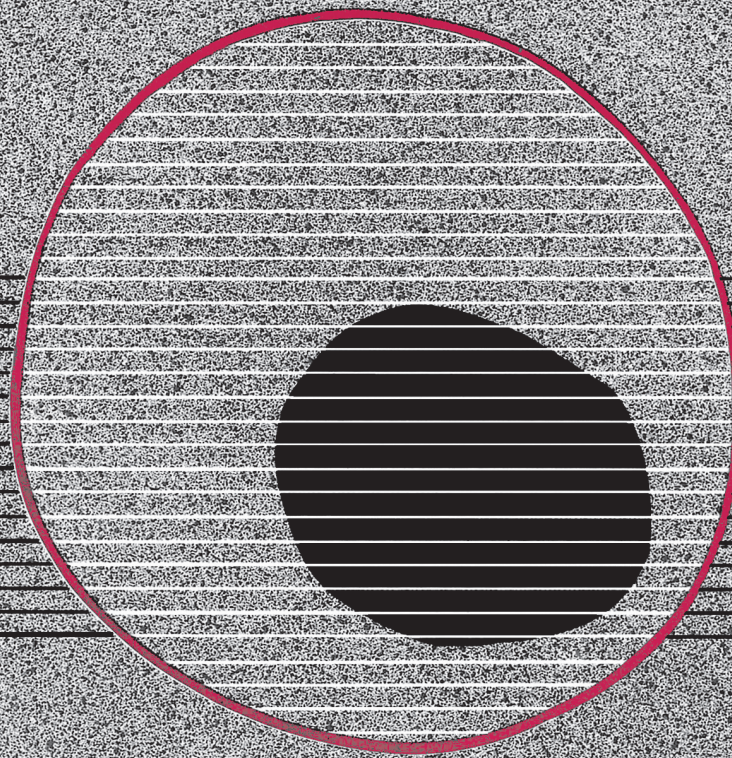


revisiones en

# CANCER

## MELANOMA I

VOL. 25, NUM. 4, 2011



revisiones en

# CANCER

**Director:**

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

**Redactor Jefe:**

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

**Consejo Editorial:**

Prof. E. Aranda (Córdoba)	Dr. E. Lizón Giner (Alicante)
Dr. F. Cabanillas (Houston, EE.UU.)	Dr. J. J. López López (Barcelona)
Dr. P. Correa (New Orleans, EE.UU.)	Dr. M. Markman (Nueva York, EE.UU.)
Dr. H. Cortés-Funes (Madrid)	Prof. A. Matilla (Málaga)
Prof. J. Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. J. A. Moreno Nogueira (Sevilla)
Dr. A. Duque Amusco (Sevilla)	Dr. E. Murillo Capitán (Sevilla)
Prof. D. Espinós (Madrid)	Dr. S. Paulovsky (Buenos Aires, Argentina)
Prof. J. Estapé (Barcelona)	Dr. R. Pérez Carrión (Madrid)
Dr. J. M. Fernández Rañada (Madrid)	Dr. G. Pérez Manga (Madrid)
Prof. J. García-Conde Bru (Valencia)	Prof. R. Rosell Costa (Barcelona)
Prof. M. González Barón (Madrid)	Dr. A. Subías (Barcelona)
Dr. C. Herránz Fernández (Valencia)	Prof. T. Taguchi (Osaka, Japón)
Prof. G. N. Hortobagyi (Houston, EE.UU.)	Dr. J. Vicente Fernández (Madrid)
Prof. J. Klastersky (Bruselas, Bélgica)	Dr. P. Viladiú Quemada (Gerona)
Dr. E. Lanzós González (Madrid)	Dr. A. Villar Grimalt (Valencia)
Dr. E. Lasalvia (Montevideo, Uruguay)	Dr. J. Wils (Roermond, Holanda)
Dr. M. de Lena (Bari, Italia)	

© Copyright 2011. ARÁN EDICIONES, S.L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.

Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.

Depósito Legal: M-19548-1987.

ARÁN EDICIONES, S.L.

28006 MADRID - Castelló, 128, 1.º - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87

Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com

Departamento de Editorial: Telf. 91 782 00 35 - e-mail: edita@grupoaran.com

<http://www.grupoaran.com>



**Asegúrese la recepción de la revista:**

revisiones en

# CANCER

*Tarifa suscripción anual (6 núms./año):*

- |   |       |
|---|-------|
| <input type="checkbox"/> MIR y Estudiantes*:      | 50 €  |
| <input type="checkbox"/> Médicos Especialistas:   | 76 €  |
| <input type="checkbox"/> Organismos y Empresas:   | 121 € |
| <input type="checkbox"/> Extranjeros (zona Euro): | 296 € |
| <input type="checkbox"/> Resto de países:         | 402 € |

\*Los MIR y Estudiantes deberán adjuntar documento acreditativo

## BOLETÍN DE SUSCRIPCIÓN AÑO 2011

### DIRECCIÓN DE ENVÍO

Nombre y apellidos \_\_\_\_\_  
Dirección \_\_\_\_\_  
Tel. \_\_\_\_\_ E-mail: \_\_\_\_\_  
Población \_\_\_\_\_ Cod. Postal \_\_\_\_\_ Provin. \_\_\_\_\_  
Especialidad \_\_\_\_\_ Centro \_\_\_\_\_ Cargo \_\_\_\_\_

### SUSCRÍBANME A:

revisiones en

# CANCER

(6 núms./año)

- A través de mi cuenta bancaria (cumplimento autorización adjunta)
- Mediante talón n.º \_\_\_\_\_ que adjunto
- Contra reembolso

ORDEN DE PAGO POR DOMICILIACIÓN BANCARIA

revisiones en **CANCER**

BANCO/CAJA \_\_\_\_\_  
DIRECCIÓN \_\_\_\_\_ POBLACIÓN \_\_\_\_\_ C.P. \_\_\_\_\_  
TITULAR DE LA CUENTA \_\_\_\_\_  
CÓDIGO C/C.: BANCO     SUCURSAL     D.C.   N.º CUENTA

Ruego a ustedes se sirvan tomar nota de que, hasta nuevo aviso, deberán adeudar en mi cuenta con esa entidad el recibo o letra que anualmente y a mi nombre les sean presentados para su cobro por ARÁN EDICIONES, S.L.

Les saluda atentamente,

(Firma) \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_\_\_

DOCUMENTO PARA EL BANCO



**Más información o envíos a:**

Castelló, 128 - 28006 Madrid - Telf. 917 820 030 - Fax: 915 615 787  
e-mail: suscripc@grupoaran.com - www.grupoaran.com

revisiones en

---

# CANCER

## SUMARIO

**VOL. 25**

**NÚM. 4**

Lesiones precursoras de melanoma maligno: histología del melanoma C. Monteagudo	149
Estudio de extensión del melanoma A. Ortega Candil, C. Rodríguez Rey, J. L. Carreras Delgado	158
Melanoma heredo-familiar P. Pérez Segura, C. García González	166
Tratamiento quirúrgico del melanoma cutáneo S. Serrano Ortega, C. Serrano Falcón, M. A. Fernández Pugnaire	172
Nuevos tratamientos para el melanoma: inhibidores BRAF P. Gajate Borau, J. L. González Larriba	180

revisiones en

---

# CANCER

## SUMMARY

**VOL. 25**

**No. 4**

Precursor lesions and histopathology of malignant melanoma C. Monteagudo	149
Melanoma extension study A. Ortega Candil, C. Rodríguez Rey, J. L. Carreras Delgado	158
Hereditary melanoma P. Pérez Segura, C. García González	166
Surgical treatment of cutaneous melanoma S. Serrano Ortega, C. Serrano Falcón, M. A. Fernández Pugnaire	172
New treatments for melanoma: BRAF inhibitors P. Gajate Borau, J. L. González Larriba	180

# Lesiones precursoras de melanoma maligno: histología del melanoma

C. MONTEAGUDO

*Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario de Valencia, INCLIVA. Universidad de Valencia*

## RESUMEN

Lesiones cutáneas que incrementan el riesgo, y son precursores potenciales, del melanoma cutáneo, son los nevos melanocíticos adquiridos, comunes y displásicos, y congénitos, así como un subtipo del lentigo maligno. Parámetros histopatológicos del melanoma, como son el espesor (Breslow), ulceración y mitosis, son necesarios para determinar el estadio tumoral. En cuanto al tipo histológico, aunque se mantienen los tipos clásicos (de extensión superficial, nodular, melanoma invasor sobre lentigo maligno, y melanoma lentiginoso acral), actualmente se ha avanzado mucho en la caracterización molecular del melanoma, y la presencia de mutaciones de BRAF, KIT, NRAS, y amplificación génica (ciclina D1 o CDK4), que correlacionadas con los datos clínicos e histológicos están alumbrando una nueva clasificación del melanoma cutáneo: a) melanomas asociados a daño solar crónico; b) melanomas no acrales y no asociados a daño solar crónico; y c) melanomas acrales y de mucosas. La importancia de este cambio conceptual y terminológico estriba en su potencial preventivo, diagnóstico y terapéutico.

**PALABRAS CLAVE:** Nevo displásico. Nevo congénito. Lentigo maligno. Melanoma. Estadio tumoral. BRAF. KIT. FISH.

## INTRODUCCIÓN

La incidencia del melanoma cutáneo ha crecido de forma notable en las últimas décadas (1). Mucho menos frecuentes son los melanomas de localización mucosa, ocular o meníngea (2). El melanoma cutáneo, pese a representar solo un 5% de los cánceres de la piel, es responsable de más del 80% de la mortalidad producida por estos cánceres (3). Se han producido en los últimos años

## ABSTRACT

*Cutaneous lesions which are considered risk factors and potential precursors of cutaneous malignant melanoma include acquired, conventional and dysplastic, and congenital nevi, and a subtype of lentigo maligna. Histopathologic features such as Breslow thickness, ulceration and mitosis are now required for melanoma staging. Although the classic histological types of melanoma (superficial spreading, nodular, lentigo maligna melanoma, and acral lentiginous melanoma) are still useful, a new classification is emerging as a result of the correlation of the clinicopathological features with the important advances in the genetic characterization of melanomas, particularly the recognition of BRAF, KIT and NRAS mutations, as well as cyclin D1 or CDK4 amplifications, which can be summarized if the following melanoma subtypes: a) chronic sun damage melanomas; b) non-chronic sun damage melanomas; and c) acral and mucosal melanomas. This new approach has potential benefits in prevention, diagnosis and treatment of patients with cutaneous malignant melanoma.*

**KEY WORDS:** *Dysplastic nevus. Congenital nevus. Lentigo maligna. Melanoma. Tumor stage. BRAF. KIT. FISH.*

importantes avances en el conocimiento de los mecanismos moleculares patogénicos responsables del desarrollo de los melanomas, lo que permite encarar con más optimismo en el próximo futuro los aspectos preventivos y terapéuticos. Ello conlleva la necesidad de incorporar en los informes diagnósticos de las lesiones melanocíticas, una serie de datos clínicopatológicos y moleculares de cada caso para aportar junto al diagnóstico, una información preventiva, pronóstica y terapéutica personalizada.

#### FACTORES DE RIESGO Y LESIONES PRECURSORAS DEL MELANOMA CUTÁNEO

Los factores de riesgo más importantes para desarrollar melanoma son una historia personal y/o familiar de melanoma, la presencia de numerosos nevos, tanto los comunes como los atípicos (displásicos), la presencia de nevos melanocíticos congénitos grandes, el fototipo y patrón de pigmentación, y el tipo y cantidad de exposición, intermitente o continua, a la radiación ultravioleta (4-5).

Aunque en 1978 se describió el síndrome de melanoma familiar asociado a nevos melanocíticos atípicos (6-7), lo cierto es que los pacientes con este síndrome de herencia autosómica dominante pueden tener nevos y no desarrollar melanoma, o no tener nevos y desarrollarlo (8). En el 20-57% de pacientes con melanoma familiar han sido detectadas mutaciones en línea germinal de los genes *CDKN2A*, *CDK4*, o *ARF*, siendo el primero de ellos el más frecuente (8).

A continuación nos concentraremos especialmente en las características histopatológicas de lesiones cutáneas potencialmente precursoras de melanoma o que incrementan el riesgo de su desarrollo.

#### NEVOS MELANOCÍTICOS ADQUIRIDOS: COMUNES Y ATÍPICOS (DISPLÁSICOS)

Un número elevado de nevos melanocíticos aumenta el riesgo de melanoma en el paciente. Así aquellos individuos con más de 100 nevos tienen un riesgo 7 veces mayor de desarrollar melanoma que la población general (4,9).

Los nevos melanocíticos con características atípicas, clínicas e histológicas, fueron denominados nevos displásicos (10-11). El concepto de nevo displásico generó una gran controversia que todavía persiste. Su presencia aumenta todavía más el riesgo que los nevos comunes, de forma que un único nevo displásico incrementa el riesgo ligeramente, pero la presencia de 5 nevos displásicos lo incrementa de forma notable (6 veces) (4). Los rasgos clínicos atípicos incluyen un diámetro  $\geq 5$  mm, pigmentación irregular, cierta asimetría y contornos mal definidos (9). Los criterios histológicos incluyen distorsión arquitectural con un patrón frecuentemente lentiginoso y la presencia de nidos de unión de límites mal definidos, frecuentemente paralelos a la superficie, con elongación y fusión de las crestas epidérmicas, así como una fibrosis laminar e infiltrados linfocitarios parcheados y perivasculares (Fig. 1). Es típico en los compuestos que el componente de unión se extienda lateralmente más allá del componente dérmico (hombros). Puede haber áreas de regresión de extensión variable. Es importante señalar la presencia de atipia celular focal o dispersa (no generalizada) en la población melanocítica, consistente en células de mayor tamaño, con citoplasma abundante, morfología fusiforme o epitelioide, y nucléolo visible (9) (Fig. 1). Se ha intentado establecer grados de displasia en estas lesiones, fun-

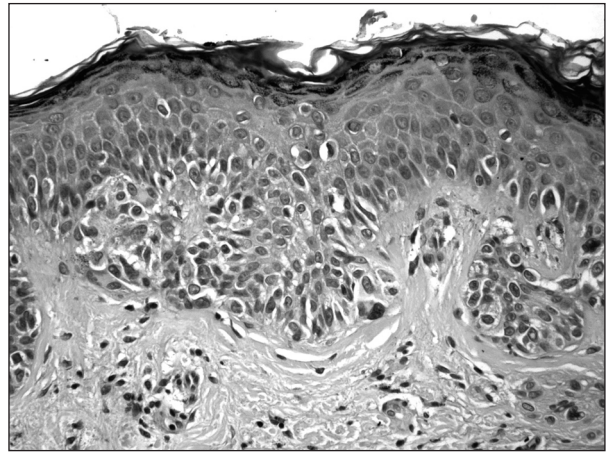


Fig. 1. Nevo displásico de unión.

damentalmente bajo y alto grado, ya que en algunos estudios se asocia la presencia de displasia de alto grado a un riesgo significativamente mayor de desarrollar melanoma (12). Los criterios de displasia de alto grado no están perfectamente definidos y son poco reproducibles, e incluyen un mayor tamaño y asimetría clínica, la presencia de mínimo componente pagetoide y atipia celular en más del 10-50% de la población melanocítica (9). Algunos autores valoran también para la displasia de alto grado factores relacionados con la respuesta inmune y tisular a la proliferación melanocítica, como una fibrosis difusa (no laminar) e infiltrado linfocitario en banda. (9). El diagnóstico diferencial de estos nevos con displasia de alto grado con el melanoma puede ser difícil (9).

Por tanto, los nevos melanocíticos comunes y más aún los displásicos son marcadores de pacientes con riesgo incrementado de desarrollo de melanoma (9). Pero, por otro lado, se considera que aproximadamente un 25% de melanomas se originan a partir de nevos melanocíticos, y de ellos, un 40% aparecen sobre nevos displásicos. Se estima que en individuos menores de 40 años, sólo 1/200.000 nevos melanocíticos se transforma en melanoma, y en mayores de 60 años, 1/33.000 (13).

Por ello, debemos concluir que, aunque no es lo más habitual, los nevos melanocíticos comunes y displásicos pueden ser precursores de melanomas en algunos pacientes (9). Sin embargo, lo cierto es que el modelo tradicional propuesto por Clark de progresión del melanoma en fases sucesivas desde los melanocitos normales, pasando por los nevos melanocíticos y los displásicos, hasta llegar al melanoma invasor y al metastático, ha demostrado no ser una constante y actualmente se considera que no es la evolución más habitual (13). Las alternativas a este modelo son, en estos momentos, el origen a partir de células madre de melanoma, también llamadas células iniciadoras de tumor, o bien a partir de melanocitos desdiferenciados (13), en un proceso complejo en el que están implicados tanto factores de predisposición genética como ambientales (13).

## NEVOS MELANOCÍTICOS CONGÉNITOS

Son aquellos que aparecen ya en el nacimiento o bien en los meses siguientes (congénitos tardíos) (5,14,15). Aparecen en el 1% de los neonatos. Se clasifican según el diámetro máximo, en “pequeños” ( $\leq 1,4$  cm), “medianos” (1,5-19,9 cm) y “grandes” ( $\geq 20$  cm), y dentro de estos, los “gigantes” ( $> 50$  cm). En relación con estas medidas, hay que indicar que están establecidas para adultos, por lo que se considera que, en niños menores de 1 año, un tamaño  $\geq 6$  cm en tronco o extremidades, ó  $\geq 9$  cm en la cabeza, alcanzarán los 20 cm, por lo que se incluyen entre los grandes (5). Histológicamente se caracterizan por la extensión de los melanocitos a zonas más profundas de dermis y/o tejido subcutáneo que en los adquiridos, y frecuentemente se disponen envolviendo a conductos sudoríparos, folículos pilosos, músculos piloerectores, vasos sanguíneos y/o nervios, siguiendo a los cuales pueden alcanzar a las zonas más profundas (Fig. 2). Otro patrón histológico frecuente es el de hileras de melanocitos “en fila india” en la dermis reticular. Estos patrones mencionados son muy sugestivos de nevo congénito pero al no ser patognomónicos se recomienda que se informen como “patrón de nevo congénito” (15).

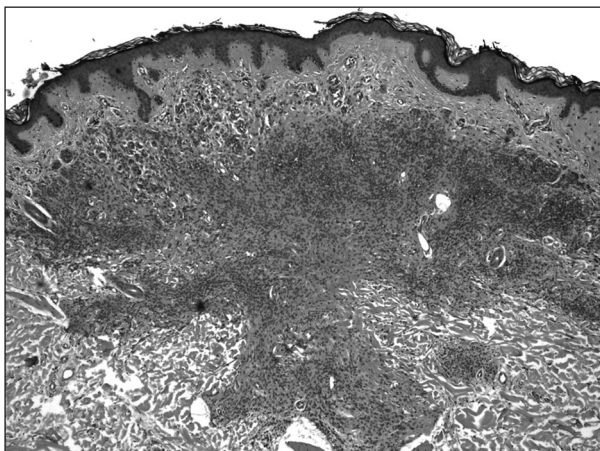


Fig. 2: Nevo melanocítico congénito.

Son los nevos congénitos grandes, y más los gigantes y los múltiples, los que tienen el mayor riesgo de desarrollo de melanoma. Este riesgo, del 2,5-5%, lo es tanto para melanoma cutáneo como del sistema nervioso central (5). El riesgo es mayor en los situados en tronco (5). Si aparece un melanoma, este suele desarrollarse durante los primeros 5-10 años de vida. Hay que señalar que habitualmente los melanomas que se desarrollan sobre nevos grandes o gigantes se originan en el componente dérmico, mientras en los nevos congénitos pequeños se inician, al igual que en los adquiridos, en la unión dermoepidérmica o la epidermis.

## LENTIGO MALIGNO

Existe cierta controversia sobre la interpretación de esta lesión, conocida desde finales del siglo XIX, como una lesión precursora de melanoma o como un melanoma *in situ* (16). Algunos autores creen que se trata de un espectro lesional y propusieron que se subdividiera este grupo de lesiones en dos categorías: a) lentigo maligno, que debe considerarse una lesión precursora de melanoma, caracterizada por hiperplasia atípica melanocítica lineal discontinua (Fig. 3), y b) melanoma *in situ* de tipo lentigo maligno (17) (Fig. 4). Ambas presentan un crecimiento intraepidérmico con células con grado variable de atipia, que proliferan en línea en los estratos bajos de una epidermis atrófica, y siempre acompañado de elastosis dérmica significativa, consecuencia de la exposición solar crónica. Con frecuencia se observan algunos melanocitos gigantes multinucleados, pero no son específicos de esta lesión. Ambas categorías podrían distinguirse por la presencia, en el subtipo melanoma *in situ*, de células atípicas aisladas o en grupos situadas a distintas alturas de la epidermis, la confluencia y formación de nidos de melanocitos atípicos y una atipia celular uniforme y significativa (17). Otros autores consideran que todas ellas son melanomas *in situ* (18) característicos de zonas de exposición solar permanente y prolongada. De hecho, se produce melanoma invasor en el 5% de pacientes con lentigo maligno (19), y en estos casos

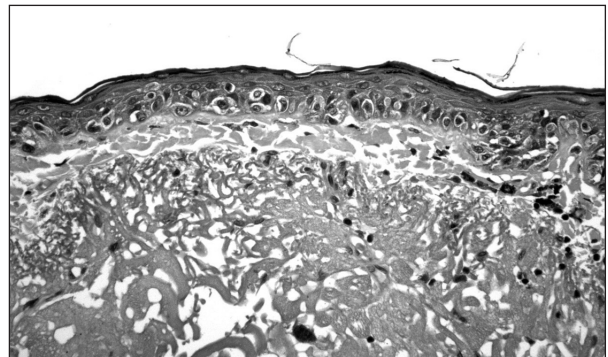


Fig. 3. Lentigo maligno.

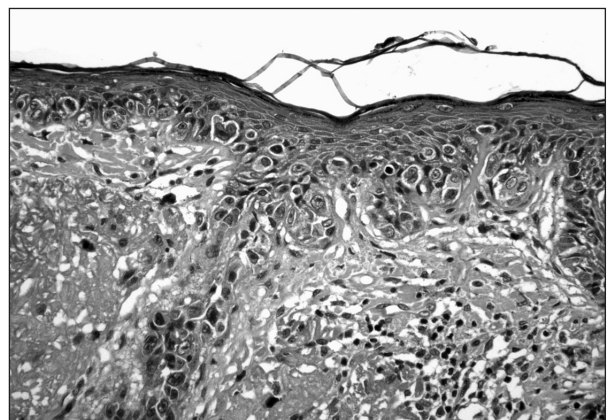


Fig. 4. Melanoma *in situ* de tipo lentigo maligno (asociado a daño solar crónico).



la lesión de base suele cumplir los criterios de melanoma *in situ* (20). Más adelante comentaremos aspectos evolutivos y genéticos de este subtipo de melanoma.

#### HISTOPATOLOGÍA DEL MELANOMA

La interpretación microscópica por un profesional experimentado de una biopsia, preferentemente escisional, sigue siendo indiscutiblemente la forma más efectiva de diagnosticar las lesiones melanocíticas en la inmensa mayoría de casos (21). El diagnóstico de melanoma se basa en criterios morfológicos bien asentados, que consisten esencialmente en una proliferación mayoritaria o uniformemente atípica de melanocitos con un crecimiento radial y/o vertical. Dada la importancia diagnóstica y también pronóstica de estos componentes o fases radial y vertical, vamos a definirlos con mayor detalle.

La fase de crecimiento radial se caracteriza porque sus células crecen dentro de la epidermis y, si invaden la dermis papilar, lo hacen en forma de células aisladas o pequeños agregados, no más grandes que los intraepidérmicos o de la unión dermoepidérmica, y sin mitosis (22). El componente intraepidérmico de células atípicas puede ser pagetoide (Fig. 5) y/o lentiginoso (Fig. 4), y debe estar presente en la periferia de la lesión. En la fase vertical, sin embargo, estos agregados de células tumorales en la dermis son más grandes. Al menos uno de ellos debe ser más grande que los de la unión dermoepidérmica y/o presentar mitosis (Fig. 6). Esta fase vertical se asocia con un incremento notable del riesgo de desarrollar metástasis (22-23).

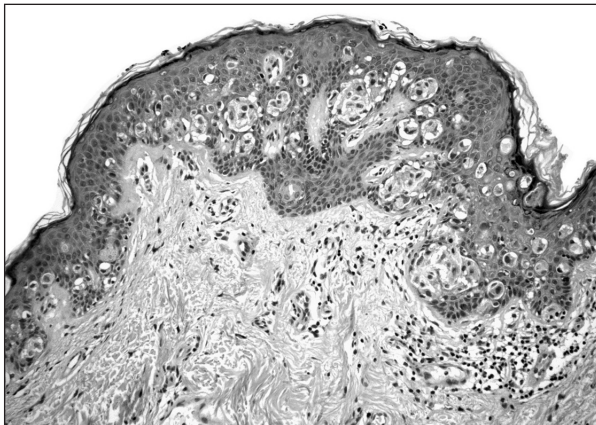


Fig. 5. Melanoma *in situ* de extensión superficial (no asociado a daño solar crónico). Crecimiento radial.

#### TIPO HISTOLÓGICO

Clark y cols. describieron tres tipos histológicos de melanoma: de extensión superficial, nodular y sobre lentigo maligno (24), a los que se añadió el melanoma lentiginoso acral (25). La OMS reconoce estos cuatro tipos clínico-patológicos principales de melanoma cutá-

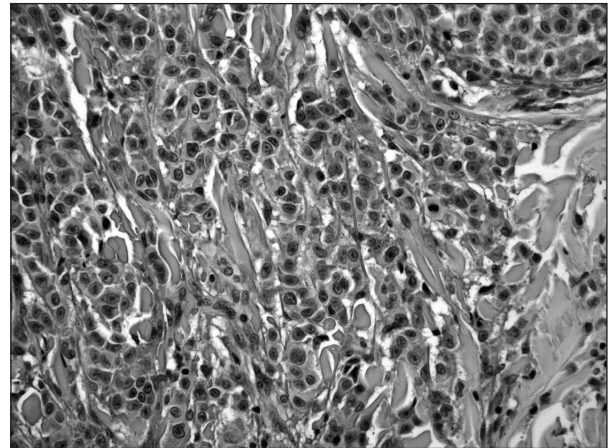


Fig. 6. Fase de crecimiento vertical (detalle).

neo (26). Los tres primeros presentan de forma constante una fase de crecimiento radial, mientras que el melanoma nodular carece prácticamente de ella. El componente radial puede tener un patrón pagetoide (melanoma de extensión superficial) o lentiginoso. El patrón lentiginoso se puede ver principalmente en piel fotoexpuesta de forma permanente y crónica (melanoma sobre lentigo maligno), en zonas acrales de extremidades (melanoma lentiginoso acral), y en mucosas. El significado pronóstico del tipo histológico ha sido controvertido a lo largo de estas cuatro décadas, y actualmente muchos autores consideran que no tiene valor pronóstico independiente (21). El melanoma de extensión superficial (Fig. 5) representa el 79-80% de melanomas cutáneos. Presenta típicamente melanocitos atípicos epitelioides, aislados o en pequeños grupos en los estratos altos de una epidermis no atrófica (Fig. 5). El melanoma nodular representa el 15% de casos y típicamente presenta una fase vertical. El componente intraepidérmico o radial está ausente o es mínimo (menos de 3 crestas epidérmicas lateralmente respecto al componente vertical invasor) (22). El melanoma invasor sobre lentigo maligno se asocia como ya se ha comentado a una epidermis atrófica, a una importante elastosis solar dérmica, y una proliferación continua intraepidérmica de células atípicas epitelioides, mal delimitada lateralmente, que se distribuye de forma preferentemente lineal en relación con el estrato basal epidérmico (22) (Fig. 4). La presencia de los criterios ya mencionados de melanoma *in situ* (componente pagetoide prominente, confluencia y formación de nidos) así como un componente inflamatorio liquefocitario suelen observarse en la transición al melanoma microinvasor, manteniéndose como crecimiento radial, que puede o no ser seguido de una fase vertical. El melanoma lentiginoso acral representa el 5-10% de casos, y afecta esencialmente a plantas, palmas y región periungueal. Pero también existen melanomas lentiginosos distintos de los dos anteriores, aunque son poco frecuentes, localizados principalmente en tronco, y que se caracterizan por una epidermis no atrófica, ausencia de elastosis solar, y presencia junto al componente lenti-

ginoso de variable componente pagetoide (27). Otra variante poco frecuente (< 1% de casos) es el melanoma desmoplásico (28,29), que en la mayoría de casos no se sospecha clínicamente, es una placa indurada y generalmente no pigmentada, y en un tercio de los casos presenta un aspecto inocuo/benigno. Suele afectar a pacientes mayores de 60 años, está preferentemente localizado en cabeza y cuello, seguido de extremidades y tronco. Existen formas puras y combinadas o mixtas, las primeras se consideran cuando más del 90% del tumor es desmoplásico, tienen celularidad fusiforme baja o moderada, sin nidos epitelioides pleomórficos, y ausencia o excepcional presencia de mitosis, y suelen ser inmunohistoquímicamente S-100 +, Melan A-, HMB-45-. Es importante reconocer las formas puras ya que tienen mínima capacidad para producir metástasis ganglionares, aunque pueden producir metástasis a distancia en el 10% de casos. No debe darse el diagnóstico de la forma pura cuando la celularidad es alta, en biopsias superficiales o parciales, ni cuando hay 2 o más mitosis/mm<sup>2</sup> (29). Es importante indicar que sólo una parte de los melanomas fusocelulares son desmoplásicos. Sin embargo, algunos autores han encontrado una asociación entre la morfología fusocelular de las células tumorales y un mejor pronóstico (21,30). Otros tipos infrecuentes son los melanomas nevoides y spitzoides, el melanoma animal, el melanoma sobre nevo azul, y el melanoma dérmico primario. Este último tiene una supervivencia significativamente mayor que el melanoma metastásico y el primario nodular, con los que se debe hacer el diagnóstico diferencial, y suele tener una menor expresión de p53, Ki-67, ciclina D1, y D2-40 (31).

#### PARÁMETROS HISTOPATOLÓGICOS NECESARIOS PARA DETERMINAR EL ESTADIO TUMORAL

La American Joint Commission on Cancer (AJCC) está comprometida en el desarrollo y revisión de guías de estadiaje basadas en los datos de numerosos pacientes de centros de todo el mundo. Así, en su revisión de 2010 (32), ha introducido cambios importantes (32-34): la presencia de ulceración o al menos una mitosis en las células tumorales dérmicas convierte un T1a (Breslow  $\leq$  1 mm) en T1b; desaparece el nivel de Clark para estadiaje; y la presencia de células de melanoma en ganglios linfáticos, independientemente de su cantidad, se considera metástasis ganglionar, y por tanto estadio III, desapareciendo para esta neoplasia el concepto de las células tumorales aisladas como diferente de las metástasis.

En pacientes en estadio III, el número de ganglios afectos, el volumen tumoral de estas metástasis, así como el espesor y la ulceración del tumor primario, son los principales marcadores pronósticos independientes. En los melanomas localizados (estadios I y II) los principales parámetros pronósticos son el índice de Breslow (espesor máximo medido desde la porción superficial del estrato granuloso epidérmico o desde la superficie interna de folículos pilosos o glándulas, perpendicular-

mente, hasta la célula tumoral invasora más profunda), y la ulceración, definida como la ausencia de epidermis en el melanoma primario y la presencia en su lugar de cambios reactivos como restos nucleares, fibrina y células, en ausencia de antecedentes de traumatismo o cirugía previos (33). La evaluación de las mitosis es necesaria en la actualidad en melanomas para establecer el estadio, pero además el número de mitosis tiene valor pronóstico (21,35-37), y suele cuantificarse por milímetro cuadrado en el componente dérmico, recomendándose contar en aquellos lugares donde mayor número sea identificado (hot spots) que suelen estar situados en el frente de invasión dérmico. Sin embargo, algunos patólogos (38) consideran que informar en todos los casos de melanoma del número de mitosis consume excesivo tiempo para lo limitado del valor pronóstico adicional que aporta al espesor y ulceración. Personalmente, estoy convencido, como muchos autores, que es recomendable que el número de mitosis por mm<sup>2</sup> quede reflejado en los informes de melanoma invasor.

Se continúan considerando los pacientes con lesiones satélites, micro o macroscópicas, y las metástasis en tránsito, como metástasis ganglionares (N2c). Se consideran lesiones satélites microscópicas los agregados de células tumorales de un diámetro > 0,05 mm, y separado al menos 0,3 mm, por tejido normal dérmico o subcutáneo, del componente invasor del melanoma primario (32-34).

#### OTROS PARÁMETROS HISTOPATOLÓGICOS DE UTILIDAD DIAGNÓSTICA Y/O PRONÓSTICA

Sin embargo, existen otros parámetros que, aunque no incluidos en el sistema actual de estadiaje, deben ser reflejados en los informes histopatológicos dado que existen indicios de su potencial valor pronóstico o patogénico: tipo histológico, fase de crecimiento (radial/vertical), regresión, infiltrado linfocitario, invasión linfovascular, invasión perineural, o la presencia de elastosis solar significativa (22,23,39).

#### Regresión

La regresión es una consecuencia de la interacción de las células del melanoma con el sistema inmune del paciente, y en la reducción o desaparición parcial o completa de la población tumoral y la presencia en su lugar de proporciones variables de células tumorales apoptóticas, linfocitos, melanófagos, fibrosis y neogénesis vascular, en función de la fase, precoz o tardía de este proceso (22,23,39,40) (Fig. 7). Aunque es muy discutida su significación pronóstica, debe ser evaluada dado que como mínimo puede llevar a subestimar el espesor máximo del melanoma en las áreas regresadas (22,23,39). Se ha propuesto de forma pragmática considerar e informar como regresión extensa cuando afecta a más del 50%, de la lesión (23,39)

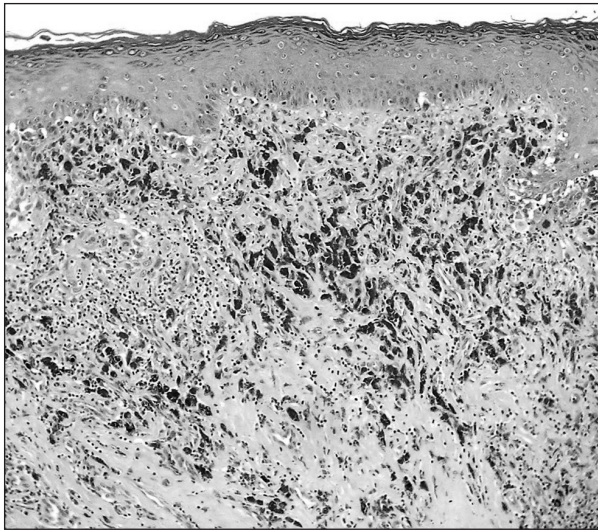


Fig. 7. Regresión de melanoma (fase tardía).

#### *Invasión linfocitaria y perineural*

Es un hallazgo de mal pronóstico asociado a una reducción en la supervivencia (41). El problema principal consiste en la confirmación de los espacios ocupados por las células tumorales como vasos linfáticos o sanguíneos ya que con frecuencia se aprecian artefactos por retracción que pueden simular vasos (22,23). La identificación de las células endoteliales mediante inmunohistoquímica puede facilitar esta interpretación en muchos casos (23). La infiltración perineural es frecuente en melanomas desmoplásicos y fusocelulares, así como en melanomas lentiginosos acrales, y debe ser registrada (23,39).

#### *Infiltrado linfocitario*

Estos linfocitos peri e intratumorales, reflejan la respuesta inmune antitumoral. Se han establecido tres tipos de infiltrado: denso (bien difuso en la fase vertical o rodeando el 90% de la periferia tumoral) (22); focal o multifocal; y mínimo o ausente en relación con las células tumorales (22,23). Se ha asociado un infiltrado denso con un mejor pronóstico, pero existe una buena dosis de subjetividad lo que da lugar a diferencias en la interpretación en función del observador (22,23).

### ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

#### *INMUNOHISTOQUÍMICOS*

##### *Marcadores melanocíticos*

En tumores primarios amelanóticos y en muchas lesiones metastásicas, incluyendo el estudio de ganglio centinela, es necesario confirmar la estirpe melanocítica de la neoplasia, para ello se pueden utilizar varios mar-

cadore immunohistoquímicos: S100, Melan-A (MART-1), HMB-45, MiTF y tirosinasa (42). S100 sigue siendo el más sensible. Melan-A tiene también alta sensibilidad pero puede ser negativo, especialmente en poblaciones melanocíticas fusocelulares. HMB-45 es muy variable, y MiTF tiene la ventaja de su localización nuclear que facilita su reconocimiento y especificidad. Es importante señalar que ninguno de ellos es específico de lesiones benignas o malignas, y su uso con este fin debe ser realizado con mucha precaución.

##### *Marcadores de proliferación*

Algunos autores (37) consideran que una inmunotinción para Ki-67 en más del 20% de células tumorales dérmicas se asocia a un mayor riesgo de metástasis ganglionares.

### ESTUDIOS GENÉTICOS

#### *—BRAF*

Las mutaciones de BRAF se detectan preferentemente en melanomas de extensión superficial, localizados en zonas de exposición solar intermitente, más pigmentados y en pacientes más jóvenes que aquellos sin mutación de BRAF (43). Estas mutaciones se detectan también frecuentemente en nevos melanocíticos adquiridos, y de hecho los melanomas con BRAF mutado aparecen con más frecuencia en pacientes con múltiples nevos melanocíticos (43). No se han encontrado diferencias significativas en cuanto a la supervivencia entre los melanomas con y sin mutación de BRAF (43).

#### *—KIT*

Se detectan mutaciones en el gen KIT en melanomas localizados en zonas desprovistas de pelo, en relación con las uñas, en mucosas, y en zonas de daño solar crónico (43). En los melanomas con KIT mutado no suele haber mutación de BRAF. Todos ellos suelen tener un patrón lentiginoso. Su incidencia aumenta con la edad, no suelen asociarse a nevos melanocíticos, y tienen un periodo prolongado de crecimiento intraepidérmico.

#### *—NRAS*

Se detectan mutaciones de NRAS en aproximadamente un 15% de melanomas (43). Aunque algunos autores encontraron una asociación con el tipo histológico, estudios más amplios parecen descartar esta asociación (43).

#### *—Hibridación in situ con detección fluorescente (FISH)*

Como hemos señalado, el estudio histológico permite reconocer la inmensa mayoría de lesiones melanocíticas como benignas o malignas, pero existe un grupo minoritario de casos en los que el diagnóstico de benignidad o malignidad no puede establecerse con garantía en base a los criterios histológicos ni siquiera por los

profesionales más experimentados. Para resolver este problema se han utilizado, con éxito limitado, distintos marcadores inmunohistoquímicos y genéticos. En particular, en estos últimos tres años, se ha introducido y validado por algunos autores (44-46) el estudio del número de copias o señales en las células tumorales melanocíticas de tres genes (RREB1, MYB, y CCND1), seleccionados por su mayor sensibilidad y especificidad, e identificados mediante FISH. Se han establecido puntos de corte que permiten en la mayoría de casos apoyar o no un diagnóstico de melanoma. Estos puntos de corte han sido validados por grupos con experiencia (45), aunque hay que señalar que hay diferencias entre los puntos de corte usados por distintos autores. Las estimaciones iniciales de sensibilidad y especificidad no permiten un diagnóstico preciso de esta técnica por sí misma, sino que se considera una ayuda en el proceso diagnóstico junto con el estudio histopatológico y la correlación clínica (46) Así, aunque todos reconocen su valor para el conocimiento de la biología del melanoma y para los casos típicos de nevos melanocíticos y melanomas, en este momento existe cierta controversia, con prestigiosos defensores y detractores, respecto a su valor diagnóstico en el grupo de casos en los que el diagnóstico histológico no es posible (47). Sin duda esta técnica no resuelve por completo este problema (46). Nuestra experiencia indica que se trata de una técnica útil, que valorada conjuntamente con otros parámetros, clínicos, histológicos e inmunohistoquímicos, añade más información y por tanto facilita la todavía difícil toma de decisiones en algunos de estos casos pero no resulta concluyente en todos ellos.

#### CORRELACIÓN MORFOLÓGICA-GENÉTICA

Los melanomas cutáneos son heterogéneos en lo que respecta a las características clinicopatológicas. Y es bien conocido que la actual clasificación histológica del melanoma cutáneo no facilita la selección de opciones terapéuticas. Por ello, dado que la expresión proteica alterada en los melanomas presumiblemente modifica su patrón histopatológico, Boris Bastian y su grupo (48,49) han intentado, y conseguido, establecer correlaciones entre alteraciones genéticas y determinados parámetros clinicopatológicos. Estos autores encontraron una serie de parámetros histopatológicos que permiten predecir acertadamente en un 90% de casos la presencia de mutación de BRAF. Así, los melanomas con mutaciones del gen BRAF tienen más cantidad de melanocitos atípicos en estratos altos epidérmicos, siendo estas células más grandes, redondeadas y más pigmentadas, y condicionan un mayor engrosamiento de la epidermis y una mejor delimitación respecto a la epidermis adyacente, que aquellos sin mutación de BRAF (49). El hallazgo de la asociación de BRAF mutado con una mayor cantidad de pigmento en las células de melanomas puede estar relacionado con la cooperación de BRAF y Mitf (un regulador de la pigmentación) en la transformación neoplásica de los melanocitos (49).

El desarrollo de una clasificación de melanoma que combine la histopatología con las alteraciones genéticas conocidas puede servir como guía tanto para la investigación futura como para el manejo de pacientes en el próximo futuro. En este sentido, actualmente se considera la existencia de tres grandes grupos de melanomas (43,49):

1. *Melanomas asociados a daño solar crónico*: comienzan a aparecer después de la 5ª década y se incrementan con la edad. Suelen afectar a cabeza y cuello pero también las porciones dorsales y distales de las extremidades. Típicamente presentan una importante elastosis solar (Fig. 4). No suelen asociarse a nevos melanocíticos ni a pacientes con muchos nevos, pero sí se asocian con queratosis actínicas, lentigo solar y otros cánceres cutáneos no melanoma relacionados todos ellos con exposición solar crónica. Histológicamente presentan una fase radial lentiginosa con mala delimitación periférica. Tienen una prevalencia más baja de mutaciones de BRAF que los melanomas no asociados a daño solar crónico, y presentan mutaciones de KIT o NRAS en 30-40% de casos. Se considera que tienen muchas otras mutaciones aún no bien conocidas. Probablemente la activación de KIT esté relacionada con la mala delimitación debido a la participación de este en la migración intraepidérmica de las células tumorales.

2. *Melanomas no acrales sin daño solar crónico*: representan el subtipo más frecuente de melanoma. La incidencia mayor es hacia los 50 años, y después disminuye con la edad. Afecta típicamente a tronco y porción proximal de las extremidades (zonas de exposición solar intermitente), preferentemente en individuos con múltiples nevos melanocíticos. Suelen ser bastante pigmentadas, y en el estudio microscópico están constituidos por células más grandes y pigmentadas, y que en su componente radial ascienden a estratos altos de la epidermis (Fig. 5). El 70% presenta mutaciones de BRAF. Este grupo incluye la mayoría de melanomas de extensión superficial, pero también una parte de melanomas nodulares, localizados en áreas de exposición solar intermitente.

3. *Melanomas acrales*: son aquellos situados en palmas, plantas o lecho ungueal. Un 20% de casos presenta mutación de KIT, siendo poco prevalentes las mutaciones de BRAF. En 40% de casos se detecta amplificación de ciclina D1. En la mitad de los casos se considera que existen mutaciones todavía desconocidas, dado que presentan un alto grado de inestabilidad genómica. Comparten muchas características con los melanomas de mucosas (en ambos están ausentes los folículos pilosos, que son fuente de células madre de los melanocitos).

4. *Melanomas de mucosas*: pueden aparecer en orofaringe, senos paranasales, conjuntiva tarsal, y área anogenital. A pesar de que, como ya se ha comentado, son similares en muchos aspectos a los melanomas acrales, presentan menos frecuentemente amplificación de ciclina D1, y por el contrario muestran con frecuencia amplificación de CDK4.

Esta correlación de parámetros clínico-patológicos y genéticos, que todavía requiere, en algunos aspectos, refinamiento y confirmación, tiene claras implicaciones

de tipo preventivo, diagnóstico, pronóstico y terapéutico, por lo que su reconocimiento va a ser previsiblemente generalizado.

**CORRESPONDENCIA:**

C. Monteagudo  
Servicio de Anatomía Patológica  
Hospital Clínico Universitario de Valencia, INCLIVA  
Universidad de Valencia

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer Statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58:71-96.
2. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Spatz A, Grob JJ, et al. Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* 2010; 46:270-80.
3. Kuphal S, Bosserhoff A. Recent progress in understanding the pathology of malignant melanoma. *J Pathol* 2009; 219:400-9.
4. Psaty EL, Scope A, Halpern AC, Marghoob AA. Defining the patient at high risk for melanoma. *Int J Dermatol* 2010; 49:362-76.
5. Shah KN. The risk of melanoma and neurocutaneous melanosis associated with congenital melanocytic nevi. *Semin Cutan Med Surg* 2010; 29:159-64.
6. Clark WH Jr, Reimer RR, Greene M, Ainsworth AM, Mastrangelo MJ. Origin of familial malignant melanomas from heritable melanocytic lesions. "The B-K mole syndrome." *Arch Dermatol* 1978; 114:732-8.
7. Lynch HT, Fritchot BC, 3rd, Lynch JF. Familial atypical multiple mole melanoma syndrome. *J Med Genet* 1978; 15:352-6.
8. Udayakumar D, Mahato B, Gabree M, Tsao H. Genetic determinants of cutaneous melanoma predisposition. *Semin Cutan Med Surg* 2010; 29:190-5.
9. Elder DE. Dysplastic nevi: an update. *Histopathology* 2010; 56:112-20.
10. Greene MH, Clark WH Jr, Tucker MA, Elder DE, Kraemer KH, Fraser MC, et al. Precursor naevi in cutaneous malignant melanoma: a proposed nomenclature. *Lancet* 1980; 2:1024.
11. Elder DE, Goldman LI, Goldman SC, Greene MH, Clark WH Jr. Dysplastic nevus syndrome: a phenotypic association of sporadic cutaneous melanoma. *Cancer* 1980; 46:1787-94.
12. Arumi-Uria M, McNutt NS, Finnerty B. Grading of atypia in nevi: correlation with melanoma risk. *Mod Pathol* 2003; 16:764-71.
13. Ko JM, Velez NF, Tsao H. Pathways to Melanoma. *Semin Cutan Med Surg* 2010; 29:210-7.
14. Clemmensen OJ, Kroon S. The histology of "congenital features" in early acquired melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19:742-6.
15. Tannous ZS, Mihm MC, Sober AJ, Duncan LM. Congenital melanocytic nevi: clinical and histopathologic features, risk of melanoma, and clinical management. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52:197-203.
16. Reed JA, Shea, CR. Lentigo maligna melanoma in situ on chronically sun-damaged skin. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135:838-41.
17. Flotte TJ, Mihm MC Jr. Lentigo maligna and malignant melanoma in situ, lentigo maligna type. *Hum Pathol* 1999; 30:533-36.
18. Dubow BE, Ackerman AB. Ideas in pathology—malignant melanoma in situ: the evolution of a concept. *Mod Pathol* 1990; 3:734-44.
19. Weinstock MA, Sober AJ. The risk of progression of lentigo maligna to lentigo maligna melanoma. *Br J Dermatol* 1987; 116:303-10.
20. Tannous ZS, Lerner LH, Duncan LM, Mihm Jr MC, Flotte TJ. Progression to invasive melanoma from malignant melanoma *in situ*, lentigo maligna type. *Hum Pathol* 2000; 31:705-8.
21. Carlson JA, Ross JS, Slominski AJ. New techniques in dermatopathology that help to diagnose and prognosticate melanoma. *Clin Dermatol* 2009; 27:75-102.
22. Payette MJ, Katz III M, Grant-Kels JM. Melanoma prognostic factors found in the dermatopathology report. *Clin Dermatol* 2009; 27:53-74.
23. Ivan D, Prieto VG. An update on reporting histopathologic prognostic factors in melanoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2011; 135:825-9.
24. Clark WH, From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biological behaviour of primary human malignant melanoma. *Am J Pathol* 1969; 55:39-52.
25. Arrington 3rd JH, Reed RJ, Ichinose H, Kremenz ET. Plantar lentiginous melanoma: a distinctive variant of human cutaneous malignant melanoma. *Am J Surg Pathol* 1977; 1:131-43.
26. LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A. Skin tumours. Pathology and genetics. Lyon (France): IARC Press, 2006.
27. King R. Lentiginous melanoma. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135:337-41.
28. Soares de Almeida L, Requena L, Rutten A, Kutzner H, Garbe C, Pestana D, et al. Desmoplastic malignant melanoma: a clinicopathologic analysis of 113 cases. *Am J Dermatopathol* 2008; 30:207-15.
29. George E, McClain SE, Slingluff CL, Polissar NL, Patterson JW. Subclassification of desmoplastic melanoma: pure and mixed variants have significantly different capacities for lymph node metastasis. *J Cutan Pathol* 2009; 36:425-32.
30. Spatz A, Shaw HM, Crotty KA, Thompson JF, McCarthy SW. Analysis of histopathological factors associated with prolonged survival of 10 years or more for patients with thick melanomas (N5 mm). *Histopathology* 1998; 33:406-13.
31. Cassarino DS, Cabral ES, Kartha RV, Swetter SM. Primary Dermal Melanoma. *Arch Dermatol* 2008; 144:49-56.
32. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009; 27:6199-206.
33. Piris A, Mihm Jr MC, Duncan LM. AJCC melanoma staging update: impact on dermatopathology practice and patient management. *J Cutan Pathol* 2011; doi: 10.1111/j.1600-0560.2011.01699.x.
34. Gershenwald JE, Soong SJ, Balch CM. 2010 TNM staging system for cutaneous melanoma...and beyond. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:1475-7.
35. Azzola MF, Shaw HM, Thompson JF, Soong SJ, Scolyer RA, Watson GF, et al. Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma: an analysis of 3661 patients from a single center. *Cancer* 2003; 97:1488-98.
36. Francken AB, Shaw HM, Thompson JF, Soong SJ, Accortt NA, Azzola MF, 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; 11:426-33.
37. Gimotty PA, Van Belle P, Elder DE, Murry T, Montone KT, Xu X, et al. Biologic and prognostic significance of dermal Ki67 expression, mitoses, and tumorigenicity in thin invasive cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2005; 23:8048-56.
38. Attis MN, Vollmer RT. Mitotic rate in melanoma: a reexamination. *Am J Clin Pathol* 2007; 127:1-5.
39. Nagore E, Monteagudo C, Pinazo MI, Botella-Estrada R, Oliver V, Bañuls J, et al. Propuesta de protocolo para el informe histológico del tumor primario de los pacientes con un melanoma cutáneo del Grupo de Trabajo para el Melanoma Cutáneo de la Comunidad Valenciana. *Actas Dermosifiliogr* 2007; 98:475-81.
40. Requena C, Botella-Estrada R, Traves V, Nagore E, Almenar S, Guillén C. Regresión en el melanoma: problemas en su definición e implicación pronóstica. *Actas Dermosifiliogr* 2009; 100:759-66.

41. Kashani-Sabet M, Sagebiel RW, Ferreira CM, Nosrati M, Miller III JR. Vascular involvement in the prognosis of primary cutaneous melanoma. *Arch Dermatol* 2001; 137:1169-73.
42. Ohsie SJ, Sarantopoulos GP, Cochran AJ, Binder SW. Immunohistochemical characteristics of melanoma. *J Cutan Pathol* 2008; 35:433-44.
43. Whiteman DC, Pavan WJ, Bastian BC. The melanomas: a synthesis of epidemiological, clinical, histopathological, genetic, and biological aspects, supporting distinct subtypes, causal pathways, and cells of origin. *Pigment Cell Melanoma Res* 2011; publicado online 27 Junio 2011. doi: 10.1111/j.1755-148X.2011.00880.x.
44. Gerami P, Jewell SS, Morrison LE, Blondin B, Schulz J, Ruffalo T, et al. Fluorescence *in situ* hybridization (FISH) as an ancillary diagnostic tool in the diagnosis of melanoma. *Am J Surg Pathol* 2009; 33:1146-56.
45. Gerami P, Mafee M, Lurtsbarapa T, Guitart J, Haghghat Z, Newman M. Sensitivity of fluorescence *in situ* hybridization for melanoma diagnosis using RREB1, MYB, Cep6, and 11q13 probes in melanoma subtypes. *Arch Dermatol* 2010; 146:273-8.
46. Gerami P, Zembowicz A. Update on Fluorescence *In Situ* Hybridization in Melanoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2011; 135:830-7.
47. Gaiser T, Kutzner H, Palmedo G, Siegelin MD, Wiesner T, Bruckner T, et al. Classifying ambiguous melanocytic lesions with FISH and correlation with clinical long-term follow up. *Mod Pathol* 2010; 23:413-9.
48. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 2005; 353:2135-47.
49. Viros A, Fridlyand J, Bauer J, Lasithiotakis K, Garbe C, Pinkel D, et al. Improving melanoma classification by integrating genetic and morphologic features. *PLoS Med* 2008;5:e120. doi:10.1371/journal.pmed.0050120.

# Estudio de extensión del melanoma

A. ORTEGA CANDIL<sup>1</sup>, C. RODRÍGUEZ REY<sup>1</sup>, J. L. CARRERAS DELGADO<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. <sup>2</sup>Departamento de Radiología y Medicina Física. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid

## RESUMEN

La medicina nuclear juega un papel fundamental a la hora de estadificar correctamente los pacientes con melanoma. Sus dos herramientas fundamentales son la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) y la tomografía por emisión de positrones (PET). La BSGC es el procedimiento de elección para la estadificación linfática regional de estos pacientes, siendo incluido el resultado de esta técnica en la estadificación del melanoma de la *American Joint Cancer Committee* del 2002. La sensibilidad de la BSGC es muy superior a la de la PET-TC para la detección de micrometástasis ganglionares en pacientes con estadios precoces de la enfermedad. La PET-TC se emplea fundamentalmente para confirmar sospecha clínica de metástasis, detección de recurrencias y re-estadificación de recurrencias. Además la PET-TC ha demostrado ser superior a los métodos de diagnóstico convencional en la detección de metástasis a distancia, siendo capaz de detectar enfermedad hasta 6 meses antes que estos métodos.

**PALABRAS CLAVE:** Melanoma. Ganglio centinela. SPECT-TC. PET-TC. Estadificación.

## ABSTRACT

*Nuclear medicine plays an essential role in the correct staging of patients suffering from melanoma. Both Sentinel Lymph Node Biopsy (SLNB) and Positron Emission Tomography (PET) represent its main diagnostic tools. SLNB is the choice procedure for lymphatic regional staging of these patients, including the result of this technique in the 2002 American Joint Cancer Committee melanoma staging. SLNB sensitivity is superior than PET-CT for the detection of lymphatic micrometastases in early stages of the disease. PET-CT is mainly used in confirming clinical metastases suspect, detection of recurrences and recurrences re-staging. PET-CT has also shown superiority against conventional diagnostic methods in the detection of distant metastases, been able to detect illness even six months earlier than these methods.*

**KEY WORDS:** Melanoma. Sentinel lymph node. SPECT-CT. PET-CT. Staging.

## INTRODUCCIÓN

El melanoma cutáneo es una neoplasia originaria de los melanocitos que derivan de la cresta neural, constituyendo el 3% de las neoplasias cutáneas. Representa el quinto cáncer más frecuente en los hombres y el séptimo en las mujeres (1). En los últimos años se ha producido un crecimiento exponencial de los casos de melanoma. Este incremento en la incidencia ha generado una alarma social y médica que obliga a aplicar un abordaje multidisciplinar orientado fundamentalmente a la pre-

vención. Por ello, y a pesar del aumento del número de casos, la mortalidad se mantiene estable, probablemente en relación con la mejoría diagnóstica y la precocidad quirúrgica (2).

En cuanto a los factores pronósticos se incluyen: el grosor o índice de Breslow, el nivel de Clark, la presencia de ulceración, el índice mitótico, la localización del tumor (los localizados en tronco y extremidades superiores tienen peor pronóstico), el patrón de crecimiento, el tipo histológico, la edad y el sexo y la afectación de los ganglios linfáticos regionales. De todos estos pará-

metros, el estado del primer ganglio de drenaje del tumor (denominado ganglio centinela) representa el factor pronóstico más importante en los pacientes afectos de melanoma en los estadios precoces (3).

La medicina nuclear juega un papel fundamental a la hora de estadificar correctamente a estos pacientes. Las dos herramientas fundamentales que maneja dicha especialidad son la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) y la tomografía por emisión de positrones (PET).

#### BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA (BSGC)

Como ya se ha comentado previamente, el factor pronóstico más importante en los pacientes con estadios precoces de melanoma es el estado de los ganglios regionales donde drena el tumor (4). En un principio se realizaba linfadenectomía a los pacientes para interrumpir la diseminación en cascada desde el tumor primario. Sin embargo, la utilidad de la linfadenectomía fue cuestionada porque tan sólo el 20% de pacientes con melanoma clínicamente localizado presentan enfermedad ganglionar oculta y se beneficiarían de la linfadenectomía; en el 80% restante no sería precisa la linfadenectomía al no presentar enfermedad ganglionar (5), corriendo estos pacientes el riesgo innecesario de problemas derivados de esta cirugía (linfedema, daño nervioso y complicaciones derivadas de la anestesia). La técnica del ganglio centinela (BSGC) se introdujo como un método mínimamente invasivo para identificar los pacientes de alto riesgo y seleccionar el empleo de técnicas quirúrgicas más agresivas y terapias sistémicas (6). La experiencia inicial con el GC fue presentada en 1991 y publicada en 1992 por Morton y cols (5). La BSGC puede identificar el 20% de los pacientes con metástasis regional oculta beneficiándoles de la linfadenectomía; también puede identificar el 80% de los pacientes restantes que no tienen metástasis ganglionar (7). El único estudio internacional multicéntrico de la BSGC (MSLT-I) se realizó para evaluar el beneficio de la técnica en pacientes con melanomas de grosor intermedio (8). Incluyeron 1.269 pacientes entre 1994 y 2002 (a 769 pacientes se les realizó BSGC con linfadenectomía en el caso de que el GC fuera positivo mientras que en 500 pacientes se realizó observación con linfadenectomía en el caso de recurrencia clínica ganglionar). Este estudio no demostró un aumento de la supervivencia en los pacientes sometidos a la BSGC (87,1 y 86% respectivamente). Sin embargo la tasa libre de enfermedad a los 5 años fue significativamente mayor en los pacientes sometidos a la BSGC (78,3 vs. 73,1%;  $P = 0,009$ ). Además, en los pacientes con enfermedad ganglionar, la media de supervivencia fue mayor en aquellos sometidos a la BSGC que en el otro grupo (72,3 vs. 52,4%;  $P = 0,004$ ).

—*Concepto del GC.* La técnica del GC se basa en la hipótesis de que el drenaje linfático desde la piel hasta los ganglios linfáticos regionales es un proceso ordenado y este patrón de drenaje puede emular la diseminación del melanoma a los ganglios linfáticos (6). El GC

es el ganglio donde el vaso linfático que se origina en el tumor drena directamente. Así, si el primer ganglio linfático (el GC) donde drena el tumor está afectado, los siguientes ganglios de la cadena (ganglios secundarios) pueden estar afectados también o no estarlo; si este primer ganglio no está afectado, los ganglios secundarios presumiblemente tampoco lo estarán. El tumor puede drenar directamente a más de un ganglio.

En la literatura se encuentran muchas definiciones del GC, incluyendo (“el ganglio más cerca de la lesión”, “el primer ganglio visualizado en la gammagrafía”, “el ganglio más caliente”, “todos los ganglios radiactivos”, “todos los ganglios azules” y “todos los ganglios con una tasa de contaje mayor que el fondo o comparado con otros ganglios”). Ninguna de estas definiciones es perfecta. Las potenciales fuentes de error que hay que conocer son:

- El ganglio más cerca de la lesión no siempre es el que drena directamente del tumor.
- El ganglio positivo no siempre es el que tiene la máxima tasa de contaje.
- El primer ganglio que se visualiza es el GC y puede no ser único. Parte del radiocoloide puede atravesar a través del primer ganglio y alcanzar otros ganglios secundarios.
- No todos los ganglios radioactivos son GC.
- No todos los ganglios azules son GC.
- Un verdadero GC puede no ser azul.
- Un ganglio azul puede no ser un GC (9).

La *estadificación* del melanoma se ha modificado de manera dramática en los últimos años. Las clasificaciones entre 1988 y 1997 empleaban el nivel de Breslow (profundidad de la penetración del tumor en la dermis/tejido subcutáneo) y el de Clark (nivel de invasión, desde el nivel I que correspondía a un *in situ* hasta el V). El grosor del tumor se dividió en cuatro clases:  $\leq 0,75$  mm,  $> 0,75-1,50$  mm,  $1,51-4,0$  mm y  $> 4,0$  mm. Los tumores se clasificaron en T1-T4 basándose en el grosor o el nivel de Clark. En el 2002 la AJCC (*American Joint Cancer Committee*) revisó el sistema de estadificación. Se redefinieron las clases del grosor del tumor ( $\leq 1,0$  mm,  $> 1,0-2,0$  mm,  $2,01-4,00$  mm,  $> 4,0$  mm) y los niveles de Clark distinguían sólo entre T1 y T2 (un grosor del tumor  $\leq 1,0$  mm con un nivel de Clark IV o V pasa a ser clasificado como T2) (10). La revisión también incluía: a) la presencia de ulceración del tumor primario como factor pronóstico negativo; b) agrupación de las metástasis en tránsito y satélites como manifestación de afectación linfática más que de extensión del tumor primario; c) número de ganglios linfáticos metastásicos más que el tamaño de los mismos; d) separación de las metástasis pulmonares del resto de metástasis viscerales; y e) elevación de los niveles séricos de LDH como factor pronóstico negativo en pacientes con enfermedad metastásica (11).

El nuevo sistema de clasificación de la AJCC (Tablas I y II) resalta las diferencias entre la clasificación clínica y la estadificación patológica, incluyendo el resultado de la BSGC en esta estadificación. Así los estadios clínicos I y II incluirían a aquellos pacientes sin evidencia de metástasis ganglionares ni a distancia (basado en



TABLA I  
CLASIFICACIÓN TNM

Clasificación del tumor (T)	
Tx	El tumor primario no es identificado
Tis	Melanoma <i>in situ</i>
T1	≤ 1,00 mm
T1a	Sin ulceración, sin mitosis
T1b	Con ulceración o tasa de mitosis ≤ 1/mm <sup>2</sup>
T2	1,01-2,00 mm
T2a	Sin ulceración
T2b	Con ulceración
T3	2,01-4,00 mm
T3a	Sin ulceración
T3b	Con ulceración
T4	> 4,00 mm
T4a	Sin ulceración
T4b	Con ulceración
Clasificación nodal (N)	
N1	Un ganglio afecto
N1a	Micrometástasis <sup>a</sup> (clínicamente ocultas)
N1b	Macrometástasis <sup>b</sup> (clínicamente aparentes)
N2	Dos a tres ganglios afectados
N2a	Micrometástasis <sup>a</sup>
N2b	Macrometástasis <sup>b</sup>
N2c	Metástasis en tránsito/satélite sin ganglio(s) linfático(s) metastásico(s)
N3	Cuatro o más ganglios afectados, metastásicos o metástasis en tránsito/satélite con ganglio(s) linfático(s) metastásico(s)
Clasificación metastásica (M)	
M1a	Metástasis a distancia en piel, subcutánea o en ganglios linfáticos con niveles normales de LDH
M1b	Metástasis pulmonares con niveles normales de LDH
M1c	El resto de metástasis viscerales con niveles normales de LDH o cualquier metástasis a distancia con niveles elevados de LDH

<sup>a</sup>Micrometástasis diagnosticadas tras linfadenectomía electiva o BSGC; <sup>b</sup>Macrometástasis.

una evaluación clínica y radiológica) y se llevaría a cabo tras la extirpación completa del tumor primario (incluiría microestadificación del melanoma primario). Sin embargo la estadificación patológica se basaría en la información tanto de la microestadificación del tumor primario como del estado patológico de los ganglios linfáticos tras la linfadenectomía total o parcial (tumores con micrometástasis en ganglios linfáticos son clasificados como estadio III) (10,12).

En el 2009 la AJCC realizó una nueva revisión en la clasificación del melanoma. Se incluyó una tercera categoría, la tasa de mitosis, que se añadió a las ya existentes de grosor del tumor y ulceración. La tasa de mitosis

TABLA II

ESTADIFICACIÓN DE LA AJCC 2002

Estadio AJCC	Estadio clínico		Estadio patológico			
0	Tis	N0	M0	pTis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	pT1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	pT1b	N0	M0
	T2a	N0	M0	pT2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0	pT2b	N0	M0
	T3a	N0	M0	pT3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0	pT3b	N0	M0
	T4a	N0	M0	pT4a	N0	M0
IIIC	T4b	N0	M0	pT4b	N0	M0
IIIA	Cualquier T	N1-3	M0	pT1-4a	N1a	M0
				pT1-4a	N2a	M0
				pT1-4b	N1a	M0
				pT1-4b	N2a	M0
IIIB	Cualquier T	N1-3	M0	pT1-4a	N1b	M0
				pT1-4a	N2b	M0
				pT1-4a/b	N2c	M0
				pT1-4b	N1b	M0
IIIC	Cualquier T	N1-3	M0	pT1-4b	N2b	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier T	Cualquier N	M1

es importante para distinguir entre tumores T1a y T1b (cuando la tasa de mitosis es ≥ 1/mm<sup>2</sup> es ya un tumor T1b). Además en esta nueva clasificación la presencia de una sola célula tumoral en la BSGC es suficiente para clasificarlo como un estadio III (10).

#### INDICACIONES (9)

Los candidatos para la BSGC son aquellos pacientes recién diagnosticados del melanoma, con ganglios clínicamente negativos y que tienen un riesgo intermedio o alto de enfermedad ganglionar oculta:

— *Grosor ≤ 1 mm*: en pacientes con melanomas de 0,76-1 mm de grosor la indicación de BSGC difiere según los autores. Algunos la realizan de forma sistemática porque el riesgo de metástasis ganglionar es de aproximadamente el 5%; otros la reservan para los casos con ulceración en la lesión primaria, en pacientes jóvenes o con elevada tasa de mitosis (1). En pacientes con un melanoma ≤ 0,75 mm generalmente no se recomienda la BSGC porque el riesgo de metástasis ganglionar se sitúa alrededor del 1%.

— *Grosor intermedio 1-4 mm*: el riesgo de metástasis ganglionar aumenta del 8 al 30%, existiendo un consenso por el que se debe ofrecer a estos pacientes la BSGC (13).

— *Grosor > 4 mm*: estos pacientes tienen riesgo de metástasis a distancia; además el riesgo de metástasis ganglionar es aproximadamente del 40%, siendo nor-

malmente estos ganglios no palpables. Por lo tanto estos pacientes también se beneficiarían de la BSGC (14).

También está indicado realizar la técnica en el caso de que el grosor del melanoma no se pueda determinar con certeza.

Está contraindicado realizar la BSGC cuando ya existe diseminación sistémica o ganglionar (clínica y/o ecográfica). La existencia de enfermedad ganglionar puede originar el fallo de la técnica (falsos negativos), por lo que es recomendable un estudio ecográfico de los ganglios previo a la realización de la BSGC. La cirugía de ampliación de márgenes previa es una contraindicación relativa porque puede alterar el drenaje linfático de la zona.

Especial cuidado hay que tener en pacientes embarazadas o en periodo de lactancia, recomendando posponer la prueba a después del embarazo o suspender la lactancia 24 h antes y después de la técnica.

#### RADIOFÁRMACO, TÉCNICA DE INYECCIÓN Y ADQUISICIÓN DE IMÁGENES

Existen numerosos radiofármacos disponibles para la realización de la BSGC y estos pueden acompañarse o no de colorante azul. Los más empleados son el  $^{99m}\text{Tc}$ -sulfuro coloidal (EE.UU.),  $^{99m}\text{Tc}$ -antimonio trisulfuro coloidal (Australia) y  $^{99m}\text{Tc}$ -albúmina (Europa). El tamaño óptimo para la detección de la partícula es de 100-200 nm. No existe un consenso sobre la actividad de radiocoloide a inyectar, generalmente varía entre 5-120 MBq (en nuestro centro empleamos 18,5 MBq de actividad en cada inyección). Generalmente se realizan 4 inyecciones intradérmicas de 0,1-0,2 ml del radiocoloide a una distancia de 0,1-1 cm del tumor/cicatriz (9).

Tras la inyección del radiotrazador se recomienda realizar un estudio dinámico seguido de imágenes estáticas. El estudio dinámico permite la identificación de ganglios cercanos a los puntos de inyección y la visualización de ganglios secundarios que aparecen calientes en las imágenes estáticas y que sin estas imágenes serían erróneamente interpretados como GCs. En los últimos años se está empleando en algunos centros las imágenes con SPECT-TC (tomografía por emisión de fotón único-tomografía computarizada) (15,16) (Fig. 1). El primer trabajo en el que se empleó la SPECT-TC para la localización del GC fue publicado en 2003 por Even-Sapir y cols. (17). Incluyeron a 34 pacientes (28 de ellos eran melanomas) y concluyen que el SPECT-TC añade información clínicamente relevante en pacientes con melanoma del tronco o de cabeza y cuello pero no ofrece información adicional en los melanomas localizados en las extremidades. Vermeeren y cols. señalan que la SPECT-TC puede detectar GC adicionales en el 16% de los pacientes y que además esos ganglios pueden ser los únicos positivos para células tumorales (18). La dosis de radiación añadida con el empleo de esta técnica varía entre 1,3-5 mGy, alcanzando los 20 mGy cuando se emplea una TC diagnóstica (3).

Tras identificar los GC, estos se marcan sobre la piel del paciente.

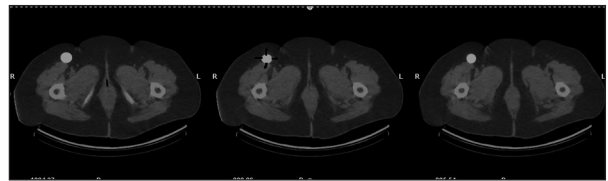


Fig. 1. Mujer de 73 años diagnosticada en enero de 2011 de melanoma con índice de Breslow 3,8 mm en miembro inferior derecho, resecao en marzo de ese año. Se realiza PET-TC en abril de 2011 siendo el estudio negativo. En mayo de 2011 se realiza la BSGC (imágenes de SPECT-TC en plano axial), donde se observa un GC en ingle derecha. Se realiza la extirpación del GC con anatomía patológica negativa para malignidad.

#### USO DE COLORANTE (9)

El colorante azul ayuda a la confirmación visual de los vasos linfáticos desde el tumor hasta el GC. Se han empleado diversos colorantes como son el azul isosulfán, el azul patente (Patent Blue V) y el azul de metileno, aunque este último puede ocasionar necrosis cutánea en el lugar de la inyección. El colorante se inyecta en la dermis (generalmente empleando una jeringa de insulina) 10-20 minutos antes de la cirugía en un volumen de 0,5-1 ml alrededor del tumor o de la cicatriz. Después de la inyección intradérmica, entra y atraviesa los vasos linfáticos. El tamaño de la partícula es lo suficientemente grande para atravesar lentamente el GC. A los 5-15 minutos el GC ya está teñido por el colorante. El lavado se produce en aproximadamente 45 minutos.

En algunos centros continúa empleándose de forma sistemática el uso del colorante además del radiotrazador para la realización de la BSGC. En otros se reserva para localizaciones en los que el melanoma está cerca de los ganglios regionales, donde la actividad del radiotrazador en los puntos de inyección puede dificultar la localización del GC.

#### BÚSQUEDA INTRAOPERATORIA DEL GC

Para la búsqueda intraoperatoria del GC se emplean sondas gamma detectoras. El uso de la sonda gamma fue descrito por Krag y cols. (19), quienes encontraron una tasa de detección de GC del 95%. Recientemente en algunos centros se están empleando gammacámaras portátiles, así Dengel y cols. realizaron un estudio con 20 pacientes con melanoma. Encontraron que la gammacámara portátil fue clínicamente útil en el 20% de los pacientes, contribuyendo a la localización del GC en los casos de localizaciones difíciles, identificando ganglios que no se habían observado en las imágenes tradicionales y aclarando que la radiación residual no representaba un verdadero GC (20).

Tras la extirpación del GC, se realiza un estudio histológico del mismo, analizándose un mínimo de cuatro secciones del GC y empleándose estudios con hematoxilina-eosina y estudios inmunohistoquímicos (preferentemente con anticuerpos S100, melan A y HMB-45) (10).

## PET

En cuanto a la Tomografía por Emisión de Positrones, empleando como radiotrazador la  $^{18}\text{F}$ -Fluorodeoxiglucosa ( $^{18}\text{F}$ -FDG), esta se ha convertido en una modalidad de imagen esencial en el manejo de pacientes oncológicos. Se basa en la capacidad de detectar anomalías metabólicas asociadas a los procesos neoplásicos que generalmente preceden a las alteraciones morfológicas. Actualmente se encuentran en auge los equipos que integran tanto la PET como la tomografía computarizada (PET-TC) permitiendo la combinación de la imagen metabólica y anatómica en una misma exploración. El componente TC resulta útil tanto para la localización precisa de las lesiones y caracterización de las mismas como para la corrección de atenuación, permitiendo así tanto una imagen PET de mayor calidad como acortar los tiempos de adquisición (15 min) frente a los estudios PET iniciales (1 h). Además la TC permite reducir tanto los falsos positivos (captación en grasa parda y actividad fisiológica intestinal) como los falsos negativos (detección de micronódulos pulmonares) de la PET.

La técnica se basa en el hecho de que los tumores malignos con una elevada tasa metabólica tienden a consumir más glucosa, y por tanto FDG (análogo de la glucosa), que el tejido circundante. Tras la inyección intravenosa del radiotrazador, este es transportado al interior de la célula mediante un transportador de glucosa. Dado que las células tumorales malignas expresan un mayor número de dichos transportadores, se produce un mayor flujo de glucosa al interior de la misma. A continuación la FDG es fosforilada mediante una hexoquinasa transformándose en FDG-6-fosfato, que no puede ser degradada por la vía de la glicolisis, quedando así "atrapada" en el interior de la célula, de tal modo que cuanto más FDG se halle en el interior de la célula, mayor será la captación por parte del tumor.

Los estudios PET generalmente son interpretados tanto cualitativa como cuantitativamente. El parámetro empleado para la valoración cuantitativa de la captación de FDG es el denominado SUVmax (*Standardized Uptake Value*). De tal modo que valores elevados de SUVmax (valores superiores a 2,5-3,0 para tejidos blandos y 2,0 para el hueso) nos orientarían hacia patología probablemente maligna. Aunque conviene indicar que procesos infecciosos/inflamatorios muy activos pueden mostrar intensa avidéz por la FDG dando lugar a falsos positivos (21).

En la última década la PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG se ha establecido como una herramienta fundamental en la detección de tumores malignos. Además esta técnica ofrece la ventaja de evaluar la totalidad del cuerpo en una sola exploración, siendo de vital importancia en el caso del melanoma dada su elevada capacidad de metastatizar.

## INDICACIONES

Las indicaciones potenciales de la PET-TC en el melanoma cutáneo son fundamentalmente (22):

— En la detección de metástasis regionales o a distancia en el momento del diagnóstico inicial (Fig. 2).

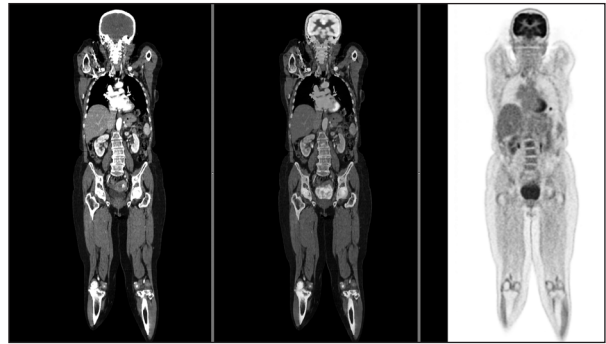


Fig. 2. Mujer de 78 años diagnosticada en octubre de 2009 de melanoma con índice de Breslow 4,45 mm en planta del pie izquierdo. Es intervenida en octubre de dicho año. Al mes de la cirugía se realiza un estudio PET-TC donde no se objetivan depósitos patológicos de FDG. Se repite estudio en enero de 2011 (imágenes mostradas en plano coronal) como estudio de seguimiento. El único hallazgo relevante es una captación focal de FDG en ángulo esplénico del colon. Se realiza colonoscopia encontrándose en esa localización un pólipo cuya anatomía patológica resulta ser de adenoma vellosos.

— En el seguimiento de pacientes con riesgo elevado de presentar metástasis a distancia por presentar enfermedad locoregional extendida (Figs. 3 y 4).

— En pacientes con hallazgos que hacen sospechar la presencia de metástasis a distancia.

— En pacientes con enfermedad a distancia conocida que podrían beneficiarse de determinadas terapias si se diagnostican nuevas lesiones o aquellas tratadas regresan o desaparecen.

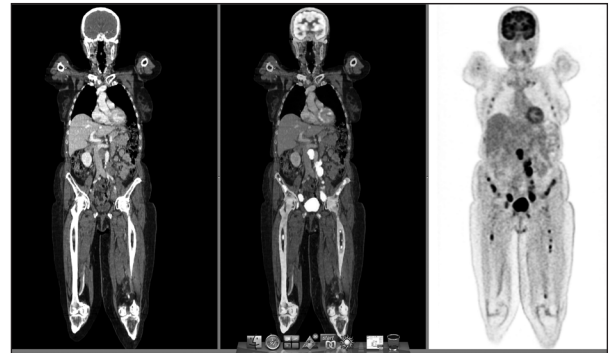
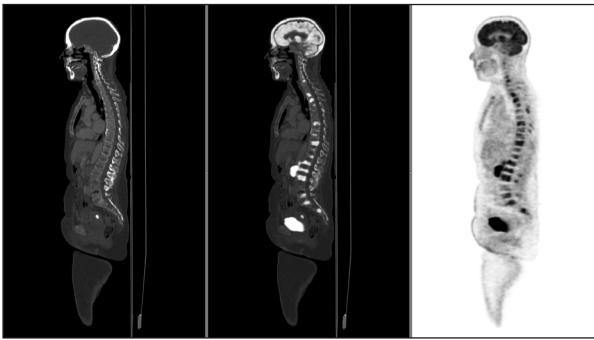
— En pacientes con riesgo elevado de recaída sistémica en los que se están planteando terapias agresivas.

— En la monitorización de la respuesta a la quimioterapia o inmunoterapia.

#### PET-TC EN ESTADIOS PRECOCES (ESTADIOS I Y II DE LA AJCC)

En el caso de pacientes en estadios precoces de la enfermedad la PET-TC no sería útil dada su baja sensibilidad para detectar enfermedad metastásica microscópica a nivel ganglionar, constituyendo la BSGC combinada con el SPECT-TC el procedimiento de elección para la estadificación regional linfática de estos pacientes. Además hay que tener en cuenta que en estos estadios precoces el riesgo de enfermedad metastásica a distancia es muy bajo (23).

Para la estadificación regional del melanoma, múltiples estudios han demostrado la superioridad de la BSGC frente a la PET en tumores T1 (24,25). El meta-análisis llevado a cabo por Jiménez-Requena y cols. (26) confirman el hecho de que la PET no es útil en la evaluación de metástasis regionales al no ser una técnica capaz de identificar enfermedad microscópica. Tenemos que tener en cuenta que la resolución de la cámara PET para la detección de tejido tumoral oscila en volúmenes en torno a  $80 \text{ mm}^3$  por lo que no sería capaz de detectar micrometástasis (27). Por lo tanto la PET se



*Figs. 3 y 4. Se repite estudio PET-TC en agosto de 2011 de la paciente mostrada en figura 2 ante sospecha clínica de recaída inguinal. En las imágenes se objetivan múltiples captaciones patológicas de FDG en todo el esqueleto axial y raíces de miembros (imágenes sagitales) sin clara correlación en las imágenes de TC pero que son altamente sugerentes de afectación metastásica. También se identifican múltiples adenopatías abdominopélvicas, inguinales bilaterales y en ambos miembros inferiores (imágenes coronales) igualmente sugerentes de malignidad.*

emplea fundamentalmente para confirmar sospecha clínica de metástasis, detección de recurrencias y re-estadificación de recurrencias previo a cambios en el manejo médico o quirúrgico de estos pacientes, como ya se ha comentado anteriormente.

En este sentido Clark y cols. (28) realizan un estudio prospectivo reclutando 64 pacientes (T2-T4) y en él sugieren escasa utilidad de la PET en la detección de metástasis ocultas de melanoma en el diagnóstico inicial. Sí estaría indicado en la evaluación de aquellos pacientes con signos o síntomas de afectación metastásica siendo innecesario en aquellos asintomáticos que van a ser evaluados mediante BSGC. Igualmente Krug y cols. (29) llevan a cabo una revisión sistemática con el fin de calcular el rendimiento diagnóstico de la PET en la estadificación inicial del melanoma siguiendo la nueva clasificación en la estadificación por paciente y por lesión de la AJCC. Concluyen que en estadios avanzados (III y IV de la AJCC) la PET constituye una modalidad de imagen útil; sin embargo existe un subgrupo de pacientes en estadios precoces que podrían beneficiarse de la PET, aunque afirman que son necesarios estudios prospectivos con mayor población para asegurar cambios en el manejo del paciente inducidos por el uso rutinario de la PET.

Como vemos, existen múltiples estudios que apoyan el papel fundamental de la PET en el manejo del melanoma recurrente, sin embargo, a día de hoy, son pocos los trabajos que hablan de la PET en la estadificación inicial de pacientes con melanoma clínicamente localizado. Es evidente que la utilidad de la PET depende de la prevalencia de la enfermedad detectable en la población estudiada. De tal modo que la utilidad clínica y diagnóstica de la PET será mejor en pacientes en estadios más avanzados de la enfermedad, no así en pacientes con baja prevalencia de enfermedad metastásica. T. Wagner y cols. (27) estudian la prevalencia de metástasis a distancia en la estadificación inicial en pacientes asintomáticos con metástasis ganglionares empleando la PET. Demuestran que la PET no detecta metástasis a distancia (debido a la baja prevalencia de enfermedad metastásica macroscópica) en esta población pudiendo

dar lugar a resultados tanto falsos positivos como falsos negativos. En este mismo sentido J. D. Wagner y cols. (30) llevan a cabo un estudio prospectivo, con el fin de evaluar tanto la sensibilidad como la especificidad de la técnica, en pacientes en estadios precoces para la detección de metástasis ganglionares ocultas, no obteniendo buenos resultados y por tanto no pudiendo sustituir la PET a la BSGC para la estadificación ganglionar. De hecho ellos observan que realizar la PET en estadios I y II de la enfermedad no tiene un impacto clínico significativo, no debiendo recomendarse la PET como una herramienta de screening rutinaria en esta población.

Harlan y cols. (31) afirman que aunque actualmente no se recomienda la PET en el screening rutinario en pacientes en estos estadios precoces, parece que estos autores alientan la posibilidad de realizar dicha exploración de entrada en los melanomas que denominan “gruesos” ya que tienen más posibilidades de presentar metástasis al diagnóstico inicial. Por último Belhocine y cols. (3) aprueban la realización de la PET en estos estadios precoces ante circunstancias clínicas determinadas, combinada por supuesto con la BSGC (un resultado PET negativo no puede sustituir al mapeo mediante BSGC), como es el caso de melanomas de alto riesgo (los de localización en tronco y en miembros superiores, Breslow > 4 mm, ulcerados y con elevado índice mitótico).

#### *PET-TAC EN ESTADIOS AVANZADOS (ESTADIOS III Y IV DE LA AJCC)*

El melanoma cutáneo es un tumor que se disemina ampliamente y de manera impredecible por todo el organismo. La supervivencia media una vez que aparece enfermedad metastásica es aproximadamente de 6 meses (32). Los pacientes afectos de melanoma con estadios III y IV de la AJCC, incluyendo aquellos con metástasis resecaadas, presentan un riesgo elevado de presentar enfermedad recurrente. Por tanto, la correcta estadificación de estos pacientes es vital para poder determinar así la utilidad de una cirugía potencialmente curativa o de radioterapia.

En cuanto a la PET-TC, esta ha demostrado ser superior a los métodos de diagnóstico convencionales en la detección de metástasis a distancia (3). Diferentes estudios y metaanálisis obtienen valores de sensibilidad, especificidad y exactitud diagnóstica de la PET-TC en la detección del melanoma recurrente entre el 70 y el 100%. La PET-TC es capaz de detectar enfermedad hasta 6 meses antes que los métodos convencionales. En estudios que comparaban PET con procedimientos de imagen convencional en pacientes con melanoma recurrente, la PET mostró una exactitud superior en la detección tanto de metástasis locorregional como a distancia (33,34). Gran parte de las lesiones que no fueron detectadas por la PET fue debido a que eran menores de 1 cm de diámetro y se localizaban fundamentalmente a nivel pulmonar, hepático o cerebral. Estos falsos negativos de la PET pueden ser detectados mediante TC y Resonancia Magnética Nuclear (RMN) cerebral, no obstante con los nuevos equipos combinados PET-TC estas lesiones pulmonares que pasaban antes desapercibidas, ahora son fácilmente identificables. En cuanto a las lesiones no detectadas por la TC, estas se localizaban fundamentalmente a nivel abdominal, por lo que la PET sería de gran utilidad para el diagnóstico de enfermedad a dicho nivel. La PET ha demostrado ser también eficaz en la detección de metástasis en ganglios linfáticos tanto regionales como mediastínicos, en tejidos blandos y en hueso.

Podemos concluir por tanto, que la PET-TC es la herramienta principal en la estadificación del melanoma recurrente, en combinación con la RMN cerebral para el diagnóstico de metástasis cerebrales. Además, la PET-TC es capaz de detectar de manera incidental segundos tumores tanto malignos (carcinoma papilar de tiroides, carcinoma escamoso pulmonar, carcinoma de próstata, tumor colorrectal) como benignos (tumor parotídeo de Warthin, leiomioma uterino, pólipos colónicos y adenomas hipofisarios). Por tanto, la PET-TC es capaz de modificar el manejo terapéutico de estos pacientes. Distintas series han reportado cambios en la estadificación tras la realización de la PET que oscila entre el 12 y el 34%. En cuanto a cambios en el manejo terapéutico derivados del resultado de la PET (entre el 8 y el 61%), estos incluyen abandono de procedimientos quirúrgicos, alteración del plan de cirugía tanto en extensión como en intención y modificaciones en la terapia sistémica. De estos resultados se puede extraer la conclusión de que el estudio PET-TC debería realizarse a aquellos pacientes diagnosticados de melanoma antes de la resección de enfermedad regional o metastásica (12).

#### CONCLUSIONES

—La medicina nuclear juega un papel fundamental en la estadificación inicial de los pacientes con melanoma.

—En estadios precoces (estadios I y II de la AJCC), la BSGC es la técnica de elección para la detección de metástasis ganglionares, con una sensibilidad muy superior a la de la PET-TC para la detección de micrometástasis ganglionares.

—La PET-TC constituye una técnica tanto sensible como específica para la detección del melanoma especialmente en la detección de metástasis a distancia y en el melanoma recurrente, fundamentalmente en aquellos que son candidatos a una cirugía con intención curativa.

—La PET es más sensible que la TC para la detección de metástasis a nivel subcutáneo, en ganglios linfáticos, en abdomen y en estructuras óseas, sin embargo la PET podría no detectar micronódulos pulmonares, aunque esta limitación se resuelve con los nuevos equipos combinados PET-TC. Sin embargo la RMN con contraste sigue siendo la técnica preferida para la detección de las metástasis cerebrales en el melanoma.

#### CORRESPONDENCIA:

Aída Ortega Candil  
Servicio de Medicina Nuclear  
Hospital Clínico San Carlos  
Madrid  
e-mail: aidaisotopo@hotmail.com

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Johnson TM, Bradford CR, Gruber SB, Sondak VK, Schwartz JL. Staging workup, sentinel node biopsy, and follow-up tests for melanoma: update of current concepts. *Archives of dermatology* 2004; 140:107-13.
2. Sociedad Española de Oncología Médica. Epidemiología del Melanoma (página web): <http://www.seom.org/es/infopublico/info-tipos-cancer/melanoma/2345-epidemiologia>
3. Belhocine TZ, Scott AM, Even-Sapir E, Urbain JL, Essner R. Role of nuclear medicine in the management of cutaneous malignant melanoma. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine* 2006; 47:957-67.
4. Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, Elashoff R, Essner R, Glass EC, et al. Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial. *Annals of surgery* 2005; 242:302-11; discussion 311-303.
5. Morton DL, Wanek L, Nizze JA, Elashoff RM, Wong JH. Improved long-term survival after lymphadenectomy of melanoma metastatic to regional nodes. Analysis of prognostic factors in 1134 patients from the John Wayne Cancer Clinic. *Annals of surgery* 1991; 214:491-9; discussion 499-501.
6. Ross MI. Sentinel node biopsy for melanoma: an update after two decades of experience. *Seminars in cutaneous medicine and surgery* 2010; 29:238-48.
7. Bagaria SP, Faries MB, Morton DL. Sentinel node biopsy in melanoma: technical considerations of the procedure as performed at the John Wayne Cancer Institute. *Journal of surgical oncology* 2010; 101:669-76.
8. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *The New England journal of medicine* 2006; 355:1307-17.
9. Chakera AH, Hesse B, Burak Z, Ballinger JR, Britten A, Caraco C, et al. EANM-EORTC general recommendations for sentinel node diagnostics in melanoma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2009; 36:1713-42.
10. Garbe C, Eigentler TK, Bauer J, Blodorn-Schlicht N, Fend F, Hantschke M, et al. Histopathological diagnostics of malignant melanoma in accordance with the recent AJCC classification

- 2009: Review of the literature and recommendations for general practice. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology*; JDDG. 2011.
11. Mohr P, Eggermont AM, Hauschild A, Buzaid A. Staging of cutaneous melanoma. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2009; 20 Suppl 6:vi14-21.
  12. Ho Shon IA, Chung DK, Saw RP, Thompson JF. Imaging in cutaneous melanoma. *Nuclear medicine communications* 2008; 29:847-76.
  13. Mays MP, Martin RC, Burton A, Ginter B, Edwards MJ, Reintgen DS, et al. Should all patients with melanoma between 1 and 2 mm Breslow thickness undergo sentinel lymph node biopsy? *Cancer* 2010; 116:1535-44.
  14. Rondelli F, Vedovati M, Becattini C, Tomassini G, Messina S, Noya G, et al. Prognostic role of sentinel node biopsy in patients with thick melanoma: a meta-analysis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2011.
  15. Mucientes Rasilla J, Cardona Arbonies J, Delgado Bolton R, Izarduy Pereyra L, Salazar Andía G, Prieto Soriano A, et al. [SPECT-CT in sentinel node detection in patients with melanoma]. *Revista española de medicina nuclear* 2009; 28:229-34.
  16. Vermeeren L, van der Ploeg IM, Olmos RA, Meinhardt W, Klop WM, Kroon BB, et al. SPECT/CT for preoperative sentinel node localization. *Journal of surgical oncology* 2010; 101:184-190.
  17. Even-Sapir E, Lerman H, Lievshitz G, Khafif A, Fliss DM, Schwartz A, et al. Lymphoscintigraphy for sentinel node mapping using a hybrid SPECT/CT system. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 2003; 44:1413-20.
  18. Vermeeren L, Valdes Olmos RA, Klop WM, van der Ploeg IM, Nieweg OE, Balm AJ, et al. SPECT/CT for sentinel lymph node mapping in head and neck melanoma. *Head & neck* 2011; 33:1-6.
  19. Krag DN, Meijer SJ, Weaver DL, Loggie BW, Harlow SP, Tanabe KK, et al. Minimal-access surgery for staging of malignant melanoma. *Archives of surgery* 1995; 130:654-658; discussion 659-660.
  20. Dengel LT, More MJ, Judy PG, Petroni GR, Smolkin ME, Rehm PK, et al. Intraoperative imaging guidance for sentinel node biopsy in melanoma using a mobile gamma camera. *Annals of surgery* 2011; 253:774-8.
  21. Pons F, Duch J, Fuster D. Breast cancer therapy: the role of PET-CT in decision making. *The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging: official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine* 2009; 53:210-23.
  22. Kumar R, Alavi A. Clinical applications of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the management of malignant melanoma. *Current opinion in oncology* 2005; 17:154-159.
  23. Lapeña Gutiérrez L, Ortega Candil A, García García-Esquinas M. Utilidad de la PET-TAC en oncología. Capítulo 5 Melanomas. Serie monografías de la Real Academia Nacional de Medicina. Editorial Arán. Año 2010.
  24. Klode J, Dissemmond J, Grabbe S, Hillen U, Poeppel T, Boeing C. Sentinel lymph node excision and PET-CT in the initial stage of malignant melanoma: a retrospective analysis of 61 patients with malignant melanoma in American Joint Committee on Cancer stages I and II. *Dermatologic surgery: official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]* 2010; 36:439-45.
  25. Longo MI, Lazaro P, Bueno C, Carreras JL, Montz, R. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography imaging versus sentinel node biopsy in the primary staging of melanoma patients. *Dermatologic surgery: official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]* 2003; 29:245-8.
  26. Jimenez-Requena F, Delgado-Bolton RC, Fernandez-Perez C, Gambhir SS, Schwimmer J, Perez-Vazquez JM, Carreras-Delgado JL. Meta-analysis of the performance of (18)F-FDG PET in cutaneous melanoma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2010; 37:284-300.
  27. Wagner T, Meyer N, Zeroud S, Julian A, Chevreau C, Payoux P, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography fails to detect distant metastases at initial staging of melanoma patients with metastatic involvement of sentinel lymph node. *The British journal of dermatology* 2011; 164:1235-40.
  28. Clark PB, 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. *Archives of surgery* 2006; 141:284-8.
  29. Krug B, Crott R, Lonneux M, Baurain JF, Pirson AS, Vander Borgh T. Role of PET in the initial staging of cutaneous malignant melanoma: systematic review. *Radiology* 2008; 249:836-44.
  30. Wagner JD, Schauwecker D, Davidson D, Logan T, Coleman JJ 3rd, Hutchins G, et al. Inefficacy of F-18 fluorodeoxy-D-glucose-positron emission tomography scans for initial evaluation in early-stage cutaneous melanoma. *Cancer* 2005; 104:570-9.
  31. Harlan E, Davis MD, Pittelkow MR. Positron emission tomography/computed tomography: use for initial staging of malignant melanoma. *International journal of dermatology* 2010; 49:1056-8.
  32. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2001; 19:3622-34.
  33. Fuster D, Chiang S, Johnson G, Schuchter LM, Zhuang H, Alavi A. Is 18F-FDG PET more accurate than standard diagnostic procedures in the detection of suspected recurrent melanoma? *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine* 2004; 45:1323-7.
  34. Harris MT, Berlangieri SU, Cebon JS, Davis ID, Scott AM. Impact of 2-deoxy-2[F-18]fluoro-D-glucose Positron Emission Tomography on the management of patients with advanced melanoma. *Molecular imaging and biology: MIB: the official publication of the Academy of Molecular Imaging* 2005; 7:304-308.

# Melanoma heredo-familiar

P. PÉREZ SEGURA<sup>1</sup>, C. GARCÍA GONZÁLEZ<sup>2</sup>

*Servicio de Oncología Médica. <sup>1</sup>Hospital Clínico San Carlos. Madrid. <sup>2</sup>Hospital Carlos Haya. Málaga*

## RESUMEN

El melanoma cutáneo es la principal causa de muerte por tumores de piel en el mundo. Su incidencia está en aumento. En el desarrollo de esta enfermedad intervienen diferentes factores de riesgo, de entre ellos el principal es la exposición a la radiación ultravioleta. Se considera que una familia presenta un melanoma familiar si existen dos o más diagnósticos de melanoma invasivo entre familiares de primer grado. No obstante en áreas de mayor prevalencia se requiere para el diagnóstico la presencia de tres o más familiares afectos. El melanoma familiar es genéticamente heterogéneo. Hay diversos genes implicados en la patogenia de esta enfermedad, sin embargo menos de la mitad de las familias con fuerte historia familiar de melanoma presenta mutación en los mismos. El CDKN2A y CDK4 son los dos genes fundamentalmente implicados en esta enfermedad. El CDKN2A, localizado en el brazo corto del cromosoma 9, es el responsable aproximadamente del 25% de las mutaciones encontradas en estas familias. Se trata de un gen supresor tumoral que codifica dos proteínas: p16 y p14ARF. Algunas familias con mutación en la línea germinal en CDKN2A presentan un mayor riesgo de desarrollar otro tipo de tumores, principalmente cáncer de páncreas. El CDK4 es un oncogén localizado en el brazo corto del cromosoma 12, implicado en un pequeño porcentaje de familias. Es fundamental atender a estas familias en una unidad de consejo genético, donde se realizará una cuidadosa historia familiar, valoración de riesgo, realización de test genéticos y posterior asesoramiento. Es fundamental educar a todos los miembros de la familia, así como a la población general, de la necesidad de evitar las radiaciones UV y el uso de fotoprotectores solares.

**PALABRAS CLAVE:** Melanoma heredo-familiar. CDKN2A. CDK4.

## ABSTRACT

*Cutaneous melanoma is the leading cause of death from skin tumors in the world. Its incidence is increasing. In developing this disease involves several factors of risk, including the main exposure to ultraviolet radiation. It is considered that a familial melanoma have a family if two or more diagnoses of invasive melanoma among first-degree relatives. However, in areas of highest prevalence was required for diagnosis the presence of three or more affected relatives. Familial melanoma is genetically heterogeneous. There are several genes involved in the pathogenesis of this disease, yet less than half of families with strong family history of melanoma presents the same mutation. CDKN2A and CDK4 genes are both mainly involved in this disease. The CDKN2A, located on the short arm of chromosome 9, is responsible for approximately 25% of the mutations found in these families. It is a tumor suppressor gene encodes two proteins: p16 and p14ARF. Some families with germline mutation in CDKN2A have a higher risk of developing other tumors, especially pancreatic cancer. The CDK4 is an oncogene located on the short arm of chromosome 12, involved in a small percentage of families. Is essential to take these families in a genetic counseling unit, where he made a careful family history, risk assessment, implementation and post-test genetic counseling. It is essential to educate all family members and the general population, the need to avoid UV radiation and the use of sunscreen product.*

**KEY WORDS:** Hereditary melanoma. CDKN2A. CDK4.

## INTRODUCCIÓN

El melanoma cutáneo es la principal causa de muerte por tumores de piel en el mundo y ha experimentado un importante incremento de su incidencia en los últimos 20 años (1). El aumento del número de casos es a expensas de las localizaciones cutáneas, sin que haya habido incremento en las de origen mucoso u ocular (2).

## EPIDEMIOLOGÍA

Su incidencia es variable según el área geográfica considerada; así en países como Japón o la India su incidencia es muy baja, mientras que en Australia es muy superior. España se sitúa en una incidencia intermedia con unos 7 casos por 100.000 habitantes/año.

## FACTORES DE RIESGO (TABLA I)

En el desarrollo de esta enfermedad intervienen diferentes factores de riesgo como son los ambientales, del propio huésped y los factores genéticos e historia familiar de melanoma (3).

Diferentes estudios han confirmado como principal factor de riesgo ambiental la exposición a la *luz ultravioleta*. La mayoría de los melanomas se desarrollan en piel expuesta al sol. Los habitantes de áreas soleadas tienen más posibilidad de tener melanomas y estos se desarrollan especialmente en áreas expuestas al sol. Se relaciona con la exposición solar intensa e intermitente con formación de ampollas en la infancia y la exposición intensa en la edad adulta (4).

La radiación ultravioleta B parece más asociada al desarrollo de melanoma que la radiación ultravioleta A (5).

Múltiples estudios han demostrado que las cabinas de bronceado constituyen un factor de riesgo para el desarrollo de melanoma (6,7).

La presencia de nevos melanocíticos múltiples y/o displásicos se ha considerado el mayor precursor de melanoma, tanto en la forma familiar como esporádica (8). El principal factor de riesgo de transformación en melanoma es el tamaño y, en el caso de los pequeños, el mayor indicador de riesgo es su número (2).

Otros factores del huésped son el fenotipo cutáneo I principalmente, aunque también el II, los ojos azules o verdes y la presencia de efélides. Hay que tener también en cuenta los antecedentes personales de carcinoma de piel no melanoma (carcinoma basocelular y espinocelular) (8).

El desarrollo de melanoma es más frecuente y más agresivo en los pacientes con inmunosupresión. La causa de la inmunosupresión es variable y puede incluir inmunodeficiencias primarias, linfomas, tratamiento con inmunosupresores en trasplantados o la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (9).

El antecedente personal de melanoma está asociado con un mayor riesgo de un segundo melanoma (10,11).

Se estima que entre un 8 y un 14% de melanomas aparecen en personas con antecedentes personales de esta enfermedad y se conoce un mayor riesgo de padecerla en familias con síndrome de Li-Fraumeni (12), retinoblastoma (13), síndrome de Werner (14) y xeroderma pigmentoso (15).

Hay bastante heterogeneidad genética entre las distintas familias con melanoma, por lo que probablemente múltiples genes contribuyen a la predisposición a esta enfermedad. Según varios estudios, el principal gen de susceptibilidad del melanoma reside en el brazo corto del cromosoma 9 y corresponde al gen supresor CDKN2A. También se han descrito algunos casos de melanoma con mutaciones en el gen CDK4 (16,17)

TABLA I

FACTORES DE RIESGO DE MELANOMA MALIGNO CUTÁNEO (18)

<i>Factor</i>	<i>Riesgo relativo</i>
Exposición solar	2-3
Nevus múltiples / displásicos	2-12
Efélides	2-3
Fototipo piel I	1,4
Ojos azules	1,6
Pelo rojo	2,4-4
AP de Melanoma en el paciente	8,5
AF de 1er grado	2-3
Fuerte historia familiar melanoma	35-70

AP: antecedentes personales; AF: antecedentes familiares.

## MELANOMA FAMILIAR

Se considera que una familia presenta un melanoma familiar si existen dos o más diagnósticos de melanoma invasivo entre familiares de primer grado. No obstante en áreas muy soleadas como el cinturón solar de Estados Unidos o Australia, donde existen una mayor prevalencia de melanomas y una mayor posibilidad de que se diagnostiquen melanomas en una familia por azar, se requiere para el diagnóstico la presencia de tres o más familiares afectados (8).

Se estima que un 10% de individuos diagnosticados de melanoma presentan un familiar de primer grado afecto, pero sólo entre el 1-2% tienen múltiples familiares. En familiares de primer grado de un paciente diagnosticado de melanoma maligno existe un riesgo relativo de 2 de presentar un melanoma y de 6,5 si el paciente fue diagnosticado antes de los 50 años (19).

Aunque los melanomas familiares y esporádicos son fenotípica, histológica y clínicamente indistinguibles, presentan una serie de características diferenciales entre sí como la edad de aparición más temprana, la asociación a nevos displásicos o la presencia de múltiples melanomas primarios en los individuos con predisposición familiar (Tabla II) (20,21). Se ha sugerido un patrón de herencia autosómica dominante con una penetrancia incompleta (22).



TABLA II  
CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES DEL MELANOMA  
MALIGNO FAMILIAR Y ESPORÁDICO

	Familiar	Esporádico
Antecedentes familiares	≥ 2 primer grado	No
Edad media diagnóstico	35 (29/36 años)	54 (50/57 años)
Diagnóstico < 20 años	10%	2%
Nevus displásicos	Mayoría de los casos	Ocasional
Nº melanomas primarios	Múltiples (> 30%)	Uno

#### ANATOMÍA PATOLÓGICA (TABLA III)

En función de su patrón de crecimiento los melanomas se clasifican en 4 subtipos (23-25):

—*Melanoma de extensión superficial*: constituyen el 70% de los melanomas. Se pueden desarrollar sobre un nevus preexistente pero, sin embargo, la mayoría son de novo. Inicialmente se caracterizan por ser una placa o mácula pigmentada, de colores abigarrados y de borde irregular. Su crecimiento suele ser radial pero en fases avanzadas puede hacerlo de forma vertical y diseminarse a distancia. Es más frecuente en mujeres, en las que suele presentarse en extremidades inferiores, mientras que en varones es más característico que lo hagan en tronco, especialmente en la espalda. La edad media de aparición es entre los 40-50 años. Al igual que en la población general, en el melanoma familiar esta es la forma más frecuente.

—*Melanoma nodular*: supone un 15% del total: es el tipo más agresivo y con mayor tendencia a metastatizar. Carece de fase radial de crecimiento o esta es tan corta que no es detectable clínicamente. Es más frecuente en varones, entre los 40-50 años. Se localiza fundamentalmente en la cabeza, cuello y espalda. Suele aparecer en piel normal, siendo poco frecuente que lo haga sobre un nevus preexistente. Inicialmente se caracteriza por ser una lesión hemisférica con tonos azul-negruczo o marrón-rojizo generalmente de bordes uniformes, evo-

lucionando a lesiones ulceradas o costrosas. Un 50% son amelanocíticos.

—*Lentigo maligno melanoma*: constituye el 5-15% de todos los melanomas. Aparece de forma característica en áreas de piel fotoexpuesta de personas mayores (edad media de 70 años), fundamentalmente en cabeza y cuello, siendo cuatro veces más frecuente en mujeres que en varones. Suele comenzar su desarrollo como manchas pigmentadas marrón-negro de crecimiento radial lento con tamaños que en el momento del diagnóstico suelen rondar los 3 cm. La lesión se extiende de forma no homogénea a lo largo de los años. Se asocian a un pronóstico favorable.

—*Melanoma lentiginoso acral*: se localiza de forma característica en palmas, plantas, regiones peri y subungueales y en mucosas. Supone solamente un 5% del total de melanomas, a excepción de la raza negra y asiática en las que constituyen un 35-60% de los casos. La incidencia por sexos es muy similar con un ligero predominio en mujeres y la edad media de presentación se acerca a los 60 años. En palmas y plantas suelen ser lesiones de color marrón-negruczo de bordes geográficos, mientras que en las uñas suelen iniciarse en el lecho y la matriz para posteriormente afectar a la piel de alrededor de la uña (signo de Hutchinson).

#### DIAGNÓSTICO: MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En el 70% de los casos el primer signo del desarrollo de un melanoma lo constituye el cambio en las características de un nevus preexistente respecto a tamaño, color, bordes y superficie. El nevus frecuentemente cambia de color, se hace más abigarrado, aumenta de tamaño y en ocasiones puede dar sensación de picor. En fases más avanzadas puede aparecer sangrado y ulceración. Un 30% de los casos son melanomas de novo, es decir aparecen sobre un área sin nevus previo (26-28).

Los pacientes con una lesión sospechosa de melanoma deben ser sometidos a una minuciosa exploración física con especial atención a las zonas cercanas a la

TABLA III  
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS DIFERENTES TIPOS DE MELANOMAS

Melanoma	Edad media	Sexo predominante	Tiempo de progresión	Localización más común	Características más frecuentes
Extensión superficial	40-50	Mujeres: sobre todo en piernas Varón: tonco, cabeza y cuello	1-5 años	Cualquier localización	Plano o ligeramente elevado. Bordes irregulares. Áreas hipopigmentadas
Nodular	40-50	Varón	1 mes-2 años	Cabeza y cuello	Azul-negruczo, con evolución a úlcera o costra
Lentigo maligno	70	Mujer	5-15 años	Áreas expuestas al sol	Marrón-Negro. Plano. Frecuentes áreas de hipopigmentación
Lentiginoso acral	60	Ligero predominio en mujeres	2 meses-10 años	Palmas, plantas, subungueales y mucosas	Mácula marrón-negra. Borde geográfico

lesión en busca de de satelitosis o metástasis en tránsito, así como a las áreas ganglionares.

#### GENES INVOLUCRADOS EN EL DESARROLLO DEL MELANOMA FAMILIAR

El melanoma familiar es genéticamente heterogéneo. Hasta la fecha diversos genes han sido implicados en la patogenia de esta enfermedad; sin embargo menos de la mitad de familias con una fuerte historia familiar de melanoma (familias de alto riesgo) presentan mutación en los mismos (8).

#### GENES DE ALTA PENETRANCIA

##### *CDKN2A (inhibidor de la ciclase dependiente de la kinasa)*

También conocido como p16 o MTS1 ha sido localizado en el brazo corto del cromosoma 9 (9p21) (29,30). Se trata de un gen supresor tumoral que codifica 2 proteínas; p16 y p14ARF (31). Ambas se transcriben de diferentes primeros exones, pero utilizan el mismo segundo y tercer exón. La principal función de p16 es regular la fase G1 del ciclo celular por inhibición del complejo CDK4-ciclase D. Este complejo es capaz de fosforilar la proteína, bloqueando la división celular; cuando esta proteína está inactiva, la célula puede pasar del punto de control G1 del ciclo celular y avanzar hacia la mitosis, produciendo una división celular incontrolada. P14ARF actúa por la vía de p53 e induce la detención del ciclo celular o la apoptosis en señal de hiperproliferación oncogénica. La pérdida de p14ARF lleva a una pérdida de p53 (32).

Este gen es responsable de aproximadamente el 25% (8-50%) de las mutaciones encontradas en estas familias (33-35). Han sido encontradas más de 60 mutaciones en familias con melanoma; de ellas la gran mayoría son mutaciones puntuales (70% son missense o nonsense, el 23% son pequeñas inserciones o deleciones y el 50% afectan al splicing y la implicación de grandes reordenamientos oscila entre el 0% y el 2,4% (36,37).

Algunas familias con mutación en la línea germinal en CDKN2A presentan un mayor riesgo de desarrollar otros tipos de tumores, principalmente cáncer de páncreas (p16) y tumores del SNC, fundamentalmente astrocitomas (p14ARF) (38,39).

Diferentes series publicadas en la literatura reportan una probabilidad entre el 5-14% de encontrar una mutación en familias con dos miembros afectados, del 20-40% en familias con tres o más miembros afectados y del 100% en familias con más de siete diagnósticos de melanoma. Al tener en cuenta el número de pacientes con múltiples primarios, la presencia de un paciente con estas características en la familia, aumenta la probabilidad de presentar una mutación en CDKN2A del 24 al 49% y si existen dos familiares con múltiples melanomas, esta probabilidad es del 100% (40-42).

En un análisis de factores de riesgo de encontrar una mutación en el gen CDKN2A en el que se tuvieron en cuenta el número de pacientes con melanoma en una familia, la edad temprana al diagnóstico (< 40 años) y el número de melanomas primarios en un mismo paciente; todos los factores mostraron asociación significativa con la presencia de mutación en este gen. Se encontraron diferencias entre continentes; mientras en Australia los mayores predictores fueron la existencia de dos o más pacientes con múltiples melanomas primarios en una misma familia, la edad al diagnóstico < 40 años y la existencia de 6 o más pacientes en la familia, en Europa todos los factores de forma concurrente predijeron el riesgo. En Norteamérica la concurrencia de uno o más familiares con múltiples primarios diagnosticados antes de los 40 años fueron los mayores predictores de mutación. Esta diferencia observada parece explicarse por el mayor número de melanomas diagnosticados asociados al fototipo claro e intensa exposición al sol en Australia.

Mutaciones en CDKN2A que afecten solamente a p14 son mucho menos comunes que mutaciones que afecten a p16 con o sin afectación de p14 (43).

La penetrancia estimada en pacientes con mutaciones en CDKN2A a los 50 años es del 13-50% y 58-92% a los 80 años y es variable según la localización geográfica. Se ha postulado un aumento de la penetrancia en personas con exposición a la luz UV y la existencia de otros genes involucrados de menor penetrancia que juegan un papel como modificadores del riesgo de melanoma (44).

##### *CDK4*

Este gen actúa como oncogen y ha sido localizado en el brazo corto del cromosoma 12 (12q14). Hasta la fecha sólo han sido comunicadas 2 mutaciones en línea germinal localizadas en el exón 2, Arg24Cys y Arg 24His, en un pequeño porcentaje de familias (45).

El incremento de riesgo de desarrollar melanoma es similar en portadores de mutaciones en CDK4 y en CDKN2A (46).

En una serie publicada de 104 paciente españoles (47) con múltiples melanomas primarios, 31 de ellos con historia familiar, fueron identificadas siete mutaciones en 17 pacientes (16,3%), observándose una diferencia estadísticamente significativa entre aquellos pacientes con historia familiar (35,5% presentaban mutación en CDKN2A) y aquellos sin historia familiar (8,2%). La mutación más frecuentemente encontrada en familias con predisposición al melanoma (4 familias) fue G101W. No se encontró ninguna mutación en CDK4.

#### GENES DE BAJA PENETRANCIA

El mejor conocido es el receptor de la Melanocortina-1 (MC1R), que se ha asociado con pelo rojo/rubio. Análisis de este gen en pacientes con melanoma han demostrado un aumento de la prevalencia de las variantes de este gen en comparación con los controles (48).

Un locus relacionado con el melanoma ha sido mapeado en el cromosoma 1p22, pero el gen aún no ha sido identificado.

Un estudio reciente sobre el papel del gen supresor CHD5 del cromosoma 1p36 (50) en 47 familias con melanoma, sólo encontró variante en una de las familias.

Otros relacionados con un mayor riesgo de melanoma han sido: factor de crecimiento epidérmico (EGF); el receptor de la vitamina D (VDR); el gen del xeroderma pigmentoso, entre otros.

#### TEST GENÉTICOS

Las limitaciones y beneficios del análisis de secuenciación directa del locus CDKN2A son similares a los de otros test genéticos. En la última publicación de GenoMel (51) se postula seguir con la regla del 3 en países de alta penetrancia y la del 2 en los de baja penetrancia (Tabla IV).

TABLA IV  
CRITERIOS DE GENOMEL

<i>Regla del 2</i>	<i>Regla del 3</i>
Pacientes con 2 o más melanomas metacrónicos o sincrónicos	Paciente con 3 o más melanomas metacrónicos o sincrónicos
Familias con al menos un paciente afecto de melanoma invasor y otro familiar de 1º ó 2º grado afecto de melanoma o cáncer de páncreas	Familias con al menos 3 casos de melanoma invasor, o 2 casos de melanoma y uno de cáncer de páncreas, en familiares de 1º ó 2º grado

#### RECOMENDACIONES A PACIENTES DE FAMILIAS DE RIESGO

Es fundamental atender a estas familias en una unidad de consejo genético, donde se le realizará una cuidadosa historia familiar, valoración de riesgo, realización de test genético y posterior asesoramiento.

Hay que educar a todos los miembros de la familia sobre la necesidad de evitar las radiaciones UV y fomentar el uso de cremas protectoras.

Debe iniciarse un examen cuidadoso de toda la superficie corporal antes de los 10 años de edad. Los pacientes deben realizar autoexploraciones mensuales y por un profesional cada 6 meses hasta que los nevus sean estables, pudiéndose pasar a anual siempre que el acceso al dermatólogo sea fácil. Intensificar vigilancia en periodos de cambio hormonal. Se aconseja la microscopía de epiluminiscencia digitalizada (dermatoscopia digital) y la fotografía digital que permite un mapeo corporal total de los diferentes nevus y lesiones existentes y compararlos para ver si han experimentado cambios, facilitando el diagnóstico precoz.

Las lesiones sospechosas deben extirparse mediante biopsia escisional. Cuando el melanoma aparece en el contexto de un síndrome genético, se seguirán las guías de los mismos.

#### CORRESPONDENCIA:

P- Pérez Segura  
Servicio de Oncología Médica  
Hospital Clínico San Carlos  
Madrid

#### BIBLIOGRAFÍA

- Mackie RM, Freudenberger T, Aitchinson TC. Personal risk factor chart for cutaneous melanoma. *Lancet* 1989; 2(8661): 487-90.
- Balch CM, Atkins MB, Sober AJ. Cutaneous Melanoma. En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (editors). *Cancer, principles and practice of oncology*, 7ª Edition. Philadelphia. Lippincott. 2005; p. 1754-807.
- Goldstein AM, Tucker MA. Etiology, risk factors and public health issues of melanoma. *Curr Opin Oncol* 1993; 5:358-63.
- Gilchrest BA, Eller MS, Geller AC. The pathogenesis of melanoma induced by ultraviolet radiation. *N England J Med* 1999; 340:1341.
- Kricker A, Armstrong BK, Goumas C, Litchfield M, Begg CB, Hummer AJ, et al. Ambient UV, personal sun exposure and risk of multiple primary melanomas. *Cancer causes Control* 2007; 18:295-304.
- Buckel TB, Goldstein AM, Fraser MC, Rogers B, Tucker MA. Recent tanning bed use: a risk factor for melanoma. *Arch Dermatol* 2006; 142: 485-8.
- El Ghissassi F, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, Bouvard V, et al. A review of human carcinogens-part D: radiation. *Lancet Oncol* 2009; 10:701-2.
- Torres A, Puig S. Melanoma familiar y otros síndromes cutáneos. En: *Cáncer hereditario*, 2ª edición. Madrid. 2010. p. 645-55.
- Penn I. Malignant melanoma in organ allograft recipients. *Transplantation* 1996; 61:274.
- Bradford PT, Freedman DM, Goldstein AM, Tucker MA. Increased risk of second primary cancers after a diagnosis of melanoma. *Arch Dermatol* 2010; 146:265.
- Spanogle JP, Clarke CA, Aroner S, Swetter SM. Risk of second primary malignancies following cutaneous melanoma diagnosis: a population-based study. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62:757.
- Eales RA. Germline mutations in the TP53 gene. *Cancer Surv* 1995; 25:101-24.
- Moll AC, Imhof SM, Bouter LM, Tan KE. Second primary tumors in patients with retinoblastoma: A reviews of the literature. *Ophthalmic Genet* 1997; 18:27-34.
- Goto M, Miller RW, Ishikawa Y, Sugano H. Excess of rare cancers in Werner syndrome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5: 239-46.
- English JS, Swerlow AJ. The risk of malignant melanoma, internal malignancy and mortality in xeroderma pigmentosum patients. *Br J Dermatol* 1987; 117: 457-61
- Hansson J. Familial cutaneous melanoma. *Adv Exp Med Biol* 2010; 685:134-45.
- Leachman SA, Carucci J, Kohlmann W. Selection criteria for genetic assessment of patients with familial melanoma. *J Am Ad Dermatol* 2009 Oct; 61 (4):677. e1-14.
- Kefford RF, Newton Bishop JA, Bergman WQ, Tuckers MA. Counseling and DNA Testing For Individuals Perceived to Be Genetically Predisposed to Melanoma: A Consensus Statement of the Melanoma Genetics Consortium. *J Clin Oncol* 1999; 17(10):3245-51.
- Kalb A, Herlyn M. En: Vogelstein B, Kinzler W eds. *The Genetic Basis of Human Cancer*. Nueva York: McGraw-Hill 1998; p. 510.
- Tucker MA; Fraser MC, Goldstein AM, Elder DE, Guerry, Organic SM, et al. Risk of melanoma and other cancers in melanoma-prone families. *J Invest Dermatol* 1993; 100:350S-5S.

21. Monzon J, Liu L, Brill H, Goldstein AM, Tuckers MA, From L, et al. CDKN2A mutations in multiple primary melanomas. *N Engl J Med* 1998; 338:879-87.
22. Anderson DE, Badzioch MD. Hereditary Cutaneous Malignant melanoma: a 20-year family update. *Anticancers Res* 1991; 11(1):433-37.
23. Sober AJ, Koh HK, Wittenbergh GP, Washington CV: Melanoma y otros cánceres de piel. En: Braunwald E, Fauci A, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jamenson JL (editores). *Principios de medicina interna*, 15ª edición. McGraw-Hill, Interamericana de España 2002; p. 653-60.
24. Armijo M, Camacho F, Aliaga A. En: *Tratado de Dermatología*. Madrid: Grupo Aula Médica 1998; p. 499-508.
25. Rivers JK. Melanoma. *Lancet* 1996; 347:803.
26. Clark WH Jr, Elder DE, Guerry D 4th, Epstein MN, Greene MH, Van Horn M. A study of tumor progression: the precursor lesions of superficial spreading and nodular melanoma. *Hum Pathol* 1984; 15:1147-65.
27. Naeyaert JM, Brochez L. Clinical practice. Dysplastic nevi. *N England J Med* 2003; 349:2233-40.
28. Grobb JJ, Andrac L, Romano MH, et al. Dysplastic naevus in non-familial melanoma. A clinicopathological study of 101 cases. *Br J Dermatol* 1988; 118:745.
29. Cannon-Albright LA, Goldgar De, Meyer Lj, et al. Assignment of a locus for familial melanoma, MLM to chromosome 9p 13-p22. *Science* 1992; 258:1148-52.
30. Haluska FG, Hodis FS. Molecular genetics of familial cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 1998; 16:672-82.
31. Piepkorn M. Melanoma genetics: an update with focus on the CDKN2A (p16)/ARF tumor suppressors. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:705.
32. Clurman BE, Groudine M. The CDKN2A tumor-suppressors locus-a tale of two proteins. *N England J Med* 1998; 338:910-12.
33. Puig S, Ruiz A, Castel T, Volpini V, Malveyh J, Cardellach F, et al. Inherited susceptibility to several cancers but absence of linkage between dysplastic nevus syndrome and CDKN2A in a melanoma family with a mutation in the CDKN2A gene. *Human Genet* 1997; 101:359-64.
34. Ruiz A, Puig S, Malveyh J, Lazaro C, Lynch M, Gimenez-Arnau AM, et al. CDKN2A mutations in spanish cutaneous malignant melanoma families and patients with multiple melanomas and other neoplasia. *J Med Genet* 1999; 36:490-3.
35. Yacobson E, Eisenberg S, Isacson R, Halle D, Levy-Lahad E, Catane R, et al. A single-Mediterranean, possibly jewish, origin for the Val59Gly CDKN2A mutation in four melanoma-prone families. *Eur J Hum Genet*. 2003; 11(4):288-96.
36. Vignoli M, Scaini Mch, Ghiorzo P, Sestini R, Bruno W, Menin C, et al. Genomic rearrangements of the CDKN2A locus are infrequent in Italian malignant melanoma families without evidence of CDKN2A/CDKA mutation point. *Melanoma Res* 2008; 18(6):431-7.
37. Leseuer F, Lichy M, Barrois M, Durand G, Bombled J, Avril MF, et al. The contribution of large genomic deletions at the CDKN2A locus to the burden of familial melanoma. *Br J Cancer* 2008; 99:364-70.
38. Goldstein AM, Fraser MC, Struewing JP, Hussussian CJ, Rana-de K, Zametkin DP, et al. Increased risk of pancreatic cancer in melanoma-prone kindreds with p16INK4 mutations. *N England J Med* 1995; 333:970-4.
39. Randerson-Moor JA, Harland M, Williams S, Cuthbert-Heavens D, Sheridan E, Aveyard J, et al. A germline deletion of p14ARF but not CDKN2A in a melanoma neural system tumour syndrome family. *Hum Mol Genet* 2001; 10:55-62.
40. Bruno W, Ghiorzo P, Bautizzi L, Ascierito PA, Barile M, Gargiulo S, et al. Clinical Genetic testing for familial melanoma in Italy: A cooperative study. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61(5):755-82.
41. Hansson J. Familial Melanoma. *Surg Clin N Am* 2008; 88:897-916.
42. Santillan AA, Cheperlis BS, Glass LF. Management of familial melanoma and Nonmelanoma Skin Cancer Syndromes. *Sur Oncol Clin N Am* 2008; 18:73-98.
43. Rizo H, Puig S, Badenas C, Malveyh J, Darmanian AP, Jiménez L, et al. A melanoma associated germline mutation in exon 1beta inactivates p14ARF. *Oncogene* 2001; 20:5543-47.
44. Kefford RF, Mann GJ. Is there a role for genetics testing in patients with melanoma? *Curr Opinion Oncol* 2003; 15:157-61.
45. Goldstein AM, Struewing JP, Chidambaram A, Fraser MC, Tucker MA. Genotype-phenotype relationships in U.S. melanoma-prone families with CDKN2A and CDK4 mutations. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1006-10.
46. Meyle KD, Guldberg P. Genetic risk factors for melanoma. *Hum Genet* 2009; 126 (4):499-510.
47. Puig S, Malveyh J, Badenas C, Ruiz A, Jimenez D, Cuellar F, et al. Role of the CDKN2A Locus in patients with multiple primary melanomas. *J Clin Oncol* 2005; 23(13):3043-51.
48. Valverde P, Healy E, Sikkink S, Haldane F, Thody AJ, Carothers A, et al. The Asp84Glu variant of the melanocortin 1 receptor (MC1R) is associated with melanoma. *Hum Mol Genet* 1996; 5:1663-3.
49. Gillanders E, Juo SH, Holland EA, Jones M, Nancarrow D, Freas-Lutz D, et al. Localization of a novel melanoma susceptibility locus to 1p22. *Am J Hum Genet* 2003; 73:301-13.
50. Lang J, Tobias ES, Mackie R. Preliminary evidence of the tumour suppression gene CHD5 in a family with cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 2011; 164(5):1010-6.
51. Leachman SA, Carucci, Kohlmann W, Banks KC, Asgari MM, Bergman W, et al. Selection criteria for genetic assessment of patients with familial melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61(4):677.

# Tratamiento quirúrgico del melanoma cutáneo

S. SERRANO ORTEGA<sup>1</sup>, C. SERRANO FALCÓN<sup>2</sup>, M. A. FERNÁNDEZ PUGNAIRE<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Cátedra de Dermatología. Universidad de Granada. <sup>2</sup>Hospital de Guadix, Granada. <sup>3</sup>Hospital Clínico San Cecilio. Granada

## RESUMEN

La cirugía del melanoma cutáneo es el tratamiento de primer orden con una eficacia directamente proporcional a la progresión de la enfermedad, con curaciones del 90% en el estadio I a sólo de 5% en el estadio IV.

En la actualidad está perfectamente reglada e incluye el tratamiento del tumor primitivo, el de las áreas ganglionares y el de la enfermedad generalizada.

El tumor primitivo se extirpa con un margen alrededor del tumor de un centímetro cuando el espesor de Breslow es igual o menor a 1 mm y de 2 cuando es mayor que se amplía hasta 3 cm cuando el espesor es mayor de 4 mm.

El tratamiento de las áreas ganglionares es diferente si hay ganglios palpables o no. En el primer caso, después de confirmar la naturaleza metastásica de los ganglios, realizamos disección ganglionar terapéutica y, cuando no se palpan ganglios, se hace la biopsia selectiva del ganglio centinela, con unas indicaciones y técnica perfectamente regladas actualmente.

En estadio IV, la cirugía puede ser útil en metástasis únicas y, cuando no es posible, puede realizarse cirugía citoreductiva para facilitar otros tratamientos oncológicos.

**PALABRAS CLAVE:** Melanoma. Tratamiento quirúrgico.

## ABSTRACT

*Treatment of first order in cutaneous melanoma is surgery which shows an efficiency directly proportional to the progression of the disease. Surgery offers a 90% cure in stage I and only a 5% in Stage IV. In cutaneous melanoma treatment of primary tumor, nodal areas and widespread disease must be checked.*

*The primary tumor is removed with a one centimeter margin around the tumor when Breslow thickness is equal to or less than 1 mm, two centimeter margin when Breslow is between 1 and 4 mm, and a three cm margin when the thickness is greater than 4 mm.*

*The treatment of nodal areas is different if there are or not palpable nodes. If palpable nodes exist, after confirming its metastatic origin, therapeutic lymph node dissection will be performed. When there aren't palpable nodes sentinel node biopsy is indicated.*

*In stage IV, surgery may be useful in isolated metastatic and if it isn't possible cytoreductive surgery can be performed to help other oncological treatments.*

**KEY WORD:** Melanoma. Surgical treatment.

## INTRODUCCIÓN

El melanoma cutáneo (MC) es un tumor derivado de los melanocitos con una incidencia y mortalidad cada vez más elevadas. Su historia natural comprende el crecimiento local invasivo, la aparición de metástasis locales por continuidad y contigüidad, la propagación por vía linfática a los ganglios regionales y la diseminación de la enfermedad (Fig. 1). La eficacia del tratamiento

disminuye a medida que progresa la enfermedad. La AJCC clasifica la evolución del MC en cuatro estadios basándose en cinco factores de pronóstico, el espesor de Breslow, la presencia o ausencia de ulceración, el número de mitosis por mm<sup>2</sup>, la invasión o no de los ganglios linfáticos regionales y la presencia o ausencia de metástasis viscerales con o sin elevación de las cifras séricas de la LDH (1). De todas las opciones terapéuticas, la cirugía es la que ha demostrado mayor poder

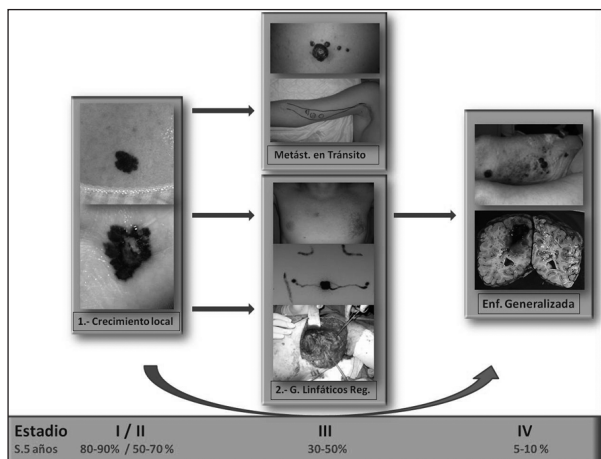


Fig. 1. Historia natural de la enfermedad.

curativo que llega hasta el 100% de los casos de MC *in situ* y disminuye a medida que progresa la enfermedad.

La cirugía del MC incluye el tratamiento quirúrgico del tumor primitivo, el de las áreas ganglionares y de la enfermedad metastásica.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL TUMOR

Consiste en la extirpación completa del tumor. Incluye la biopsia previa, la definición de los márgenes en superficie y en profundidad.

BIOPSIA

Antes de planificar la intervención quirúrgica es preciso confirmar el diagnóstico clínico y obtener los criterios de histopronóstico. Durante años se ha insinuado por muchos autores que la biopsia incisional (tomar solo una muestra) ejercía un efecto perjudicial en la supervivencia del paciente. Hoy se ha demostrado que esta afirmación es falsa (2).

Siempre hemos defendido la biopsia escisional (extirpación completa del tumor con un margen radial en superficie de 2 a 5 mm llegando en profundidad al tejido celular subcutáneo) (3,4) y descartamos la biopsia punch y la biopsia por afeitado (shave biopsy) ya que sólo nos sirve para confirmar el diagnóstico pero no nos facilita los factores de histopronóstico.

Nosotros, en los tumores pequeños y planos realizamos siempre biopsia escisional y en los más grandes y con uno o varios nódulos, hacemos biopsia punch en la zona más elevada del tumor con lo que, además de confirmar el diagnóstico, obtenemos, con escaso margen de error, el mayor espesor del tumor. La biopsia escisional no la realizamos habitualmente aunque en algunos casos sea de gran utilidad (5).

El informe anatomopatológico debe comprender, como mínimo, el espesor, la presencia de ulceración y el número de mitosis en los tumores de menos de 1 mm de profundidad (6).

MÁRGENES EN SUPERFICIE

Desde principios del siglo pasado los márgenes de extirpación han ido de menos a más y luego de más a menos. En 1907 William Hanley (7) definió como suficiente un margen de una pulgada, es decir 2,54 cm, alrededor del tumor. En los años 70 ampliamos el margen en todos los melanomas hasta 5 cm (3,8) y posteriormente, de acuerdo con los trabajos del grupo de la OMS (9) se disminuye la amplitud del margen en superficie. En la actualidad los márgenes de extirpación están perfectamente definidos en las distintas "Guidelines" (Tabla I). Cuando se ha extirpado ya el tumor, se aplican los mismos márgenes alrededor de la cicatriz (Fig. 2).

TABLA I

MÁRGENES EN SUPERFICIE				
pT	Espesor	Margen	Nivel de evidencia	Grado de evidencia
pTis	<i>In situ</i>	0,5 cm	III	B
pT1	< 1,0 mm	1 cm	Ib	A
pT2	1-2 mm	1-2 cm	Ib	A
pT3	2-4 mm	2-3 cm	Ib	A
pT4	> 4 mm	3,0 cm	Ib	B



Fig. 2. A- Cicatriz de extirpación de melanoma T2b. B. Reexcisión con 2 cm de margen hasta fascia muscular.

Estos márgenes se modifican en los melanomas faciales y acrales, donde, en la mayoría de los casos, no es posible aplicar los márgenes correspondientes al espesor del tumor. El tratamiento de elección del melanoma *in situ* es la extirpación quirúrgica del tumor con cinco milímetros de margen en todas direcciones (10). En el Lentigo Maligno (LM) este margen suele ser insuficiente, con un índice de recidivas entre un 8 y un 20% (11). Para evitar este problema sería necesario aumentar el margen, pero en la mayoría de los casos es imposible por la localización y los aspectos estéticos. La alternativa es la cirugía de Mohs que también tiene sus dificultades ya que el patólogo, en

ocasiones, tiene dudas para informar del estado de los bordes, debido a que en el LM/LMM los melanocitos atípicos desbordan los límites visibles del tumor y, además, la hiperplasia melanocítica subclínica es difícil de interpretar (12). Todo ello hace que la proporción de falsos positivos y falsos negativos, cuando se trabaja con cortes por congelación, sean del 20 y 50% respectivamente por lo que actualmente preferimos cortes en parafina (Mohs diferido), aunque haya que demorar la intervención unos días (13). En el primer tiempo quirúrgico (primer día) se marcan los bordes visibles del tumor y extirpamos con un margen de 5 a 10 mm. Después de hemostasia cuidadosa colocamos un apósito, mapeamos la pieza, se incluye en parafina y se estudian los bordes. Cuando tenemos el resultado ampliamos la zona donde el margen estaba invadido y repetimos el proceso las veces que sea preciso hasta tener la seguridad de haber eliminado completamente el tumor. El inconveniente es que el paciente está unos días con la herida abierta, situación que se resuelve con la "técnica spaghetti" que consiste en que después de marcar los bordes visibles del tumor se extirpa una banda estrecha ("el spaghetti") de piel de alrededor del tumor y se sutura sin extirpar el tumor primario; esta banda de piel se envía al laboratorio para su estudio. El mismo procedimiento se repite las veces que sea preciso hasta obtener márgenes libres, momento en el que se extirpa todo el tumor restante (12).

En los Melanomas Acrales (MLA) no se ha demostrado una mayor supervivencia cuando se realiza amputación o extirpación amplia (14). Cuando el tumor está localizado en el aparato ungueal es suficiente con la extirpación con cirugía de Mohs (15), pero cuando se desborda la uña e invade plano óseo o articulación es necesario realizar amputación. Cuando el tumor está en fase de crecimiento radial es de gran utilidad el estudio de los márgenes, bien con Mohs diferido o la técnica en "spaghetti" antes mencionada (12,13).

Independientemente de la técnica que se siga y los márgenes que se apliquen, es imprescindible que en el informe anatomopatológico los márgenes estén libres de tumor. Si estuviesen invadidos es necesario reintervenir hasta conseguir márgenes libres (16).

#### MÁRGENES EN PROFUNDIDAD

No existe consenso ni estudios de supervivencia para definir los márgenes de extirpación en profundidad. Hay que llegar hasta la fascia o hasta el músculo para obtener margen libre (17). Normalmente nosotros llegamos hasta la fascia del grupo muscular subyacente que se respeta (18) y otros recomiendan incluir la fascia en el bloque de extirpación (17).

#### TRATAMIENTO DE LOS GANGLIO LINFÁTICOS REGIONALES

Para clasificar adecuadamente al paciente es necesario conocer el estado de los ganglios linfáticos (1). Se

nos pueden plantear dos situaciones: pacientes con ganglios clínicamente negativos o positivos, en los que es preciso hacer linfadenectomía.

#### PACIENTES CON GANGLIOS CLÍNICAMENTE NEGATIVOS

Pacientes con palpación negativa de las áreas de drenaje linfático. Si la palpación es dudosa debe hacerse ecografía de la zona (19).

La disección ganglionar adyuvante o electiva, en ausencia de ganglios palpables, sólo beneficia a los pacientes que tienen ganglios invadidos, menos de una cuarta parte, a costa de una morbilidad asociada a la intervención elevada (20). La introducción de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) (21) ha cambiado la técnica quirúrgica para clasificar al paciente con MC. El ganglio centinela (GC) es el primer ganglio de la cadena linfática localizado entre el tumor y su área ganglionar de drenaje. La técnica se fundamenta en el hecho de que las metástasis ganglionares de melanoma se producen "en oleadas" y la primera parada es en el ganglio centinela y luego, si la enfermedad progresa, ocurrirá una invasión secuencial de los demás ganglios. La técnica consiste en la localización del primer ganglio de drenaje situado entre el primario y el área ganglionar después de la inyección peritumoral de un trazador que se absorbe por vía linfática y se fija y localiza en el GC. Sin entrar en polémicas sobre su utilidad (22) es la técnica que se sigue actualmente en todas las Unidades de Melanoma del mundo.

Se ha demostrado que la BSGC es más sensible para demostrar micrometástasis que la disección ganglionar (24). Por otra parte, se considera que cuanto mayor sea la carga tumoral en el ganglio centinela (25) y el número de ganglios centinelas invadidos (26) más probable es encontrar más ganglios afectados cuando se realiza la disección ganglionar.

#### Selección de pacientes

La BSGC se reserva para aquellos pacientes con enfermedad localizada (estadio I y II) y con Breslow entre  $\geq 1$  y  $< 4$  mm, ya que en los tumores de menos de 1 mm las posibilidades de que el GC sea positivo oscilan entre 0 y 5%. En nuestra serie por cada milímetro que aumenta el espesor aumenta el riesgo de ganglio centinela positivo en un 12% (23). En los tumores con más de 4 mm de espesor, las posibilidades de que existan metástasis en otras zonas, excluye a estos pacientes de la BSGC. Actualmente se admiten algunas excepciones:

—*Melanomas de Breslow < 1 mm*: En un estudio retrospectivo de 882 pacientes con MC de menos de 1 mm y un seguimiento medio de 16,4 años, el 4,3 % desarrollaron metástasis en los ganglios regionales y el 3,9% metástasis a distancia. Los principales factores de riesgo fueron el sexo varón (OR = 2,5), índice mitótico  $> 0,2$  (OR = 3,3), la presencia de ulceración (OR = 7,6) y la fase de crecimiento vertical (OR = 7,9) (27). En

otro estudio similar con 1.558 MC de menos de 1 mm y un seguimiento de 11 años, aparecieron metástasis en ganglios linfáticos regionales en el 3,7% y los factores de riesgo encontrados fueron el sexo masculino (OR = 1,4) y el espesor  $\geq 0,75$  mm (OR = 1,4) (28).

En la actualidad se acepta, aunque no existe consenso, que en los MC pT1 ulcerados, con un índice mitótico igual o mayor a  $1/\text{mm}^2$  y un nivel de Clark IV o V, especialmente si el espesor es  $> 0,75$  mm, es aconsejable realizar la BSGC (29). La BSGC no se recomienda en pacientes con MC de menos de 0,75 mm que tienen un riesgo de metástasis alrededor del 1%. No obstante estas indicaciones se modifican cuando existe ulceración, nivel de Clark IV-V o un índice mitótico  $\geq 1/\text{mm}^2$  (30).

—*Melanomas de Breslow  $\geq 4$  mm*: En estos pacientes el riesgo de metástasis no palpables en los ganglios linfáticos regionales es del 40% y la posibilidad de metástasis a distancia es muy elevada. El estado del GC es estos enfermos ofrece una buena información pronóstica (31), por lo que debe considerarse la BSGC después de diagnóstico de extensión negativo (30). En los pacientes con primarios de espesor  $\geq 4$  mm con GC negativo el pronóstico es mejor que en los que tienen el GC positivo (32).

Para conocer las posibilidades de que el GC esté invadido, diseñamos un modelo predictivo (23) que se puede consultar en <http://www.ugr.es/~salvio/predictivo/es.html> y que ha sido validado con el propuesto por el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (23) al que se puede acceder en <http://www.mskcc.org/applications/nomograms/Melanoma/PositiveSentinelNode.aspx>.

#### Contraindicaciones y situaciones especiales

Se consideran contraindicaciones de la técnica el mal estado general o enfermedad grave asociada, la falta de consentimiento, la enfermedad generalizada y la extirpación amplia anterior que puede modificar el drenaje linfático (33). El embarazo no representa una contraindicación para la BSGC ya que la cantidad de radiación que recibe el feto es insignificante (34). En la mujer en periodo de lactancia se aconseja interrumpirla 24 horas antes y reiniciarla el día después de realizar la técnica.

En niños y adolescentes se siguen las mismas recomendaciones que en los adultos (30).

#### Descripción de la técnica (Fig. 3)

Siempre es necesaria una linfogramografía previa para conocer las cadenas ganglionares de drenaje sobre todo en aquellos enfermos con MC localizados en zonas de drenaje ambiguo (cabeza y cuello y zona media del tronco) y para identificar ganglios aberrantes, ya que en el 8% de los casos el GC se encuentra fuera de la vía de drenaje esperada (35).

—*Elección del trazador*. Desde la técnica original descrita por Morton y cols. (36) se emplea el Azul patente-V o Azul Isosulfán al 1% que posteriormente se sustituye o asocia con un radiocoloide más fácil de localizar. El tamaño de la partícula del radiocoloide influye de forma inversa en la velocidad de absorción y difusión por los linfáticos de forma que cuanto menor sea su tamaño mayor y más rápida será la difusión (37). Nosotros habitualmente empleamos la albúmina nanocoloidal marcada con Tecnecio 99 (Nanocoll®) con un 80% de partículas de un tamaño menor a 30 nm y el 20% restante entre los 30 y 80 nm.

—*Inyección del trazador*. Con una jeringa de insulina y aguja de 25 ó 27 G se inyecta 0,1 ml del trazador (100 microcurios) en la dermis a una distancia de 0,1 a 1 cm de la cicatriz o del borde del tumor en los cuatro puntos cardinales. En las extremidades es suficiente con dos inyecciones, una lateral y otra medial (30). Normalmente empleamos sólo el radiocoloide, aunque se ha demostrado un claro beneficio con la combinación del coloide con azul de isosulfán (38,39).

—*Obtención de imágenes*. Con una gammacámara se obtienen, inmediatamente después de la inyección, imágenes secuenciales cada minuto durante 30 minutos hasta que el coloide llega a los ganglios.

—*Técnica quirúrgica*. Una vez obtenidas las imágenes el paciente pasa a quirófano. Con una radiosonda de mano localizamos el ganglio y, por una pequeña incisión, ayudados por la radiosonda, realizamos una cuidadosa disección para alcanzar y extirpar el ganglio. Una vez extirpado se comprueba la región ganglionar por la posibilidad de que el radiotrazador haya difundido a

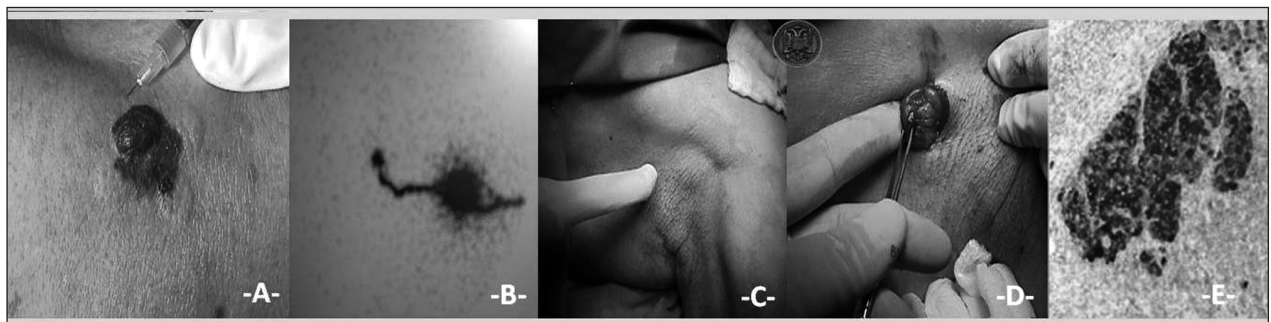


Fig. 3. Biopsia selectiva del ganglio centinela. A. Inyección de 0,1 ml del radiocoloide en los cuatro puntos cardinales del tumor. B. Linfogramografía. C. Exploración de la axila con la radiosonda para localizar el punto de máxima radiación. D. Disección radioguiada del ganglio. E. Estudio anatomopatológico (HMB45).



otro ganglio y si la radiación es al menos del 10% o superior de cuentas del GC debe extirparse para estudio histológico (40). En ocasiones, cuando tenemos que reparar el defecto secundario a la extirpación del tumor con un injerto dermoepidérmico, obtenemos el injerto de la zona del centinela con lo que disminuimos la morbilidad asociada a la intervención (41).

—*Estudio anatomopatológico.* Normalmente se emplean técnicas de H&E y, para aumentar la sensibilidad, se completa el estudio con técnicas de inmunohistoquímica. El protocolo seguido por la EORTC (42) emplea H&E y S-100 y en la UCLA se incluye además el HMB45 y MART-1 (43). El marcador de mayor sensibilidad sigue siendo la proteína S-100 y los demás (HMB-45, MART-1/Melan-A, tirosinasa y MITF) tienen una especificidad bastante buena pero una sensibilidad menor (44). Los marcadores moleculares, como el RT-PCR tirosinasa, han dejado de emplearse y se desaconseja el estudio intraoperatorio mediante cortes por congelación (45).

—*Decisión.* Siempre que el GC es positivo hay que hacer linfadenectomía completa.

#### Utilidad de la BSGC

La sensibilidad global de la BSGC es mayor del 96% con una proporción baja de falsos negativos. En los MC de cabeza y cuello la sensibilidad es menor. La especificidad, sin embargo, es baja, y depende principalmente de las técnicas utilizadas. La causa principal de “falsos positivos” es la presencia de “nevus ganglionares” que se han demostrado en el 6,9% de los pacientes con MC y en el 4,9% de los GC positivos (46). Los “falsos negativos” se identifican por la aparición de recidiva ganglionar en el área donde el GC fue negativo. Su incidencia oscila entre el 16 y el 38% (47) y decrece a medida que aumenta el volumen de intervenciones realizadas por el mismo equipo (48) por lo que este tipo de intervenciones debe realizarse siempre en un medio especializado con experiencia suficiente de cada uno de los especialistas que intervienen en el proceso (dermatólogo/cirujano, patólogo y nuclear). El mayor riesgo de falsos negativos se relaciona con la localización (cabeza y cuello: OR = 3,67) y el espesor tumoral (OR = 1,16), aunque la supervivencia a los cinco años de los pacientes con GC falso negativo es similar a los pacientes con GC positivo (49).

Existen controversias (22) sobre la utilidad o no para hacer la BSGC. Creemos que debe considerarse como una prueba diagnóstica y no como un tratamiento. En general, los pacientes con GC positivo tienen una supervivencia menor (45,50) y pueden beneficiarse del tratamiento adyuvante con INF $\alpha$ , único medicamento aprobado (51) y de la disección ganglionar terapéutica. En el estudio MSLT-1, en el grupo con GC+ al que se realiza la disección ganglionar de forma inmediata, la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años es del 78,3%  $\pm$  1,6% vs. 73,1%  $\pm$  2,1% en los pacientes que se retrasa la disección ganglionar hasta que aparecen ganglios clínicamente evidentes. La supervivencia total fue significa-

tivamente más alta en el grupo de pacientes con GC + que en el grupo observación (72,3 vs. 52,4%) (52).

A nuestro juicio debe considerarse la BSGC como un procedimiento estándar en el tratamiento de los pacientes con MC por que necesaria para clasificar adecuadamente la enfermedad, de acuerdo con la AJCC y porque así lo recomiendan la mayoría de las “Guideline” de los diferentes organismos y sociedades científicas el de los Estados Unidos, Australia y Europa Occidental

#### PACIENTES CON GANGLIOS CLÍNICAMENTE POSITIVOS

Se palpan uno o varios ganglios clínicamente sospechosos en el área ganglionar de drenaje del tumor. En estos pacientes es necesario realizar una PAAF (17,53) para confirmar la naturaleza metastásica del ganglio. Si es positiva hacemos disección completa del área ganglionar, pero si es negativa y la duda razonable repetimos la punción y si es negativa observamos durante un mes o hacemos extirpación-biopsia del ganglio palpable (17).

#### LINFADENECTOMÍA

Debe realizarla un equipo bien entrenado en el tratamiento quirúrgico de los melanomas. Su indicación es en todos los casos de Ganglio centinela positivo y cuando hay ganglios metastásicos palpables y no beneficia en nada a los pacientes que tienen metástasis en otras localizaciones, salvo en los casos que es preciso obtener material para preparar “vacunas” o para realizar estudios moleculares para tratamiento con monoclonales. La intervención la realizamos siempre con anestesia general y con una técnica quirúrgica diferente según la localización.

#### Linfadenectomía cervical

De acuerdo con la American Head and Neck Society (54) la disección cervical, en general, puede realizarse de cuatro formas:

1. Disección radical del cuello que incluye los ganglios del nivel I al V y se extiende desde el borde inferior de la mandíbula hasta la clavícula y desde el borde lateral del hioides hasta el borde anterior del trapecio por detrás. Es la disección indicada en macrometástasis de melanomas.

2. Disección radical modificada, que incluye todos los niveles ganglionares pero preserva algunas estructuras (músculo esternocleidomastoideo, nervio espina accesorio, etc.) que se incluyen en la forma anterior. Esta forma la realizamos en casos de micrometástasis en el ganglio centinela.

3. Disección ganglionar selectiva, en la que se conserva algún grupo ganglionar. En la actualidad, algunos la indican en casos de micrometástasis en el ganglio centinela (55).

4. Disección extendida que es una disección radical en la que se incluyen además otras estructuras linfáticas (ganglios retrofaríngeos, etc.) y no linfáticas (arteria carótida, nervio vago, etc.). Cuando la invasión tumoral por melanoma aconseja esta técnica, es preciso realizar un estudio de extensión minucioso ya que, casi siempre, existen otras metástasis.

#### *Linfadenectomía axilar*

Realizamos disección axilar completan conservando los músculos pectorales e incluyendo los tres grupos ganglionares (53).

#### *Linfadenectomía inguinal*

La técnica quirúrgica es diferente si hay micrometástasis en el ganglio centinela o macrometástasis con uno o varios ganglios palpables. En todos los casos es preciso realizar pruebas de imagen (ecografía o RMN) para comprobar si existen ganglios en cadena ilíaca, aunque, cuando hay varios ganglios inguinales palpables la negatividad de las pruebas y el estado del ganglio de Cloquet no excluyen la afectación de los ganglios pélvicos (55).

1. *Disección inguinal superficial*. Está indicada en pacientes con micrometástasis en ganglio centinela. Algunos recomiendan la biopsia intraoperatoria del ganglio de Cloquet y, si está invadido se continúa con la disección ilíaca. No es un proceder correcto ya que se han demostrado otras vías de propagación de la enfermedad desde los ganglios superficiales a los pélvicos (55,56). Si el ganglio de Cloquet está invadido, el riesgo de metástasis en ganglios pélvicos oscila entre el 44 y 90% (17).

2. *Disección ilioinguinal*. Cuando se demuestran ganglios invadidos en las pruebas de imagen y cuando hay más de tres ganglios superficiales invadidos debe realizarse disección completa, superficial + ilíaca (55,56).

#### METÁSTASIS EN TRÁNSITO

Las metástasis en tránsito se definen como metástasis únicas o múltiples que se localizan en el trayecto entre el tumor primitivo y el área ganglionar de drenaje. Los factores de riesgo para metástasis en tránsito son la edad superior a 50 años, la localización del tumor en extremidades inferiores, el espesor del tumor, ulceración y estado del ganglio centinela (57). Aunque pueden tratarse con inmunoterapia, radioterapia o perfusión de la extremidad, la cirugía tiene sus indicaciones, especialmente cuando la enfermedad está localizada y no existen otras evidencias de enfermedad distante. Cuando las metástasis en tránsito son reseables se extirpan con margen amplio y se asocia disección ganglionar si no hizo anteriormente (Fig. 4). Las amputaciones no están indicadas. Otros procedimientos locales incluyen la destruc-

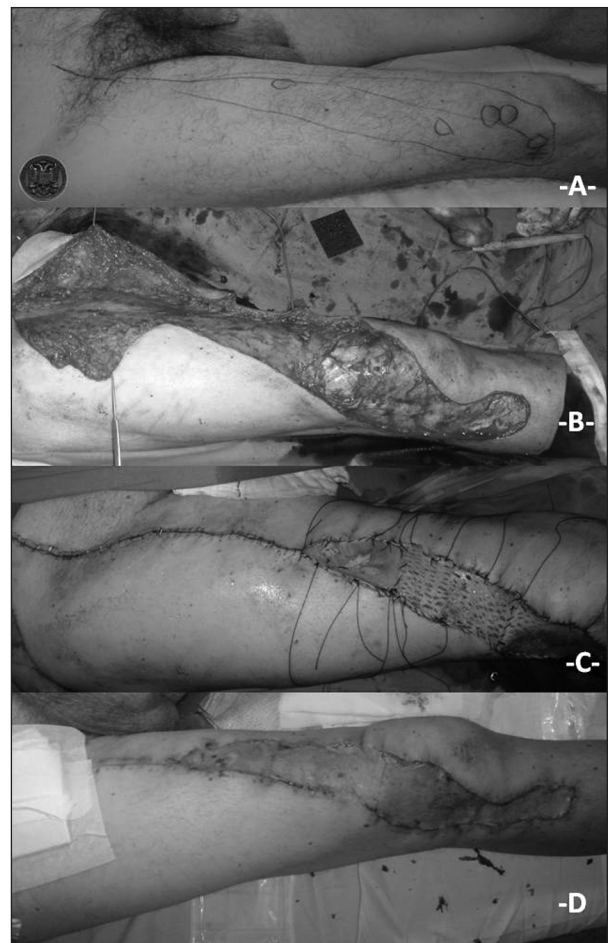


Fig. 4. Metástasis en tránsito. Operado seis meses antes de Melanoma en cara externa de la rodilla (ulcerado, 3,2 mm) con ganglio centinela negativo. A. Metástasis en tránsito subcutánea. Marcado de las incisiones. B. Extirpación en bloque incluyendo el paquete ganglionar inguinal. C. Reconstrucción del defecto mediante injerto dermoepidérmico. D. A la semana de la intervención después de retirar el apósito.

ción con láser de CO<sub>2</sub>, radioterapia, electrocirugía, criocirugía, inyecciones intralesionales y electroquimioterapia, con tasas de recidivas altas. La quimioterapia regional perfusión o infusión aislada del miembro son la mejor alternativa cuando hay múltiples metástasis.

#### TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA

Los pacientes en estadio IV tienen una supervivencia media que oscila entre 6 a 10 meses. Los pacientes con metástasis muy localizadas pueden beneficiarse de la metastasectomía (17). Previo a la intervención hay que realizar una TC-PET para determinar la localización y valorar las posibilidades quirúrgicas (59). Los principales factores de pronóstico son la localización única de la metástasis, un tiempo libre de enfermedad superior a 12 meses y un tiempo de duplicación del tumor largo.

Las metástasis a distancia más frecuentes son la cutáneas, subcutáneas y ganglionares en cadenas linfáticas

distintas a la de drenaje del tumor primario (estadio M1a). El tratamiento consiste en la extirpación con margen suficiente de la/las metástasis cutáneas y subcutáneas y en la disección completa del área ganglionar invadida. La media de supervivencia después de la resección oscila entre 15 y 50 meses con una supervivencia a los cinco años entre 11 y 49% (59).

Los pacientes con metástasis pulmonares y niveles normales de LDH (M1b) tienen un mejor pronóstico que cuando se afectan otras vísceras, especialmente cuando son únicas. La supervivencia media después de metastasectomía pulmonar oscila entre 11 y 40 meses, con una supervivencia a los cinco años entre 5 y 31% (59).

En otras metástasis viscerales (M1c) la supervivencia es menor pero cuando son resecables la supervivencia media aumenta de 5-8 a 15-28 meses después de metastasectomía. En otras ocasiones cuando no es posible la extirpación completa de la metástasis, hay que valorar cirugía paliativa y/o citorréductiva para mejorar la calidad de vida, aumentar la supervivencia o facilitar la acción de otros tratamientos oncológicos (59). De todas formas son precisos estudios prospectivos multicéntricos para valorar los resultados y sentar las indicaciones.

#### CORRESPONDENCIA:

Salvio Serrano Ortega  
Avenida de la Constitución, 20-B-6B  
18012 Granada  
e-mail: salvio@ugr.es

#### BIBLIOGRAFÍA

- Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; 27:6199-206.
- Pflugfelder A, Weide B, Eigentler TK, Forscher A, Leiter U, Held L, et al. Incisional biopsy and melanoma prognosis: Facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010; 28:316-8.
- Serrano Ortega S, Dulanto F. Tratamiento quirúrgico de los melanomas malignos. *Actas Dermosifiliogr*. 1986; 77:332-6.
- Serrano Ortega S, Ruiz Villaverde R, Blasco Melguizo J, Linares Solano J. Cutaneous melanoma extirped with insufficient surgical margins. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:296-8.
- Zager JS, Hochwald SN, Marzban SS, Francois R, Law KM, Davis AH, et al. Shave biopsy is a safe and accurate method for the initial evaluation of melanoma *J Am Coll Surg* 2011; 212:454-60.
- Batistatou A, Gököz Ö, Cook MG, Massi D. Melanoma histopathology report: proposal for a standardized terminology. *Virchows Arch* 2011; 458:359-61.
- Handley WS. The pathology of melanotic growths in relation to their operative treatment. *Lancet* 1907; 1:927-96.
- Kaufmann R. Surgical management of primary melanoma. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25:476-81.
- Veronesi U, Cascinelli N, Adamus J, Balch C, Bandiera D, Bar-chuk A, et al. Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 cm. *N Engl J Med* 1988; 318:1159-66.
- National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Diagnosis and Treatment of Early Melanoma, January 27-29, 1992. *Am J Dermatopathol*. 1993; 15:34-43.
- McKenna JK, Florell SR, Goldman GD, Bowen GM. Lentigo maligna/lentigo maligna melanoma: Current state of diagnosis and treatment. *Dermatol Surg*. 2006; 32:493-504.
- Gaudy-Marqueste C, Perchenet AS, Taséi AM, Madjlessi N, Magalon G, Richard MA, et al. The "spaghetti technique": an alternative to Mohs surgery or staged surgery for problematic lentiginous melanoma (lentigo maligna and acral lentiginous melanoma). *J Am Acad Dermatol*. 2011; 64:113-8.
- Bosbous MW, Dzwierzynski WW, Neuburg M. Staged excision of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: a 10-year experience. *Plast Reconstr Surg*. 2009; 124:1947-55.
- Roh MR, Kim J, Chung KY. Treatment and outcomes of melanoma in acral location in Korean patients. *Yonsei Med J*. 2010; 51:562-8.
- Möhrle M, Lichte V, Breuninger H. Operative Therapie von akral lokalisierten Melanomen. *Hautarzt*. 2011; 62:362-7.
- Serrano-Ortega S, Ruiz-Villaverde R, Blasco-Melguizo J, Linares Solano J. Cutaneous melanoma extirpated with insufficient surgical margins. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003; 17:296-8.
- Marsden JR, Newton-Bishop JA, Burrows L, Cook M, Corrie PG, Cox NH, et al. British Association of Dermatologists (BAD) Clinical Standards Unit. Revised UK guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2010; 63:1401-19.
- Serrano Ortega S, Fernández Pugnaire MA. Cirugía del Melanoma Cutáneo. Ganglio Centinela. *Monogr Dermatol*. 2002; 15:127-37.
- Schaefer-Hesterberg G, Akkooi AJ, Letsch A, Roewert J, Blume-Peytavi U, Keilholz U, et al. Clinically misinterpreted melanoma metastases can correctly be diagnosed by ultrasound-guided fine needle aspiration cytology. *Eur J Dermatol*. 2011; 21:238-41.
- Haro V, Simón F, Ródenas JM, Ortega R, Serrano Ortega S. Disección ganglionar linfática regional en el tratamiento del melanoma maligno cutáneo. Experiencia de 7 años. *Actas Dermosifiliogr* 1993; 84:169-72.
- Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127:392-9.
- Baldwin BT, Cherpelis BS, Sondak V, Fenske NA. Sentinel lymph node biopsy in melanoma: Facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010; 28:319-23.
- Serrano Falcón C. Biopsia selectiva del ganglio centinela en melanoma cutáneo: Factores pronósticos. Tesis Doctoral. Universidad de Granada, 2010.
- Dobrovsky A, De Wilt JH, Scolyer RA, McCarthy WH, Thompson JF. Sentinel node biopsy provides more accurate staging than elective lymph node dissection in patients with cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 2004; 11:829-36.
- van Akkooi AC, Spatz A, Eggermont AM, Mihm M, Cook MG. Expert opinion in melanoma: the sentinel node; EORTC Melanoma Group recommendations on practical methodology of the measurement of the microanatomic location of metastases and metastatic tumour burden. *Eur J Cancer* 2009; 45:2736-42.
- Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic factors analysis of 17 600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001; 19:3622-34.
- Karakousis GC, Gimotty PA, Botbyl JD, Kesmodel SB, Elder DE, Elenitsas R, et al. Predictors of regional nodal disease in patients with thin melanomas. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:533-41.
- Kalady MF, White RR, Johnson JL, Tyler DS, Seigler HF. Thin melanomas: predictive lethal characteristics from a 30-year clinical experience. *Ann Surg* 2003; 238:528-35.
- Balch CH, Morton DL, Gershenwald JE, McMasters KM, Nieweg OE, Powell B, et al. Sentinel node biopsy and standard of

- care for melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60:872-5.
30. Chakera AH, Hesse B, Burak Z, Ballinger JR, Britten A, Caraco C, et al. EANM-EORTC general recommendations for sentinel node diagnostics in melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36:1713-42.
  31. Lens MB, Rosdahl I, Newton-Bishop J. Cutaneous melanoma during pregnancy: is the controversy over?. *J Clin Oncol* 2009; 27:11-2.
  32. Gajdos C, Griffith KA, Wong SL, Johnson TM, Chang AE, Cimmino VM, et al. Is there a benefit to sentinel lymph node biopsy in patients with T4 melanoma? *Cancer* 2009; 115:5752-60.
  33. Gannon CJ, Rousseau DL Jr, Ross MI, Johnson MM, Lee JE, Mansfield PF, et al. Accuracy of lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy after previous wide local excision in patients with primary melanoma. *Cancer* 2006; 107:2647-52.
  34. Serrano Ortega S, Buendía Eisman A. Melanoma y embarazo. *Actas Dermosifiliogr*, (aceptado, en prensa).
  35. Doting MH, Hoekstra HJ, Plukker JT, Piers DA, Jager PL, Tiebosch AT, et al. Is sentinel node biopsy beneficial in melanoma patients? A report on 200 patients with cutaneous melanoma. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28:673-8.
  36. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127:392-9.
  37. Weiss M, Kunte C, Schmid RA, Konz B, Dresel S, Hahn K. Sentinel node mapping in patients with malignant melanoma using melanoma Tc99m colloidal rhenium sulfide. *Clin Nucl Med* 2003; 28:379-84.
  38. Gershenwald JE, Tseng CH, Thompson W, Mansfield PF, Lee JE, Bouvet M, et al. Improved sentinel lymph node localization in patients with primary melanoma with the use of radiolabeled colloid. *Surgery* 1998; 124:203-10.
  39. Perrott RE, Glass LF, Reintgen DS, Fenske NA. Reassessing the role of lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in the management of cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:567-88.
  40. Serrano Ortega S, Carrasco Sánchez S, Abad Romero-Balmas J. Tratamiento quirúrgico del Melanoma. *Ganglio centinela. Monogr Dermatol* 2001; 14:95-104.
  41. Clemente Ruiz de Almirón A, Serrano Ortega S. Injertos de piel total obtenidos de la zona del ganglio centinela. *Actas Dermosifiliogr*. 2009; 100:780-4.
  42. Cook MG, Green MA, Anderson B, Eggermont AM, Ruiter DJ, Spatz A, et al; EORTC Melanoma Group. The development of optimal pathological assessment of sentinel lymph nodes for melanoma. *J Pathol* 2003; 200:314-9.
  43. Roberts AA, Cochran AJ. Pathologic analysis of sentinel lymph nodes in melanoma patients: current and future trends. *J Surg Oncol* 2004; 85:152-61.
  44. Ohsie SJ, Sarantopoulos GP, Cochran AJ, Binder SW. Immunohistochemical characteristics of melanoma. *J Cutan Pathol* 2008; 35:433-44.
  45. Gershenwald JE, Ross MI. Sentinel-lymph-node biopsy for cutaneous melanoma. *N Engl J Med*. 2011;364:1738-45.
  46. Gutzmer R, Kaspari M, Brodersen JP, Mommert S, Völker B, Kapp A, et al. Specificity of tyrosinase and HMB-45 PCR in the detection of melanoma metastases in sentinel lymph node biopsies. *Histopathology* 2002; 41:510-8.
  47. Nieweg OE. False-Negative Sentinel Node Biopsy. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:2089-91.
  48. Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, Elashoff R, Essner R, Glass EC, et al; Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group. Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial. *Ann Surg* 2005; 242:302-11.
  49. Carlson GW, Page AJ, Cohen C, Parker D, Yaar R, Li A, et al. Regional Recurrence After Negative Sentinel Lymph Node Biopsy for Melanoma. *Ann Surg* 2008; 248:378-86.
  50. Rughani MG, Swan MC, Adams TS, Middleton MR, Ramcharan RN, Pay A, et al. Sentinel lymph node biopsy in melanoma: The Oxford ten year clinical experience. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2011 May 23. [Epub ahead of print]
  51. González-Larriba JL, Serrano S, Alvarez-Mon M, Camacho F, Casado MA, Díaz-Pérez JL, et al. Costeffectiveness analysis of interferon as adjuvant therapy in high-risk melanoma patients in Spain. *Eur J Cancer* 2000; 36:2344-52.
  52. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R, et al; MSLT Group. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*. 2006; 355:1307-17.
  53. Eason AM, Rotstein LE, McCready DR. Lymph node assessment in melanoma. *J Surg Oncol* 2009; 99:176-85.
  54. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, et al; American Head and Neck Society; American Academy of Otolaryngology--Head and Neck Surgery. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002; 128:751-8
  55. Love TP, Delman KA. Management of regional lymph node basins in melanoma. *Ochsner J* 2010; 10:99-107.
  56. Allan CP, Hayes AJ, Thomas JM. Iliioinguinal lymph node dissection for palpable metastatic melanoma to the groin. *ANZ J Surg* 2008; 78:982-6.
  57. Pawlik TM, Ross MI, Johnson MM, Schacherer CW, McClain DM, Mansfield PF, et al. Predictors and natural history of in-transit melanoma after sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg Oncol* 2005; 12:587-96.
  58. Testori A, Rutkowski P, Marsden J, Bastholt L, Chiarion-Sileni V, Hauschild A, et al. Surgery and radiotherapy in the treatment of cutaneous melanoma. *Ann Oncol*. 2009; 20.Suppl 6:vi22-9.
  59. Ollila DW, Gleisner AL, Hsueh EC. Rationale for complete metastasectomy in patients with stage IV metastatic melanoma. *J Surg Oncol*. 2011; 104:420-4.

# Nuevos tratamientos para el melanoma: inhibidores BRAF

P. GAJATE BORAU, J. L. GONZÁLEZ LARRIBA

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Departamento de Medicina. Universidad Complutense. Madrid*

## RESUMEN

BRAF es una proteína que interviene en la vía MAP kinasa que regula la proliferación, diferenciación y supervivencia celular. Alrededor del 60% de los pacientes con melanoma cutáneo presenta una mutación de BRAF que produce una activación constitutiva de la vía MAP kinasa. Actualmente el melanoma metastásico presenta un pobre pronóstico con una limitada eficacia de los diferentes tratamientos sistémicos. El tratamiento con inhibidores específicos de BRAF muestra resultados prometedores en pacientes con melanoma metastásico que presenten la mutación activadora V600E de BRAF, con una alta tasa de respuesta. A pesar de estos resultados la mayoría de los pacientes presentan una progresión de la enfermedad y desarrollan una resistencia a los inhibidores de BRAF.

**PALABRAS CLAVE:** Melanoma. Inhibidores BRAF. Vemurafenib.

## ABSTRACT

*BRAF is a protein which acts in the MAP kinase pathway that regulates cellular proliferation, differentiation and survival. Approximately 60% of cutaneous melanomas carry mutations in BRAF that lead constitutive activation of the MAP kinase pathway. Currently metastatic melanoma has a poor prognosis with lack of effective treatment options with systemic therapy. Treatment with specific BRAF inhibitors shows promising outcomes in patients with metastatic melanomas with activating BRAF V600E mutations with a high response rate. Despite these results the majority of patients eventually presents progressive disease and develops braf inhibitors resistance.*

**KEY WORD:** Melanoma. BRAF inhibitors. Vemurafenib.

## INTRODUCCIÓN

Aunque la incidencia de melanoma está aumentando la gran mayoría se diagnostica en estadios precoces donde el tratamiento quirúrgico podría resultar curativo, con la posibilidad de recibir tratamiento adyuvante con interferon alfa en los casos de alto riesgo.

La enfermedad diseminada presenta muy mal pronóstico debido a las escasas opciones terapéuticas y a la limitada efectividad de estas. Actualmente la dacarbazina es el

tratamiento estándar del melanoma metastásico. En los diferentes estudios presenta una tasa de respuesta entre el 6-12% con una supervivencia global inferior a los 8 meses (1-5). Fue aprobado en 1975 a pesar de lo cual, hasta la emergencia de las nuevas terapias diana, ningún otro tratamiento basado en inmunoterapia (4), quimioterapia (1,3,5) o su combinación (6,7), a excepción de recientemente el ipilimumab, ha mostrado un beneficio en la supervivencia global, aunque alguno de ellos haya presentado un aumento en la tasa de respuestas.

El desarrollo de las nuevas terapias diana y del ipilimumab pueden cambiar el escaparate actual del tratamiento del melanoma diseminado.

#### IMPORTANCIA DE LA VÍA MAP-KINASA

La proteína serina treonina kinasa BRAF es parte de la vía MAP-Kinasa que regula el crecimiento, supervivencia y diferenciación celular. La estimulación de receptores tirosin kinasa en la superficie de las células mediante diferentes ligandos, produce la activación de la proteína G KRAS, que es el activador directo de la familia RAF kinasa. Posteriormente se activan las proteínas MEK1 y MEK2 quienes a su vez producen la activación de ERK1 y ERK2, estas proteínas kinasa pueden trasladarse al núcleo celular cuyas dianas son factores de transcripción para genes que regulan la proliferación, diferenciación y supervivencia celular (8-10) (Fig. 1).

Esta vía ERK/MAP kinasa se ha visto asociada a múltiples neoplasias humanas, ya que en algunas series se ha observado que el 15% (11) de los tumores presentan mutaciones en la proteína RAS y en torno el 30% de los cánceres presentan una hiperactivación de la proteína ERK. Inicialmente se pensó que el papel de BRAF en esta vía de señalización intracelular era menor, aunque posteriormente se observó que esta proteína se encontraba mutada con frecuencia en determinados tumores, como el melanoma (30-60%), el cáncer de tiroides (36-69%), el cáncer colorrectal (5-20%) y el cáncer de ovario (30%) (12,13). La mayoría de las mutaciones producen un estado activo constitutivo del BRAF con la consecuente activación de ERK, lo que mostró a este como un importante oncogen. Han sido descritas más de 75 mutaciones diferentes en BRAF, aunque el 80% de las mutaciones en neoplasias humanas son debidas a la sustitución de valina en la posición 600 por ácido glutámico (11).

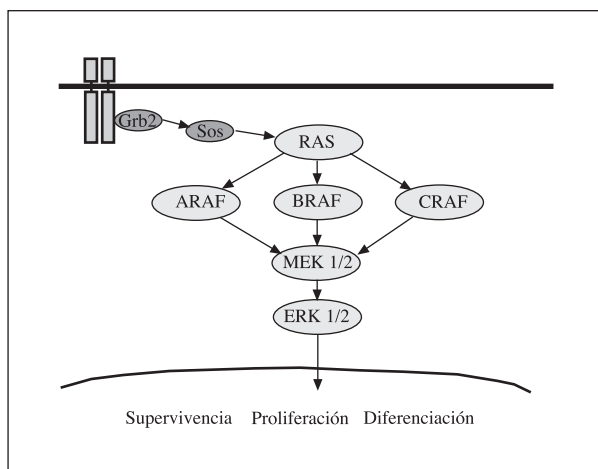


Fig. 1. Esquema de la vía de señalización intracelular MAP-kinasa.

#### BRAF EN MELANOMA

Se ha observado que las células de melanoma que presentan mutación en el BRAF dependen de la vía MAP kinasa para su crecimiento y supervivencia (9).

Alrededor del 60% de los melanomas presentan una mutación activadora en el gen que codifica la proteína kinasa BRAF (8,14,15). De ellas entre el 74-90% es debido a la mutación V600E, en torno al 20% a la mutación V600K y una minoría a otras mutaciones (14). Cualquiera de estas producen una activación constitutiva de la proteína BRAF poniendo en marcha la vía MAP kinasa.

La presencia de mutación en BRAF no se ha observado que se comportara como un factor pronóstico en los pacientes con melanoma en estadios precoces, en cambio en melanoma avanzado está asociado a una peor supervivencia global (14).

Diferentes características de los pacientes con melanoma metastásico se han visto asociadas a la mutación del BRAF, estos son más jóvenes tanto al diagnóstico del melanoma primario como en la enfermedad a distancia. Otras son: el subtipo histológico (extensión superficial, melanoma nodular), un índice mitótico elevado, melanoma único u oculto y su localización en el tronco o en una zona sin daño crónico solar (14).

#### INHIBIDORES DEL BRAF

##### ENSAYOS CLÍNICOS

La identificación en el melanoma de este tipo de mutaciones llevó al desarrollo de numerosas moléculas que inhibían la actividad kinasa del BRAF siendo sometidas a intensa investigación en estudios preclínicos y clínicos.

El primer inhibidor del BRAF que se desarrolló fue el inhibidor multikinasa sorafenib. Aunque inicialmente se desarrolló como inhibidor contra el CRAF, también se observó actividad frente al BRAF nativo y el mutado, así como frente a otras proteínas kinasas como VEGFR2/3, PDGF, FLT3 o cKIT. En los primeros ensayos clínicos de sorafenib en monoterapia se observó una modesta actividad de este, en el estudio fase II publicado por Eisen y cols. que incluyó a 37 pacientes con melanoma metastásico únicamente uno de ellos presentó respuesta de la enfermedad (16). Posteriormente se evaluó el papel de sorafenib en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia como carboplatino y paclitaxel o dacarbazina, sin observarse un beneficio en la supervivencia global ni en la tasa de respuestas a favor de estos esquemas (17,18) (Tabla I). Además en estos estudios no se ha observado una correlación entre los resultados obtenidos y el estado mutacional del BRAF (16). Los resultados de sorafenib en otros tumores como el cáncer renal o el hepatocarcinoma, donde el oncogen RAF no está implicado hace pensar

que la actividad sea atribuida fundamentalmente a los efectos sobre otras proteínas kinasa como VEGFR o PDGFR.

TABLA I

## ENSAYOS CLÍNICOS CON INHIBIDORES DE BRAF EN PACIENTES CON MELANOMA AVANZADO

Inhibidor BRAF	Diana	Otras dianas	Fase	N	Resultados
<i>Inhibidores no selectivos de BRAF</i>					
Sorafenib	CRAF BRAF nativo RRAF V600E	VEGFR-2&3 PDGFR-β FGFR-I c-Kit	Fase II	37	EE: 19% SLP: 11 sem
Sorafenib +/- Dacrabazina			Fase II	101	SLP: 21,1 sem vs. 11,7 sem (NS) SG: 51,3 sem vs. 45,6 sem (NS)
Sorafenib +/- Carboplatino/ <sup>A</sup> Paclitaxel			Fase III	270	TR: 12% vs. 11% (NS) SLP: 17,4 sem vs. 17,9 sem (NS)
<i>Inhibidores selectivos de BRAF</i>					
PLX4032	BRAF V600E BRAF nativo CRAF		I	32	TR: 81% SLP > 7 m
			II	132	TR: 53% SLP 6,7 m SG (12 m): 58% (SG media no alcanzada)
PLX vs. Dacarbazina			III	675	TR: 48% vs. 5% (p < 0,001) SLP: 5,3 m vs. 1,6 m (p < 0,0001) SG (6 m): 84% vs. 64% (p < 0,001)
GSK2118436	BRAF V600E, K, D BRAF nativo CRAF		I	100	TR: 63% SLP: 8,3 m
			III		En marcha

*Abreviaturas:* TR: tasa de respuestas; SLP: Supervivencia libre de progresión; SG: Supervivencia global; EE: Enfermedad estable; NS: No significativo.

Tras sorafenib se desarrolló una nueva generación de inhibidores BRAF más selectivos y potentes como son PLX4032 (Vemurafenib), GSK2118436, Raf265,

XL281, AZ628 y SB590885 (Tabla I). En los estudios preclínicos se observó que estas moléculas inhibían la actividad kinasa de la proteína BRAF que presentaban la mutación V600E, anulando la activación de la vía MAP kinasa y bloqueando así la proliferación celular *in vitro* (19,20) (Fig. 2).

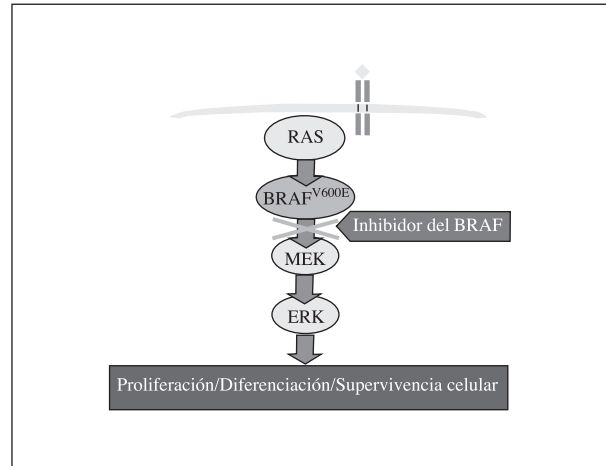


Fig. 2. Mecanismo de acción de inhibidor de BRAF.

La molécula PLX4032 también conocida como vemurafenib se trata de un inhibidor del BRAF altamente selectivo para la mutación V600E del BRAF con una alta biodisponibilidad oral. Flaherty y cols. fueron los primeros en comprobar la efectividad del tratamiento con un inhibidor del BRAF en pacientes con melanoma y BRAF mutado. Llevaron a cabo un estudio fase I - II, donde incluyeron pacientes con melanoma metastásico quimiorrefractario recibiendo tratamiento con vemurafenib. Se observó que hasta un 81% de los pacientes con una mutación activadora del BRAF presentaban respuesta al tratamiento, con una supervivencia libre de progresión superior a los 7 meses. En la fase inicial del estudio se aceptaron pacientes con melanoma metastásico y BRAF nativo observándose que la respuesta a vemurafenib dependía del estado mutacional ya que no existía beneficio en los pacientes que presentaban BRAF nativo. Este estudio fue la primera prueba de que la proteína kinasa BRAF era una buena diana terapéutica en melanoma, demostrando que el tratamiento del melanoma metastásico podía individualizarse en algunos casos (21).

Tras este estudio se diseñó el BRIM-2 que era un ensayo clínico fase II multicéntrico que incluyó a 132 pacientes con melanoma metastásico y BRAF mutado que hubieran progresado previamente al menos tras un tratamiento de quimioterapia. Estos pacientes recibían tratamiento con vemurafenib a dosis de 960 mg cada 12 horas. Se observó una tasa de respuestas superior al 50%, con una duración media de la respuesta de 6.7

meses. Además 4 de los 10 pacientes que presentaban la mutación V600K del BRAF presentaron una respuesta parcial al tratamiento con vemurafenib. A los 6 meses la supervivencia libre de progresión fue del 54%, con una supervivencia global a los 6 y 12 meses del 77% y 58% respectivamente (22).

Recientemente han sido publicados los primeros datos del ensayo clínico BRIM-3 que es un estudio fase III, multicéntrico y randomizado. Se incluyeron 675 pacientes con melanoma en estadio IIIC o IV, que no hubieran sido tratados previamente. Tras comprobar que presentaban mutación del BRAF mediante PCR, fueron randomizados a recibir tratamiento con vemurafenib o dacarbacina. A los 6 meses la supervivencia global era del 84% en el grupo de vemurafenib frente al 64% en el grupo que recibía dacarbacina con un HR de 0,37, estadísticamente significativa. La supervivencia libre de progresión estimada era de 5,3 meses frente a 1,6 meses a favor del grupo de vemurafenib. El 48% de los pacientes en tratamiento con el inhibidor del BRAF presentaron una respuesta objetiva, mientras que en el grupo tratado con el citostático únicamente el 5% respondió al tratamiento. Además 10 pacientes tratados con vemurafenib presentaban la mutación V600K, de los cuales 4 presentaron una respuesta parcial. En este estudio se observó que el tratamiento con vemurafenib estaba asociado a un descenso del riesgo relativo de muerte y de supervivencia libre de progresión de un 63% y 74% respectivamente, además se observó que estos resultados se mantenían para los diferentes subgrupos analizados.

El GSK2118436 es un potente inhibidor del BRAF que ha sido evaluado en melanoma con BRAF mutado. El reciente ensayo clínico fase I/II de GSK2118436 difería de los de vemurafenib en que incluía pacientes con metástasis cerebrales y con melanoma que presentaran una mutación diferente a la V600E. De los pacientes incluidos el 77% presentaban la mutación V600E para el BRAF y el 19% la mutación V600K. La tasa de respuestas fue del 77% en el grupo de la primera mutación y del 44% para los pacientes con la segunda. La supervivencia libre de progresión fue de 8,3 meses. GSK2118436 se mostró activo en pacientes con metástasis cerebrales que no habían sido tratados previamente, observándose una respuesta parcial evaluada por resonancia magnética cerebral en 3 de los 10 pacientes, objetivándose algún grado de respuesta en 9 de ellos (23-25). Actualmente esta en marcha un estudio fase III que compara GSK2118436 con dacarbacina (26).

Recientemente han sido presentados los datos del estudio fase I con escalada de dosis de RAF265 en pacientes con melanoma avanzado. Esta molécula es un inhibidor multikinasa altamente selectivo frente a células con BRAF mutado. Aunque la tasa de respuestas globales no fue muy elevada, se pudo constatar que la respuesta metabólica evaluada por PET-TC fue superior en el grupo de los pacientes con BRAF mutado (27).

El XL281 es un inhibidor oral frente a BRAF nativo y mutado que se ha mostrado altamente potente en estudios preclínicos. En el fase I en población no

seleccionada que incluyó pacientes con melanoma, carcinoma papilar de tiroides, cáncer colorectal y carcinoma de pulmón no microcítico, se observó un beneficio clínico en el 43% de los pacientes incluyendo una estabilización de la enfermedad prolongada en 2 pacientes con carcinoma papilar de tiroides con la mutación BRAF V600E (28).

#### EFFECTOS SECUNDARIOS

El tratamiento con inhibidores selectivos de BRAF se caracteriza por tener una buena tolerancia, con infrecuentes toxicidades graves.

Respecto a PLX4032 los efectos secundarios que se observaron con mayor frecuencia fueron artralgias (49-59%), rash cutáneo (36-52%), fotosensibilidad (30-52%), astenia (33-42%), náuseas (23-30%), y la formación de lesiones cutáneas como carcinomas cutáneos de células escamosas o keratoacantomas (18-26%), aunque la gran mayoría se manifestaban como una toxicidad grado 1-2 (21,22,29).

En los estudio con GSK 2118436 se ha observado que los efectos secundarios más frecuentes son alteraciones cutáneas, fiebre, carcinomas cutáneos de células escamosas, fatiga, cefalea, náusea y vómitos (12,25).

Estos fármacos son capaces de producir lesiones cutáneas como carcinomas espinocelulares o keratoacantomas hasta en un 15-30% de los pacientes. Aunque actualmente se desconoce exactamente el mecanismo por el cual se desarrollan estas lesiones, los inhibidores del BRAF podrían producir de forma secundaria la activación de la vía MAP quinasa en las células con BRAF nativo. Se ha observado en estudios preclínicos que mientras estos fármacos inhiben la vía MAP quinasa en líneas celulares con BRAF mutado, pueden estimular dicha vía en líneas celulares que presentan mutaciones en la proteína RAS (30,31), lo que puede justificar el 15% de los carcinomas cutáneos de células escamosas que aparecen con estos agentes. Estas lesiones requieren tratamiento mediante excisión local y no se ha descrito diseminación sistémica hasta la fecha.

#### RESISTENCIA

Aproximadamente el 20% de los pacientes con melanoma metastásico y BRAF mutado no presentan respuesta al tratamiento con inhibidores del BRAF, y la gran mayoría de los que responden dejan de hacerlo después de 8-9 meses, por lo que existen diferentes mecanismos de resistencia intrínseca y adquirida que explican la limitación en la duración de su eficacia.

El melanoma presenta complejos perfiles mutacionales y alteraciones en varios genes como el CDK2, CDK4, MITF y el AKT3. Estos y otros genes pueden influir en el comportamiento de las células de melanoma y pueden modular la respuesta a los inhibidores del



BRAF, favoreciendo la aparición de los fenómenos de resistencia (23). Además, estudios preclínicos han mostrado una estrecha interconexión entre las vías MAP kinasa y la vía AKT, con diferentes mecanismos de retroalimentación entre ellas (32,33).

Respecto a los mecanismos de resistencia intrínseca a los inhibidores de BRAF varios fenómenos han sido descritos. Las células de melanoma con activación constitutiva de la vía MAP kinasa que entran en el ciclo celular presentan una sobreexpresión de ciclina D1. Se ha observado que el aumento de los niveles de esta, puede contribuir a la resistencia a los inhibidores de BRAF en los pacientes con la mutación V600E (34). Los tumores que presentan una pérdida de PTEN o una sobreexpresión de PI3K/AKT muestran una disminución de la apoptosis inducida por el tratamiento y un descenso de las respuestas terapéuticas. En el contexto de los tumores con pérdida de PTEN la inhibición de BRAF produce un incremento en la activación de la vía AKT que conlleva a un aumento en la supervivencia y crecimiento de las células tumorales (35). En los diferentes estudios en melanoma se han identificado por encima de un 10% de pacientes con pérdida del PTEN (36).

En cuanto a los mecanismos de resistencia adquiridos a los inhibidores de BRAF, han emergido varias explicaciones como segundas mutaciones en la proteína kinasa que impiden la unión de los inhibidores del BRAF (37), la recuperación de la vía de señalización MAP kinasa mediante la sobreexpresión de CRAF (38) o alteraciones genéticas en la vía Ras/Raf/MEK/ERK (39).

#### TERAPIAS DE COMBINACIÓN

Aunque el tratamiento en monoterapia con inhibidores del BRAF ha mostrado una alta tasa de respuesta y de estabilizaciones de la enfermedad, es posible que para conseguir una respuesta más prolongada sea necesario combinar este tipo de agentes con quimioterapia convencional o con otros fármacos diana.

El hallazgo de que la resistencia a inhibidores del BRAF estuviera asociada a una reactivación de la vía MAP kinasa, puso en marcha diferentes estudios preclínicos que combinaban los inhibidores del BRAF y del MEK, para intentar prevenir o retrasar la aparición de resistencias (40,41). Actualmente se encuentra en marcha el ensayo clínico fase I/II del inhibidor de BRAF GSK2118436 en combinación con el inhibidor de MEK GSK2110212 en pacientes con melanoma metastásico que presenten la mutación BRAF V600E.

Debido a los diferentes mecanismos de resistencia y proliferación celular, la supresión simultánea de las vías MAP kinasa y PI3 kinasa podría mostrarse más efectiva en el control de la enfermedad que el bloqueo de una única vía. El bloqueo de estas 2 vías de señalización intracelular se ha mostrado efectivo para evitar la progresión de la enfermedad e inducir la apoptosis celular en estudios preclínicos (42-45). Ensayos clínicos de inhibidores del BRAF en combinación con inhibidores

de PI3K o AKT están pendientes de iniciarse.

Los diferentes mecanismos de resistencia a la quimioterapia convencional utilizada para el tratamiento del melanoma, como dacarbazina, taxanos, cisplatino o temozolamida, podría ser debida a diferentes activaciones en las vías de señalización intracelular previamente descritas (46,47), por lo que la combinación de estos tratamientos junto con las nuevas terapias esta en estudio.

#### CONCLUSIÓN

La identificación de las mutaciones en el gen que codifica el BRAF en melanoma ha favorecido el desarrollo de diferentes fármacos contra dianas terapéuticas para esta neoplasia. La escasa eficacia de los tratamientos actuales para el melanoma metastásico, junto con los prometedores resultados obtenidos en los ensayos clínicos con inhibidores de BRAF, amenazan con cambiar el manejo actual del melanoma metastásico en los próximos años, logrando un tratamiento más personalizado del paciente.

A pesar de este progreso todavía quedan avances por conseguir como lograr una mayor individualización del tratamiento, identificar los mecanismos y prevención de efectos secundarios, el diseño de los esquemas y combinaciones de terapias diana entre sí o con quimioterapia convencional y la identificación de mecanismos de resistencia a estos fármacos.

CORRESPONDENCIA:  
P. Gajate Borau  
Departamento de Medicina  
Universidad Complutense  
Madrid

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, Hauschild A, Mohr P, Bonerandi JJ, et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol* 2004;22(6):1118-25.
2. Bedikian AY, Millward M, Pehamberger H, Conry R, Gore M, Trefzer U, et al. Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: the Oblimersen Melanoma Study Group. *J Clin Oncol* 2006;24(29):4738-45.
3. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, Saxman S, Destro AN, Panageas KS, et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1999;17(9):2745-51.
4. Middleton M, Hauschild A, Thomson D, Anderson R, Bur-

- dette-Radoux S, Gehlsen K, et al. Results of a multicenter randomized study to evaluate the safety and efficacy of combined immunotherapy with interleukin-2, interferon- $\alpha$ 2b and histamine dihydrochloride versus dacarbazine in patients with stage IV melanoma. *Ann Oncol* 2007; 18(10):1691-7.
5. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000;18(1):158-66.
  6. Keilholz U, Punt CJ, Gore M, Kruit W, Patel P, Lienard D, et al. Dacarbazine, cisplatin, and interferon- $\alpha$ 2b with or without interleukin-2 in metastatic melanoma: a randomized phase III trial (18951) of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group. *J Clin Oncol* 2005;23(27):6747-55.
  7. Atkins MB, Hsu J, Lee S, Cohen GI, Flaherty LE, Sosman JA, et al. Phase III trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, and interferon- $\alpha$ 2b with cisplatin, vinblastine, and dacarbazine alone in patients with metastatic malignant melanoma (E3695): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008;26(35):5748-54.
  8. Wellbrock C, Hurlstone A. BRAF as therapeutic target in melanoma. *Biochem Pharmacol* 2010;80(5):561-7.
  9. Wellbrock C, Karasarides M, Marais R. The RAF proteins take centre stage. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004;5(11):875-85.
  10. Kolch W. Coordinating ERK/MAPK signalling through scaffolds and inhibitors. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005;6(11):827-37.
  11. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417(6892):949-54.
  12. Arkenau HT, Kefford R, Long GV. Targeting BRAF for patients with melanoma. *Br J Cancer* 2011;104(3):392-8.
  13. Flaherty KT, McArthur G. BRAF, a target in melanoma: implications for solid tumor drug development. *Cancer* 2010;116(21):4902-13.
  14. Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, Haydu LE, Hamilton AL, Mann GJ, et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2011;29(10):1239-46.
  15. Dhomen N, Marais R. BRAF signaling and targeted therapies in melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23(3):529-45, ix.
  16. Eisen T, Ahmad T, Flaherty KT, Gore M, Kaye S, Marais R, et al. Sorafenib in advanced melanoma: a Phase II randomized discontinuation trial analysis. *Br J Cancer* 2006; 95(5):581-6.
  17. Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U, Hogg D, Robert C, Hersey P, et al. Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. *J Clin Oncol* 2009;27(17):2823-30.
  18. McDermott DF, Sosman JA, Gonzalez R, Hodi FS, Linette GP, Richards J, et al. Double-blind randomized phase II study of the combination of sorafenib and dacarbazine in patients with advanced melanoma: a report from the 11715 Study Group. *J Clin Oncol* 2008;26(13):2178-85.
  19. Tsai J, Lee JT, Wang W, Zhang J, Cho H, Mamo S, et al. Discovery of a selective inhibitor of oncogenic B-Raf kinase with potent antimelanoma activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105(8):3041-6.
  20. Sondergaard JN, Nazarian R, Wang Q, Guo D, Hsueh T, Mok S, et al. Differential sensitivity of melanoma cell lines with BRAFV600E mutation to the specific Raf inhibitor PLX4032. *J Transl Med* 2010;8:39.
  21. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, Ribas A, McArthur GA, Sosman JA, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363(9):809-19.
  22. Ribas A, Kim KB, Schuchter LMR, et al. BRIM-2: An open-label, multicenter phase II study of vemurafenib in previously treated patients with BRAF V600E mutation-positive metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2011; 29: (suppl; abstr 8509).
  23. Fedorenko IV, Paraiso KH, Smalley KS. Acquired and intrinsic BRAF inhibitor resistance in BRAF V600E mutant melanoma. *Biochem Pharmacol* 2011;82(3):201-9.
  24. Hersey P, Smalley KS, Weeraratna A, Bosenberg M, Zhang XD, Haass NK, et al. Meeting report from the 7th International Melanoma Congress, Sydney, November, 2010. *Pigment Cell Melanoma Res* 2011;24(1):e1-15.
  25. Kefford R, H. Arkenau, M. P. Brown, et al. Phase I/II study of GSK2118436, a selective inhibitor of oncogenic mutant BRAF kinase, in patients with metastatic melanoma and other solid tumors. *J Clin Oncol* 2010;28: (suppl; abstr 8503).
  26. ClinicalTrials.gov (<http://www.clinicaltrials.gov/>).
  27. Sharfman WH, Hodi FS, Lawrence DP, et al. Results from the first-in-human (FIH) phase I study of the oral RAF inhibitor RAF265 administered daily to patients with advanced cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2011; 29: (suppl; abstr 8508).
  28. Schwartz GK, Robertson S, Shen A, Wang E, Pace L, Dials H, et al. A phase I study of XL281, a selective oral RAF kinase inhibitor, in patients (Pts) with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2009; 27: (abstract 3513)
  29. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364(26):2507-16.
  30. Poulikakos PI, Zhang C, Bollag G, Shokat KM, Rosen N. RAF inhibitors transactivate RAF dimers and ERK signalling in cells with wild-type BRAF. *Nature* 2010;464(7287):427-30.
  31. Hatzivassiliou G, Song K, Yen I, Brandhuber BJ, Anderson DJ, Alvarado R, et al. RAF inhibitors prime wild-type RAF to activate the MAPK pathway and enhance growth. *Nature* 2010;464(7287):431-5.
  32. Tsao H, Goel V, Wu H, Yang G, Haluska FG. Genetic interaction between NRAS and BRAF mutations and PTEN/MMAC1 inactivation in melanoma. *J Invest Dermatol* 2004;122(2):337-41.
  33. Michailidou C, Jones M, Walker P, Kamarashev J, Kelly A, Hurlstone AF. Dissecting the roles of Raf- and PI3K-signalling pathways in melanoma formation and progression in a zebrafish model. *Dis Model Mech* 2009;2(7-8):399-411.
  34. Smalley KS, Lioni M, Dalla Palma M, Xiao M, Desai B, Eghazi S, et al. Increased cyclin D1 expression can mediate BRAF inhibitor resistance in BRAF V600E-mutated melanomas. *Mol Cancer Ther* 2007;7(9):2876-83.
  35. Keniry M, Parsons R. The role of PTEN signaling perturbations in cancer and in targeted therapy. *Oncogene* 2008;27(41):5477-85.
  36. Paraiso KH, Xiang Y, Rebecca VW, Abel EV, Chen YA, Munko AC, et al. PTEN loss confers BRAF inhibitor resistance to melanoma cells through the suppression of BIM expression. *Cancer Res* 2011;71(7):2750-60.
  37. Whittaker S, Kirk R, Hayward R, Zambon A, Viros A, Cantarino N, et al. Gatekeeper mutations mediate resistance to BRAF-targeted therapies. *Sci Transl Med* 2010;2(35):35ra41.
  38. Montagut C, Sharma SV, Shioda T, McDermott U, Ulman M, Ulkus LE, et al. Elevated CRAF as a potential mechanism of acquired resistance to BRAF inhibition in melanoma. *Cancer Res* 2008;68(12):4853-61.
  39. Nazarian R, Shi H, Wang Q, Kong X, Koya RC, Lee H, et al. Melanomas acquire resistance to B-Raf(V600E) inhibition by RTK or N-RAS upregulation. *Nature* 2010;468(7326): 973-7.
  40. Paraiso KH, Fedorenko IV, Cantini LP, Munko AC, Hall M, Sondak VK, et al. Recovery of phospho-ERK activity allows melanoma cells to escape from BRAF inhibitor therapy. *Br J Cancer* 2010;102(12):1724-30.
  41. Corcoran RB, Dias-Santagata D, Bergethon K, Iafrate AJ, Settleman J, Engelman JA. BRAF gene amplification can promote acquired resistance to MEK inhibitors in cancer cells harboring the BRAF V600E mutation. *Sci Signal* 2010; 3(149):ra84.

42. Bedogni B, Welford SM, Kwan AC, Ranger-Moore J, Saboda K, Powell MB. Inhibition of phosphatidylinositol-3-kinase and mitogen-activated protein kinase kinase 1/2 prevents melanoma development and promotes melanoma regression in the transgenic TPRas mouse model. *Mol Cancer Ther* 2006;5(12):3071-7.
43. Smalley KS, Haass NK, Brafford PA, Lioni M, Flaherty KT, Herlyn M. Multiple signaling pathways must be targeted to overcome drug resistance in cell lines derived from melanoma metastases. *Mol Cancer Ther* 2006;5(5):1136-44.
44. Smalley KS, Flaherty KT. Integrating BRAF/MEK inhibitors into combination therapy for melanoma. *Br J Cancer* 2009;100(3):431-5.
45. Lasithiotakis KG, Sinnberg TW, Schitteck B, Flaherty KT, Kulms D, Maczey E, et al. Combined inhibition of MAPK and mTOR signaling inhibits growth, induces cell death, and abrogates invasive growth of melanoma cells. *J Invest Dermatol* 2008;128(8):2013-23.
46. Haass NK, Sproesser K, Nguyen TK, Contractor R, Medina CA, Nathanson KL, et al. The mitogen-activated protein/extracellular signal-regulated kinase kinase inhibitor AZD6244 (ARRY-142886) induces growth arrest in melanoma cells and tumor regression when combined with docetaxel. *Clin Cancer Res* 2008;14(1):230-9.
47. Sinnberg T, Lasithiotakis K, Niessner H, Schitteck B, Flaherty KT, Kulms D, et al. Inhibition of PI3K-AKT-mTOR signaling sensitizes melanoma cells to cisplatin and temozolomide. *J Invest Dermatol* 2009;129(6):1500-15.









**SUTENT®:**  
estándar de tratamiento en 1ª línea  
del carcinoma renal metastático<sup>1</sup>

**SUTENT® combina eficacia y buena tolerabilidad  
con la comodidad de una cápsula al día.<sup>1-4</sup>**

- SUTENT® duplica la mediana de supervivencia libre de progresión frente a IFN- $\alpha$  (**11 frente a 5 meses**; HR=0,42; IC al 95% 0,32-0,54;  $p<0,001$ ).<sup>1,4</sup>
- Las tasas de respuesta objetiva por criterio de revisión independiente fueron de 39% con SUTENT® frente al 8% con IFN- $\alpha$  y las tasas de respuesta objetiva evaluadas por el investigador fueron del 47% frente al 12%, respectivamente.<sup>1,2</sup>
- SUTENT® proporcionó una supervivencia global de más de 2 años.<sup>2</sup>

**Pfizer** Oncología

**SUTENT®** cápsulas  
malato de sunitinib 



# *Jurnista*<sup>®</sup>

(hidromorfona HCL Liberación Prolongada)





