

Melanoma cutáneo (MC): diagnóstico y tratamiento actuales

José Francisco Gallegos Hernández^{1*} y Omgo E. Nieweg²

¹Departamento de Tumores de Cabeza, Cuello y Piel, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI (CMN SXXI), Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), México, D.F.; ²Melanoma Institute Australia, 40 Rocklands Road, North Sydney, NSW 2060, Australia

Resumen

El MC es la tercera neoplasia más frecuente en la piel y la que mayor impacto tiene en la mortalidad. De etiología multifactorial, se ha reportado que su prevalencia ha aumentado desde hace aproximadamente dos décadas. En México, ocupa el séptimo lugar en frecuencia entre todas las neoplasias; el 80% de los casos se encuentran en etapas localmente avanzadas. El pronóstico depende de la etapa. Los factores que mayor impacto tienen en la supervivencia son el estado ganglionar, el espesor tumoral o índice de Breslow, la presencia de ulceración y, en los MC delgados (menores a 1 mm de espesor, no ulcerados y Clark III), el índice mitótico (IM). El abordaje diagnóstico es de gran importancia para lograr una terapéutica adecuada; el apego a las normas mundiales de tratamiento nos permite obtener las mejores tasas de control locoregional, el primer objetivo a lograr en pacientes con MC. El objetivo del presente manuscrito es ofrecer una síntesis de los aspectos más importantes del diagnóstico y tratamiento de esta neoplasia, con base en la evidencia actual existente en la literatura.

PALABRAS CLAVE: Melanoma. Melanoma cutáneo. Melanoma maligno. Tratamiento del melanoma.

Abstract

Cutaneous melanoma (CM) is the third most common cancer of the skin, but it is the neoplasia with the greatest impact on mortality. Its etiology is multifactorial and it has been reported that its prevalence has increased in the last two decades. In Mexico, CM ranks seventh in frequency among all malignancies and 80% of cases are in locally advanced stages. The prognosis depends on the stage. The prognostic factors with greatest impact in survival are nodal status, tumor thickness or Breslow depth, ulceration, and in thin melanomas (< 1 mm thickness, without ulceration and Clark level III), the mitotic index. The diagnostic approach is of great importance to achieve adequate treatment. Adherence to global guidelines of treatment allows us to obtain the best rates of locoregional control, which is the first target to be achieved in patients with CM. The goal of this manuscript is to provide a synthesis of the most important aspects in the diagnosis and treatment of CM, based on current evidence obtained in the literature. (Gac Med Mex. 2014;150 Suppl 2:175-82)

Corresponding author: José Francisco Gallegos Hernández, gal61@prodigy.net.mx; govame@gmail.com; www.govame.com

KEY WORDS: Melanoma. Cutaneous melanoma. Malignant melanoma. Treatment.

Correspondencia:

*José Francisco Gallegos Hernández
Departamento de Tumores de Cabeza, Cuello y Piel
Hospital de Oncología
Centro Médico Nacional Siglo XXI (CMN SXXI)
Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)
Av. Cuauhtémoc, 330
Col. Doctores, C.P. 06725, México, D.F.
E-mail: gal61@prodigy.net.mx
govame@gmail.com

Fecha de recepción: 12-05-2014

Fecha de aceptación: 24-06-2014

Introducción

El MC se origina en los melanocitos, células derivadas de la cresta neural y localizadas en todos los tejidos de la economía¹, lo que explica por qué puede originarse en cualquier órgano, aunque su localización más frecuente sea la cutánea, seguida de las mucosas, los ganglios y los tejidos blandos. Su frecuencia se ha incrementado desde hace aproximadamente 20 años, y se estima que en EE.UU. se diagnostican 70,000 nuevos casos al año y es la causa de muerte de casi 10,000 personas anualmente. Es posible que la frecuencia se haya subestimado, ya que muchos casos, sobre todo superficiales y/o tratados localmente, no son reportados.

El MC es la neoplasia que más se ha incrementado en el hombre y la segunda en la mujer, después del carcinoma pulmonar. El riesgo relativo actual de padecer MC es de 1 en 55 personas y la media de edad de presentación, de 54 años.

Su etiología es múltiple; en personas genéticamente susceptibles existen factores ambientales, como los rayos UV, que favorecen su desarrollo².

Se estima que en México, a pesar de la subcaptación de casos, ocupa el décimo lugar entre todas las neoplasias y el tercero entre los cánceres de piel, con una tasa de 1.01/100,000 habitantes^{3,4}.

El MC tiene una alta tasa de letalidad debido a la etapa avanzada en que suele diagnosticarse y a la falta de respuesta a los tratamientos sistémicos. El pronóstico no ha cambiado sustancialmente a través de los años, por lo que la prevención primaria y el diagnóstico oportuno son las dos únicas alternativas para disminuir su elevada tasa de mortalidad.

El objetivo del presente artículo de revisión es plasmar los conceptos básicos actuales del diagnóstico y tratamiento del melanoma.

Factores de riesgo

Cualquier persona puede padecer un MC, una neoplasia que afecta a cualquier grupo étnico, pero que se ha asociado a factores predisponentes: historia familiar de melanoma, antecedente personal de melanoma u otro tipo de cáncer de piel, presencia de nevos atípicos, nevos y pecas múltiples, principalmente en la región del tronco, y mutaciones genéticas^{5,6}. Los genes implicados en la génesis del melanoma son: *CDKN2A*, *CDK4* (con alta penetrancia y frecuentemente alterados en el melanoma familiar), *MC1R* (gen de mediana-baja

penetrancia) y los oncogenes que regulan la vía de señalización RAS/MAPK y que median la respuesta celular por la vía del factor de desarrollo, el *BRAF* y el *NRAS*².

La exposición solar inmoderada contribuye de forma importante a la aparición del MC debido al efecto deletéreo que los rayos UV tienen en la síntesis y reparación del ADN, sobre todo en individuos que, al exponerse al sol, se queman y no se broncean y/o con fenotipo 1 (ojos y cabello claros). La aparición de la neoplasia puede ocurrir incluso en sitios anatómicos no expuestos al sol, porque el efecto de los rayos UV no ocurre sólo por estimulación directa sobre la piel, sino también por alteración en la estructura del ADN^{6,4}.

Factores pronóstico

Como en cualquier neoplasia, el pronóstico depende de la etapa. En el momento de su presentación, el 85% de los pacientes tienen una enfermedad localizada; el 13%, una enfermedad regional (metástasis ganglionares), y sólo el 5%, metástasis a distancia. A pesar de ello, la supervivencia varía enormemente entre pacientes en una misma etapa debido a factores pronósticos e histológicos propios del tumor; probablemente el más importante sea el nivel de invasión o nivel de Breslow. En general, el pronóstico para los pacientes con enfermedad localizada y grosor tumoral de 1 mm o menos es bueno, con una supervivencia del 90% a los cinco años. Cuando el grosor tumoral es mayor a 1 mm, la supervivencia es del 50%, y cae drásticamente al 20% cuando hay metástasis ganglionares. El pronóstico empeora aún más cuantas más metástasis ganglionares hay en la zona linfoprotectora (ZLP).

En pacientes con metástasis a distancia la supervivencia difícilmente rebasa el 10% a los cinco años, pero dependiendo del sitio de metástasis, el pronóstico puede ser mejor; los pacientes con metástasis en el tejido celular subcutáneo (M1A) pueden alcanzar una adecuada supervivencia y tener un curso de la enfermedad casi indolente⁷.

Abordaje inicial de una lesión pigmentada

La mejor forma de evaluar una lesión pigmentada es mediante una dermatoscopia, que permite identificar lesiones sospechosas de ser MC; las lesiones así presentadas deben ser sometidas a biopsia. Si la lesión puede ser escindida en su totalidad sin que esto implique una resección amplia, se resecará con un margen máximo de 3 mm alrededor del pigmento. La incisión de la biopsia debe ser planeada teniendo en

cuenta la incisión definitiva a efectuar en caso de que se trate de un MC y no debe interferir con la técnica de mapeo linfático, de tal manera que no ha de incluir una gran cantidad de tejido dérmico alrededor de la lesión pigmentada y no deben hacerse ni rotarse colgajos. Todos estos procedimientos interrumpen el drenaje linfático y pueden incrementar la tasa de no identificación del ganglio centinela (GC) o la de falsos negativos⁸.

Cuando no se pueda efectuar la biopsia incisional, ya sea por el tamaño de la lesión o por el sitio en el que se encuentra (lecho subungueal, regiones interdigitales y ocasionalmente palmas y plantas), la biopsia debe realizarse en el sitio en el que clínica y dermatoscópicamente haya más sospecha de invasión e incluyendo el grosor total de la dermis para lograr la correcta estadificación histológica. La biopsia recomendada en estos casos es la incisional o la de tipo *punch*.

El objetivo de la biopsia no sólo es el diagnóstico, sino también la microestadificación histológica, de tal manera que las biopsias por citología, raspado, rasurado o aposición, que no logran este objetivo, deben evitarse; sólo se contemplan cuando la lesión clínicamente es más que evidente y claramente invasora y ulcerada; en estos casos la cirugía nos permitirá realizar la estadificación y bastará con obtener el diagnóstico citológico antes del procedimiento.

Importancia del reporte histopatológico

El reporte histopatológico de toda lesión pigmentada escindida es fundamental no sólo en el proceso diagnóstico, sino también en el terapéutico; con base en la microestadificación^{9,10} se norma la conducta a seguir, por lo que el reporte de patología no sólo debe proporcionar el diagnóstico de MC, sino que también debe incluir¹¹:

- Nivel de Breslow (grosor tumoral): es medido con un micrómetro desde la superficie del melanoma en la epidermis o el fondo de la úlcera hasta el sitio de mayor profundidad de la neoplasia; por ello es importante no fragmentar la lesión en el momento de la resección-biopsia. Es el factor pronóstico más importante y con base en el cual decidimos el margen quirúrgico que un paciente con MC requiere; junto con la ulceración y el IM, es uno de los factores pronóstico más importantes en la etapa clínicamente localizada. Debe ser reportado el grosor en micras o milímetros exactos para clasificar los melanomas en: *in situ*, menores

de 0.76 mm, de 0.76 a 1 mm, de 1 a 2 mm, de 2 a 4 mm y mayores de 4 mm.

- Ulceración: el segundo factor pronóstico en importancia divide a los pacientes en etapas: A (no ulcerados) y B (ulcerados). La evaluación debe ser microscópica, no sólo clínica.
- Índice mitótico: es un indicador de proliferación celular y debe ser informado como el número de metástasis por mm². La *American Joint Comitee on Cancer* (AJCC) recomienda realizar la medición con la «técnica de *hot spot*», esto es, identificando el sitio donde más mitosis hay y realizando ahí el conteo. Tiene un valor pronóstico aún más importante que la ulceración en melanomas de 1 mm o menos de grosor. El IM se clasifica en: menor a 1, entre 1 y 6 y > 6 mitosis/mm²; cuando es mayor a 1, el pronóstico es peor. La importancia del IM es tal que ha desplazado como factor pronóstico al nivel de Clark, un «clásico» dentro de la estadificación del MC. En pacientes con grosores de 1 mm cambia la etapa de IA a IB cuando el IM es > 1 y es, junto con el grosor tumoral (Breslow), el factor más importante y con valor independiente para predecir metástasis en el GC¹²⁻¹⁴.
- Estado del margen quirúrgico (negativo o positivo a neoplasia): una resección insuficiente incrementa la posibilidad de metástasis en el GC¹⁵.
- Invasión linfovascular: al igual que el margen quirúrgico positivo, la invasión linfovascular es un factor adverso en la etapa I¹⁶.
- Satelitis: identifica a un grupo de pacientes de muy alto riesgo para enfermedad sistémica. Su presencia confiere al paciente un pronóstico adverso similar a la etapa III.
- Nivel de Clark: es útil cuando el IM no se ha determinado en lesiones no ulceradas y menores de 1 mm. Mide la profundidad de la lesión y las capas de la dermis infiltradas por la neoplasia. Puede variar según la región anatómica en la que esté localizada el melanoma.

Otros datos importantes que se deben reportar, aunque no son obligatorios, son: crecimiento vertical, presencia de infiltración linfocitaria y regresión (factor con valor controvertido como pronóstico independiente).

En el reporte histopatológico de los pacientes en etapa III (metástasis ganglionares) debe incluirse:

- Número de ganglios disecados y número de metástásicos.
- Presencia de ruptura capsular ganglionar y de invasión a los tejidos blandos (factor determinante

para decidir la terapia adyuvante con base en radiaciones ionizantes).

- El reporte del estudio del GC debe incluir la presencia o no de metástasis, el tamaño en micras de éstas, el porcentaje de ocupación en el ganglio linfático y el sitio en donde se localizan las células metastásicas dentro del mismo (subcapsular o medular). Si en la evaluación inicial con tinciones H/E el GC es negativo, se debe evaluar con inmunohistoquímica y especificarse si las metástasis sólo son evidentes con esta técnica (i+)¹⁷⁻¹⁹.

Estadificación

Una vez confirmado el diagnóstico de MC, el paciente debe ser sometido a un examen físico general, incluyendo una evaluación dermatológica y estudios de extensión pertinentes, para poder estadificarlo según la AJCC⁹.

En general, la neoplasia puede ser estadificada, según la AJCC, en tres grupos:

- Enfermedad localizada sin evidencia de metástasis regionales ni sistémicas (etapas I y II).
- Enfermedad regional (etapa III).
- Enfermedad metastásica (etapa IV).

A su vez, las etapas dependen de las características histológicas del tumor y se clasifican en:

- Etapa 0: melanoma *in situ*.
- Etapa IA: grosor de 1 mm o menos, IM < 1 mm², no ulcerado, sin factores pronóstico adversos (> 0.75 mm de espesor, márgenes positivos, invasión linfovascular o Clark IV).
- Etapas IB y II: grosor de 1 mm o menos, con ulceración o IM ≤ 1 mm² o grosor > 1 mm con ganglios clínicamente negativos (no palpables).
- Etapa III: ganglios clínicamente positivos y/o enfermedad en tránsito.
- Etapa IV: metástasis a distancia.

Estudios de extensión

Deben ser utilizados con base en la estadificación clínica inicial. En etapas localizadas la posibilidad de sufrir enfermedad ganglionar o sistémica es pobre, por lo que no es necesario realizar ningún estudio. La tomografía computarizada (TC), la tomografía por emisión de positrones (PET) y la resonancia magnética (RM) sólo estarán indicadas con el objeto de investigar los síntomas, no de forma rutinaria en pacientes asintomáticos, ni siquiera en la etapa III.

No existen marcadores séricos en el melanoma, por lo que los estudios de laboratorio sólo serán generales

y a guisa de evaluación preoperatoria. En la etapa III es necesario descartar las metástasis pulmonares incluso en pacientes asintomáticos.

Ante la presencia de adenomegalias palpables está indicado fundamentar su naturaleza metastásica, por lo que la biopsia por aspiración guiada por ultrasonido está indicada; cuando las adenopatías son inguinocruales, es fundamental obtener una imagen de los ganglios pélvicos y retroperitoneales para definir la extensión de la linfadenectomía. La TC, la RM y la PET están indicadas en estos pacientes²⁰⁻²⁴.

En pacientes en la etapa III por metástasis clínicas en tránsito es necesario evaluar por algún método de imagen (TC, RM o ultrasonido) la ZLP más cercana²².

En la etapa IV los métodos de imagen (PET, TC o RM) están indicados para definir la extensión de las metástasis; la evaluación del sistema nervioso central no se recomienda de forma rutinaria, sino sólo en caso de síntomas de masa ocupativa e intracraneana (el estudio más útil es la RM). Es necesario medir las cifras séricas de deshidrogenasa láctica en estos pacientes, ya que tienen valor pronóstico.

Tratamiento

El tratamiento del MC es esencialmente quirúrgico y se centra en dos áreas principales: tratamiento de la lesión primaria y de la ZLP.

Tratamiento de la lesión primaria

El objetivo es lograr el control local y evitar la recurrencia en el sitio de origen; depende en parte del margen quirúrgico en centímetros que el cirujano da alrededor del melanoma, pero en mayor proporción del grosor de la lesión, y un balance entre ambos predice el riesgo de recaída local. La cantidad de milímetros necesarios para lograr el objetivo ha sido evaluada en diversos estudios prospectivos²⁵⁻³⁰ que han comparado, basándose en el nivel de Breslow, el margen quirúrgico necesario. Estos ensayos clínicos han permitido concluir, con un nivel de evidencia 1, que el margen quirúrgico depende del grosor tumoral.

Históricamente el margen indicado era de 5 cm alrededor de la lesión independientemente de sus características; bastaba con que el diagnóstico fuese de melanoma. Sin embargo, esto implica, a la luz de los conocimientos actuales, sobretratamiento, incremento de la morbilidad y mayor complejidad en la reconstrucción en la mayoría de pacientes, y no necesariamente disminuye la tasa de recurrencia local.

La falta de ensayos clínicos en pacientes con lentigo maligno (*melanoma in situ*) no ha permitido llegar al mismo tipo de conclusión y las recomendaciones se realizan con base en el consenso de los expertos.

Los márgenes quirúrgicos recomendados son los siguientes:

- Melanoma *in situ*: 0.5 cm.
- Melanoma con grosor de 1 mm o menos: 1 cm.
- Melanoma de 1.01 a 2 mm de grosor: 1 a 2 cm.
- Melanoma de 2.01 a 4 mm de grosor: 2 cm.
- Melanoma con más de 4 mm de espesor: 2 cm, aunque existe controversia entre 2 y 3 cm; la recomendación está hecha con base en el consenso.

Obviamente, en toda decisión terapéutica se debe tener en cuenta el sitio en el cual se halla la lesión y los márgenes han de adecuarse a la región anatómica para evitar mutilación orgánica y defectos estéticos y funcionales innecesarios.

El lentigo maligno tiene un curso indolente y suele presentarse en la región central facial y de forma radialmente extensa; esto implica que el defecto posterior a la resección aún con un margen de 5 mm sea importante; una alternativa en pacientes con este problema puede ser el tratamiento tópico. Recientemente se ha publicado³¹ que imiquimod tópico disminuye la tasa de recurrencia al igual que la radioterapia (RT) superficial cuando por localización anatómica es imposible obtener el margen quirúrgico mínimo; sin embargo, se requiere mayor cantidad de pacientes para poder llegar a una conclusión al respecto.

En pacientes en etapa III por metástasis en tránsito se recomienda escindirlos, si es posible.

Tratamiento de la ZLP

Para decidir el tipo de abordaje terapéutico de la ZLP los pacientes se dividen en dos grupos: con ganglios metastásicos (cN+) y sin ganglios metastásicos (cN0).

Pacientes cN+

Se debe efectuar una linfadenectomía de la ZLP comprometida, que puede ser: axilar, inguinocrural (triángulo de Scarpa), inguinopélvica (por encima del ligamento de Poupert hasta la decusación del uretero con los vasos ilíacos incluyendo los ganglios obturadores e ilíacos externos) o disección de cuello (generalmente radical y modificada incluyendo los cinco niveles de Robins)³². En ocasiones, están comprometidos grupos ganglionares específicos sin que exista

un procedimiento quirúrgico definido para tratarlos; en estos casos, se realizará la resección de los ganglios afectados según la región de que se trate (occipitales, bucinadores-masticadores, poplíteos y epitrocleares).

Los pacientes con melanomas en el área de la cabeza y el cuello requieren una mención aparte. El drenaje linfático puede ir, dependiendo del sitio del tumor primario, a cualquiera de las tres siguientes áreas: parótida, cuando el tumor está localizado por delante de una línea imaginaria que va de uno a otro pabellón auricular en la zona del trago; a la región occipital y el triángulo posterior del cuello, cuando el tumor se localiza en la piel cabelluda por detrás de esta línea, y al triángulo anterior del cuello, cuando la lesión se encentra de la región mandibular hacia abajo.

Sin embargo, debido al complejo drenaje cervicofacial, debemos siempre descartar, con estudios de imagen (ultrasonido, RM o TC), que no existan ganglios metastásicos en áreas insospechadas anatómicamente.

En los pacientes que tienen metástasis parotídeas, si el estudio de imagen descarta metástasis en el cuello, el procedimiento a efectuar es la parotidectomía superficial con preservación del nervio facial; se completará la disección cervical si el estudio muestra metástasis cervicales.

Cuando hay metástasis ganglionares en el cuello, se debe efectuar una disección completa de éste, incluyendo los niveles I a V de Robins, y preservando las estructuras no ganglionares del cuello (músculo esternocleidomastoideo, vena yugular interna y nervio accesorio espinal). No hay evidencia de que un procedimiento selectivo sea útil³².

Los pacientes que tienen metástasis en el triángulo de Scarpa son candidatos a linfadenectomía inguinocrural; ésta deberá extenderse a la pelvis si la enfermedad inguinal es voluminosa, si hay más de tres ganglios metastásicos, si el ganglio de Cloquet³³ tiene metástasis corroboradas histológicamente en el momento de la disección ganglionar o si preoperatoriamente se identifican metástasis pélvicas mediante una TC.

Pacientes cN0

La disección ganglionar en pacientes sin ganglios palpables en el momento del diagnóstico tiene tres objetivos: estatificar la neoplasia, como factor pronóstico y para seleccionar posibles candidatos a terapias adyuvantes o ensayos clínicos. La indicación de la disección ganglionar depende de las características del tumor, principalmente del nivel de Breslow.

La disección ganglionar estadificadora puede efectuarse retirando todos los ganglios de la ZLP en cuestión (linfadenectomía) o con mapeo linfático y biopsia del ganglio centinela (MLBGC).

Las indicaciones actuales para efectuar la estadificación ganglionar son³⁴:

- Pacientes con melanomas delgados con factores pronóstico adversos (> 0.75 mm, invasión linfovascular, en etapas IB y/o márgenes positivos).
- Pacientes en etapa IB (menores de 1 mm) pero con ulceración y/o IM de 1 mm² o mayor.
- Pacientes con nivel de Breslow mayor a 1 mm. (Es la indicación más frecuente.)
- Pacientes en etapa III con metástasis de tránsito única y resecable.

El procedimiento estándar para estadificar la ZLP es el MLBGC, que ha sustituido a la linfadenectomía por su menor morbilidad y por el valor que el GC tiene como factor pronóstico³⁵. Si bien la linfadenectomía electiva es una alternativa aún válida en ciertas circunstancias, sobretrata a un número considerable de pacientes, por lo que la mayoría de autores aconsejan que cuando el MLBGC no pueda ser efectuado por imposibilidad técnica, el paciente sea referido a centros con experiencia, ya que la observación implica mayor riesgo de recurrencia regional.

Para que el MLBGC tenga el mayor porcentaje de éxito y la menor tasa de falsos negativos, deben seguirse las siguientes recomendaciones^{36,37}:

- Verificar que no existan ganglios sospechosos en la ZLP a tratar por algún método de imagen (ultrasonido principalmente); en caso de haberlos, se deben verificar mediante una biopsia por aspiración con aguja fina guiada por ultrasonido. Este procedimiento descarta a pacientes que no son candidatos al MLBGC sino a linfadenectomía^{37,38}.
- Efectuar una linfogammagrafía previa inyectando coloide de renio en el sitio del primario; un adecuado estudio de linfogammagrafía identifica el sitio del GC y sitios de relevo no sospechados anatómicamente, y disminuye el porcentaje de ganglios no encontrados y el índice de falsos negativos.
- Efectuar el procedimiento combinando radio-coloide y colorante, lo cual facilita la identificación del GC.
- Estar seguros de que no queda radiactividad en la zona posterior a la resección del GC.
- Realizar un estudio anatomopatológico adecuado (H/E e inmunohistoquímica).

Para que la biopsia del GC sea exitosa en el proceso de estadificación³⁹ (tasa alta de identificación del ganglio y tasa baja de falsos negativos) se requiere un equipo con experiencia integrado por cirujanos, médicos nucleares, radiólogos y patólogos. Se debe efectuar de forma combinada (infiltrando radio-coloide y colorante) para poder identificar el GC tanto por radiactividad como por su tinción, así como evaluar de forma seriada tanto con tinción con H/E como por inmunohistoquímica en caso de que el ganglio sea negativo en los cortes iniciales.

Se desaconseja la evaluación transoperatoria del GC, ya que somete el tejido a congelación y esto podría incrementar el índice de falsos negativos.

Cuando el GC es negativo a metástasis, no es necesario efectuar la linfadenectomía, pero si contiene metástasis, se debe completar el tratamiento de la ZLP con la linfadenectomía estándar correspondiente, tal y como se ha descrito anteriormente. El estado histológico del GC depende de múltiples factores, pero principalmente de la ulceración; otros factores que influyen son la edad, el índice de Breslow y el IM. La tasa de metástasis en el GC es del 11%. En la actualidad, se discute si rutinariamente todos los pacientes con metástasis en el GC, incluso micrometástasis, deben ser sometidos a una linfadenectomía. El estudio MSLTII, que aún se encuentra en fase de reclutamiento, responderá a este cuestionamiento; hasta el momento sí se indica, ya que la tasa de metástasis en ganglios no centinela es del 40%. Parece ser que pacientes con metástasis microscópicas (menores de 2 mm), subcapsulares e identificadas sólo por inmunohistoquímica podrían someterse a un escrutinio regular y sistemático de la ZLP con ultrasonido de alta resolución sin menoscabo del control regional; sin embargo, aún no existe evidencia suficiente que lo sustente.

Tratamiento adyuvante

Tratamiento sistémico

La falta de terapéuticas sistémicas efectivas hace que pacientes con enfermedad metastásica o con alto riesgo de recaída no cuenten con la posibilidad de mejorar de forma importante su supervivencia y que su pronóstico dependa exclusivamente de los factores pronóstico, sin que podamos modificarlos de forma sustancial. El tratamiento adyuvante con interferón a altas dosis o interferón pegilado debe considerarse en pacientes con alto riesgo de recurrencia sistémica,

pero no existe evidencia suficiente para convertirlo en una recomendación rutinaria, dado el beneficio limitrofe que proporciona y la morbilidad del tratamiento.

La observación o la inclusión en protocolos de investigación son alternativas en pacientes en etapa II sin ganglios metastásicos o pacientes con metástasis ganglionares tanto clínicas como en el GC.

No existe evidencia de que la adyuvancia con interferón sea útil en los pacientes en etapa IV sometidos a resección quirúrgica.

RT

La RT en enfermedad local sólo tiene indicación en caso de melanoma desmoplásico con evidente neurotropismo o bien con márgenes cercanos o infiltrados, con objeto de mejorar el control local; en pacientes con metástasis ganglionares con alto riesgo (enfermedad voluminosa o infiltración de partes blandas) la RT adyuvante mejora el control regional⁴⁰, pero su utilidad es dudosa en pacientes que no tienen estas características.

Enfermedad metastásica

En pacientes en etapa III por metástasis en tránsito el tratamiento se centra en intentar lograr el control locorregional. No hay consenso sobre la mejor terapia: resección local, resección o vaporización con láser, perfusión aislada de la extremidad principalmente con Melphalan o infiltración local del bacilo de Calmette-Guerin. En general, se recomienda que si la metástasis es única y resecable, con morbilidad aceptable, sea resecada.

El tratamiento con quimioterapia ha mostrado escasa utilidad y no hay consenso sobre su utilización; los medicamentos usados son dacarbacina, temozolamida, cisplatino y carboplatino con y sin taxanos e interleucina 2, pero la tasa de respuesta no rebasa en general el 20%.

Nuevas terapias

Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal dirigido en contra del receptor de CTLA-4. Los pacientes con metástasis irresecables que lo reciben incrementan su supervivencia en aproximadamente 10 meses, frente a los 6 meses de quienes no la reciben. Sin embargo, se asocia a una importante toxicidad secundaria a la estimulación de los linfocitos T⁴¹, manifestada principalmente por diarrea.

Aproximadamente el 45% de los pacientes con MC tienen una activación del gen *BRAF* implicado en el sistema de señalización de la cinasa. Vemurafenib⁴² es un bloqueador de esta señalización cuya administración en pacientes con metástasis irresecables ha mejorado el intervalo libre de progresión al 84% (frente al 64% cuando se utiliza sólo dacarbacina), pero las respuestas generalmente duran poco tiempo (alrededor de seis meses).

Dado que esta mejoría en la supervivencia, aunque mínima, nunca se había logrado en el tratamiento del MC metastásico, estos medicamentos, y otros más que se hallan en vías de evaluación en ensayos clínicos, representan una esperanza a mediano plazo en la terapéutica de esta neoplasia.

Bibliografía

1. Kulesa PM, Kasemeier-Kulesa JC, Teddy JM, et al. Reprogramming metastatic melanoma cells to assume a neural crest cell-like phenotype in an embryonic microenvironment. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(10):3752-7.
2. Puig S, Puig-Butille JA, Badenas C, Cuellar F, Malveyh. Novedades genéticas en melanoma. *Piel*. 2006;21:272-4.
3. De la Fuente-García A, Ocampo-Candiani J. [Cutaneous melanoma]. *Gac Med Mex*. 2010;146(2):126-35.
4. Gallegos-Hernández JF. Melanoma cutáneo. La importancia de la fotoprotección y del diagnóstico oportuno. *Cir Cir*. 2008;76:363-6.
5. Naeyaert JM, Brochez L. Clinical practice. Dysplastic nevi. *N Engl J Med*. 2003;349(23):2233-40.
6. Ivry GB, Ogle CA, Shim EK. Role of sun exposure in melanoma. *Dermatol Surg*. 2006;32(4):481-92.
7. Fernández-Flores A. Prognostic factors for melanoma progression and metastasis: from hematoxylin-eosin to genetics. *Rom J Morphol Embryol*. 2012;53(3):449-59.
8. Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. *N Engl J Med*. 2004;351(10):998-1012.
9. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009;27(36):6199-206.
10. Edge SB, Carducci M, Byrd DR, editores. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7.^a ed. Nueva York: Springer-Verlag New York, LLC; 2009.
11. Sober AJ, Chuang TY, Duvic M, et al. Guidelines of care for primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(4):579-86.
12. Francken AB, Shaw HM, Thompson JF, et al. The prognostic importance of tumor mitotic rate confirmed in 1317 patients with primary cutaneous melanoma and long follow-up. *Ann Surg Oncol*. 2004;11(4):426-33.
13. Azzola MF, Shaw HM, Thompson JF, et al. Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma: an analysis of 3661 patients from a single center. *Cancer*. 2003;97(6):1488-98.
14. Paek SC, Griffith KA, Johnson TM, et al. The impact of factors beyond Breslow depth on predicting sentinel lymph node positivity in melanoma. *Cancer*. 2007;109(1):100-8.
15. Ross MI, Gershenwald JE. Evidence-based treatment of early-stage melanoma. *J Surg Oncol*. 2011;104:341-53.
16. Gimotty PA, Elder DE, Fraker DL, et al. Identification of high-risk patients among those diagnosed with thin cutaneous melanomas. *J Clin Oncol*. 2007;25(9):1129-34.
17. Cascinelli N, Belli F, Santinami M, et al. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: the WHO melanoma program experience. *Ann Surg Oncol*. 2000;7(6):469-74.
18. Wong SL, Balch CM, Hurley P, et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology joint clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2012;30(23):2912-8.
19. Garbe C, Eigentler TK, Bauer J, et al. Histopathological diagnostics of malignant melanoma in accordance with the recent AJCC classification 2009: review of the literature and recommendations of general practice. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2011;9(9):690-9.
20. Buzaid AC, Sandler AB, Mani S, et al. Role of computed tomography in the staging of primary melanoma. *J Clin Oncol*. 1993;11(4):638-43.

21. Pandalai PK, Dominguez FJ, Michaelson J, Tanabe KK. Clinical value of radiographic staging in patients diagnosed with AJCC stage III melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(2):506-13.
22. Buzaid AC, Tinoco L, Ross MI. Role of computed tomography in the staging of patients with local-regional metastases of melanoma. *J Clin Oncol*. 1995;13(8):2104-8.
23. Clark PB1, Soo V, Kraas J, Shen P, Levine EA. Futility of fluorodeoxyglucose F 18 positron emission tomography in initial evaluation of patients with T2 to T4 melanoma. *Arch Surg*. 2006;141(3):284-8.
24. Maubec E, Lumbroso J, Masson F, et al. F-18 fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography scan in the initial evaluation of patients with a primary melanoma thicker than 4 mm. *Melanoma Res*. 2007;17(3):147-54.
25. Veronesi U, Cascinelli N. Narrow excision (1-cm margin). A safe procedure for thin cutaneous melanoma. *Arch Surg*. 1991;126(4):438-41.
26. Balch CM, Urist MM, Karakousis CP, et al. Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1 to 4 mm). Results of a multi-institutional randomized surgical trial. *Ann Surg*. 1993;218(3):262-7.
27. Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Andersson R, et al. Long term results of a randomized study by the Swedish Melanoma Study Group on 2-cm versus 5-cm resection margins for patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8-2.0 mm. *Cancer*. 2000;89(7):1495-501.
28. Khayat D, Rixe O, Martin G, et al. Surgical margins in cutaneous melanoma (2 cm versus 5 cm for lesions measuring less than 2.1-mm thick). *Cancer*. 2003;97(8):1941-6.
29. Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R, et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med*. 2004;350(8):757-66.
30. Haigh PI, DiFronzo LA, McCready DR. Optimal excision margins for primary cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Can J Surg*. 2003;46(6):419-26.
31. Buettiker UV, Yawalkar NY, Braathen LR, Hunger RE. Imiquimod treatment of lentigo maligna: an open-label study in 32 patients. *Arch Dermatol*. 2008;144(7):943-5.
32. Gallegos-Hernández JF, Martínez-Gómez H, Flores-Díaz R. La disección radical de cuello en cáncer de vías aero-digestivas superiores. Indicaciones, extensión y radicalidad. *Cir Cir*. 2002;70:369-76.
33. Pasquali S, Spillane AJ, de Wilt JH, et al. Surgeons' opinions on lymphadenectomy in melanoma patients with positive sentinel nodes: A worldwide web-based survey. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(13):4322-9.
34. Chakera AH, Hesse B, Burak Z, et al. EANM-EORTC general recommendations for sentinel node diagnostics in melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(10):1713-42.
35. Faries MB, Thompson JF, Cochran A, et al. The impact on morbidity and length of stay of early versus delayed complete lymphadenectomy in melanoma: results of the multicenter selective lymphadenectomy trial (I). *Ann Surg Oncol*. 2010;17(12):3324-9.
36. Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M, Keilholz U, Pentheroudakis G; ESMO Guidelines Working Group. Cutaneous melanoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 7:vii86-91.
37. Ulrich J, van Akkoi AJ, Eggermont AM, Voit C. New developments in melanoma: utility of ultrasound (initial staging, follow-up and pre-SLNB) *Expert Rev Anticancer Ther*. 2011;11(11):1693-701.
38. Pilko G, Besic N, Sgajnar J, Hocevar M. Melanoma patients with ultrasonically negative regional lymph node basins have a lower tumour burden in regional lymph nodes. *ESSO meeting 2010*. p. 483. Bordeaux. [Internet] Disponible en: www.essoweb.org/eursso/e-learning/posters-congress-2010.
39. Gallegos-Hernández JF. Melanoma; estadificación. *Cáncer & Piel*. 2012;9:3-12.
40. Agrawal S, Kane JM 3rd, Guadagnolo BA, Kraybill WG, Ballo MT. The benefits of adjuvant radiation therapy after therapeutic lymphadenectomy for clinically advanced, high-risk, lymph node-metastatic melanoma. *Cancer*. 2009;115(24):5836-44.
41. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2517-26.
42. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with Vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2507-16.