



Melanoma. Fundamentos del diagnóstico y la terapéutica

José Francisco Gallegos Hernández*

Resumen

El melanoma es la tercera neoplasia más frecuente en la piel, aunque la que mayor impacto en mortalidad tiene. Su etiología es multifactorial y se ha reportado que la prevalencia ha aumentado desde hace aproximadamente dos décadas. En México ocupa el séptimo lugar en frecuencia entre todas las neoplasias, 80% de los casos se encuentran en etapas localmente avanzadas. El pronóstico depende de la etapa; los factores que mayor impacto tienen en la supervivencia son el estado ganglionar, el espesor tumoral, así como la presencia de ulceración, y en los melanomas delgados a intermedios, el índice mitótico. El abordaje diagnóstico es de gran importancia para lograr una adecuada terapéutica. El apego a las normas mundiales de tratamiento nos permite obtener las mejores tasas de control locorregional, primer objetivo a lograr en pacientes con melanoma cutáneo. La finalidad del presente manuscrito es ofrecer una síntesis de los aspectos más importantes en el diagnóstico y tratamiento del melanoma cutáneo, con base en la evidencia actual obtenida en la literatura.

Palabras clave: Melanoma, melanoma cutáneo, melanoma maligno, tratamiento del melanoma

Summary

Melanoma is the third most common cancer in the skin but it is the neoplasia with the greatest impact on mortality, its etiology is multifactorial and has been reported that its prevalence has increased in the last two decades. In Mexico ranks seventh in frequency among all malignancies and 80% of cases are in locally advanced stages. The prognosis depends on the stage. Prognostic factors with greatest impact in survival are nodal status, tumor thickness, ulceration and, in thin or intermediate melanomas, the mitotic index. The diagnostic approach is of great importance to achieve adequate treatment; adherence to global standards of treatment and guidelines allows us to obtain the best rates of loco-regional control, first target to be achieved in patients with cutaneous melanoma. The aim of this manuscript is to provide a synthesis of the most important aspects in the diagnosis and treatment of cutaneous melanoma, based on current evidence obtained in the literature.

Key words: Melanoma, cutaneous melanoma, malignant melanoma, melanoma treatment

INTRODUCCIÓN

El melanoma maligno (MM) se origina de los melanocitos, células derivadas de la cresta neural y localizados en todos los tejidos de la economía¹, lo que explica por qué puede presentarse clínicamente en cualquier órgano aunque su localización más frecuente sea cutánea (MMC), seguida de

mucosas (principalmente fosa nasal), ganglios linfáticos y tejidos blandos.

La frecuencia del MMC se ha incrementado desde hace aproximadamente 20 años. Se estima que en la unión americana se diagnostican alrededor de 70,000 nuevos casos al año y condiciona la muerte de casi 10,000 personas anualmente; es posible que la verdadera frecuencia se

* Cirujano Oncólogo, Hospital Ángeles Lomas.

Correspondencia:

José Francisco Gallegos Hernández

Hospital Ángeles Lomas, Vialidad de la Barranca sin número, Col. Valle de las Palmas, C.P. 03745 Huixquilucan, Edo. Mex.

Correo electrónico: gal61@prodigy.net.mx, govame@gmail.com, www.govame.com

Aceptado: 03-12-2012.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actamedica>

haya subestimado ya que muchos casos de MMC, sobre todo, superficiales o tratados localmente, no son reportados. Es una enfermedad multietiológica. En personas genéticamente susceptibles hay factores ambientales que favorecen su desarrollo (rayos UV).²

Es la neoplasia que más se ha incrementado en los hombres y la segunda en las mujeres después del carcinoma broncogénico. El riesgo relativo de padecer un MMC se estima en uno por cada 55 personas y la media de edad a la cual se presenta es a los 54 años.

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

El MMC se caracteriza por una alta tasa de letalidad relacionada principalmente con la profundidad de invasión en la dermis y por su falta de respuesta a los tratamientos sistémicos. El pronóstico no ha cambiado sustancialmente a través de los años, por lo que la prevención primaria y el diagnóstico oportuno son los dos únicos factores que inciden en la mejoría de la disminución de la mortalidad por esta neoplasia.

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

FACTORES DE RIESGO

Cualquier persona puede padecer MMC; es una neoplasia que afecta cualquier grupo étnico, sin embargo se le ha asociado a factores predisponentes, por ejemplo: historia familiar de melanoma con cualquier localización, antecedente personal de melanoma u otro tipo de cáncer de piel, presencia de nevos atípicos, nevos y pecas múltiples, principalmente en la región del tronco y mutaciones genéticas.^{5,6} Los genes implicados en la génesis del melanoma son CDKN2A y CDK4, los cuales son de alta penetrancia, frecuentemente alterados en melanoma familiar; MC1R, gen de mediana-baja penetrancia y los oncogenes que regulan la vía de señalización RAS/MAPK; así como BRAF y NRAS, que median la respuesta celular por la vía del factor de desarrollo.²

La exposición solar inmoderada contribuye en forma importante a la aparición de MMC, debido al estímulo en personas genéticamente susceptibles y a su efecto deletéreo en la síntesis y reparación del ADN, sobre todo en individuos que al exponerse al sol se queman y no se broncean o con fenotipo 1 (ojos y cabello claros). La aparición de la neoplasia puede ocurrir aun en sitios no expuestos al sol, lo que se explica por el efecto de los rayos UV-B en el ADN y no únicamente por efecto directo sobre la piel.^{6,4}

FACTORES PRONÓSTICO

Como en cualquier neoplasia, el pronóstico depende de la etapa. Al momento de su presentación, el 85% de los pacientes tienen enfermedad localizada; 13%, enfermedad regional (metástasis ganglionares) y sólo 5%, metástasis a distancia; a pesar de ello, la supervivencia varía enormemente en cada fase y está asociada con factores histológicos propios del tumor. En general, el pronóstico para los pacientes con enfermedad localizada y grosor tumoral de 1mm o menos es bueno, con supervivencia de 90% a los cinco años; cuando el grosor tumoral es mayor a 1mm, la supervivencia es de 50% y cae drásticamente a 20%; cuando hay metástasis ganglionares, las cuales se asocian al grosor del tumor primario, el pronóstico se empeorará con base en la cantidad de metástasis en los ganglios linfáticos; en pacientes con metástasis a distancia, la supervivencia difícilmente rebasa el 10% a los cinco años; sin embargo, y dependiendo del sitio de metástasis, el pronóstico puede ser mejor. Los pacientes con metástasis en tejido celular subcutáneo pueden alcanzar adecuada supervivencia y tener un curso casi indolente de su enfermedad.⁷

ABORDAJE INICIAL DE UNA LESIÓN PIGMENTADA

La mejor forma de evaluar una lesión pigmentada es con dermatoscopia; ésta nos permite identificar lesiones sospechosas de ser MMC, las cuales se deben someter a biopsia. Si la lesión puede ser escindida en su totalidad sin que esto implique una resección amplia, se resecará con un margen máximo de 3 mm alrededor del pigmento; la incisión de la biopsia debe ser planeada teniendo en cuenta la incisión definitiva a efectuar en caso de que se reporte MMC y no debe de interferir con la técnica de mapeo linfático; de tal manera que no debe incluir gran cantidad de tejido perilesional y no se deben hacer ni rotar colgajos. Todos estos procedimientos interrumpen el drenaje linfático y pueden incrementar la tasa de no identificación del ganglio centinela o la de falsos negativos.⁸

En los sitios en los que no se pueda efectuar biopsia incisional (lecho subungueal, regiones interdigitales y ocasionalmente palmas y plantas), la biopsia se debe realizar en el sitio en el que clínicamente haya más sospecha de invasión y del grosor total de la dermis; por ejemplo, la biopsia tipo *punch*, en caso de que la lesión no pueda escindirse por su tamaño, se escogerá dermatoscópicamente el sitio de mayor grosor tumoral o de ulceración y se realizará la biopsia, intentando tomar todo el grosor de la lesión con el objeto de realizar adecuada estadificación.

El objetivo de la biopsia es el diagnóstico junto con la microestadificación histológica. Las biopsias por citología, raspado, rasurado o aposición no logran este objetivo y deben evitarse.

LA IMPORTANCIA DEL REPORTE HISTOPATOLÓGICO

El reporte histopatológico de toda lesión pigmentada escindida es fundamental en el proceso diagnóstico y también en el terapéutico; con base en la microestadificación^{9,10} se norma la conducta a seguir, por ello el reporte de patología no únicamente debe hacer el diagnóstico de MMC, sino que también debe incluir:¹¹

- a) Nivel de Breslow (grosor tumoral). Es medido con micrómetro desde la superficie del melanoma en la epidermis o el fondo de la úlcera y hasta el sitio de mayor profundidad de la neoplasia, por esto es importante no fragmentar la lesión en el momento de la resección-biopsia. Es el factor pronóstico más importante y con base en el cual se decide el margen quirúrgico que un MMC requiere; junto con la ulceración y el índice mitótico, estos son los tres factores pronósticos más importantes en la etapa clínicamente localizada del MMC. El grosor en micras o milímetros exactos debe ser reportado para clasificar a los melanomas en: *in situ*, menores de 0.76 mm, 0.76 a 1 mm, 1 a 2 mm, 2 a 4 mm y mayores a 4 mm.
- b) Ulceración. El segundo factor más importante como pronóstico, divide a los pacientes en etapas A (no ulcerados) y B (ulcerados). La evaluación debe ser microscópica y no sólo clínica.
- c) Índice mitótico (IM). Es un indicador de proliferación celular y debe ser informado como el número de metástasis por mm². La *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) recomienda hacer esta medición con la técnica de *hot spot*, esto es, identificar el sitio donde más mitosis existen y hacer ahí el conteo; tiene un valor pronóstico aún más importante que la ulceración en melanomas de 1 mm o menor grosor. El IM se clasifica en: < 1, de 1 a 6 y > 6 mitosis/mm²; cuando es > 1 el pronóstico es peor, la importancia del IM es tal que ha desplazado al nivel de Clark como factor pronóstico, el cual era un "clásico" dentro de la estadificación del MMC. En pacientes con grosores de 1 mm sobre-etapifica a los pacientes de 1 A a 1 B cuando el IM es > 1 y es, junto con el grosor tumoral (Breslow), los dos factores más importantes y con valor independiente para predecir metástasis en el ganglio centinela.¹²⁻¹⁴
- d) Estado del margen quirúrgico (negativo o positivo a neoplasia). Una resección insuficiente incrementa la posibilidad de metástasis en el ganglio centinela.¹⁵
- e) Invasión linfovascular. Al igual que el margen quirúrgico positivo, la invasión linfovascular es un factor adverso en etapa I.¹⁶
- f) Satelitosis. Identifica a un grupo de pacientes de muy alto riesgo para enfermedad sistémica, su presencia confiere al paciente un pronóstico adverso similar a la etapa III.

- g) Nivel de Clark. Útil cuando el IM no se ha determinado en lesiones no ulceradas y menores de 1 mm. Mide la profundidad de la lesión y las capas de la dermis infiltradas por la neoplasia. Este puede variar según la región anatómica en la que esté localizada el melanoma.

Aunque no imprescindibles, otros datos importantes que se reportan son: el crecimiento vertical, la presencia de infiltración linfocitaria y la regresión (factor con valor controvertido como pronóstico independiente).

En pacientes con etapa III debe incluirse en el reporte histopatológico:

- a) El número de ganglios disecados y el número de metástasis.
- b) La presencia de ruptura capsular ganglionar y de invasión a los tejidos blandos. Factor determinante para decidir terapia adyuvante con base en radiaciones ionizantes
- c) El reporte del estudio del ganglio centinela debe incluir la presencia o no de metástasis, el tamaño en micras de éstas, el porcentaje de ocupación en el ganglio linfático y el sitio en donde se localizan las células metastásicas dentro del mismo (subcapsular o medular). Si en la evaluación inicial con tinciones H/E, el GC es negativo se debe evaluar con inmunohistoquímica y especificarse si las metástasis sólo son evidentes con esta técnica (i+)¹⁷⁻¹⁹

ESTADIFICACIÓN

Una vez confirmado el diagnóstico de MMC, el paciente debe ser sometido a examen físico general, incluyendo evaluación dermatológica y estudios de extensión pertinentes para poder estadificarlo. Las etapas según AJCC⁹ son:

Etapa 0: Melanoma *in situ*.

Etapa 1 A: Nivel de Breslow de 1mm o menos, IM < 1mm², no ulcerado, sin factores pronóstico adversos (> 0.75 mm de espesor, márgenes positivos, invasión linfovascular o Clark IV).

Etapa IB y II: Nivel de Breslow de 1mm o menos, con ulceración o IM ≤ 1mm² o Nivel de Breslow > 1mm con ganglios clínicamente negativos (no palpables).

Etapa III: Ganglios clínicamente positivos y/o enfermedad en tránsito.

Etapa IV: Metástasis a distancia.

ESTUDIOS DE EXTENSIÓN

Deben ser utilizados de acuerdo con la estadificación clínica inicial. En etapas tempranas la posibilidad de enfermedad ganglionar o sistémica es pobre, por lo que no es necesario ningún estudio. La tomografía (TAC), la tomografía

por emisión de positrones (PET) y la resonancia (RMN) sólo estarán indicadas con el objeto de investigar síntomas, no en forma rutinaria en pacientes asintomáticos, incluso en la etapa III. No existen marcadores séricos en melanoma, por lo que los estudios de laboratorio sólo serán generales y a guisa de evaluación preoperatoria. En la etapa III es necesario descartar metástasis pulmonares, aun en pacientes asintomáticos.

En presencia de adenopatías está indicado fundamentar la naturaleza metastásica de éstas, de modo que la biopsia por aspiración guiada por ultrasonido está indicada. Cuando las adenopatías son inguinocrurales, es fundamental obtener imagen de los ganglios pélvicos y retroperitoneales para definir la extensión de la linfadenectomía; la TAC, la RMN o la PET están indicadas para estos pacientes.²⁰⁻²⁴

En pacientes en la etapa III por metástasis clínicas en tránsito se requiere evolución por algún método de imagen de la región linfoprotectora más cercana, sobre todo si se trata de la región inguinopélvica.²²

En la etapa IV, los métodos de imagen (PET, TAC o RMN) están indicados para definir la extensión de las metástasis. La evaluación del SNC no se recomienda en forma rutinaria, sólo en caso de síntomas de masa ocupativa e intracraneal, los dos estudios más útiles para esta evaluación son la RMN y la TAC.

Las cifras de DHL séricas se deben evaluar como factor pronóstico en etapa IV.

TRATAMIENTO

La terapéutica del MMC se centra en dos áreas principales: el tratamiento de la lesión primaria y el de la zona linfoprotectora (ZLP).

Tratamiento de la lesión primaria

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

Históricamente, el margen indicado era de 5 cm alrededor de la lesión, independientemente de sus características, bastaba que el diagnóstico fuese melanoma; sin embargo, esto implica, a la luz de los conocimientos actuales, sobretratamiento, incremento de la morbilidad y mayor complejidad

en la reconstrucción en la mayoría de los pacientes y no necesariamente la disminución de las recurrencias locales.

En pacientes con lentigo maligno, la falta de ensayos clínicos no ha permitido llegar al mismo tipo de conclusión y las recomendaciones están hechas con base en consenso de expertos.

Márgenes quirúrgicos recomendados:

1. Etapa 1 A (1 mm o menos): 1 a 2 cm de margen. En melanomas de 1.01 a 2 mm se requieren 2 cm de margen y si el grosor es mayor a 2 mm se requieren 2cm. Con grosores mayores a 4 mm existe controversia entre 2 o 3 cm. La falta de estudios permite que la recomendación sea hecha sólo como consenso.

Obviamente, en toda decisión terapéutica se debe tomar en cuenta el sitio en el cual está la lesión y los márgenes deben adecuarse a la región anatómica problemática para evitar mutilación orgánica y defectos estéticos-funcionales innecesarios.

En el lentigo maligno, 5mm suelen ser suficientes; recientemente se ha publicado³¹ que en pacientes con esta neoplasia, el imiquimod tópico disminuye la tasa de recurrencia al igual que la radioterapia superficial cuando por localización anatómica es imposible obtener el margen quirúrgico mínimo; sin embargo, se requiere mayor cantidad de pacientes para poder hacer una conclusión al respecto.

En pacientes con etapas III por metástasis en tránsito se recomienda escindir éstas, si es posible.

Tratamiento de la zona linfoprotectora

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

Pacientes cN+. Se debe efectuar linfadenectomía de la ZLP comprometida; ésta puede ser axilar, inguinocrural (triángulo de Scarpa), inguinopélvica (por arriba del ligamento de Poupart hasta la decusación del uréter con los vasos ilíacos, incluyendo ganglios obturadores e ilíacos externos) o disección de cuello (generalmente radical modificada incluyendo los V niveles de Robins).³² En ocasiones, grupos ganglionares específicos están comprometidos sin que exista un procedimiento quirúrgico definido para tratarlos, en estos casos se hará la resección de los ganglios afectados según la región que se trate (occipitales, bucinadores-masticadores, poplíteos y epitrocleares).

Los pacientes con melanomas en el área de cabeza y cuello requieren una mención aparte; el drenaje linfático puede ir, dependiendo del sitio del tumor primario, a

cualquiera de las tres siguientes áreas: parótida, cuando el tumor esté localizado por delante de una línea imaginaria, va de uno a otro pabellón auricular en la zona del trago; a la región occipital y triángulo posterior del cuello, cuando el tumor se localiza en la piel cabelluda por detrás de esta línea, y al triángulo anterior del cuello, cuando la lesión se centra de la región mandibular hacia abajo.

Sin embargo, y debido al complejo drenaje cervicofacial, debemos siempre descartar, con estudios de imagen [ultrasonido (US), RMN o TAC] que no existan ganglios metastásicos en áreas insospechadas anatómicamente.

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

Cuando hay metástasis ganglionares en cuello, se debe efectuar una disección completa de éste, incluyendo los niveles I a V de Robins, reservando las estructuras no ganglionares del cuello (músculo esternocleidomastoideo, vena yugular interna y nervio accesorio espinal). Hasta ahora no hay evidencia de que un procedimiento selectivo sea útil.³²

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

Pacientes cN0. La disección ganglionar en pacientes con MMC sin ganglios palpables en el momento del diagnóstico tiene tres objetivos: estatificar la neoplasia, como factor pronóstico y para seleccionar a posibles candidatos a terapias adyuvantes o ensayos clínicos. La indicación de la disección ganglionar depende de las características del tumor, principalmente el Breslow.

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

Las indicaciones actuales para efectuar estadificación ganglionar son:³⁴

1. Pacientes con melanomas delgados con factores pronóstico adversos (> 0.75 mm, invasión linfovascular, en etapas IB o márgenes positivos).
2. Pacientes con etapas IB (menores de 1 mm) pero con ulceración o IM de 1 mm^2 o mayor.
3. Pacientes nivel de Breslow > 1 mm (la indicación más frecuente).
4. Pacientes con etapa III con metástasis tránsito única y resecable.

El procedimiento estándar para estatificar la ZLP es el MLBGC, el cual ha sustituido a la linfadenectomía por su menor morbilidad y por el valor como factor pronóstico que el ganglio centinela (GC) tiene.³⁵ Si bien la linfadenectomía electiva es una alternativa aún válida en ciertas circunstancias, sobretrata a un número considerable de pacientes, por lo que la mayoría de autores aconseja que cuando el MLBGC no pueda ser efectuado por imposibilidad técnica, el paciente sea referido a centros con experiencia ya que la observación implica mayor riesgo de recurrencia regional.

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

1. Verificar que no existan ganglios sospechosos en la ZLP a tratar por algún método de imagen (US, preferentemente), en caso de haberlos se debe de verificar con biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) guiada por US. Este procedimiento descarta a pacientes que no son candidatos al MLBGC, sino a linfadenectomía.^{37,38}
2. Efectuar linfogramagrafía previa inyectando coloide de renio en el sitio del primario; un adecuado estudio de linfogramagrafía identifica el sitio del centinela, sitios de relevo no sospechados anatómicamente, disminuye el porcentaje de ganglios no encontrados y el índice de falsos negativos.
3. Efectuar el procedimiento combinando el radiocoloide y el colorante, lo cual facilita la identificación del GC.
4. Estar seguros que no queda radiactividad en la zona mapeada posterior a la resección del GC.
5. Estudio anatomopatológico adecuado (H/E e inmunohistoquímica).

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

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

Cuando el ganglio centinela es negativo a metástasis no es necesario efectuar linfadenectomía; pero si contiene metástasis, se debe completar el tratamiento de la ZLP con la linfadenectomía estándar correspondiente. El estado del GC depende de múltiples factores pero principalmente de

la ulceración, otros factores que influyen son edad, Breslow e IM, cuando éste es mayor a 1 mm² la tasa de metástasis en el GC es de 11%. Actualmente, el estudio MSLTII se encuentra en fase de reclutamiento y responderá al cuestionamiento de si todos los pacientes con metástasis en el GC deben ser llevados a linfadenectomía. Hoy en día así está indicado ya que la tasa de metástasis en ganglios no centinela es de hasta 40%; parece ser que pacientes con metástasis microscópicas (menores a 2 mm), subcapsulares e identificadas sólo por inmunohistoquímica podrían someterse a escrutinio regular y sistemático de la ZLP con ultrasonido de alta resolución sin menoscabo del control regional, sin embargo aún no existe evidencia suficiente para tener esta conclusión.

Tratamiento adyuvante

Tratamiento sistémico. El tratamiento adyuvante con interferón a altas dosis o interferón pegilado debe considerarse en pacientes con alto riesgo de recurrencia sistémica; sin embargo, no existe evidencia suficiente para hacerlo una recomendación rutinaria dado el beneficio limítrofe que proporciona y la morbilidad del tratamiento.

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

En pacientes con etapa IV sometidos a resección quirúrgica no existe evidencia de que el interferón como adyuvante sea útil.

Radioterapia. La radioterapia en local sólo tiene indicación en caso de melanoma desmoplásico con evidente neurotropismo, o bien, con márgenes cercanos o infiltrados, ya que mejora el control local; en pacientes con metástasis ganglionares con alto riesgo (enfermedad voluminosa o infiltración de partes blandas) se ha informado que la radioterapia adyuvante mejora el control regional.⁴⁰ La radioterapia adyuvante no ha mostrado tener impacto en el control regional en pacientes sin las características señaladas.

Enfermedad metastásica. En pacientes con etapa III por metástasis en tránsito, el tratamiento se enfoca en intentar lograr control locorregional; aún no existe un consenso que indique cuál es la mejor terapia (resección local, resección con laser, perfusión aislada de la extremidad, principalmente con Melphalan o infiltración local del bacilo de Calmette-Guerin). En general, se recomienda que si la metástasis es única y es resecable con morbilidad aceptable, entonces debe ser resecada, aunque el mal pronóstico no mejora.

El tratamiento sistémico ha mostrado escasa utilidad y no hay un consenso en su utilización; la quimioterapia uti-

lizada se ha basado en dacarbacina, temozolamida, cisplatino o carboplatino con y sin taxanos e interleucina-2, sin embargo la tasa de respuesta no rebasa en general el 20%.

NUEVAS TERAPIAS

El ipilimumab es un anticuerpo monoclonal dirigido en contra del receptor CTLA-4, los pacientes con metástasis irresecables que lo reciben incrementan su supervivencia en media de 10 meses comparada con seis meses de quienes que no la reciben; sin embargo se asocia a toxicidad secundaria a la estimulación de linfocitos T⁴¹ manifestada principalmente por diarrea.

Aproximadamente, el 45% de los pacientes con MMC tienen activación del gen BRAF implicado en el sistema de señalización de la quinasa. El vemurafenib⁴² es un bloqueador de esta señalización, su administración en pacientes con metástasis irresecables ha mejorado el intervalo libre de progresión a 84 versus 64% cuando se utiliza solo dacarbazina; sin embargo, las respuestas son generalmente cortas (alrededor de 6 meses)

No obstante, debido a que estas mejorías, aunque mínimas, nunca se habían logrado en el tratamiento del MMC, estos medicamentos y otros más en vías de evaluación en ensayos clínicos son una esperanza a mediano plazo en la terapéutica del melanoma cutáneo con muy mal pronóstico.

REFERENCIAS

1. Kulesa PM, Kasemeier-Kulesa JC, Teddy JM, Margaryan NV, Selftor EA, Selftor RE et al. Reprograming metastatic melanoma cells to assume a neural crest cell-like phenotype in an embryonic microenvironment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 3752-3757.
2. Puig S, Puig-Butille JA, Badenas C, Cuellar F, Malveyh. Novedades genéticas en melanoma. *Piel* 2006; 21: 272-274.
3. De la Fuente García A, Ocampo Candiani J. Melanoma cutáneo. *Gac Med Mex* 2010; 146: 126-135.
4. Gallegos-Hernández JF. Melanoma cutáneo. La importancia de la foto-protección y del diagnóstico oportuno. *Cir Cir* 2008; 76: 363-366.
5. Naeyaert JM, Brochez L. Clinical practice. Dysplastic nevi. *N Engl J Med* 2003; 349: 2233-2240.
6. Ivry GB, Ogle CA, Shim EK. Role of sun exposure in melanoma. *Dermatol Surg* 2006; 32: 481-492.
7. Fernández-Flores A. Prognostic factors for melanoma progresión and metastasis: from hematoxylin-eosin to genetics. *Rom J Morphol Embryol* 2012; 53: 449-459.
8. Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 2004; 351: 998-1012.
9. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6199-6206.
10. Edge SB, Carducci M, Byrd DR, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York: Springer-Verlag, LLC; 2009.
11. Sober AJ, Chuang TY, Duvic M, et al. Guidelines of care for primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 579-586.

12. Francken AB, Shaw HM, Thompson JF. The prognostic importance of tumor mitotic rate confirmed in 1317 patients with primary cutaneous melanoma and long follow-up. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 426-433.
13. Azzola MF, Shaw HM, Thompson JF. 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: 1488-1498.
14. Griffith KA, Johnson TM. The impact of factors beyond Breslow depth on predicting sentinel lymph node positivity in melanoma. *Cancer* 2007; 109: 100-108.
15. Paek SC, Griffith KA, Johnson TM. The impact of factors beyond Breslow depth on predicting sentinel lymph node positivity in melanoma. *Cancer* 2007; 109: 100-108.
16. Gimotty PA, Elder DE, Fraker DL. Identification of high-risk patients among those diagnosed with thin cutaneous melanomas. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1129-1134.
17. Cascinelli N, Belli F, Santinami M. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: the WHO melanoma program experience. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 469-474.
18. Wong SL, Balch CM, Hurley P, Agarwala SS, Akhurst TJ, Cochran A et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma; American Society of Clinical Oncology and Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology Joint clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2912-2918.
19. Garbe C, Eigentler TK, Bauer J, Blödorn-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 of general practice. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9: 690-699.
20. Buzaid AC, Sandler AB, Mani S. Role of computed tomography in the staging of primary melanoma. *J Clin Oncol* 1993; 11: 638-643.
21. Pandalai PK, Dominguez FJ, Michaelson J, Tanabe KK. Clinical value of radiographic staging in patients diagnosed with AJCC stage III melanoma. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 506-513.
22. Buzaid AC, Tinoco L, Ross MI. Role of computed tomography in the staging of patients with local-regional metastases of melanoma. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2104-2108.
23. Clark PB, Soo V, Kraas J et al. Futility of fluorodeoxyglucose F 18 positron emission tomography in initial evaluation of patients with T2 to T4 melanoma. *Arch Surg* 2006; 141: 284-288.
24. Maubec E, Lumbroso J, Masson F et al. F-18 fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography scan in the initial evaluation of patients with a primary melanoma thicker than 4 mm. *Melanoma Res* 2007; 17: 147-154.
25. Veronesi U, Cascinelli N. Narrow excision (1-cm margin). A safe procedure for thin cutaneous melanoma. *Arch Surg* 1991; 126: 438-441.
26. Balch CM, Urist MM, Karakousis CP. Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1 to 4 mm). Results of a multi-institutional randomized surgical trial. *Ann Surg* 1993; 218: 262-267.
27. Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Andersson R. Long term results of a randomized study by the Swedish Melanoma Study Group on 2-cm versus 5-cm resection margins for patients with coetaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8-2.0 mm. *Cancer* 2000; 89: 1495-1501.
28. Khayat D, Rixe O, Martin G, et al. Surgical margins in cutaneous melanoma (2 cm versus 5 cm for lesions measuring less than 2.1-mm thick). *Cancer* 2003; 97: 1941-1946.
29. Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med* 2004; 350: 757-766.
30. Haigh PI, DiFronzo LA, McCready DR. Optimal excision margins for primary cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Can J Surg* 2003; 46: 419-426.
31. Buettiker UV, Yawalkar NY, Braathen LR, Hunger RE. Imiquimod treatment of lentigo maligna: an open-label study in 32 patients. *Arch Dermatol* 2008; 144: 943-945.
32. Gallegos-Hernández JF, Martínez-Gómez H y Flores-Díaz R. La disección radical de cuello en cáncer de vías aerodigestivas superiores. Indicaciones, extensión y radicalidad. *Cir Cir* 2002; 70: 369-376.
33. Pasquiali S, Spillane AJ, de Wilt JH, McCaffery K, Rossi CR, Quinn MJ et al. Surgeons' opinions on lymphadenectomy in melanoma patients with positive sentinel nodes: A worldwide web-based survey. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 4322-4329.
34. Chakera AH, Hesse B, Burak Z, Ballinger JR, Britten A, Caracó C et al. EANM-EORTC general recommendations for sentinel node diagnostics in melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 1713-1742.
35. Faries MB, Thompson JF, Cochran A, Elashoff R, Glass EC, Mozillo N et al. The impact on morbidity and length of stay of early versus delayed complete lymphadenectomy in melanoma: results of the multicenter selective lymphadenectomy trial (I). *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 3324-3329.
36. Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M, Keilholz U, Pentheroudakis G, ESMO working Group. Cutaneous melanoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23: 86-91.
37. Ulrich J, van Akkoi AJ, Eggermont AM, Voit C. New developments in melanoma: utility of ultrasound (inicial staging, follow-up and pre-SLNB). *Expert Rev Anticancer Ther* 2011; 11: 1693-701.
38. Pilko G, Besic N, Zgajnar J, Hocevar M. Melanoma patients with ultrasonically negative regional lymph node basins have a lower tumour burden in regional lymph nodes. In: ESSOmeeting. Bordeaux: [s.e.]; 2010. Available in: http://www.essoweb.org/data/esso2010/poster/Read_Abstract.php?id=262
39. Gallegos-Hernández JF. Melanoma; estadificación. *Cáncer&Piel* 2012; 9: 3-12
40. Agrawal S, Kane JM, 3rd, Guadagnolo BA. The benefits of adjuvant radiation therapy after therapeutic lymphadenectomy for clinically advanced, high-risk, lymph node-metastatic melanoma. *Cancer* 2009; 115: 5836-5844.
41. Robert C, Thomas L, Bondarenko I. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364: 2517-2526.
42. Chapman PB, Hauschild A, Robert C. Improved survival with Vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; 364: 2507-2516.