

¿Melanoma lentiginoso acral: metastásico, simultáneo, persistente?

Persistent, simultaneous, metastatic, acral lentiginous melanoma?

A. Agustí Mejías¹, F. Messeguer Badia², R. García Ruiz¹, R. Ballester Sanchis¹, V. Oliver Martínez¹, V. Alegre de Miquel¹

¹Servicio de Dermatología del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Valencia. España.

²Servicio de Dermatología. Instituto Valenciano de Oncología. Valencia. España.

Correspondencia:

Anna Agustí Mejías

Av. Tres Creus, s/n

46007 Valencia

Tel.: 605329231

e-mail: annaagusti@comv.es

Resumen

El melanoma lentiginoso acral (MLA) supone un 5% de todos los melanomas malignos, y presenta una frecuencia de metástasis loco-regionales mayor al resto de subtipos de melanoma. En la práctica clínica habitual observamos que existe un porcentaje significativo de casos de MLA que presentan recurrencias locales en zonas de piel aparentemente sanas, incluso después de haber realizado una extirpación con márgenes de seguridad adecuados, como en el caso clínico que presentamos. Esto podría estar generado por la presencia del denominado "campo de células de melanoma", definido recientemente por Bastian.

(A. Agustí Mejías, F. Messeguer Badia, R. García Ruiz, R. Ballester Sanchis, V. Oliver Martínez, V. Alegre de Miquel. ¿Melanoma lentiginoso acral: metastásico, simultáneo, persistente? Med Cutan Iber Lat Am 2011;39(6):264-267)

Palabras clave: Melanoma lentiginoso acral, campo de células de melanoma, recidiva, persistencia, metástasis cutánea.

Summary

Acral lentiginous melanoma (MLA) represents 5% of all malignant melanomas, and has a frequency of loco-regional metastases greater than other subtypes of melanoma. In clinical practice we observed that a significant percentage of cases of MLA that recurrences in apparently healthy areas of skin, even after making excision with adequate safety margins, as in a case that we present. This could be generated by the presence of so-called "melanoma field cells" recently defined by Bastian.

Key words: *Acral lentiginous melanoma, melanoma field cells, recurrence, persistence, skin metastasis.*

El melanoma lentiginoso acral (MLA) supone un 5% de todos los melanomas malignos, y presenta una frecuencia de metástasis loco-regionales mayor al resto de subtipos de melanoma. El tratamiento primario del MLA es la extirpación quirúrgica; al igual que los otros tipos de melanoma, puede recurrir localmente en el lugar de extirpación si ésta no se ha realizado con márgenes de seguridad adecuados. No obstante, en la práctica clínica habitual observamos que existe un porcentaje significativo de casos de MLA que presentan recurrencias locales en zonas de piel aparentemente sana, incluso después de haber realizado una extirpación con márgenes de seguridad adecuados y con bordes libres para tumor.

Caso clínico

Presentamos el caso de una mujer de 81 años diagnosticada de MLA en la planta del pie derecho, con nivel IV de Clark, ulcerado, de 2,2 mm de espesor de Breslow (Figura 1) cuyo tratamiento inicial fue una extirpación amplia con 2 cm de margen e injerto cutáneo. Los límites quirúrgicos fueron todos negativos para tumor. A los dos años, la paciente consultó por aparición de varias máculas y manchas pigmentadas mal delimitadas en el borde del injerto, de morfología irregular y tamaño entre los 4 y los 30 mm de diámetro. Clínicamente eran sospechosas de una recidiva tumoral en forma de múltiples metástasis cutáneas (Figura 2). El estudio histológico mediante biopsia *punch* de cada una de

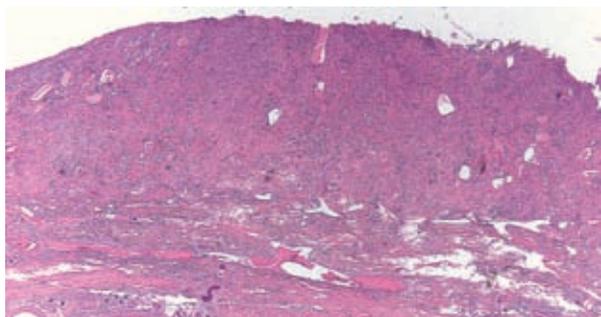


Figura 1. Estudio histopatológico del melanoma acrolentiginoso primario en planta del pie derecho, ulcerado, nivel IV de Clark y espesor de Breslow de 2,2 mm.

estas lesiones pigmentadas, mostró la presencia de una epidermis con acantosis irregular y una proliferación tumoral melanocítica mal delimitada con patrón lentiginoso. Los melanocitos poseían una marcada atipia citológica, y estaban rodeados de una retracción artefacta (Figura 3A y 3B). Su proliferación se limitaba a la capa basal con afectación de los anejos cutáneos, como se observa en la tinción immuno-



Figura 2. Imagen clínica de la recidiva tumoral múltiple del melanoma acrolentiginoso. Se puede observar las máculas tumorales irregulares (señaladas en la imagen con asterisco* blanco) separadas por piel clínicamente sana (señalada en la imagen como cruz + amarilla).

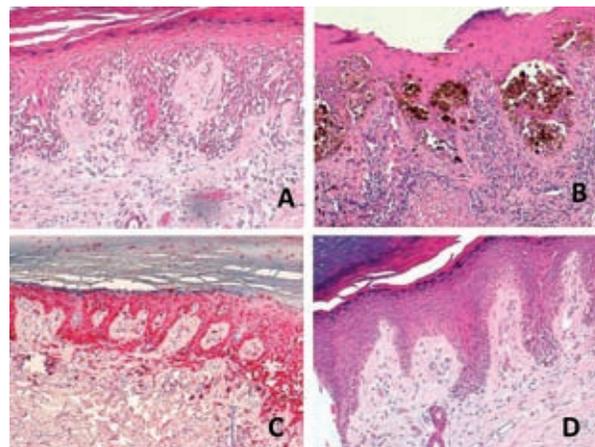


Figura 3. A) Estudio histológico de una de las lesiones pigmentadas que constituyen la recidiva tumoral, señalada en la imagen clínica como asterisco blanco (*): Melanoma lentiginoso acral in situ. B) Imagen histológica correspondiente a otra de las lesiones pigmentadas señaladas en la imagen clínica (*): Recidiva tumoral en forma de melanoma lentiginoso acral in situ. C) Tinción inmunohistoquímica mediante MELAN-A de una de las lesiones de melanoma acrolentiginoso in situ señaladas en la imagen clínica como (*): la proliferación melanocítica atípica se limitaba a la capa basal, con afectación de los anejos cutáneos. D) Estudio histológico de la piel sana perilesional, señalada en la imagen clínica como cruz amarilla (+). Aspecto histológicamente normal, sin proliferación tumoral ni signos de regresión.

histoquímica MELAN-A (Figura 3C). La tinción con Ki67 evidenció una alta tasa mitótica (> 1 mitosis/mm²). No existía extensión tumoral a dermis, ni afectación vasculo-linfática ni collarite epidérmico. Ante estos hallazgos histopatológicos, se planteó el diagnóstico diferencial entre la aparición de 4 nuevos melanomas lentiginosos acrales, o la recaída local por persistencia tumoral, siendo poco probable la recurrencia en forma de metástasis epidermotropas. Todo el injerto cutáneo, junto a las 4 lesiones melánicas previamente biopsiadas, fueron extirpadas en bloque, con 10 mm de margen y un nuevo injerto cutáneo. Se realizó un estudio histopatológico exhaustivo de la pieza de extirpación: los márgenes quirúrgicos fueron completamente negativos para tumor. Se estudiaron las áreas de piel aparentemente sana que separaban las 4 máculas malignas biopsiadas, y no se observaron hallazgos histopatológicos sugestivos de MLA ni de regresión tumoral (Figura 3D). El estudio inmunohistoquímico de estas zonas clínicamente sanas, no mostró alteraciones: se observó un número y distribución normal de los melanocitos en la unión dermo-epidérmica. También se estudiaron el resto de zonas pigmentadas existentes sobre el injerto cutáneo, que sólo mostraron un aumento de pigmen-



Figura 4. Nueva recidiva local diez meses después de la última reintervención: dos lesiones tumorales en el borde del injerto, que correspondieron con dos nuevos melanomas acrolentiginosos primarios.

to dérmico sin presencia de melanoma en las mismas. En conjunto, estos hallazgos histológicos fueron más compatibles con 4 nuevos MLA que con 4 focos de persistencia tumoral por una exéresis incompleta. Sospechamos que las áreas de piel aparentemente sanas que separaban los 4 nuevos melanomas, albergaban células melanocíticas tumorales, histológicamente normales pero genéticamente alteradas, y que se correspondían al descrito recientemente por Bastian *campo de células de melanoma* o "*melanoma field*". La imposibilidad técnica en nuestro centro para realizar un FISH nos impidió evidenciar esta sospecha. Diez meses después de la última reintervención con injerto cutáneo, la paciente presentó nuevas lesiones en el borde del injerto: un nódulo ulcerado de 8 mm, y una mácula pigmentada de 6 mm (Figura 4). El estudio histopatológico de estas dos nuevas lesiones fue compatibles con dos nuevos melanomas acrolentiginosos primarios, de Breslow 1,1 y 0,8 mm. Tres meses después de esta tercera intervención con un tercer injerto cutáneo, la paciente no ha mostrado signos de recidiva tumoral y sigue viva libre de enfermedad.

Comentario

La recurrencia tumoral local en el melanoma maligno consiste en la reaparición tumoral en los márgenes de la cicatriz quirúrgica, y puede ser causada por metástasis cutáneas del melanoma primario o por la peristencia tumoral, casi siempre debida a una extirpación incompleta[1, 2]. Recientemente se ha propuesto que, en el caso de los melanomas lentiginosos acrales (MLA), la presencia de un "campo de células de melanoma" explicaría un porcentaje importante

de MLA con múltiples recidivas locales sobre piel aparentemente sana a pesar de haber realizado una extirpación quirúrgica amplia con márgenes quirúrgicos negativos[3, 4].

El concepto de campo de células de melanoma fue inicialmente descrito por Bastian en el 2000[4]. Se define como una zona de piel aparentemente sana que alberga la presencia de células melanocíticas histológicamente normales (sin atipia, con una distribución normal y sin aumento en el número de células) pero que poseían las mismas alteraciones genéticas detectadas mediante FISH (amplificaciones genéticas) que las células melanocíticas neoplásicas. Posteriormente, la hipótesis de Bastian fue apoyada por North, quien detectó la presencia de células de campo de melanoma en la epidermis perilesional, histológicamente normal, de 14 de 19 pacientes con melanomas acrales que habían sido tratados mediante una extirpación quirúrgica con márgenes negativos.

Según esta hipótesis, las células del "campo de melanoma" se distribuyen de forma asimétrica ocupando grandes extensiones cutáneas alrededor del tumor inicial. Estas células constituyen una forma de melanoma *in situ* inicial, invisible con los métodos diagnósticos habituales, y que poseen la capacidad de dar lesiones clínicamente visibles en su evolución, como ocurre con el caso clínico presentado: corresponden, por tanto, a un estadio precoz en la progresión tumoral y no a "escapes" de células malignas (satelitosis o metástasis *in transit*) de un melanoma acral primario invasivo[5].

Según las observaciones de Bastian y North, existía una correlación inversamente proporcional entre la extensión del citado campo de melanoma y el espesor o diámetro tumoral: es decir, a menor espesor tumoral, mayor era el campo de melanoma. En el caso de un melanoma *in situ*, la distancia promedio del campo de células de melanoma desde el inicio del componente intraepidérmico histológicamente detectable del melanoma, fue de 6,1 mm (rango 1,5-12,5 mm) y en melanoma invasivo de 4,5 mm (rango 2,0-9,0 mm). Dado que las guías internacionales actuales proponen ante un MLA *in situ* una extirpación con 5 mm de margen[6, 7, 8], si consideramos que el tamaño medio de su campo de melanoma mediría 6,1 mm, en la mayoría de casos quedaría una pequeña área de cancerificación no extirpada. Son precisamente las células persistentes en esta área las que van a facilitar la recidiva tumoral y la reaparición de nuevas lesiones en la zona de extirpación y en su vecindad, que no serían metástasis sino nuevos melanomas. Este hecho se correlaciona con los hallazgos histopatológicos, ya que las recidivas presentan características más compatibles con nuevos melanomas que con metástasis de melanoma, como se observó en nuestro caso[3, 4, 5].

Conclusiones

Probablemente en el futuro los márgenes quirúrgicos del melanoma se individualicen en cada paciente mediante un estudio molecular. De momento se puede sugerir que las guías actuales para extirpación de MLA podrían ser insuficientes, dado que el grosor tumoral no es un parámetro útil para el objetivo específico de prevenir la persistencia local y recidiva del MLA. A falta de posteriores estu-

dios mediante FISH del campo de melanoma de los MLA que establezcan cuáles deberían ser los “verdaderos” márgenes de seguridad quirúrgicos, Bastian sugiere que en los MLA la extirpación quirúrgica completa del melanoma ha de incluir márgenes “bastante amplios” alrededor, sin precisar hasta qué punto, pero seguramente más amplios de lo que viene marcado en la actualidad en las guías internacionales.

Bibliografía

1. MacCormack MA, Cohen LM, Rogers GS. Local melanoma recurrence: a clarification of terminology. *Dermatol Surg* 2004; 30: 1533-8.
2. Heenan PJ, Ghaznawie M. The pathogenesis of local recurrence of melanoma at the primary excision site. *Br J Plast Surg* 1999; 52: 209-13.
3. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 2005; 353: 2135-47.
4. Bastian BC, Kashani-Sabet M, Hamm H, Godfrey T, Moore DH. Gene amplifications characterize acral melanoma and permit the detection of occult tumor cells in the surrounding skin. *Cancer Res* 2000; 60: 1968-73.
5. North JP, Kageshita T, Pinkel D, LeBoit PE, Bastian BC. Distribution and significance of occult intraepidermal tumor cells surrounding primary melanoma. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 2024-30.
6. Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R, Coombes G, Timmons M. United Kingdom Melanoma Study Group; British Association of Plastic Surgeons; Scottish Cancer Therapy Network. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med* 2004; 19; 350: 757-66.
7. NCCN Practice Guidelines in Oncology v.2.2010 Melanoma.
8. Haigh PI, DiFronzo LA, McCreedy DR. Optimal excision margins for primary cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Can J Surg* 2003; 46: 419-26.