacientes con diagnóstico de MC se presenta con enfermedad local, mientras que el 15% restante corresponde a pacientes con diseminación a ganglios linfáticos o metástasis a distancia (14). La supervivencia dentro de estos tres grupos de pacientes varía considerablemente, siendo el principal factor que modifica la supervivencia la presencia de metástasis ganglionares (15). La supervivencia a los 5 años de los pacientes con enfermedad localizada supera el 85%, mientras que si presentan metástasis ganglionar o metástasis a distancia, el porcentaje disminuye hasta el 35% y el 10% respectivamente (15).

Factores de riesgo

Pertenecer al sexo masculino, niveles elevados de feomelanina a nivel molecular o genodermatosis raras como el xeroderma pigmentoso son algunas condiciones que aumentan la posibilidad de desarrollar un MC (16).

La incidencia de casos de MC incrementa con la edad, sobretodo en personas mayores de 65 años (16). La aparición de una lesión pigmentada de novo en una persona joven es más probable que se trate de un nevus, mientras que en una persona de edad avanzada se ha de sospechar un MC (17).

La existencia de lunares atípicos o los nevus con patrón displásico pueden ser a la vez tanto lesiones precursoras como simuladoras de melanoma (16,18). La presencia de un gran recuento de nevus, especialmente si estos son de gran tamaño, es un factor de riesgo lógico, dado que, a mayor cantidad de lesiones precursoras, mayor probabilidad que alguna desarrolle una neoplasia. Se considera que la presencia de más de 50 nevus adquiridos de más de 2 mm confiere un riesgo relativo de 3 respecto a tener menos de 15 nevus. Este riesgo aumenta hasta el 6,9 si se consideran los que tienen más de 100 nevus (19). De forma equivalente, tener entre 5 y 10 nevus en los brazos representa un riesgo relativo de 2,5 respecto a no tener ningún nevus, riesgo que aumenta hasta el 4,8 si se tienen más de 10 (19).

Los ojos azules, el color de pelo pelirrojo y la piel blanca, son características que se encuadran dentro de los fototipos Fitzpatrick I, II y III, los cuales se consideran de riesgo (18). Genéticamente este fototipo se corresponde con una ascendencia europea (5).

Los antecedentes personales más destacados son el historial de múltiples quemaduras solares y/o lesiones ampollosas; lesiones cancerosas o precancerosas como una queratosis actínica; un cáncer de piel no melanocítico y/o un antecedente de cáncer en la infancia (16). La inmunosupresión está relacionada con un aumento de la incidencia del MC debido a la falta de inmunidad humoral que ponga freno a la progresión del desarrollo tumoral, por tanto son factores de riesgo los trasplantes de órgano sólido, los trasplantes de células hematopoyéticas y el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) (16).

La exposición a la RS está estrechamente ligada en la patogénesis de la mayoría de las lesiones melanocíticas por tanto se considera factor de riesgo la residencia en lugares con climas soleados o latitudes cercanas al ecuador que cuentan con un alto índice de radiación ultravioleta (16). El espectro de radiación más relacionado con el MC son los rayos UVB (5). El uso de las cabinas de bronceado se asocia con la aparición de melanomas de extensión superficial múltiples a edades tempranas (18).

Aunque la herencia del melanoma es, en su mayor parte, una herencia poligénica, también tiene cierta agregación familiar por lo que se considera factor de riesgo la existencia de antecedentes familiares de MC, especialmente si es múltiple; cáncer pancreático; astrocitoma; melanoma uveal y/o mesotelioma (16).

Patogénesis

La predisposición de padecer un MC responde en su mayoría a una cascada de errores genéticos en los que existe un desbalance entre la actuación de los genes supresores de tumores y las mutaciones en los oncogenes (18). La presencia de mutaciones de células germinales o polimorfismos que predisponen el desarrollo de esta lesión se encuentra en los siguientes genes, por orden de frecuencia: CDKN2A, CDK4, BAP1, MITF, POT1, ACD, TERF2IP y TERT (5). Sin embargo, el gen que con mayor prevalencia se ve implicado y que más se asocia con el melanoma es el receptor de melanocortina 1 (MC1R) (5).

Se consideran lesiones precursoras el nevus profundo, el melanocitoma pigmentado epitelioide, el nevus displásico aunque tiene bajo riesgo y aquellos tumores que tienen inactivado el BAP1 a los que se les denomina melanocitomas (18).

Existen dos vías por las que se desarrolla el MC (Ver tabla 1 en el Anexo). Una de ellas está relacionada a nivel genómico por la mutación del oncogén BRAF, la más común es la mutación BRAF p. V600E, y por un menor daño acumulado causado por la RS, con un bajo grado de elastosis a nivel histológico (18). Por esta vía se desarrollan los melanomas de extensión superficial y un porcentaje de melanomas nodulares (18).

La otra vía, relacionada con un alto grado de daño acumulado causado por la RS, se caracteriza por la existencia de alteraciones en los genes NF1 y NRAS, además de otras mutaciones distintas del oncogén BRAF (18). Por esta vía se desarrolla el melanoma sobre lentigo maligno y el resto de melanomas nodulares (18).

Por ultimo existe una serie de melanomas que no se conoce en profundidad su patogénesis, la cual podría estar en relación a factores físicos mecánicos pero que, a diferencia de los anteriores, no se relacionan de ningún modo con la exposición a la RS (18). Estamos hablando de melanomas sobre partes acras y mucosas (18).

Criterios diagnósticos

Cuando nos encontramos ante una lesión sospechosa, es vital realizar un análisis exhaustivo de sus características y para ello se emplean una serie de criterios clínicos e histopatológicos que ayudan al anatomopatólogo a cumplir su función principal de esclarecer la benignidad o malignidad de dicha lesión (17).

Es muy importante el aspecto macroscópico de la lesión por lo que se ha establecido una regla para su clasificación morfológica que responde a las siglas ABCD (Asimetría, Bordes, Color y Diámetro) (17). Una lesión redondeada, circunscrita, con una pigmentación homogénea y pequeña, muy probablemente se trate de un nevus (17). Una lesión asimétrica, con bordes irregulares, pigmentación desigual y de gran tamaño tiene alta probabilidad de que se trate de un MC (17). También se puede utilizar la letra “E”, que hace referencia a la evolución de lesiones preexistentes que modifican su aspecto en el tiempo y que son criterio de alarma por posible transformación (18).

La simetría la lesión se valora dibujando una línea imaginaria que pase por el centro de la lesión y la divida en dos partes (17). Si las dos mitades resultantes son similares entre sí, la lesión probablemente sea benigna (17). Este criterio no se aplica a las lesiones metastásicas ni a los melanomas de Spitz en los niños (17).

A nivel histológico también se valora la simetría de la lesión ya que, durante su fase de crecimiento radial, ésta se expande de una manera regular y simétrica, de manera que se estudian los dos bordes laterales y se evalúa el tamaño, la forma, la disposición y los detalles citológicos por lo que si resultan similares en ambos lados, la lesión tiene criterios de benignidad (17). Por otro lado, se evalúa el crecimiento vertical de la lesión, de manera que un nevus benigno debe mostrar unos detalles histológicos homogéneos a lo largo de su grosor (17).

Las lesiones malignas evolucionan siguiendo dos fases. Una fase de crecimiento radial y una de crecimiento vertical (18). En la fase de crecimiento radial, el melanoma se expande aumentando su radio en un círculo imperfecto sobre la piel, donde a nivel histológico se observa una proliferación de melanocitos de tamaño incrementado, con atipia citológica y pleomorfismo (18). Estos melanocitos se observan dispersos en la capa basal de forma no equidistante e irregular, además pueden estar presentes en relación al epitelio anexial y en crestas suprapapilares (18). La lesión experimenta una dispersión pagetoide por encima de la unión dermoepidérmica, los melanocitos tumorales permean el epitelio

pudiendo llegar hasta la capa cornea (17). En fases iniciales, este crecimiento se da únicamente en el centro de la lesión pero en fases posteriores estos cambios son más extensos y pueden observarse también en la periferia (17). Los melanocitos pueden agruparse en acúmulos llamados tecas que son irregulares y se observa confluencia de las mismas (18).

En la fase de crecimiento vertical, se forma una masa tumoral que profundiza en la piel y va adquiriendo grosor (18). A lo anteriormente expuesto, se le añade la presencia de melanocitos malignos en la dermis además de la ausencia de agrupación en tecas ya que las células muestran un crecimiento sólido y expansivo (18). Los melanomas diagnosticados en la fase de crecimiento radial tienen mejor pronóstico que aquellos en los que ha comenzado el crecimiento vertical (18). El número de mitosis, si las hubiera, debería reducirse a medida que el tumor adquiere profundidad, si encontramos un alto número de mitosis en las zonas más profundas de la lesión es signo de mal pronóstico (17,20).

Para lesiones pobremente diferenciadas y las metástasis, donde el diagnóstico diferencial con otros tumores se realiza con mayor dificultad, adquiere importancia el estudio inmunohistoquímico. Para ello se utilizan diversas tinciones inmunohistoquímicas que permitan distinguir un melanoma del resto de posibles lesiones (21). El 90% de los melanomas es positivo frente a S100 mientras que alrededor del 60% es positivo frente a HMB-45, los cuales constituyen los marcadores más utilizados, aunque existen otros como el Melan A y el SOX10 (21). Se están desarrollando técnicas con marcadores múltiples en los cuales se ha alcanzado una sensibilidad del 91% y una especificidad del 95% (21). El marcador más sensible para la detección de lesiones metastásicas en el estudio de ganglio centinela es el CSPG4 aunque no se utilice de rutina en nuestro medio (21). El p16 se utiliza debido a que en un alto porcentaje de los melanomas se pierde su expresión mientras que en las lesiones benignas prevalece (21).

Una vez se ha determinado que la lesión es un melanoma, la información que debe contener un informe con diagnóstico de melanoma es la siguiente:

- Índice de Breslow

Con un micrómetro, el anatomicopatólogo mide el grosor del tumor tomando como referencia unos puntos estandarizados y generalizados (20). El punto superior de referencia es el límite superior de la capa granulosa de la epidermis o, si la lesión se encuentra

ulcerada, tomaremos como referencia la base de la ulceración (20). El punto inferior de referencia es el punto más profundo en el que se encuentra componente tumoral (20).

- Nivel de Clark

Se define como el nivel de invasión anatómico y se considera un factor pronóstico independiente por lo que la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) recomienda su estudio y valoración sin embargo no es tan reproducible y fiable como el IB por lo que su uso queda relegado a un segundo plano (20). Adquiere una mayor importancia a nivel pronóstico en los melanomas cuyo grosor se encuentra entre 0.6-1.1 mm (17).

Los niveles se clasifican de la siguiente forma:

- I: Tumor *in situ* o tumor intraepidérmico.
- II: Invasión mínima y discontinua de la dermis papilar.
- III: Invasión continua de dermis papilar.
- IV: Invasión de la dermis reticular.
- V: Invasión de la hipodermis.

- Ulceración

Se define como una pérdida de solución de continuidad a lo largo de todo el grosor de la epidermis, incluyendo el estrato corneo y la membrana basal además de la existencia de cambios reactivos tales como depósitos de fibrina o presencia de neutrófilos (20). Las ulceraciones causadas por un traumatismo no son relevantes para el estudio del tumor (20).

La ulceración del tumor primario ha demostrado ser un factor pronóstico independiente muy importante en los MCs avanzados, de hecho, su presencia obliga a modificar el estadiaje asignado al tumor primario (20).

- Índice mitótico

Se elige la zona de la lesión en la que se observa una mayor cantidad de figuras mitóticas y se realiza el conteo desplazándose a las áreas adyacentes hasta haber

abarcado un área de aproximadamente 1.0 mm^2 (20). Si no se encuentra esta zona de la lesión, se toma un punto como representativo y se procede a realizar el paso anterior (20).

Se considera uno de los factores pronósticos más importantes y su estudio es obligatorio en todos los melanomas primarios (20). Tiene mayor importancia en los melanomas de pequeño grosor (17).

- Regresión

La regresión histológica de un melanoma primario se define como la sustitución de las células tumorales por un infiltrado inflamatorio de predominio linfocitario acompañado de una disminución del grosor de la epidermis y una fibrosis cutánea de características no laminares con abundantes células inflamatorias, melanofagocitosis y telangiectasia (22). Se estima que ocurre en alrededor de un 25% de los melanomas primarios (22).

Su importancia a nivel pronóstico queda relegada a aquellos melanomas que han sufrido una regresión total (22). Existe consenso para afirmar que la presencia de regresión en el 50%-75% de la neoplasia es un signo desfavorable debido a que puede llevar a una medición errónea del IB (17,22).

- Linfocitos intratumorales (TILs)

Mientras que algunos autores lo consideran un factor pronóstico adverso, existen otros que consideran su presencia como un factor pronóstico favorable porque representa la inmunidad del paciente haciendo frente al tumor (17,20). Su interpretación es muy observador dependiente (17). Su clasificación es la siguiente:

- TILs ausente: Ausencia de linfocitos o ausencia de infiltración tumoral por parte de estos.
- TILs sin actividad: Infiltración linfocitaria de forma focal o de forma discontinua en la base del tumor.

- TILs con actividad: Infiltración linfocitaria difusa de toda la base del tumor o presencia de permeabilidad difusa en la totalidad del tumor.

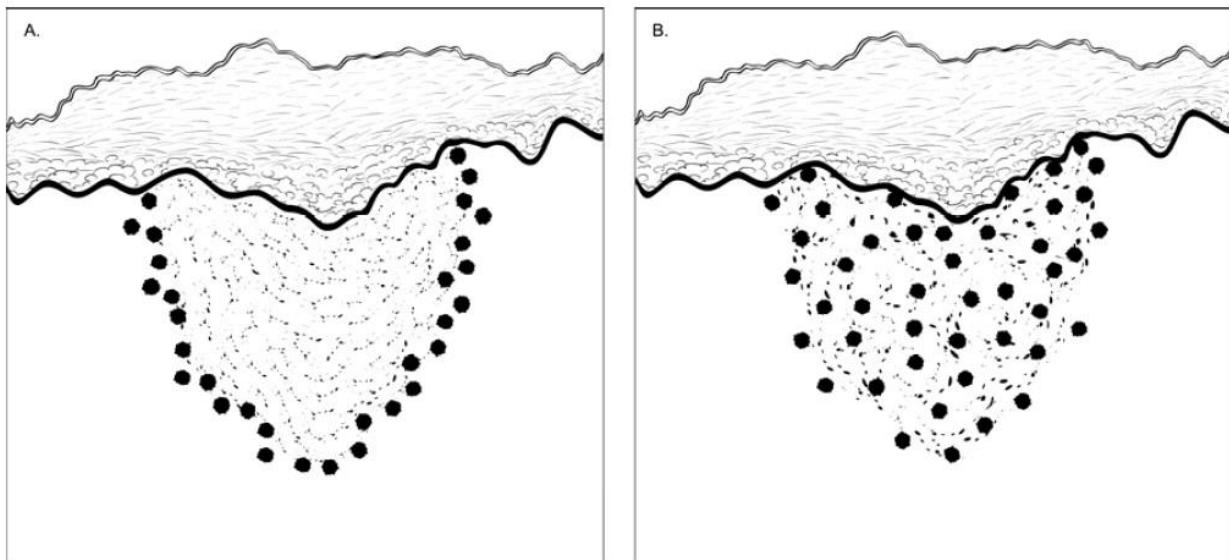


Figura 1. Clasificación Brisk de infiltrado linfocitario. A. Los linfocitos infiltran de forma difusa la totalidad de la base del tumor. B. Los linfocitos infiltran de manera difusa la totalidad de la masa tumoral. Imagen extraída del protocolo para el examen de la biopsia escisional de la College of American Pathologists.

- Estado de los márgenes de resección

Se anotan las distancias medidas mediante un microscopio entre el tumor y los márgenes marcados, ya sean bien laterales o bien en profundidad (20). Si en alguno de los márgenes existe presencia tumoral ha de indicarse si es un tumor *in situ* o invasivo (20). El melanoma *in situ* puede extenderse a estructuras vecinas como un folículo piloso y de esta manera causar un margen positivo profundo (20)

Estadiaje TNM del melanoma cutáneo

Los sistemas de estadiaje están diseñados para describir las lesiones primarias y su extensión sistémica de forma estandarizada para estratificar a los pacientes en grupos pronósticos, lo que se traduce en información clínica que resulta vital a la hora de tomar decisiones (23). El más importante es el sistema TNM, que hace referencia al tamaño tumoral (T), la diseminación a ganglios linfáticos (N) y la presencia de metastásis a distancia (M) (23). La clasificación TNM del melanoma es la siguiente (20): (Ver tablas 1 y 2 en Anexo)

- T
 - TX: El grosor del tumor no puede ser evaluado.
 - T0: No evidencia de tumor primario.
 - Tis: Melanoma in situ.
 - T1: Melanoma de un grosor ≤1.0 mm.
 - T1a: Melanoma <0.8 mm de grosor sin presencia de ulceración.
 - T1b: Melanoma <0.8 mm de grosor con ulceración o 0.8-1.0 mm de grosor con o sin presencia de ulceración.
 - T2: Melanoma >1.0 mm hasta 2.0 mm de grosor.
 - T2a: Melanoma >1.0 mm hasta 2.0 mm de grosor sin presencia de ulceración.
 - T2b: Melanoma >1.0 mm hasta 2.0 mm de grosor con presencia de ulceración.
 - T3: Melanoma >2.0 mm hasta 4.0 mm de grosor.
 - T3a: Melanoma >2.0 mm hasta 4.0 mm de grosor sin presencia de ulceración.
 - T3b: Melanoma >2.0 mm hasta 4.0 mm de grosor con presencia de ulceración.
 - T4: Melanoma >4.0 mm de grosor.
 - T4a: Melanoma >4.0 mm de grosor sin presencia de ulceración.
 - T4b: Melanoma >4.0 mm de grosor con presencia de ulceración.
- N
 - NX: No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
 - N0: No se detecta metástasis en ganglios linfáticos regionales.
 - N1: Presencia de metástasis en un ganglio linfático.
 - N1a: Presencia de metástasis no detectables clínicamente en un ganglio linfático (detectada mediante BSGC) sin lesiones metastásicas en tránsito, lesiones satélites ni metástasis microscópicas.
 - N1b: Presencia de metástasis clínicamente detectable en un ganglio linfático sin lesiones metastásicas en tránsito, lesiones satélites ni metástasis microscópicas.

- N1c: Presencia de lesiones metastásicas en tránsito, lesiones satélites o metástasis microscópicas sin metástasis en ganglios linfáticos regionales.
- N2: Presencia de metástasis en dos o tres ganglios linfáticos regionales o presencia de lesiones metastásicas en tránsito, lesiones satélites o metástasis microscópicas en un ganglio linfático.
 - N2a: Presencia de metástasis no detectables clínicamente en dos o tres ganglios linfáticos (detectadas mediante BSGC) sin lesiones metastásicas en tránsito, lesiones satélites ni metástasis microscópicas.
 - N2b: Presencia de metástasis en dos o tres ganglios linfáticos siendo al menos una de ellas clínicamente detectable sin lesiones metastásicas en tránsito, lesiones satélites ni lesiones microsatélite.
 - N2c: Presencia de metástasis en un ganglio linfático ya sean clínicamente detectables o no con existencia de lesiones en tránsito, lesiones satélites o metástasis microscópicas.
- N3: Presencia de metástasis en ≥ 4 ganglios linfáticos regionales o presencia de lesiones metastásicas en tránsito, lesiones satélites o metástasis microscópicas en ≥ 2 ganglios linfáticos o cualquier número de ganglios fusionados.
 - N3a: Presencia de metástasis en ≥ 4 ganglios linfáticos no detectables clínicamente (detectada mediante BSGC) sin lesiones metastásicas en tránsito, lesiones satélites ni metástasis microscópicas.
 - N3b: Presencia de metástasis en ≥ 4 ganglios linfáticos siendo al menos uno de ellos clínicamente detectable sin lesiones metastásicas en tránsito, lesiones satélites ni metástasis microscópicas.
 - N3c: Presencia de metástasis detectables o no clínicamente en ≥ 2 con existencia de lesiones en tránsito, lesiones satélites o metástasis microscópicas o cualquier número de ganglios fusionados con existencia de lesiones en tránsito, lesiones satélites o metástasis microscópica.

M

- M1: Presencia de metástasis a distancia.
 - M1a: Presencia de metástasis en la piel, tejido subcutáneo, partes blandas incluyendo músculo y/o ganglios linfáticos a distancia.

- M1b: Presencia de metástasis al pulmón independientemente de si cumple criterios de M1a.
- M1c: Presencia de metástasis en estructuras viscerales sin relación con el sistema nervioso central independientemente de si cumple criterios de M1a o M1b.
- M1d: Presencia de metástasis en estructuras del sistema nervioso central independientemente de si cumple criterios de M1a, M1b o M1c.

Variantes clínicas de melanoma cutáneo

Esta neoplasia cutánea se puede clasificar en cuatro grupos, los más característicos y representativos de esta patología:

Melanoma de extensión superficial

La raza blanca es la principal afectada por esta variante del melanoma representando el 60-70% de todos los MCs (19). Es más frecuente en la población joven con predominio de aparición en la 4^a o 5^a década de la vida (18). Las zonas de aparición son en su mayoría las que sufren una exposición intermitente a la RS, por lo que está estrechamente relacionado con zonas de fotoexposición veraniega como son la espalda, los brazos y las piernas (18). Los nevus y los nevus displásicos son precursores de esta variante del melanoma, así como lesiones simuladoras (18).

La forma típica de presentación es en forma de macula de color marrón oscuro o negro que aparece con mayor frecuencia sobre un nevus preexistente, siendo esta forma el 50% de los casos, o bien sobre piel normal (19). Puede presentar zonas blanquecinas correspondientes con presencia de regresión (18).

Tiene una fase de crecimiento radial lenta que tarda 4 o 5 años en comenzar a crecer de forma vertical (17). En esta fase suele alcanzar >1.0 cm de diámetro (18). Esta primera fase se corresponde con el melanoma “in situ” (19). A medida que la neoplasia se extiende va adquiriendo de forma progresiva unos bordes irregulares y diferentes tonalidades de color, el cual se distribuye generalmente de forma asimétrica (19).

Durante esta progresión se puede observar ulceración o sangrado de la lesión, que ha demostrado ser factor pronóstico adverso en los melanomas en estadio I-III (24).

A nivel histológico, es característica la existencia de tecas y una dispersión pagetoide de células neoplásicas de gran tamaño con gran cantidad de pigmento en su interior y, lo más frecuente es la presencia de la mutación del oncogén BRAF p. V600E (18).

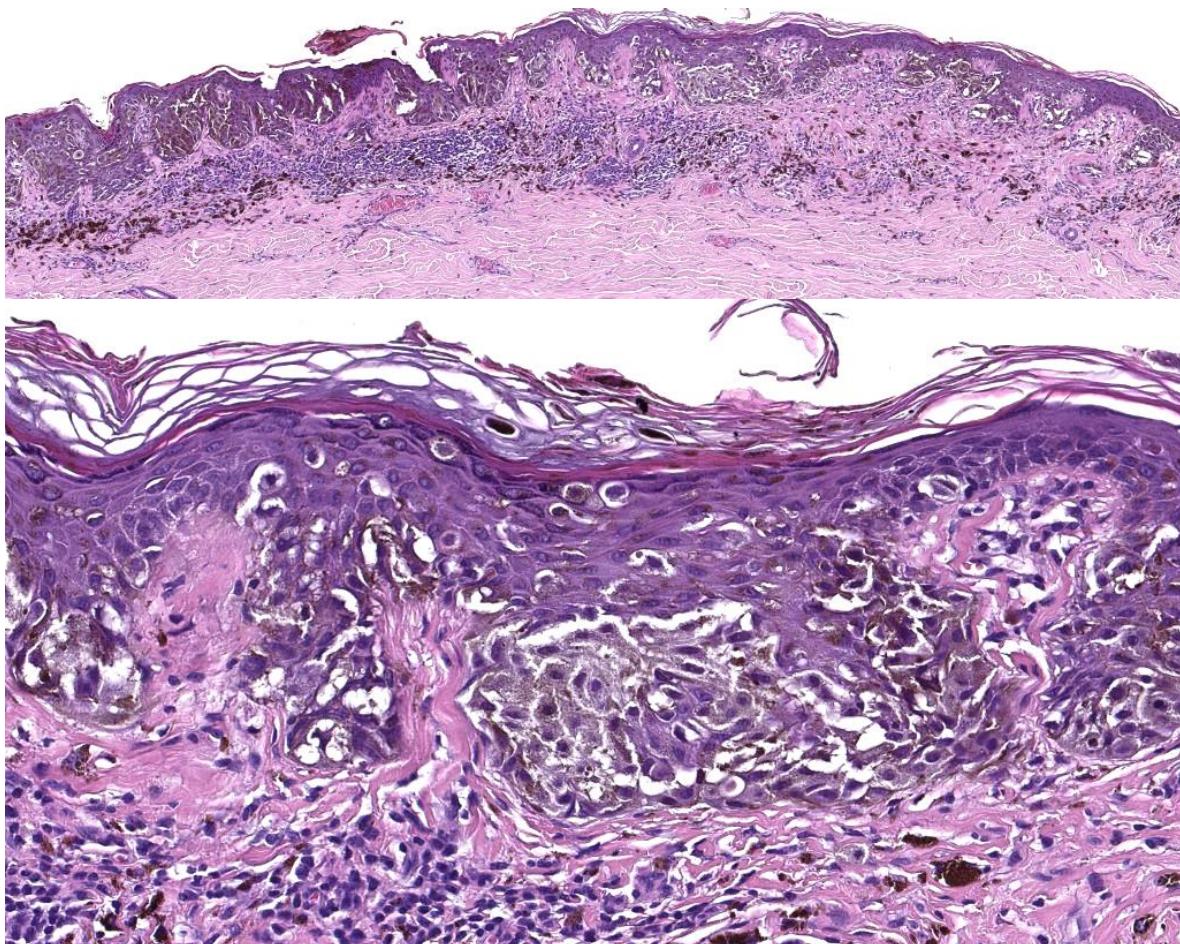


Figura 2. Melanoma de extensión superficial localizado en región dorsal. Destaca una lesión asimétrica, en la que proliferan melanocitos atípicos, de forma individual o en tecas que se fusionan. Se identifica, asimismo, extensión pagetoide.

Melanoma nodular

Constituye la segunda variante de melanoma más frecuente en la raza blanca con un 10-15% de los casos de melanoma (19). No existe evidencia suficiente de su relación con la exposición a la RS (17). Su incidencia es mayor en el tronco y predomina en el sexo masculino (19).

Es una de las formas clínicas con peor pronóstico debido a que carece de fase de crecimiento radial y presenta rápidamente una fase de crecimiento vertical por lo que suele producir metástasis a ganglios linfáticos con relativa precocidad (18).

También se observan variaciones en cuanto a su presencia macroscópica, de manera que, además de la presentación habitual del melanoma en forma de una macula oscura, no

es infrecuente observar en esta variante una escasa pigmentación restringida a un anillo periférico o incluso estar ausente, lo que se correspondería con un melanoma amelanótico, el cual es fácil de confundir con una lesión banal debido a su aspecto rojizo (19).

Es más frecuente la ulceración y el sangrado de la lesión, que se presentan de forma temprana (19). Estos signos se consideran factores determinantes que contribuyen a ensombrecer el pronóstico de esta variante del melanoma (24).

A nivel histológico, vemos un componente invasivo que consiste en una colección de células tipo bulky compuesto por melanocitos muy atípicos en la dermis (17). A diferencia del melanoma de extensión superficial, destaca la ausencia de un patrón pagetoide en la ascensión de las células hacia la dermis.

Es característica la existencia de células epitelioides y, a medida que la lesión profundiza, disminuye el tamaño celular (18). La existencia de células fusiformes es menos frecuente, aunque es característico que la lesión presente un patrón pleomórfico en el que las células presentan mitosis y necrosis en un gran número de células individuales (17).

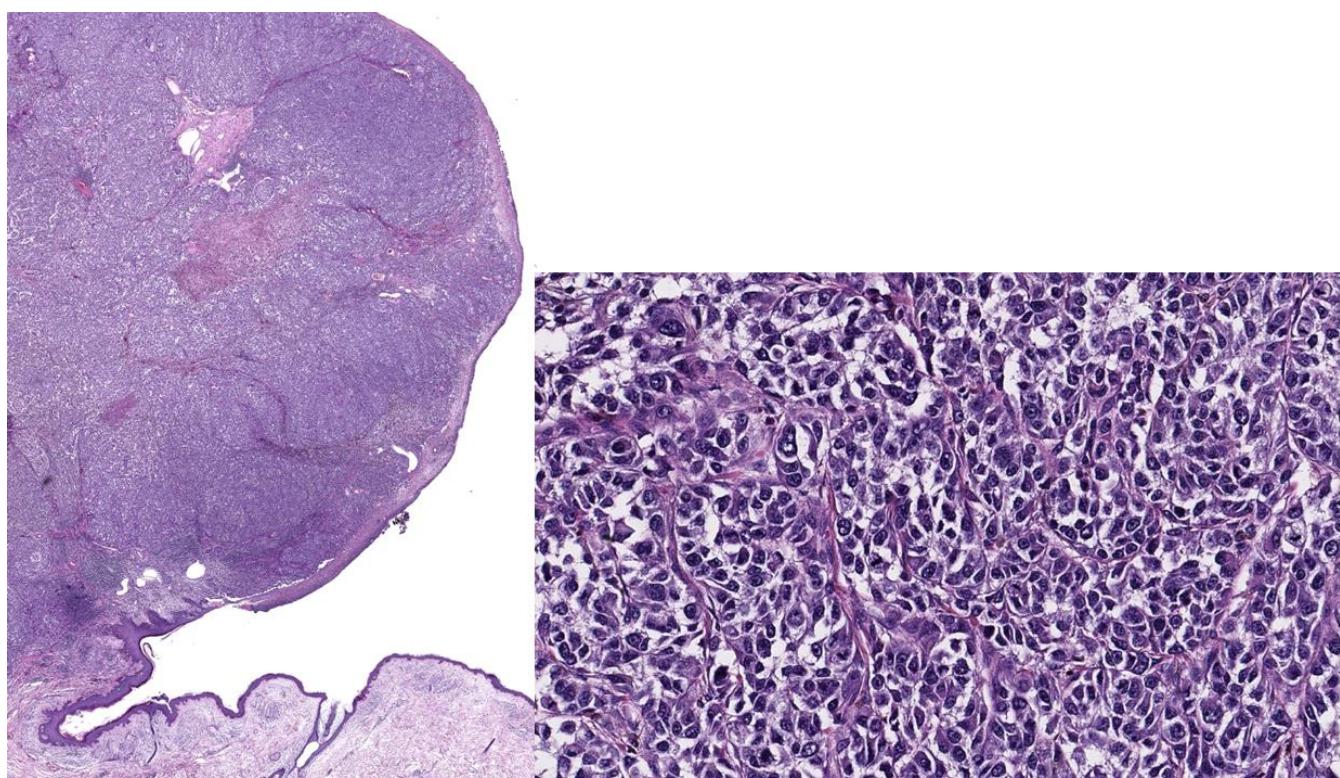


Figura 3. Melanoma nodular localizado en región laterocervical. Destaca una lesión tumoral exofítica, y una citología pleomórfica, con ausencia de pigmento identificable en el citoplasma de las células tumorales.

Melanoma sobre lentigo maligno

Es la tercera forma de presentación más frecuente en la raza blanca correspondiendo el 5-10% de todos los melanomas y afecta predominantemente a población anciana observándose una mayor incidencia en personas que se encuentran en la 7^a-8^a década de la vida (19). Está relacionado con la exposición solar crónica de manera que las localización más afectada será la cara (17). Más concretamente las mejillas, la frente o la sien (19).

Es la forma con mejor pronóstico ya que presenta una fase de crecimiento radial muy lenta que puede durar hasta 10 años, lo que corresponde a la lesión llamada lentigo maligno (17). Hasta que comienza a invadir tejidos de forma vertical que es cuando adquiriere el apellido de melanoma (17).

En vistas al tratamiento, es importante destacar que en esta variedad de melanoma los melanocitos atípicos tienen tendencia a invadir el epitelio folicular, por lo que las lesiones pueden resultar engañosas y alcanzar zonas más profundas en la piel de lo que pueda parecer en un primer momento (19).

A nivel histológico, las células neoplásicas son más pequeñas, con un citoplasma reducido y menor pigmento en su interior(17). El lentigo maligno se caracteriza histológicamente por una atrofia epidérmica y la presencia de un marcado grado de elastosis solar (19). Las mutaciones más frecuentes son de los genes NF1 y NRAS (18).

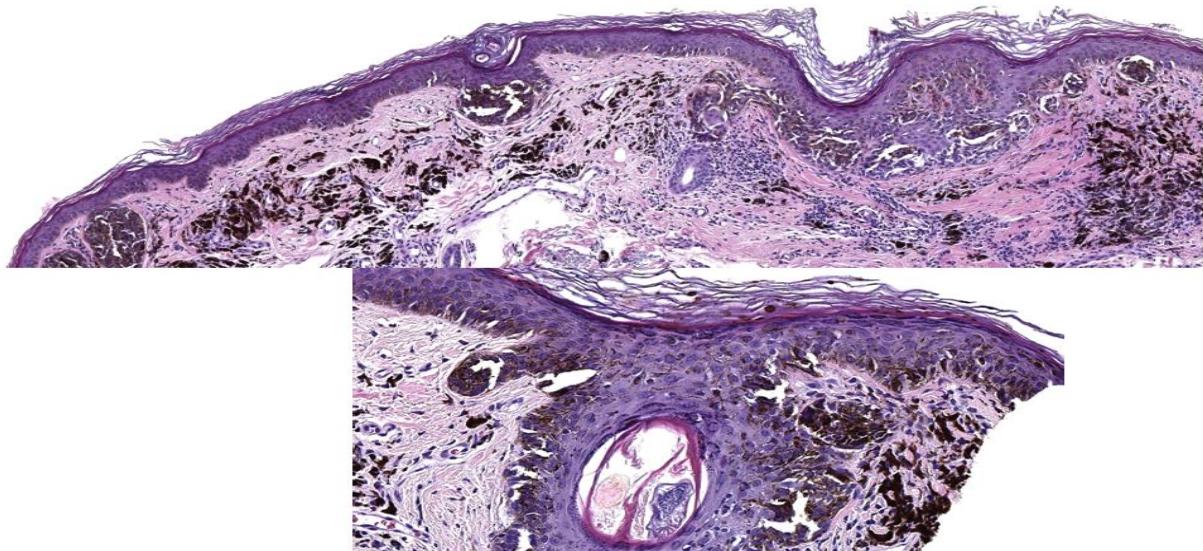


Figura 4. Melanoma sobre lentigo maligno localizado en piel de cuero cabelludo. A destacar la afectación del epitelio folicular por la proliferación neoplásica..

Melanoma lentiginoso acral

Es la variante del melanoma más frecuente en la raza negra, representando el 50% de todos los melanomas en este grupo poblacional (19). También está relacionado con la raza oriental y en sujetos de piel oscura no negra, mientras que en la raza blanca supone solamente un 10% de todos los melanomas (19). Suele afectar a personas en la 6^a década de la vida (19).

Las zonas más afectadas son las palmas y las plantas de manos y pies (18). La presentación típica es como una lesión grande, asimétrica, negra, pigmentada e irregular (18). Con el tiempo la presencia de ulceración es común (18).

En su fase de crecimiento radial la lesión apenas presenta componente papular debido a que el gran grosor de la capa cornea en estas zonas anatómicas impide su sobreelevación (19). La fase de crecimiento radial suele durar varios meses e incluso años (18). La aparición de un nódulo con su posterior sangrado o ulceración se correspondería con el inicio de la fase de crecimiento vertical y, a menudo coincide con el momento del diagnóstico, debido a que las zonas como las plantas de los pies presentan una mayor dificultad para la autoexploración (19).

A nivel histológico, la fase de crecimiento radial se caracteriza por una proliferación lentiginosa, mientras que cuando alcanza la fase de crecimiento vertical se pueden observar células fusiformes y tener características desmoplásicas (18). Presenta una carga mutacional mucho más baja que el resto de variedades y responden a mutaciones de genes distintos, siendo infrecuente su relación con TP53, PTEN o RB1 (5). Se relacionan a menudo con múltiples amplificaciones de los genes CCND1, KIT y el promotor TERT, así como mutaciones de los genes BRAF, NRAS y KIT (18).

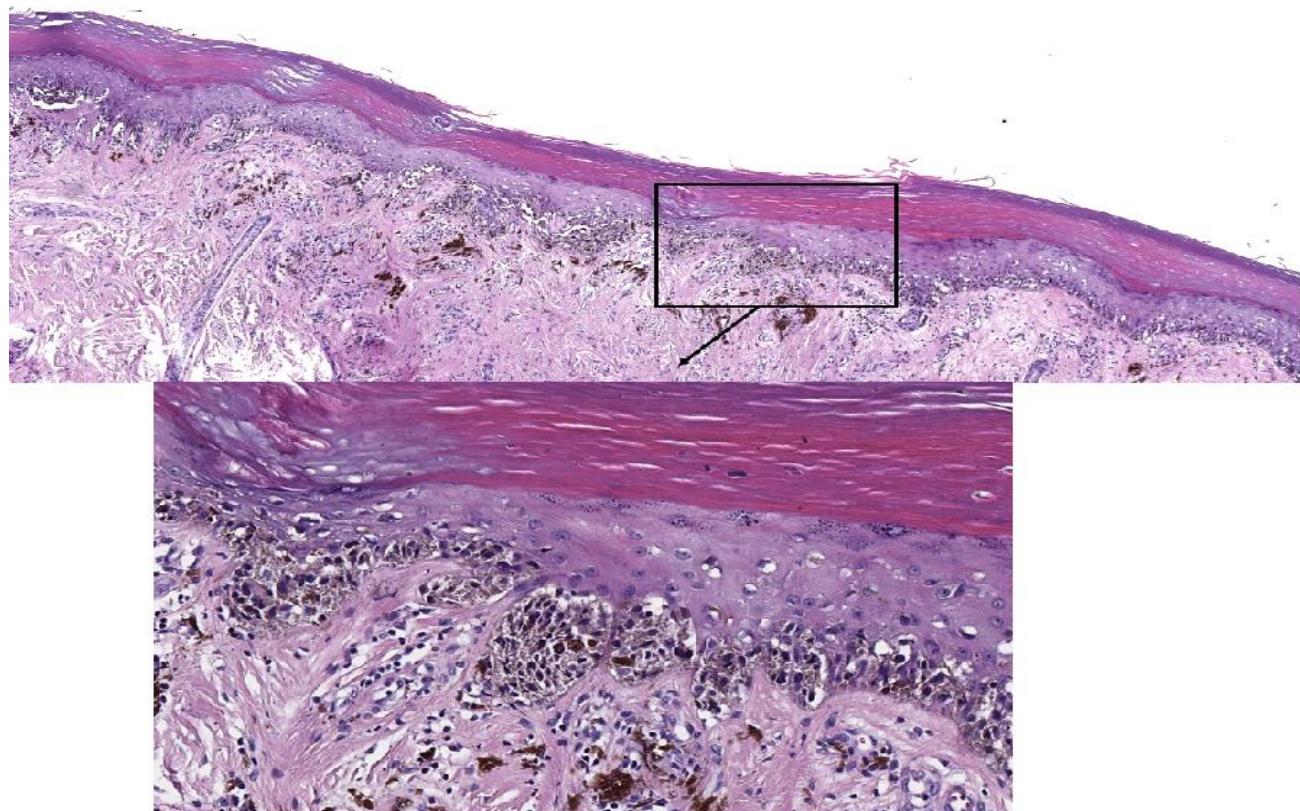


Figura 5. Melanoma acral en tercer metatarsiano. La proliferación tumoral tiene patrón lentiginoso, con formación menos frecuente de tecas.

Biopsia selectiva del Ganglio Centinela

La primera mención del ganglio centinela fue en la utilizada por *Gould et al* en 1960 en pacientes con cáncer parótideo y posteriormente el doctor Cabañas utilizó el concepto en su estudio sobre el cáncer de pene (15). No fue hasta más tarde en 1992 que Donald Morton, junto a su equipo de investigadores, desarrolló la técnica de la BSGC para seleccionar y extirpar el ganglio que recibía en primera instancia el drenaje linfático proveniente de la zona en la que se encontraba la lesión, y así identificar los pacientes con ganglios metastásicos (25). También fue Donald Morton quien desarrolló la técnica llamada linfogammagrafía para estudiar las vías linfáticas de drenaje en melanomas de hombro y troncos, pero que hoy en día se utiliza para el estudio de neoplasias de todas las localizaciones (25).

El uso de la BSGC en el estudio del melanoma maligno comenzó a extenderse en 1998 (26). La importancia de esta prueba radica en que se estima que la relación entre metástasis ganglionar y metástasis hematógena es de 2.3:1 (27). Antiguamente, la linfadenectomía era el tratamiento de elección ante la sospecha de diseminación linfática lo que ocasionaba una comorbilidades en el 50% de los pacientes en forma de complicaciones de la herida quirúrgica, linfedema y/o lesiones nerviosas, además solo aumentaba la supervivencia al 25% de los pacientes (16,28)

Respecto a las cuestiones técnicas del procedimiento, los pacientes se han de someter a una linfogammagrafía para identificar la cadena ganglionar a la que drena el área en la que se encuentra el tumor primario y el ganglio centinela localizado en la misma (16). El procedimiento consiste en la inyección de un radiocoloide de 0.5-1.0 mCi de Tc-99m intradérmico en 4 o 5 localizaciones alrededor del sitio de biopsia junto a un colorante azul que tiñe tanto el ganglio como el recorrido de la linfa por el conducto, se considera de elección el llamado patente V (14). Una vez localizado el ganglio centinela gracias a la medicina nuclear, se realiza una marca imborrable en la piel en la localización del ganglio y se procede a la disección del mismo siguiendo el conducto aferente gracias al colorante azul utilizado, por último, el cirujano se asegura que no existan adenopatías palpables alrededor del ganglio seleccionado y se procede al cierre de la herida (14).

El estudio de imagen gammagráfico debe incluir todas las potenciales cadenas ganglionares según la anatomía de la localización de la lesión tumoral además de otras posibles localizaciones de las cadenas linfáticas adyacentes (16). Siguiendo este concepto,

se incluirá en el estudio el radio en su totalidad para los melanomas localizados en la extremidad superior; las cadenas ganglionares axilares y cervicales además de la cadena ganglionar inguinal bilateral para melanomas de tronco y por último la cadena ganglionar pélvica para los melanomas de miembros inferiores y los localizados en la parte baja del tronco (16).

La *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) establece una serie de principios básicos que se han de seguir en vistas a una estandarización del proceso, además de realizar la prueba siempre en base a la evidencia científica disponible hasta el momento. La BSGC está indicada para pacientes en estadio I y II de la enfermedad que no tengan evidencia clínica ni radiológica de metástasis ganglionar (16). Sin embargo, otros estudios afinan más esta recomendación, indicando que la BSGC ha de ser considerada en todos aquellos pacientes con un IB ≥ 1.0 mm, así como para los pacientes con un IB entre 0.8 mm y 1.0 mm con la presencia de factores de riesgo como son: márgenes profundos positivos, invasión linfática, edad menor de 40 años, que el tumor se encuentre en una fase avanzada de crecimiento vertical, un alto índice mitótico o un nivel de Clark ≥ 4 (29).

En caso de que se haya demostrado la existencia de ganglios palpables mediante la exploración física o exista una prueba de imagen que muestre ganglios sugerentes de afectación, la BSGC está contraindicada y se debería optar por la linfadenectomía tradicional, siempre intentando constatar previamente la malignidad de dichos ganglios(14).

El estado de la cadena linfática, es decir existencia o ausencia de metástasis ganglionares, es el factor predictor de supervivencia más importante, y puede servir para tomar decisiones futuras en cuanto a tratamiento, utilización de terapia adyuvante e incluso en el seguimiento (16). Como se evidenció en el *Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial 1* (MSLT-1) la realización de la BSGC no tiene impacto sobre la supervivencia del paciente (27,29–31).

Algunas características tanto del paciente como del propio tumor están asociadas con un mayor riesgo de afectación ganglionar, siendo la más importante el IB del tumor primario (16). De entre las características del paciente destaca que la edad avanzada es un factor protector para la presencia de metástasis ganglionares en el ganglio centinela, posiblemente asociado a un menor porcentaje de existencia de mutación del gen BRAF, estando presente solamente en el 25% de las personas mayores de 70 años (32).

Así pues, los pacientes que presentan un IB <0.8 mm sin ulceración la probabilidad de que tengan un ganglio positivo es menor del 5%, mientras que cuando el IB se sitúa entre los 0.8 mm y 1.0 mm o bien si es <0.8 mm pero coexisten factores de riesgos, la probabilidad de que el ganglio sea positivo aumenta hasta el 10% (16). También depende del IB la tasa de falsos negativos, que es el principal problema que encuentra esta prueba (29). Para el melanoma en estadios intermedios la tasa de falsos negativos es aproximadamente del 4.8% mientras que en pacientes con melanoma en estadio avanzado o con un IB alto aumenta hasta el 10,5% (14).

Algunos procedimientos quirúrgicos practicados de forma previa a la prueba en el área del tumor primario pueden modificar sensiblemente los resultados de la prueba como por ejemplo: la realización de biopsias con márgenes amplios, injertos o rotación de colgajos (14,16).

Existen pacientes, como aquellos de edad avanzada y comorbilidades importantes, en los que estaría contraindicado un procedimiento quirúrgico, que podrían beneficiarse del uso de la ecografía (16,33). Los pacientes de edad avanzada presentan un mayor riesgo intraoperatorio; una mayor morbilidad postoperatoria; una reducción de la rentabilidad diagnóstica dada la menor incidencia de ganglios positivos y un mayor número de falsos negativos(33). Tampoco se recomienda el uso de la BSGC en niños debido a su escasa rentabilidad diagnóstica (34) La NCCN deja claro que si se sospecha una metástasis ganglionar mediante ecografía, esta ha de ser estudiada histológicamente ya que la ecografía no sustituye la BSGC (16).

Se recomienda evitar la conservación del ganglio centinela en secciones congeladas por lo que el procedimiento más adecuado es su fijación en formaldehido y posterior inclusión en parafina (16). Todos los ganglios se estudian en su totalidad, si el ganglio es <5.0 mm debe enviarse entero, para ganglios de mayor tamaño se realizan cortes laminares de 2 mm de grosor (16). Las tinciones recomendadas son, además del examen básico de hematoxilina de eosina, una tinción inmunohistoquímica consistente en HMB45, S100, MELAN-A o SOX-10 (16). En España, de acuerdo con la sociedad española de anatomía patológica (SEAP) se incluye el ganglio centinela entero y se realizan de forma sistemática 8 cortes en los que se intercalan tinción de HE con Melan A en proporción 3:1.

Es vital dejar constancia de los resultados de los ganglios examinados así como, en caso de que se evidencie, de: la presencia de material tumoral, el diámetro mayor, la

localización en el interior del ganglio y la presencia de extensión fuera de la capsula si la hubiera (16). La probabilidad de que otros ganglios distintos al ganglio centinela sean positivos se sitúa en torno al 20% y depende en gran medida de estos factores además del IB y de la presencia de ulceración (16)

La relación entre la diseminación de las células tumorales por vía linfática y el papel de los ganglios linfáticos todavía está sujeta a estudios. Las teorías que suenan con mayor fuerza y que defienden posiciones enfrentadas son la teoría incubadora y la teoría marcador.

La teoría marcador se fundamenta en la concepción del cáncer como una enfermedad sistémica. Según esto, la lesión tumoral no es más que un indicador precoz de una metástasis a distancia precoz siendo la diseminación ganglionar un marcador de lesiones tumorales ocultas (35).

La teoría incubadora afirma que el ganglio linfático funciona como una incubadora en la que se van depositando células tumorales con potencial metastásico, incrementando así el riesgo de una consecuente diseminación (35).

Nos encontramos ante una encrucijada ya que, según la teoría marcador, la BSGC seguida de una posterior linfadenectomía es inútil debido a que el cáncer es una enfermedad fundamentalmente sistémica y la presencia de ganglios positivos un marcador más. Sin embargo, según la teoría incubadora, la linfadenectomía tiene la capacidad de atajar la producción de metástasis a distancia y mejorar la supervivencia de los pacientes evitando la incubación de células tumorales en el ganglio linfático.

Tratamiento

Siempre ha de ser individualizado y acorde con las características tanto del paciente como de la lesión (Ver tabla 3 en el anexo). Existe unanimidad en que el tratamiento primario del MC es la escisión quirúrgica, sin embargo, una vez asentado este principio, los esfuerzos van dirigidos hacia la definición de los márgenes de seguridad empleados a la hora de extirpar una lesión maligna para asegurar su completa eliminación.

Existe gran cantidad de evidencia enfocada en esta dirección. Un estudio de la OMS con 612 pacientes afectados de melanomas menores de 2.0 mm de grosor, se aleatorizó de manera que en un grupo se dejaba 1.0 cm de margen y en otro ≥ 3.0 cm (16). Despues de un seguimiento de 90 meses no se observó una diferencia estadísticamente significativa respecto a recurrencia local, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia entre los dos grupos (16).

En un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico en Europa con 936 pacientes afectados de melanoma de grosor mayor de 2.0 mm se comparó un grupo en el que se practicaron márgenes quirúrgicos de 2.0 cm contra otro en el que los márgenes fueron de 4.0 cm (16). No se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a supervivencia a los 5 años (16).

Solamente un ensayo prospectivo en el Reino Unido ha demostrado diferencias estadísticamente significativas a la hora de optar por unos márgenes quirúrgicos u otros (16). En este ensayo, los pacientes presentaban melanomas de grosor mayor de 2.0 mm y se comparó un grupo en el que se practicaron márgenes quirúrgicos de 1.0 cm contra otro grupo en el que los márgenes fueron de 3.0 cm (16). Los resultados fueron que en el grupo con márgenes de 3.0 cm se demostró una supervivencia específica de melanoma superior (16).

La NCCN propone unos márgenes estandarizados que concuerdan con los resultados de estudios y varias guías de práctica clínica en las que los márgenes quirúrgicos dependen del grosor de la lesión, de manera que, para los melanomas menores de 1.0 mm se recomienda un margen quirúrgico de 1.0 cm, para aquellos que se encuentran entre 1.01 y 2.0 mm se recomienda un margen que va desde 1.0 a 2.0 cm y, por último, aquellos que tengan un grosor de más de 2.0 mm se recomienda un margen de 2cm (16,19,36,37). (Ver tabla 4 en el Anexo)

Existen otras opciones de tratamiento como la radioterapia, la cual se relega a melanomas localizados o localmente avanzados con un muy alto riesgo quirúrgico y a pacientes seleccionados que presentan metástasis ganglionares, siempre valorando el riesgo-beneficio de esta intervención (16). Se encuentra especialmente indicada en el tratamiento de pequeñas lesiones metastásicas cerebrales aisladas (16).

En los melanomas avanzados en los que se sospecha una diseminación linfática de la lesión, se procede a realizar una BSGC con posterior cirugía de vaciado linfático (16). Este procedimiento se encuentra en los protocolos de la mayoría de las guías de práctica clínica de manejo del melanoma, ya que supone una herramienta fundamental para identificar aquellos pacientes afectados de enfermedad diseminada y aquellos con enfermedad local (16,20). Pese a ello, la BSGC seguida de una cirugía de vaciado linfático ha demostrado que no mejora la supervivencia específica de melanoma, aunque sí proporciona un mayor periodo libre de recurrencias (29,38).

Antiguamente, se empleaba quimioterapia en el tratamiento de los melanomas en estadio IV que presentaban metástasis a distancia (19). La evidencia científica, arrojó que los tratamientos que combinaban varios fármacos no mostraban una ventaja respecto a la monoterapia, por lo que el régimen más usado era la Ditiocarbacina, con tasas de respuesta de un 15-20% y una supervivencia libre de progresión de 6 meses (19). La temozolomida y la fotemustina eran de elección en el caso de la presencia de metástasis cerebrales, ya que atraviesan con mayor facilidad la barrera hematoencefálica (19). Para las metástasis hepáticas aisladas se ha utilizado la quimio embolización con cisplatino con respuestas cercanas al 50% (19).

Hoy en día para el tratamiento de las metástasis a distancia en estadios avanzados de melanoma se opta por la inmunoterapia dirigida, siendo de primera línea una combinación de un inhibidor BRAF y de un inhibidor MEK ya que se ha demostrado que la asociación de ambos produce mejores resultados que el inhibidor BRAF en monoterapia (36). Dos tercios de los pacientes consiguen una respuesta, y el tiempo libre de progresión es de 10-12 meses con una supervivencia media de 25 meses (36). Los inhibidores del BRAF en monoterapia están indicados en aquellos pacientes que presentan metástasis cerebrales, con un ratio de respuesta del 30-39% y una supervivencia de 8 meses y no se recomienda el uso adyuvante de radioterapia por el alto riesgo de toxicidad (36).

Los anticuerpos anti-PD1 (nivolumab y pembrolizumab) se consideran una segunda línea de tratamiento en los pacientes con la mutación BRAF, sin embargo en aquellos que carecen de ella es la primera línea de tratamiento (36).

Conclusiones

El MC es una neoplasia que cada vez es más frecuente tanto en nuestro medio como a nivel mundial. A pesar de que, en caso de detectarse en estadios precoces, la supervivencia es muy alta, es un cáncer con una gran agresividad que disemina a ganglios linfáticos con relativa facilidad por lo que lo más importante es estar alerta ante una lesión sospechosa de acuerdo con las características ABCD y llevar a cabo un diagnóstico precoz.

La RS juega un papel fundamental en la patogénesis del melanoma, la carga mutacional excepcionalmente alta causada por la fotoexposición es el pilar fundamental para el desarrollo de sus formas clínicas más comunes. Las personas con piel clara y/o que cuentan con un gran número de nevus son los que mayor riesgo tienen de padecer un melanoma por lo que se recomienda prevención y vigilancia periódica.

A pesar de que existen múltiples variables histológicas a tener en cuenta por el anatómopatólogo cuando examina una lesión, la más importante es el IB y es la que mejor se correlaciona con la afectación ganglionar. La presencia de ulceración, el índice mitótico, la presencia de regresión o el nivel de Clark son variables diagnósticas a tener en cuenta, pero todavía están sujetos a estudios para determinar con mayor fiabilidad su papel en la evolución y el pronóstico de los MCs.

Respecto a las distintas formas clínicas de presentación del melanoma, la más temida es el melanoma nodular por su precocidad a la hora de emprender la fase de crecimiento vertical, lo que se traduce como un estadio más avanzado en el momento del diagnóstico y un aumento de la mortalidad.

La BSGC es la herramienta más utilizada hoy en día para el estudio de la diseminación linfática de la lesión primaria. Se realiza en melanomas con un IB >1.0 mm o lesiones con IB entre 0.8 mm y 1.0 mm con factores de riesgo asociados. La tasa de falsos negativos, el principal riesgo de esta prueba, es Breslow dependiente y se sitúa según algunos estudios entre el 5-10%. Aunque un buen estudio protocolizado de anatomía patológica con seriación y estudio inmunohistoquímico puede ayudar en la reducción de estos falsos negativos.

El tratamiento quirúrgico de la lesión primaria se considera de elección para los melanomas en estadios precoces, las recomendaciones actuales respecto a la realización de márgenes quirúrgicos varían en dependencia del IB. En melanomas avanzados las terapias dirigidas contra mutaciones genéticas específicas son de elección en aquellos pacientes que las poseen.

Anexo

Melanomas que se desarrollan en zonas fotoexpuestas	I: Bajo daño acumulativo / superficial melanoma
	II: Alto daño acumulativo / melanoma sobre lentigo maligno
	III: Melanoma desmoplásico
Melanomas que se desarrollan en zonas protegidas de la radiación solar o que no se relacionan con una exposición a la radiación UV	IV: Melanoma de Spitz
	V: Melanoma acral
	VI: Melanoma de mucosas
	VII: Melanoma sobre nevus
	VIII: Melanoma sobre nevus azul
	IX: Melanoma uveal

Tabla 1. Clasificación melanomas según su relación con la radiación solar (18).

	T	N	M
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1a T1b	N0	M0
Estadio IB	T2a	N0	M0
Estadio IIA	T2b T3a	N0	M0
Estadio IIB	T3b T4a	N0	M0
Estadio IIC	T4b	N0	M0
Estadio IIIA	T1a/b, T2a	N1a, N2a	M0
Estadio IIIB	T0 T1a/b, T2a T2b, T3a	N1b, N1c N1b/c, N2b N1a/b/c, N2a/b	M0
Estadio IIIC	T0 T1a/b, T2a/b, T3a T3b, T4a T4b	N2b/c, N3b/c N2c, N3a/b/c Cualquier N \geq N1 N1a/b/c, N2a/b/c	M0
Estadio IID	T4b	N3a/b/c	M0
Estadio IV	Cualquier T, Tis	Cualquier N	M1

Tabla 2. Estadio patológico de la AJCC según el TNM (pTNM) (16)

	T	N	M
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1a	N0	M0
Estadio IB	T1b T2a	N0	M0
Estadio IIA	T2b T3a	N0	M0
Estadio IIB	T3b T4a	N0	M0
Estadio IIC	T4b	N0	M0
Estadio III	Cualquier T, Tis	≥N1	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tabla 3. Estadio clínico de la AJCC según el TNM (cTNM) (16)

CLASE 1	Tumores melanocíticos con muy bajo riesgo de progresión. No se recomienda tratamiento.
CLASE 2	Tumores melanocíticos con bajo riesgo de progresión, aunque no cuantificable de manera segura. Escisión completa de la lesión con márgenes estrechos (<5.0 mm)
CLASE 3	Tumores melanocíticos con alto riesgo de progresión. Escisión completa de la lesión con márgenes amplios (5.0 mm)
CLASE 4	Estadios T1a y T1b Escisión con márgenes amplios (1.0 cm) considerando la realización de biopsia del ganglio centinela
CLASE 5	Estadios T2 en adelante Escisión con márgenes amplios (>1.0 cm) con estudio de extensión asociado y valorar terapia adyuvante.

Tabla 4. Recomendaciones de tratamiento (18).

Grosor del tumor	Márgenes quirúrgicos recomendados
In situ	0.5-1.0 cm
≤1.0 mm	1.0 cm
>1.0mm – 2.0 mm	1.0-2.0 cm
>2.0 mm – 4.0 mm	2.0 cm
>4.0 mm	2.0 cm

Tabla 5. Recomendaciones de márgenes quirúrgicos utilizados en la exérésis tumoral según grosor tumoral (16).

Bibliografía

1. Real Academia Española [Internet]. Diccionario de la lengua española 23^a ed. [versión 23.3 en línea] [citado 4 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.rae.es/>
2. Cáncer en español [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer. 1980 [citado 4 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol>
3. Rebecca VW, Sondak VK, Smalley KSM. A Brief History of Melanoma: From Mummies to Mutations. *Melanoma Res.* abril de 2012;22(2):114-22.
4. Capdeville F, Salas C, Kleinman S, Cádiz F. Evolución histórica del cáncer. *Contacto Científico*; Vol 5 Núm 6 (2015): Innovación Oncológica en Clínica Alemana [Internet]. Disponible en: <http://contactocientifico.alemana.cl/ojs/index.php/cc/article/view/286>
5. Whiteman D. Skin cancer, a focus on primary prevention. En: Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW. *World Cancer Report, Cancer research for cancer prevention*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020. p. 374-81.
6. Foiato TF, Bereza BRK, Montenegro MF, Guilherme MR, Volski LB, Rebolho JC. Analysis of patients diagnosed with primary cutaneous melanoma in the last six years in Hospital Erasto Gaertner: epidemiologic profile. *An Bras Dermatol.* junio de 2018;93(3):332-6.
7. El Sharouni M-A, Witkamp AJ, Sigurdsson V, van Diest PJ. Trends in Sentinel Lymph Node Biopsy Enactment for Cutaneous Melanoma. *Ann Surg Oncol.* mayo de 2019;26(5):1494-502.
8. Adolf J, Olmedo A, Ferrer E. El artículo de revisión. 2008;25.
9. ¿Cómo buscar? «Portal Regional da BVS [Internet]. [citado 13 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://bvsalud.org/es/comobuscar/>
10. Lese I, Leckenby JI, Taddeo A, Constantinescu M, Olariu R. Lymph node identification in skin malignancy using indocyanine green transcutaneously study: Study protocol for a diagnostic accuracy study. *Medicine* (Baltimore). noviembre de 2019;98(44):e17839.
11. Globocan. Cancer Fact Sheets Spain. Lyon: International Agency for Research of Cancer, World Health Organisation. 2019.
12. Defunciones por causas (lista reducida) por sexo y grupos de edad(7947) [Internet]. [citado 12 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=7947>
13. Wiesner T, Zbyszewski A. Progress in the diagnosis and therapy of melanoma. *Br J Dermatol.* 2018;178(1):12-4.
14. Gallegos-Hernández JF. Melanoma cutáneo. Etapificación ganglionar con base en la evidencia actual. *Gac México.* 24 de octubre de 2018;154(6):573.
15. España MI, Signorini F, Marani M, Alcaraz A, Reimondez S, Romero ME, et al. Eficacia y reproducibilidad de la técnica de mapeo linfático con biopsia de ganglio centinela en melanoma maligno. *Cir Cir.* 5 de febrero de 2019;87(2):1618.

16. Coit D, Thompson J, Albertini M, Barker C, Boland G, Carson W, et al. Cutaneous Melanoma. Pennsylvania. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): 2019. Version 1.2020
17. Massi G, LeBoit, Philip E. Histological diagnosis of nevi and melanoma. New York: Springer; 2013.
18. Elder D, Massi D, Scolyer R, Willemze R. WHO Classification of Skin Tumours. 4th Edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2018
19. Asin M, Bañuls J, Berrocal A, Giménez J, Gonzalez M, Guillen C, et al. Guia de Prevencion y Tratamiento del Melanoma. Valencia: Conselleria de Sanitat de la Generalitat Valenciana. 2006. V-5234-2006
20. Shon W, Frishberg D, Gershenwald J, Gill P, North J, Prieto V, et al. Protocol for the Examination of Excision Specimens From Patients With Melanoma of the Skin. Illinois: College of American Pathologists (CAP). 2019. Melanoma 4.1.0.0
21. Eisenstein A, Gonzalez EC, Raghunathan R, Xu X, Wu M, McLean EO, et al. Emerging Biomarkers in Cutaneous Melanoma. Mol Diagn Ther. abril de 2018;22(2):203-18.
22. Zugna D, Senetta R, Osella-Abate S, Fierro MT, Pisacane A, Zaccagna A, et al. Favourable prognostic role of histological regression in stage III positive sentinel lymph node melanoma patients. Br J Cancer. 6 de febrero de 2018;118(3):398-404.
23. Ferguson PM, Gershenwald JE, Scolyer RA. Staging of Cutaneous Melanoma: Is There Room for Further Improvement? JAMA Netw Open. 18 de mayo de 2018;1(1):e180086.
24. Namikawa K, Aung PP, Gershenwald JE, Milton DR, Prieto VG. Clinical impact of ulceration width, lymphovascular invasion, microscopic satellitosis, perineural invasion, and mitotic rate in patients undergoing sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma: a retrospective observational study at a comprehensive cancer center. Cancer Med. 21 de febrero de 2018;7(3):583-93.
25. Gonzalez A. Sentinel Lymph Node Biopsy: Past and Present Implications for the Management of Cutaneous Melanoma with Nodal Metastasis. Am J Clin Dermatol. noviembre de 2018;19(S1):24-30.
26. Foiato TF, Bereza BRK, Montenegro MF, Guilherme MR, Volski LB, Rebolho JC. Analysis of patients diagnosed with primary cutaneous melanoma in the last six years in Hospital Erasto Gaertner: epidemiologic profile. An Bras Dermatol. junio de 2018;93(3):332-6.
27. Faries MB, Han D, Reintgen M, Kerivan L, Reintgen D, Caracò C. Lymph node metastasis in melanoma: a debate on the significance of nodal metastases, conditional survival analysis and clinical trials. Clin Exp Metastasis. agosto de 2018;35(5-6):431-42.
28. Masoud SJ, Perone JA, Farrow NE, Mosca PJ, Tyler DS, Beasley GM. Sentinel Lymph Node Biopsy and Completion Lymph Node Dissection for Melanoma. Curr Treat Options Oncol. noviembre de 2018;19(11):55.
29. Eiger D, Oliveira DA de, Oliveira RL de, Sousa MC, Brandão MDC, Oliveira Filho Renato Santos de. Complete lymphadenectomy following positive sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: a critical review. An Bras Dermatol. agosto de 2018;93(4):553-8.
30. Boada A, Tejera-Vaquerizo A, Ribero S, Puig S, Moreno-Ramírez D, Descalzo-Gallego MA, et al. Sentinel lymph node biopsy versus observation in thick melanoma: A multicenter propensity score matching study: SLN biopsy vs . observation in melanoma. Int J Cancer. 1 de febrero de 2018;142(3):641-8.

31. Hayes A, Eleanor M, Fearfield L, Pope R, Smith H, Larkin J, et al. A Prospective Cohort Study of Ultrasound Surveillance of Regional Lymph Nodes in Patients with Intermediate-Risk Cutaneous Melanoma. *Eur J Surg Oncol.* febrero de 2020;46(2):e130.
32. Ribero S, Stucci L, Marra E, Marconcini R, Spagnolo F, Orgiano L, et al. Effect of Age on Melanoma Risk, Prognosis and Treatment Response. *Acta Derm Venereol.* 2018;98(7):624-9.
33. Ipenburg NA, Thompson JF, Uren RF, Chung D, Nieweg OE. Focused Ultrasound Surveillance of Lymph Nodes Following Lymphoscintigraphy Without Sentinel Node Biopsy: A Useful and Safe Strategy in Elderly or Frail Melanoma Patients. *Ann Surg Oncol.* septiembre de 2019;26(9):2855-63.
34. Bomm L, Carvalho RV de, Lima FF da S, Oliveira LNB de, Tolstoy F, Lobão D. Retrospective analysis of melanocytic lesions in children at the National Cancer Institute-RJ. *An Bras Dermatol.* abril de 2014;89(2):369-71.
35. Faries MB, Han D, Reintgen M, Kerivan L, Reintgen D, Caracò C. Lymph node metastasis in melanoma: a debate on the significance of nodal metastases, conditional survival analysis and clinical trials. *Clin Exp Metastasis.* agosto de 2018;35(5-6):431-42.
36. Berrocal A, Arance A, Castellon VE, de la Cruz L, Espinosa E, Cao MG, et al. SEOM clinical guideline for the management of malignant melanoma (2017). *Clin Transl Oncol.* enero de 2018;20(1):69-74.
37. Moncrieff MD, Gyorki D, Saw R, Spillane AJ, Peach H, Oudit D, et al. 1 Versus 2-cm Excision Margins for pT2-pT4 Primary Cutaneous Melanoma (MelMarT): A Feasibility Study. *Ann Surg Oncol.* septiembre de 2018;25(9):2541-9.
38. Masoud SJ, Perone JA, Farrow NE, Mosca PJ, Tyler DS, Beasley GM. Sentinel Lymph Node Biopsy and Completion Lymph Node Dissection for Melanoma. *Curr Treat Options Oncol.* noviembre de 2018;19(11):55.