

---

## Factores pronósticos en el melanoma maligno cutáneo

### *Prognostic factors in cutaneous malignant melanoma*

---

R. Meiriño<sup>1</sup>, E. Martínez<sup>2</sup>, M. Marcos<sup>2</sup>, E. Villafranca<sup>1</sup>, M.A. Domínguez<sup>2</sup>, J.J. Illarramendi<sup>2</sup>, F. Arias<sup>2</sup>

---

#### RESUMEN

En los últimos años se ha observado un aumento en la incidencia del melanoma maligno cutáneo que, unido a la aparición de nuevas técnicas en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad -la biopsia del ganglio centinela y las nuevas pautas de inmunoterapia- han hecho cobrar nueva importancia a factores indicadores del pronóstico del mismo. En el presente trabajo se realiza una revisión de los distintos estudios que han servido para establecer los factores pronósticos en el melanoma maligno cutáneo, así como las variaciones en el estadiaje que el conocimiento del valor pronóstico de los distintos factores ha implicado.

**Palabras clave:** Melanoma. Pronóstico. Supervivencia. Estadiaje.

#### ABSTRACT

In the last years they observed an increased of malignant melanoma incidence. This and the new techniques in treatment and diagnosis- the sentinel node biopsy and the new protocols of immunotherapy- have made to increase the factor prognosis importance. In this study they do a revision of literature that had established the value prognostic of the different factors; moreover they are denoting the staging change that are promoted by the prognosis factors knowledge.

**Key words:** Melanoma. Prognosis. Survival. Staging.

ANALES Sis San Navarra 2001; 24 (Supl. 1): 167-172.

---

1. Departamento de Oncología Radioterápica. Clínica Universitaria. Pamplona
2. Servicio de Oncología. Hospital de Navarra. Pamplona

**Correspondencia:**  
Enrique Martínez López  
Servicio de Oncología  
Hospital de Navarra  
C/ Irunlarrea  
31008 Navarra

## INTRODUCCIÓN

El melanoma maligno cutáneo (MMC) es una neoplasia que se origina en los melanocitos de la piel, mucosas y en las células pigmentadas del globo ocular. Aunque sigue siendo un tumor poco frecuente, su incidencia se duplica cada 10-20 años. Su potencial maligno se refleja en que es el causante de la mayor parte de las muertes por cáncer cutáneo cuando sólo representa el 4% de los mismos<sup>1</sup>.

Las características de presentación han variado en los últimos años; han aumentado las localizaciones tronculares, sobre todo en el varón así como las formas pequeñas y poco invasoras, debido quizás a la mayor precocidad en el diagnóstico. Nuevas técnicas como la biopsia del ganglio centinela están permitiendo la realización de un mejor estadiaje y se están incorporando nuevas pautas de tratamiento al manejo de esta enfermedad, lo que ha hecho cobrar un nuevo interés al conocimiento de los factores pronósticos.

## ESTADIAJE Y CLASIFICACIÓN

Es preciso, a la hora de hablar de factores pronósticos en el MMC realizar una revisión de los sistemas de clasificación:

### Estadiaje del melanoma maligno

#### *Según niveles de invasión (Clark)*

- Nivel I Limitado a epidermis.
- Nivel II Atraviesa la membrana basal.
- Nivel III Limita con dermis reticular.
- Nivel IV Se extiende por dermis reticular.
- Nivel V Se extiende a la grasa subcutánea.

#### *Profundidad en milímetros (Breslow)*

- 0,75 mm o menos
- 0,76 mm - 1,50 mm
- 1,51 mm - 4,0 mm
- 4,10 mm o más

#### *Clasificación TNM*

- Tis Melanoma "in situ". Sin lesión invasiva. Nivel I de Clark.
- T1 0,75 mm o menos. Nivel II de Clark.

T2 0,76 mm - 1,50 mm. Nivel III de Clark.

T3 1,51 mm - 4,0 mm. Nivel IV de Clark.

T4 4,10 mm o más. Nivel V de Clark y/o lesiones satélites a menos de 2 cm del tumor primario.

N1. Metástasis de diámetro máximo menor o igual a 3 cm en cualquier ganglio regional.

N2. Metástasis de diámetro máximo mayor a 3 cm en cualquier ganglio regional y/o metástasis en tránsito.

- N2a: metástasis de diámetro máximo mayor a 3 cm en cualquier ganglio regional.

- N2b: metástasis en tránsito.

- N2c: ambos

Las metástasis en tránsito afectan a la piel o al tejido subcutáneo a una distancia superior a 2 cm desde el tumor primario, pero no más allá de los ganglios linfáticos regionales.

M1a: metástasis en piel, tejido subcutáneo o ganglios linfáticos más allá de los ganglios linfáticos regionales.

M1b: metástasis viscerales.

#### *Estadio de la AJCC2*

Estadio I T1-T2, N0M0

Estadio II T3N0M0

Estadio III T4N0M0, TN1-2M0

Estadio IV TNM1

## Anatomía patológica

Clark distinguió once variedades de melanoma extraocular, aunque cuatro son los tipos dominantes<sup>3</sup>:

#### *Melanoma léntigo maligno*

Se presenta en áreas expuestas al sol

De color canela a negro

Larga fase de crecimiento radial

#### *Melanoma de extensión superficial*

En EEII en la mujer y en la zona superior de la espalda en el varón

Mácula pigmentada y policroma de bordes irregulares

Fase de crecimiento radial de duración intermedia

#### ***Melanoma lentiginoso acral***

Se presenta en palmas, plantas y dedos de manos y pies

Presenta fase de crecimiento radial de años de duración, pero en muchas ocasiones pasa desapercibida.

#### ***Melanoma nodular***

En tronco y en EEII, sobre todo aparece en el varón.

Color negro azabache.

No presenta fase de crecimiento radial.

#### **Localización**

Localizaciones *BANS*:

*Back*: parte superior de la espalda

*Arm*: zona posterior de los brazos

*Neck*: parte posterior y lateral del cuello

*Scalp*: zona posterior y superior del cuello cabelludo

#### **FACTORES PRONÓSTICOS**

- Factores pronósticos (FP) dependientes del paciente:
  - El sexo
  - El estado inmunológico
  - La LDH
- Factores pronósticos dependientes del tumor:
  - Estadio
  - Tipo histológico
  - Localización
  - Ulceración
  - Índice mitótico
  - Aneuploidía
- Factores dependientes del tratamiento:
  - Extensión de la cirugía
  - Tratamiento adyuvante

#### **FP EN ESTADIOS LOCALIZADOS**

La mayor parte de los factores pronósticos han sido revisados en el trabajo publicado por las Universidades de Syd-

ney y Alabama Birmingham (SMU-UAB) en el que se analizaron 6515 pacientes con diagnóstico de MMC<sup>4</sup>. En este estudio se estableció que el principal factor pronóstico en los estadios I y II fue el índice de Breslow, pudiéndose, establecer un modelo matemático no lineal (Fig. 1).

$$P(\text{mortalidad}) = 1 - 0,966 \times e^{-0,2016T}$$

En un análisis multivariante realizado en este mismo estudio resultaron tres principales factores predictivos de supervivencia:

- El índice de Breslow
- La presencia o ausencia de ulceración
- La localización

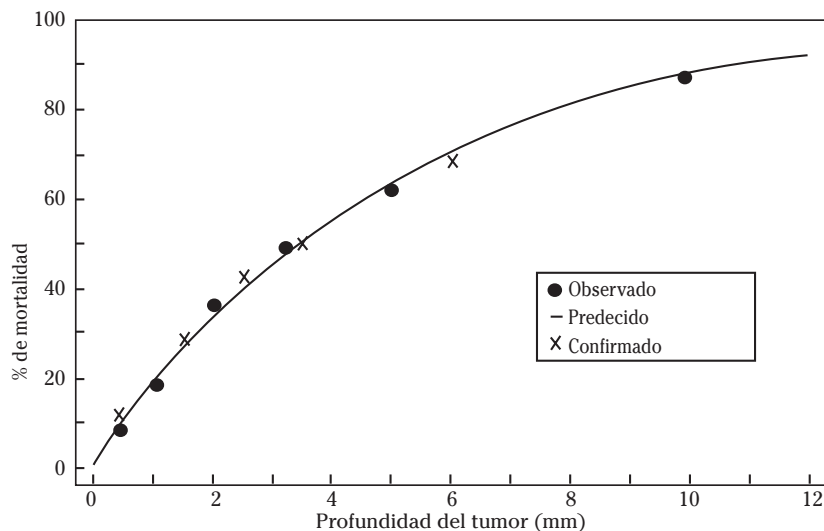
Así mismo se encontraron variables asociadas a supervivencia en cierto grupos de pacientes: el tipo de cirugía, el estadio patológico, el nivel de invasión y el sexo.

Trabajos posteriores han confirmado estos factores pronósticos y han aportado otros nuevos de importancia variable en distintos subgrupos<sup>5</sup>: sexo (pronóstico favorable en el sexo femenino); edad (mejor pronóstico en personas jóvenes), infiltración linfática, infiltración vascular, tipo celular, tiempo desde la biopsia hasta el tratamiento definitivo, la presencia de satélites microscópicos, y más recientemente el análisis de contenido de DNA, relacionan la aneuploidía con una menor supervivencia.

En cuanto al tipo de cirugía, es interesante hacer mención al trabajo llevado a cabo por *Intergroup Melanoma Trial*, en el que se randomizaron 742 pacientes para recibir o no linfadenectomía electiva<sup>6</sup>.

Aunque en la supervivencia global no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos, al analizar por subgrupos se obtuvieron los siguientes resultados:

1. En pacientes menores de 60 años los factores predictivos independientes fueron:
  - Ulceración
  - Disección nodal regional
  - Localización troncular
  - Índice de Breslow



**Figura 1.** Mortalidad observada y esperada a los 10 años según un modelo matemático derivado de la profundidad o índice de Breslow.

2. En pacientes con Breslow entre 1,1-2 los factores predictivos independientes fueron:

- Ulceración
- Disección nodal regional
- Localización troncular

3. En pacientes con Breslow entre 1,1-2 y menores de 60 años los factores predictivos independientes fueron:

- Ulceración
- Disección nodal regional

Recientemente se ha incorporado a la práctica clínica la técnica de localización y biopsia intraoperatoria del ganglio centinela, que evitará la realización de linfadenectomías innecesarias, permitiendo un estudio del estado ganglionar regional y en su caso la disección ganglionar en aquellos pacientes potencialmente más beneficiados de su realización.

En cuanto a la extensión de la cirugía el *Intergroup Melanoma Committee* ha evaluado excisiones de 2 v.s 4 cm de margen radial en MMC de 1-4 mm de Índice de Breslow sin que la cirugía más amplia (4cm) haya demostrado ser factor pronóstico ni en tasa de recidiva ni en supervivencia.

En cuanto a la situación en el embarazo, Wong y col<sup>7</sup> y asociados no encuentran diferencias entre el comportamiento del melanoma diagnosticado durante el embarazo con el resto de pacientes. Sin embargo, la Universidad de Duke encuentra en su serie de pacientes una mayor incidencia de afectación linfática en aquellas diagnosticadas de melanoma durante el embarazo. En un estudio multivariante demostró que el embarazo al diagnóstico estaba significativamente asociado al desarrollo posterior de metástasis a distancia ( $p= 0,008$ ), aunque otros estudios no han confirmado un peor pronóstico.

### FP EN ESTADIO III

Diferentes estudios señalan como factor pronóstico fundamental en este estadio el número de metástasis ganglionares, así por ejemplo en el trabajo realizado por UAB-SMU se observa mayor supervivencia en aquellos pacientes con un solo ganglio regional metastásico y los que presentan dos o más<sup>8</sup>. Las mayores diferencias se encuentran en los pacientes con un solo ganglio afecto, los que presentan de 2 a 4 ganglios y los que presentan más de 4 ganglios (Fig. 2). Estudios posteriores han confirmado estos datos.

Cabe destacar la experiencia del Instituto Nacional del Cáncer de Milán, que encuentra en un análisis multivariante la invasión capsular y el número de ganglios como factores pronósticos independientes en pacientes con MMC en estadio III.

#### FACTORES PRONÓSTICOS EN ESTADIO IV

Clásicamente, basándose en los trabajos de UAB, se han considerado como factores pronósticos en este estadio<sup>9</sup>:

- El número de localizaciones metastásicas.
- La situación de las metástasis (visceral v.s. no visceral).
- La duración de la remisión (mayor v.s. menor de 12 meses).

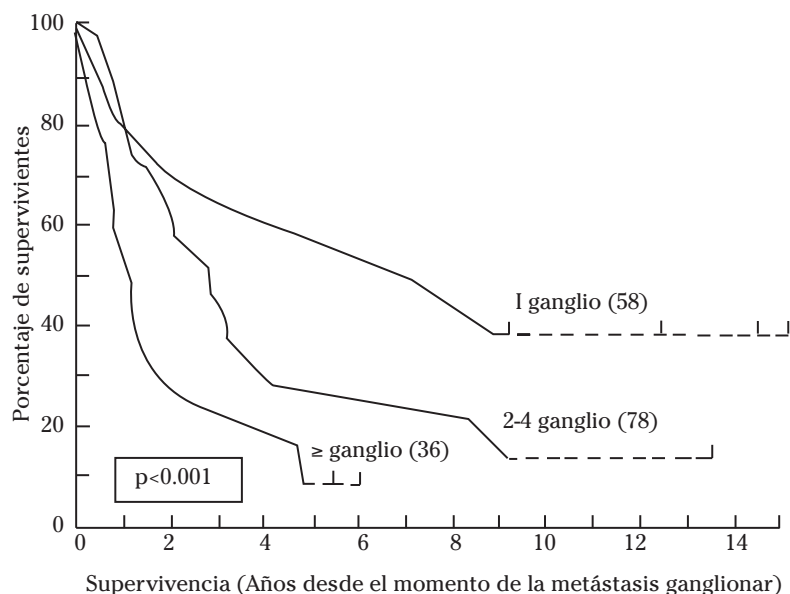
Otros análisis multifactoriales han señalado también como factores pronósticos independientes: el estado general, el sexo femenino, la no afectación hepática. Algunos trabajos han puesto de manifiesto la importancia del estado inmunológico

del paciente como factor predictivo de los tratamientos de inmunoterapia<sup>10</sup>.

Recientemente el *Melanoma Staging Committee* de la AJCC ha propuesto una revisión de la clasificación TNM y los criterios de los distintos estadios, utilizando los factores pronósticos incluidos en los ensayos clínicos<sup>11</sup>:

- La profundidad (Índice de Breslow) y la presencia o no de ulceración para la determinación del T, sin incluir los niveles de invasión.
- El número de ganglios linfáticos afectados, en lugar de su diámetro.
- La delineación entre invasión microscópica o macroscópica de los ganglios linfáticos en el N.
- La inclusión de los valores de LDH en la clasificación M.

De esta manera se propone un aumento de un nivel en el estadiaje si el tumor primario presenta ulceración; la unificación entre lesiones satélites y metástasis en tránsito y su inclusión en el estadio III.



**Figura 2.** Supervivencia global en estadio III según el número de metástasis ganglionares.

También se plantea la subdivisión del estadio IV en:

- M1a: afectación de piel y tejido subcutáneo.
- M1b: afectación pulmonar.
- NM1c: Afectación visceral extrapulmonar y LDH elevada.

Por último se recomienda un consenso para la definición del estadio clínico y patológico tras la inclusión de la técnica de biopsia intraoperatoria del ganglio centinela, ya que hasta este momento se consideran pNo aquellos tumores en los que se haya realizado una linfadenectomía de 6 ó más ganglios.

## BIBLIOGRAFÍA

1. BALCH CM, REINTGEN DS, KIRKWOOD JM, HOUGHTON A, PETERS L, ANG KK. Cutaneous Melanoma. En: Devita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, Eds. *Cancer: Principles And Practice Of Oncology*. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven .
2. Malignant Melanoma of the Skin: En: American Joint Committee On Cancer: AJCC Staging Manual. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven Publishers, 5<sup>th</sup> Ed. 1997;163-170.
3. CLARK WH JR, AINSWORTH AM, BERNARDINO EA, YANG CH, MIHN CM JR, REED RJ. The developmental biology of primary human malignant melanomas. *Semin Oncol* 1975; 2: 83- 103.
4. BALCH CM, SOONG SJ, SHAW HM, URIST MM, MCCARTHY WH. An Analysis of Prognosis Factors in 8500 Patients with Cutaneous Melanoma. En: Balch CM, Houghton AN, Milton GW, Sober A, Soong SJ, Eds. *Cutaneous Melanoma*, Ed 2. Philadelphia: JB Lippincott, 1992: 165.
5. KARAKOUSIS CP, BALCH CM, URIST MM, SMITH TJ, BARTOLUCCI AA. Local recurrence in malignant melanoma: long-term of the multi-institutional randomized surgical trial. *Ann Surg Oncol* 1996; 3: 446-452.
6. BALCH CM, SOONG SJ, BARTOLUCCI AA, URIST MM, KARAKOUSIS CP, SMITH TJ. Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1 to 4 mm thick melanoma for patients 60 years of age and younger. *Ann Surg* 1996; 224: 255-266.
7. WONG DJ, STRASSNER HT. Melanoma in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1990; 33: 782-791.
8. BALCH CM, SOONG SJ, MURAD TM, INGALLS AL, MADDOX WA. A multifactorial analysis of melanoma. III. Prognostic factors in melanoma patients with lymph nodes metastases (stage II). *Ann Surg* 1981; 193: 377-388.
9. BALCH CM, SOONG SJ, MURAD TM, SMITH JW, MADDOX WA, DURANT JR. A multifactorial analysis of melanoma. IV. Prognostic factors in 200 melanoma patients with distant metastases (stage III). *J Clin Oncol* 1983; 1: 126-134.
10. KRADIN RL, LAZARUS DS, DUBINETT SM, GIFFORD J, GROVE B, KURNICK JT et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in treatment of advanced cancer. *Lancet* 1989; 1: 577-588.
11. BALCH CM, BUZUID AC, ATKINS MB, CASCINELLI N, COIT DG, FLEMING ID et al. A new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *Cancer* 2000; 88: 1484-1491.