



Melanoma Guía Clínica Práctica

GUÍA CLÍNICA PRÁCTICA DE MELANOMA
3ª EDICIÓN

Edita:	Consejería de Salud. Región de Murcia. Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia.
Editores:	Pablo Cerezuela Fuentes Antonio Piñero Madrona Sebastián Ortiz Reina José Francisco Frías Iniesta
Diseño:	Edu Vilar. Diseño y edición
Imprime:	Pictocoop
Depósito Legal:	MU 702-2023
ISBN:	978-84-09-53087-8



Índice de autores

Fernando Alarcón Soldevilla

Servicio de Dermatología. Hospital General Universitario “Santa María del Rosell”.
Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena.

Vicente Arocas Casañ

Farmacia Hospitalaria. Subdirección General de Farmacia e Investigación de la
Consejería de Salud de la Región de Murcia.

Eva María Avilés Alcántara

Psicooncóloga. Orden Hospitalaria de San Juan de Dios. Servicio de Oncología
Médica. Hospital Clínico Universitario “Virgen de la Arrixaca”.

Mónica Ballesta Ruiz

Servicio de Epidemiología. Consejería de Salud de la CARM. IMIB

José Balsalobre Yago

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario “Santa Lucía”.
Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena.

Beatriz Febrero Sánchez

Servicio de Cirugía General. Hospital Clínico Universitario “Virgen de la Arrixaca”.

Juan Cabezas Herrera

Unidad de Investigación del Sº de Análisis Clínicos. Hospital Clínico Universitario
“Virgen de la Arrixaca”. IMIB

Juana Campillo Fuentes

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario “Virgen de la Arrixaca”.

María Rosa Castellano Álvarez

Psicooncóloga. Orden Hospitalaria de San Juan de Dios. Servicio de Hematología y
Oncología Médica. Hospital General Universitario “Morales Meseguer”.

Pablo Cerezuela Fuentes

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario “Virgen de la Arrixaca”.
IMIB

María Dolores Chirlaque López

Servicio de Epidemiología. Consejería de Salud de la CARM. CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid.

José F. Contreras Gutiérrez

Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Clínico Universitario "Virgen de la Arrixaca".

Raúl Corbalán Vélez

Servicio de Dermatología. Hospital Clínico Universitario "Virgen de la Arrixaca".

Juan Antonio Encarnacion Navarro

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Clínico Universitario "Virgen de la Arrixaca".

Lucía Fernández Roca

Trabajadora Social. Orden Hospitalaria de San Juan de Dios. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario "Los Arcos".

José F Frías Iniesta

Servicio de Dermatología. Hospital Clínico Universitario "Virgen de la Arrixaca".

María Isabel De la Fuente Muñoz

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Clínico Universitario "Virgen de la Arrixaca".

José Luis Fuster Soler

Servicio de Oncología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario "Virgen de la Arrixaca".

Laura Gañán Albuixech

Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Clínico Universitario "Virgen de la Arrixaca".

Mª Rosario García Hernández

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario "Virgen de la Arrixaca".

Esmeralda García-Torralba

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario "Morales Meseguer".

Jesús Hernández-Gil Sánchez

Servicio de Dermatología. Hospital General Universitario "Reina Sofía".

Alejandra Ivars Rubio

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario "Morales Meseguer".

Gloria Juan Carpena

Servicio de Dermatología. Hospital "Virgen del Castillo". Hospital General Universitario "Morales Meseguer"

Rosario Lara Peñaranda

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital General Universitario "Santa Lucía". Complejo Hospitalario de Cartagena.

Francisco de León Marrero

Servicio de Dermatología. Hospital General Universitario "Santa María del Rosell". Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena.

Ángel López Ávila

Servicio de Dermatología. Hospital General Universitario "Santa María del Rosell". Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena.

Antía López Muñoz

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario "Santa Lucía". Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena

José Antonio Macías Cerrolaza

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario "Morales Meseguer".

Juan Pedro Martínez Cendán.

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital General Universitario "Santa Lucía". Complejo Hospitalario de Cartagena.

Teresa Martínez Menchón

Servicio de Dermatología. Hospital Clínico Universitario "Virgen de la Arrixaca".

María José Martínez Ortiz

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario "Santa Lucía". Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena

Víctor Martínez de la Torre

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital "Rafael Méndez".

Ana Ortiz González

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario "Santa María del Rosell". Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena.

Sebastián Ortiz Reina

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario "Santa María del Rosell". Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena.

Carolina Pereda Carrasco

Servicio de Dermatología. Hospital Clínico Universitario "Virgen de la Arrixaca".

Antonio Piñero Madrona

Servicio de Cirugía General. Hospital Clínico Universitario "Virgen de la Arrixaca". IMIB

Beatriz Quiles Hevia

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Clínico Universitario "Virgen de la Arrixaca".

Teresa Ródenas Herranz

Servicio de Dermatología. Hospital General Universitario "Morales Meseguer".

José Manuel Rodríguez González

Servicio de Cirugía General. Hospital Clínico Universitario "Virgen de la Arrixaca".

Alberto Sánchez Espinosa

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario "Santa María del Rosell". Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena.

Antonia Sánchez Gil

Servicio de Epidemiología. Consejería de Salud de la CARM. IMIB

Daniel Sánchez Martínez

Servicio de Oftalmología. Hospital General Universitario "Santa Lucía". Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena

María Isabel Urbano Reyes

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital General Universitario "Santa Lucía". Complejo Hospitalario de Cartagena.

Índice de capítulos

Capítulo 1.	21
La vía del paciente con melanoma: mejora del uso de recursos y acercamiento de las distancias entre los actores implicados en el manejo del paciente con melanoma.	
ANTONIO PIÑERO-MADRONA, JESÚS HERNÁNDEZ-GIL SÁNCHEZ, VICENTE AROCAS CASAÑ Y PABLO CEREZUELA FUENTES	
Capítulo 2.	31
Epidemiología del melanoma cutáneo.	
Situación en la Región de Murcia.	
ANTONIA SÁNCHEZ GIL, M^a DOLORES CHIRLAQUE LÓPEZ Y MÓNICA BALLESTA RUIZ	
Capítulo 3.	45
Factores de riesgo. Melanoma familiar.	
RAÚL CORBALÁN VÉLEZ, JOSÉ F FRÍAS INIESTA, TERESA MARTÍNEZ MENCHÓN	
Capítulo 4.	53
Prevención. Identificación y manejo de individuos con riesgo de melanoma.	
RAÚL CORBALÁN VÉLEZ, JOSÉ F FRÍAS INIESTA, TERESA MARTÍNEZ MENCHÓN.	
Capítulo 5.	65
Diagnóstico y estadificación del melanoma.	
FRANCISCO DE LEÓN MARRERO, FERNANDO ALARCÓN SOLDEVILLA Y ÁNGEL LÓPEZ ÁVILA	
Capítulo 6.	79
Diagnóstico mediante dermatoscopia del melanoma.	
TERESA MARTÍNEZ MENCHÓN, RAÚL CORBALÁN VÉLEZ Y JOSÉ F FRÍAS INIESTA	
Capítulo 7.	95
Estudio histopatológico y molecular: el informe anatomopatológico del melanoma.	
ANA ORTIZ GONZÁLEZ, ALBERTO SÁNCHEZ ESPINOSA Y SEBASTIÁN ORTIZ REINA	
Capítulo 8.	111
Manejo quirúrgico del melanoma	
ANTONIO PIÑERO MADRONA, JOSÉ MANUEL RODRÍGUEZ GONZÁLEZ, BEATRIZ FEBRERO SÁNCHEZ	

Capítulo 9.	119
Estudio de extensión y seguimiento	
JOSÉ F. CONTRERAS GUTIÉRREZ, CAROLINA PEREDA CARRASCO Y TERESA RÓDENAS HERRANZ	
Capítulo 10.....	131
Bases actuales del tratamiento médico del melanoma.	
PABLO CEREZUELA FUENTES, JUANA CAMPILLO FUENTES, M^a ROSARIO GARCÍA HERNÁNDEZ, VICENTE AROCAS CASAÑ Y JUAN CABEZAS HERRERA	
Capítulo 11.	139
Tratamiento adyuvante del melanoma.	
JOSÉ BALSALOBRE YAGO, MARÍA JOSÉ MARTÍNEZ ORTIZ Y ANTÍA LÓPEZ MUÑOZ	
Capítulo 12.....	149
Tratamiento de la enfermedad diseminada.	
ESMERALDA GARCÍA-TORRALBA, ALEJANDRA IVARS RUBIO Y JOSÉ ANTONIO MACÍAS CERROLAZA	
Capítulo 13.	159
Metástasis cerebrales por melanoma.	
JUAN ANTONIO ENCARNACIÓN NAVARRO, MARÍA ISABEL DE LA FUENTE MUÑOZ Y BEATRIZ QUILES HEVIA	
Capítulo 14.	169
Melanomas extracutáneos	
DANIEL SÁNCHEZ MARTÍNEZ, LAURA GAÑÁN ALBUIXECH Y VÍCTOR MARTÍNEZ DE LA TORRE	
Capítulo 15.	181
Melanoma en el embarazo.	
MARÍA ISABEL URBANO REYES, ROSARIO LARA PEÑARANDA Y JUAN PEDRO MARTÍNEZ CENDÁN	
Capítulo 16.	193
Melanoma en niños.	
JOSÉ LUIS FUSTER SOLER, GLORIA JUAN CARPENA Y SEBASTIÁN ORTIZ REINA	
Capítulo 17.	205
Factores psicológicos y cuidados paliativos.	
MARÍA ROSA CASTELLANO ÁLVAREZ, EVA MARÍA AVILÉS ALCÁNTARA Y LUCÍA FERNÁNDEZ ROCA	



Presentación

Jesús Cañavate Gea

Dirección General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano

El melanoma es el tumor maligno de piel menos frecuente pero el de mayor mortalidad, 43 % del total de muertes por cáncer de piel.

Si en 2020 se produjeron 324.635 nuevos casos de melanoma cutáneo en el mundo, 5.728 fueron diagnosticados en nuestro país. En la Región de Murcia se diagnosticaron entre 1983 y 2018 unos 3.869 casos de melanoma cutáneo con un incremento progresivo de casos durante ese periodo.

Ante estas certezas epidemiológicas todo sistema u organización sanitaria debe plantearse estrategias dirigidas a minimizar al máximo esta cruda realidad e intentar que el ciudadano que pueda estar afectado por esta patología neoplásica se convierta en el centro de todas las actuaciones de carácter preventivo y asistencial. Para ello, hay que diseñar en primer lugar acciones de carácter preventivo, comenzando con una promoción efectiva seguida de acciones preventivas en sus distintas fases (primaria, secundaria, ...) para que, una vez que se ha instaurado la enfermedad, se llegue a un diagnóstico temprano que pueda conllevar un tratamiento inmediato.

Aparte del carácter multidisciplinar con el que se debe abarcar esta patología, cada vez es más imprescindible la participación de los profesionales de Atención Primaria, no sólo porque son los que actúan en el primer nivel de atención sanitaria al ciudadano,

sino porque en los últimos años han venido adquiriendo nuevos medios diagnósticos que le permiten derivar con mayor eficacia a pacientes afectados por este tumor. Recientemente el Servicio Murciano de Salud y la Consejería de Salud han incorporado un dermatoscopio para cada facultativo de Atención Primaria y se están desarrollando los procesos de formación correspondiente. Esta técnica está permitiendo superar la barrera en las demoras para la derivación a atención especializada en los casos que se requieren.

De una forma u otra esta Guía Clínica Práctica del Melanoma viene a cubrir un espacio muy necesario para que la actualización en melanoma permita a todos los profesionales intervenir con la mayor garantía en su diagnóstico y tratamiento así como recibir un nuevo enfoque en su abordaje multidisciplinar.

Vaya desde aquí un agradecimiento a la labor realizada por todos los autores que han participado y hacen posible que este documento llegue a las manos de los profesionales interesados.



Introducción

Pablo Ramírez Romero

El melanoma es sin duda uno de los tumores más temidos por lo médicos en general y por los dermatólogos, oncólogos y cirujanos en particular, por su enorme agresividad biológica, por su dificultad diagnóstica en ocasiones (gran simulador) y por el aún limitado arsenal terapéutico eficaz disponible.

Sin embargo, en la última década avances relevantes en investigación inmuno-molecular y traslacional, están ofreciendo nuevas alternativas terapéuticas, que en el contexto de un enfoque multi e interdisciplinar pueden aportar resultados prometedores a los pacientes con melanoma, que tan altas tasas de recurrencias, enfermedad diseminada y mortalidad presenta en la actualidad.

La ya tercera edición de esta "Guía Práctica del Melanoma", nos enseña de una manera magistral, sencilla y actualizada las claves para la prevención, diagnóstico precoz y tratamiento más eficaz de cada paciente con melanoma. Esta excelente herramienta ha sido elaborada por expertos con gran experiencia clínica en el manejo del melanoma, que desarrollan su actividad en todos los Hospitales del SMS (Arrixaca, Morales Meseguer, Reina Sofía, Santa Lucía, Los Arcos, Rafael Méndez), y muchos de ellos, como A. Piñero, Jose Manuel Rodríguez, B. Febrero, J. Cabezas, MD Chirlaque, JL Fuster o P. Cerezuela, entre otros, además son IPs (Investigadores Principales) del IMIB-Pascual Parrilla, Instituto de investigación biosanitaria de excelencia de la red del Insituto de Salud Carlos III.

Sin duda, el enfoque multidisciplinar de esta Guía clínica actualizada, que contempla además la integración de especialistas para el apoyo psico-social de los pacientes con melanoma, así como la aplicación a escenarios clínicos menos habituales como son el melanoma infantil o gestacional, añade un plus añadido de novedad y calidad, que facilitará su orientación a todos los médicos ya desde la primera consulta en Atención Primaria (Medicina de Familia o Pediatría), pasando por Dermatólogos, Oncólogos o Cirujanos, que están involucrados en el tratamiento integral de estos pacientes.

Finalmente solo me queda felicitar a los Dres. Cerezuela, Piñero, Ortiz-Reina y Frías, editores de esta Guía, por el esfuerzo y su excelente trabajo de coordinación y supervisión que ha posibilitado una nueva edición rigurosa y práctica que, sin lugar a dudas, va a incidir en la mejora de los resultados en el manejo de los pacientes con melanoma en la Región de Murcia.

Pablo Ramírez Romero

Catedrático de Cirugía. Universidad de Murcia
Jefe de Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. Hospital Clínico
Universitario Virgen de la Arrixaca.
Director del IMIB-Pascual Parrilla

Prólogo a la tercera edición

En poco más de una década el melanoma ha pasado de ser una enfermedad con limitadas opciones de tratamiento a tener un abordaje cada vez más complejo por la multitud de opciones terapéuticas de las que disponemos en la actualidad y que no dejan de aumentar, cubriendo además escenarios para los que antes no se planteaba ninguna opción terapéutica.

Parte de los avances realizados en melanoma han permitido, además, un cambio radical en el abordaje general del cáncer; esto ha ocurrido especialmente con la inmunoterapia que ofreció unos primeros resultados positivos en melanoma en el año 2010 y, desde entonces, la inmunoterapia no sólo se ha implantado como pauta habitual en el tratamiento del melanoma, sino que también se ha convertido en uno de los pilares más importantes del tratamiento de otros muchos tipos de tumores gracias a ser, a menudo, la investigación en melanoma la punta de lanza en oncología situando sus investigaciones como referentes para posteriores desarrollos en otros tumores.

España ha tenido un papel privilegiado en este desarrollo terapéutico del melanoma siendo la participación en ensayos clínicos muy importante, lo que ha permitido que muchos de nuestros pacientes se hayan podido beneficiar de una forma anticipada de estos importantes avances terapéuticos.

Los avances afortunadamente no se limitan a las opciones farmacológicas, en estos últimos años hemos visto cambios en importantes paradigmas quirúrgicos como la necesidad de la linfadenectomía o modificaciones importantes en las técnicas de radiación que no sólo mejoran los resultados para los enfermos, sino que disminuyen de forma importante las toxicidades

Estos avances tan rápidos suponen un reto importante para los profesionales dedicados a la asistencia de los enfermos con melanoma, ya que a veces es difícil mantenerse informado de los cambios que van sucediendo. Es por ello que esta guía constituye una excelente herramienta de apoyo a los profesionales y que refleja la voluntad de colaborar en la mejor asistencia tanto de los profesionales que han escrito esta guía, como de la Consejería de Salud de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia.

Esta guía incorpora importantes cambios respecto a la edición anterior. De ellos destaca especialmente el tratamiento de los pacientes en estadio localmente avanzado, en quienes se han experimentado modificaciones fundamentales, lográndose actualmente, con los tratamientos adecuados que se describen en estas páginas, reducir de una forma notable el riesgo de recaída de los enfermos tras las cirugías que, por otra parte, van siendo más limitadas. Se analiza también de forma aparte, a diferencia de ediciones previas, el manejo de los pacientes con metástasis cerebrales; una situación que no es infrecuente y de manejo complejo y, a menudo, multidisciplinar. Destaca, como novedoso, la incorporación de un capítulo específico dirigido a la coordinación de esfuerzos para que el recorrido que realiza un paciente con melanoma durante su proceso sea lógico y eficiente.

El grupo Español Multidisciplinar de Melanoma, se considera afortunado de contar entre sus miembros a profesionales tan capaces y tan involucrados en esta patología como los autores de esta guía. Satisfacción que se podría extender a toda la población de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia al saber que en el caso de precisar asistencia por esta patología la va a encontrar en los niveles mas altos de excelencia.

Tres ediciones suponen ya una trayectoria de trabajo consolidada y un compromiso importante de los autores. Y esto nos hace pensar que al ritmo que se están sucediendo los avances en esta patología seguiremos contando con nuevas ediciones que trasladarán un beneficio en primer lugar a los enfermos con melanoma y, en segundo lugar, a los profesionales que se dedican a su cuidado.

Dr. Alfonso Berrocal Jaime

Presidente del Grupo Español de Melanoma



CAPÍTULO 1

LA VÍA DEL PACIENTE CON MELANOMA: MEJORA DEL USO DE RECURSOS Y ACERCAMIENTO DE LAS DISTANCIAS ENTRE LOS ACTORES IMPLICADOS EN EL MANEJO DEL PACIENTE CON MELANOMA.

***Antonio Piñero Madrona,
Jesús Hernández-Gil Sánchez,
Vicente Arocas Casañ y
Pablo Cerezuela Fuentes***

Esta guía pretende abarcar el conocimiento general básico del manejo de los pacientes con melanoma. Estos conocimientos, sin embargo, necesitan de un nexo de unión que facilite la adecuada coordinación entre los distintos partícipes: pacientes, profesionales de la salud y la organización proveedora de salud. Lejos ya de la mejor orientación diagnóstica clínica, histopatológica o terapéutica, se pretende señalar el valor de la adecuada estructuración de las atenciones, siendo conscientes de que sólo con una mejor armonización de éstas se mejoraran los resultados, no sólo en términos de tiempos de supervivencia sino también en el uso racional de los recursos o en los de percepción de los cuidados por parte del paciente, entre otros.

Sin embargo, “a pesar de los inmensos avances en el conocimiento científico y en la innovación tecnológica en salud, los resultados de los procesos de atención que perciben los pacientes y el impacto en la salud de las poblaciones, muestran una brecha importante entre el cuidado de salud que se tiene y el que deberíamos tener”. En el análisis de esta brecha (quizá pudiéramos hablar de “abismo”), se resaltan como factores determinantes la incapacidad de los sistemas de salud para trasladar la actualización creciente del conocimiento a la práctica diaria, así como para aplicar las nuevas tecnologías de manera segura y apropiada; si consideramos además el aumento de la sobrevida de la población, la mayor prevalencia de enfermedades crónicas, la complejidad creciente de los procesos de salud y las dificultades en la coordinación entre los diferentes actores responsables de la atención, nos encontramos con una situación que promueve la fragmentación y dificulta la continuidad de la atención.

La atención al cáncer es un proceso complejo con un impacto elevado en el sistema sanitario que implica varios niveles de atención, agrupa a diversas disciplinas médicas y quirúrgicas y moviliza una gran cantidad de recursos humanos y tecnológicos. Cómo se articulan los profesionales que atienden el cáncer puede llegar a influir incluso en el pronóstico. Habida cuenta de la limitación de los comités de tumores en cuanto a la ausencia de la intervención de la atención primaria, de la organización proveedora de salud (en nuestro caso, el Servicio Murciano de Salud) y, a menudo de la del paciente, puede ser conveniente abordar el desarrollo de un modelo de atención dirigido para los pacientes con melanoma, que tendría el potencial de impactar y mejorar el acceso de los pacientes y los resultados en el sistema de salud. La estandarización o disminución de la variabilidad de la atención (incluyendo la reducción de los tiempos en el acceso al cuidado) sin renunciar a la individualización de ésta, el diagnóstico temprano y de precisión, variable especialmente importante en la entrega de resultados particularmente en condiciones oncológicas, la atención por equipos multidisciplinares, la eviden-

cia médica y la coordinación del cuidado, centrando al paciente en el modelo, son objetivos a lograr.

Se llama la atención, pues, sobre la necesidad de promover la identificación temprana de los pacientes con sospecha de melanoma para activar los procesos de atención, de tal manera que a los pacientes se les pueda ofrecer en el tiempo y sitio óptimos, una evaluación, diagnóstico y tratamiento correctos, por un equipo multidisciplinar que pueda responder a sus necesidades individuales. Este proceso implica un sistema de autoevaluación de resultados para su mejora que analice y garantice también la seguridad del paciente y la calidad en los procesos de atención. Este sistema de autoevaluación se basa en el seguimiento del proceso al permitir una trazabilidad de la atención, con métricas de la ruta de la atención y de todas las variables alrededor del paciente (incluyendo barreras administrativas del sistema de salud que limitan o retrasan la atención oportuna para el diagnóstico, manejo y seguimiento).

Se genera entonces la necesidad de valorar y definir cuál es el impacto esperado de la atención o resultados; estos deben estar definidos y ser caracterizados con el fin de intervenir, valorar y transformar toda la ruta del paciente, adaptándola según los objetivos y las nuevas necesidades que se vayan generando, en un intento de continua mejora.

El modelo, centrado en la atención del paciente con melanoma, implica un análisis de las interrelaciones e integración de los diferentes componentes del sistema, considerando el entorno, los determinantes de salud, las estrategias de prevención/promoción, el tratamiento y seguimiento. Hacer partícipe al paciente de todo el ciclo de salud-enfermedad sería el broche al circuito que genera el modelo y la evidencia de crear un impacto positivo en la salud y bienestar del colectivo.

Los esfuerzos destinados a mejorar el pronóstico de los pacientes con melanoma incluirían, entre otros, la identificación, el seguimiento y la gestión de las personas de alto riesgo. Diversos estudios han mostrado, como la inclusión de pacientes con alto riesgo en los programas de seguimiento, implica una mayor identificación precoz de nuevas lesiones, y por tanto un mejor pronóstico, lo que subraya la importancia de generar estrategias y programas educativos para promover el diagnóstico precoz del melanoma.

Por otro lado, se debe considerar que las principales dificultades expresadas por los médicos son la falta de tiempo y la conexión entre atención primaria y hospitalaria. Además, se requiere aumentar el conocimiento y la práctica de los médicos

generales en el reconocimiento de melanomas o generar consultas específicas de seguimiento a pacientes de riesgo.

Las dificultades habitualmente detectadas y sobre las que habría que actuar podrían encuadrarse en inmediatas y diferidas. Destacan entre las primeras las dificultades para un diagnóstico, la derivación eficaz al especialista adecuado, la estandarización del tratamiento y la gestión de equipos multidisciplinares. En un segundo tiempo, e implementadas ya las actuaciones dirigidas a solventar las dificultades más apremiantes, pueden establecerse actuaciones sobre el resto de dificultades, como la no identificación de los factores de riesgo y la continuidad del seguimiento. Una fase más avanzada contemplaría el desarrollo de campañas de prevención, la mejora en el diagnóstico precoz, y la promoción de hábitos de vida que prevengan el desarrollo del melanoma, incluyendo la formación a los niños, teniendo en cuenta la necesaria implicación institucional en estas medidas. Por último, en una fase más avanzada, integrar los proyectos de investigación básica no debe alejarse de los objetivos finales. La promoción de la investigación que genere elementos de valor para el sistema debe incluirse en el organigrama como objetivo futuro. La génesis de elementos de medida de resultados y su aplicación a los diversos procedimientos garantizará la vitalidad del proyecto así como su renovación y actualización.

En nuestra Comunidad Autónoma, con un volumen de población no excesivamente elevado y con unas distancias relativamente cercanas entre centros, el cáncer de piel y, en concreto, el melanoma, puede ser la patología ideal en la que poner en marcha los procesos de atención integral al paciente. Esta estrategia se ve también favorecida por ser una enfermedad relativamente infrecuente, pero la que mayor mortalidad genera dentro de los tumores de la piel, cuya incidencia continúa aumentando, en la que la prevención y el papel de la atención primaria es clave, que es a menudo punta de lanza tanto en la investigación básica como en la clínica, con el desarrollo de nuevos fármacos y combinaciones que posteriormente se aplican a otros tumores, y en la que la aplicación racional de los mejores métodos de diagnóstico, seguimiento y tratamiento es crucial.

Se debate pues, la génesis de una coordinación estructurada del cuidado al paciente con melanoma, atendiendo inicialmente a las fases de diagnóstico con derivación al especialista y centro adecuado para orientar el mejor manejo de la enfermedad y proponer el seguimiento específico. En posteriores fases se contemplarían actuaciones con impacto a más largo plazo, como puede ser el diagnóstico precoz o los seguimientos de pacientes de riesgo.

Esta organización tendría una fase inicial que implicaría principalmente a los profesionales de la salud, con una intervención anuente y organizativa del Servicio Murciano de Salud que se posicionaría coordinando jerárquicamente sobre las áreas de salud, tanto en su estructura de atención primaria como hospitalaria. En esta estructura la importancia de la Atención Primaria es básica, pues es la que suele atender habitualmente la primera visita del paciente y la que criba la mayoría de los diagnósticos diferenciales. De su formación, eficacia y coordinación con la atención hospitalaria depende en gran parte la optimización de los tiempos de derivación de los pacientes adecuados a los especialistas adecuados. Los adelantos en la teledermatología y los inminentes en inteligencia artificial hacen prever que este modelo se extienda ampliamente y, tras su mejora, implique a otras patologías. El conocimiento del manejo de esta lesión inicial, las vías de derivación, la eliminación de tiempos de espera innecesarios y la toma de decisiones consensuadas deben permitir una orientación más eficiente de estos pacientes al mismo tiempo que se garantiza que los avances en diagnóstico y tratamiento se incorporan apropiadamente en la ruta de atención del paciente, generando no solo un impacto en la supervivencia, también en los costes para el sistema de salud, mejorando la percepción del receptor del sistema de salud de la optimización de éste y proporcionando datos de medición de resultados que permitan mejorar de manera interna la eficiencia del sistema.

Ideas clave

Los programas de atención multidisciplinaria pueden mejorar el cuidado de los pacientes y la eficiencia de las instituciones generando valor para el sistema y la sociedad y creando herramientas de medidas de automejora que permitan perfeccionar el propio programa.

Se postula que el Servicio Murciano de Salud debería contar con un proceso documentado, estructurado, medido, avalado y sistemáticamente mejorado, que abarque la identificación temprana, la valoración de lesiones sospechosas de melanoma y la individualización del paciente. Esto implica al paciente, los profesionales de la salud y el sistema en general.

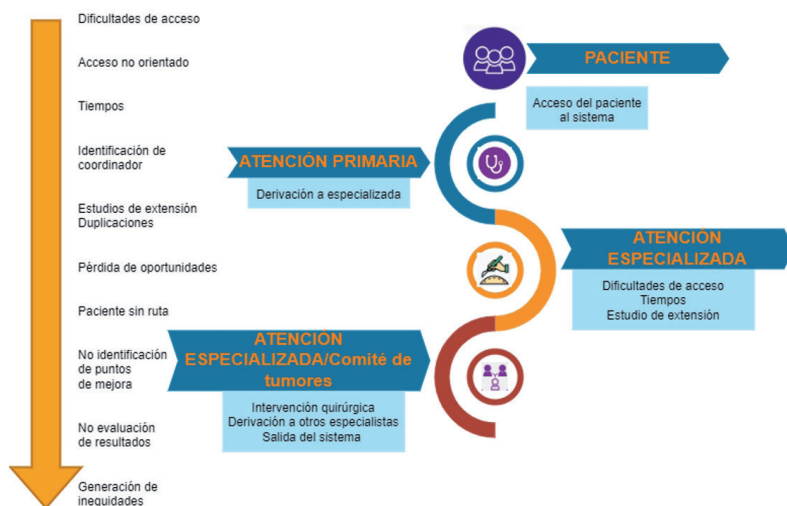


Figura 1. Esquema de la ruta habitual del paciente con melanoma, en la que el acceso al sistema a menudo se ve dificultado por la saturación en Atención Primaria y la dificultad de conexión entre ésta y Especializada. La ruta tiende a convertirse en una vía única, de un solo sentido, en la que es fácil la generación de situaciones anómalas con escasas posibilidades de identificación y mejora.

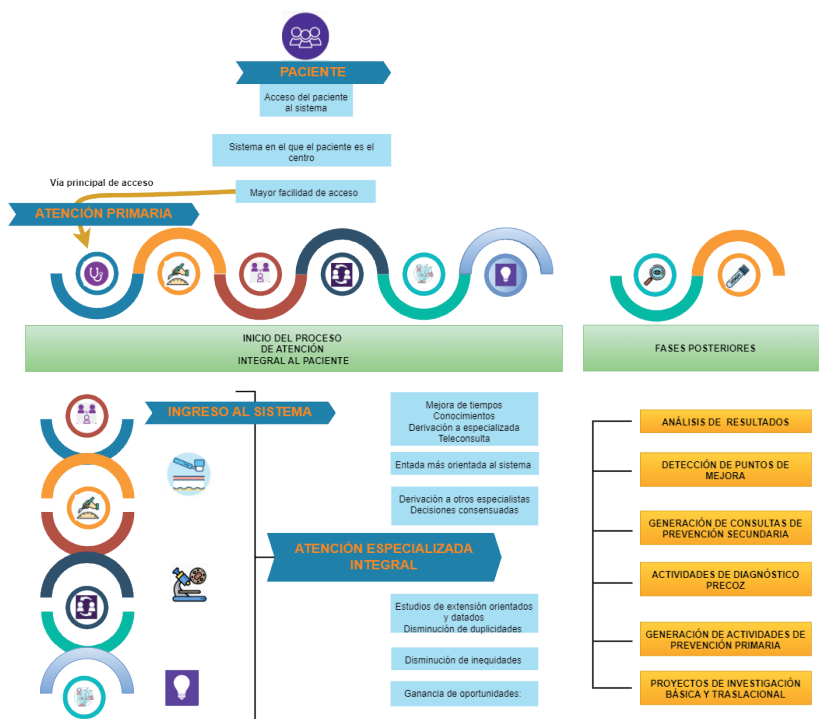


Figura 2. Esquema de la ruta propuesta basada en un modelo de atención especializada integral en el que se integra la conexión entre Atención Primaria y Especializada. La ruta tiende a abrirse en las diversas vías a las que debe derivarse el paciente, coordinadas entre sí, con mecanismos de análisis de resultados y detección de puntos de mejora y con generación de actividades de promoción de salud y de coordinación entre investigación básica y clínica.

Bibliografía recomendada

Cromwell KD, Ross MI, Xing Y, et al. Variability in melanoma post-treatment surveillance practices by country and physician specialty: a systematic review. *Melanoma Res.* 2012; 22: 376-85.

Elrod JK, Fortenberry JL Jr. Centers of excellence in healthcare institutions: what they are and how to assemble them. *BMC Health Serv Res.* 2017; 17: 425.

European Partnership Action Against Cancer consensus group; Borrás JM, Albrecht T, Audisio R, et al. Policy statement on multidisciplinary cancer care. *Eur J Cancer.* 2014; 50: 475-80.

Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017; 67: 472-492.

Molleman E, Broekhuis M, Stoffels R, et al. How health care complexity leads to cooperation and affects the autonomy of health care professionals. *Health Care Anal.* 2008; 16: 329-41.

Pereira da Veiga CR, Pereira da Veiga C, Drummond-Lage AP, et al. Journey of the Patient With Melanoma: Understanding Resource Use and Bridging the Gap Between Dermatologist, Surgeon, and Oncologist in Different Health Care Systems. *J Glob Oncol.* 2019; 5: 1-8.

Prades J, Borrás JM. Multidisciplinary cancer care in Spain, or when the function creates the organ. *BMC Public Health.* 2011; 11: 141.

Prades J, Borrás JM, editores. La organización de la atención multidisciplinar en cáncer en España. Barcelona: Elsevier; 2011.

Prades J, Remue E, van Hoof E, et al. Is it worth reorganising cancer services on the basis of multidisciplinary teams (MDTs)? A systematic review of the objectives and organisation of MDTs and their impact on patient outcomes. *Health Policy.* 2015; 119: 464-74.

Ruhstaller T, Roe H, Thürlimann B, et al. The multidisciplinary meeting: An indispensable aid to communication between different specialities. *Eur J Cancer.* 2006; 42: 2459-62.

Salerni G, Lovatto L, Carrera C, et al. Melanomas detected in a follow-up program compared with melanomas referred to a melanoma unit. Arch Dermatol. 2011; 147: 549-55.



CAPÍTULO 2

EPIDEMIOLOGÍA DEL MELANOMA EN LA REGIÓN DE MURCIA

***Antonia Sánchez Gil,
María Dolores Chirlaque López
Mónica Ballesta Ruiz***

Introducción

Según estimaciones del Global Cancer Observatory a partir de datos de la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC), en el año 2020 se produjeron 324.635 nuevos casos de melanoma cutáneo en el mundo, de los cuales 5728 fueron diagnosticados en España, lo que representa una tasa de incidencia ajustada a la población mundial de 3,4 y 6,8 por cien mil habitantes, respectivamente (*gráfico 1.A*).

Globalmente, el melanoma cutáneo es el décimoséptimo tumor más diagnosticado, representando el 1,7% del total de los cánceres a nivel mundial, presentando diferencias muy notables entre países de alto y bajo índice de desarrollo. Se estima que en 2020 el 92% de los casos de melanoma cutáneo se diagnosticaron en países de muy alto nivel de desarrollo, correspondiendo el 80% de los casos a Europa, América del Norte, Australia y Nueva Zelanda, presentando en Australia y Nueva Zelanda las tasas de incidencia ajustadas por 100.000 habitantes más elevadas (36,6 y 31,6 respectivamente). Para 2023, según estimaciones de REDECAN, se registrarán en España 8049 casos de melanoma cutáneo, 3786 casos en hombres y 4263 en mujeres, tasa ajustada de 8,7 y 10,1 respectivamente), constituyendo el décimotercer cáncer en hombres y el octavo en mujeres.

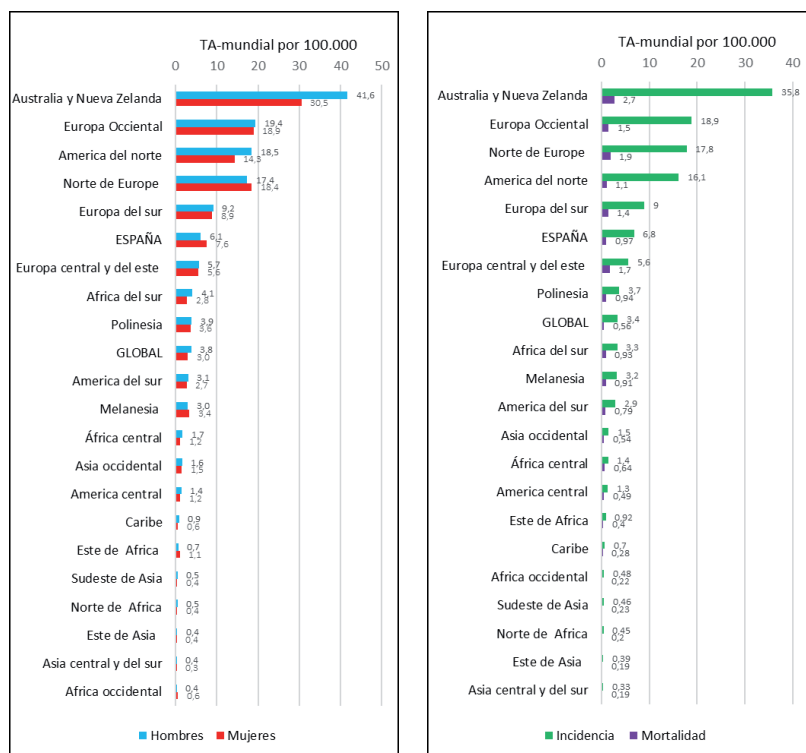
Respecto al género, globalmente es más frecuente en hombres que en mujeres, con diferencias según las regiones; en Australia, Nueva Zelanda, Asia, América del norte, Sudamérica y Europa, salvo en el norte, es más frecuente en hombres, mientras que en el norte de Europa, y este y oeste de África es más frecuente en mujeres (*gráfico 1.A*).

El melanoma es uno de los tumores malignos con una mayor supervivencia, según datos del estudio CONCORD-3, que analizó datos de 281 registros de cáncer en 59 países, la tasa de supervivencia neta ajustada por edad a los 5 años de melanoma cutáneo diagnosticado entre los años 2010 y 2014 osciló entre el 60 y el 90% en la mayoría de países, superando el 90% en países como USA, Suecia, Reino Unido, Francia, Alemania, Australia y Nueva Zelanda, y observándose las supervivencias más bajas, por debajo del 60%, en Ecuador, Tailandia, China, Jordania y Kuwait. España presentó una supervivencia del 86,8% en este periodo (*gráfico 2*).

Registro de cáncer de la Región de Murcia

Los datos sobre melanoma utilizados en este capítulo proceden del Registro de Cáncer de la Región de Murcia (RCRM), de ámbito poblacional, que desde su fun-

dación en 1982, codifica todos los casos nuevos de cáncer diagnosticados en las personas residentes en la región. La codificación se realiza siguiendo la Clasificación Internacional de Enfermedades Oncológicas en sus sucesivas ediciones. Sus indicadores de exhaustividad y validez cumplen con los estándares de calidad de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), que incluye los resultados del RCRM en la publicación periódica Cancer incidence in Five Continents.



A. Incidencia por sexos.

B. Incidencia y mortalidad, ambos sexos.

Gráfico 1. Estimación de las tasas de incidencia estandarizadas a la población mundial (TA-mundial) de melanoma cutáneo para 2020, en ambos sexos conjuntamente, y de la incidencia por sexo.

Fuente: Elaboración propia con datos procedentes de Globocan 2020. Registro de cáncer. Servicio de epidemiología. Dirección General de Salud Pública y Adicciones. Consejería de Salud. Región de Murcia.

Incidencia y tendencia

De 1983 a 2018 se diagnosticaron en la Región de Murcia 3869 casos de melanoma cutáneo, de los cuales 1770 correspondieron a hombres (46%) y 2099 a mujeres (54%). A lo largo de los 36 años comprendidos entre 1983 y 2018 se ha ido incrementando progresivamente la incidencia de melanoma cutáneo, multiplicándose por 7 el número de casos/año desde el inicio al final del periodo, observándose de 2016 a 2018 una media de 95 casos anuales en hombres y 99 en mujeres. La incidencia ha sido ligeramente mayor a lo largo de todo el periodo en mujeres que en hombres, igualándose en los últimos años (tabla1); las tasas de incidencia ajustada han aumentado de 2,7 en 1983 a 11,8 en 2018 en hombres y de 3,6 a 10,4 en mujeres (tabla 1, gráfico 3).

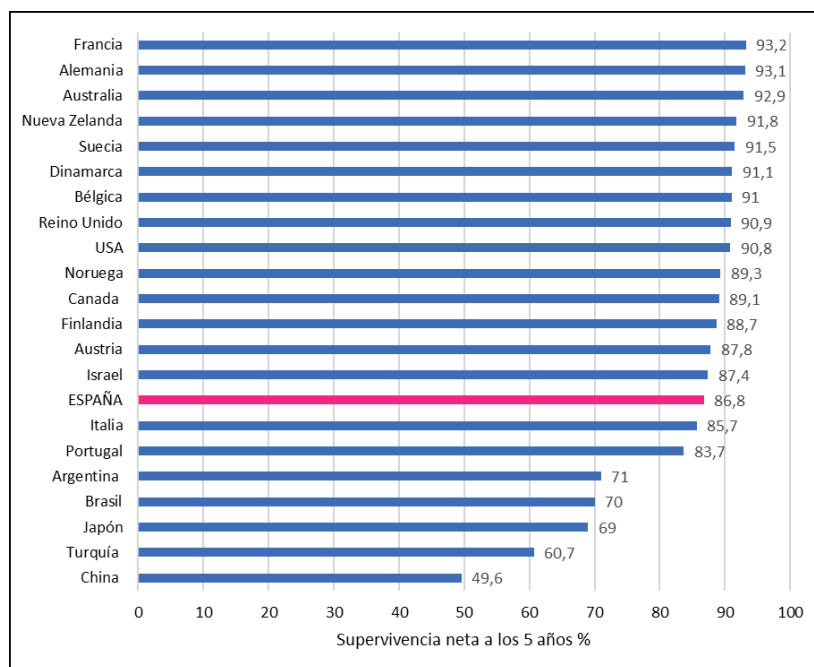


Gráfico 2. Supervivencia neta a los 5 años estandarizada por edad en adultos (15-99 años) diagnosticados de melanoma cutáneo, por países. Periodo 2010-2014.

Fuente: Elaboración propia con datos procedentes de Globocan 2020. Registro de cáncer. Servicio de epidemiología. Dirección General de Salud Pública y Adicciones. Consejería de Salud. Región de Murcia.

Año	Hombres			Mujeres		
	Casos	Tasa bruta	TAE-1976	Casos	Tasa bruta	TAE-1976
1983	11	2,3	2,7	17	3,4	3,6
1984	9	1,8	2,2	12	2,4	2,4
1985	10	2,0	2,3	13	2,6	2,6
1986	15	3,0	3,5	17	3,3	3,5
1987	11	2,2	2,6	18	3,5	3,3
1988	14	2,8	3,3	29	5,6	6,0
1989	19	3,7	4,1	24	4,6	4,5
1990	17	3,3	3,5	25	4,7	4,9
1991	26	5,0	5,8	32	6,0	6,3
1992	13	2,5	2,5	37	6,9	6,7
1993	23	4,3	4,7	46	8,5	8,4
1994	29	5,4	5,8	43	7,8	7,8
1995	28	5,2	5,8	25	4,5	4,3
1996	28	5,2	5,3	50	9,0	8,5
1997	55	10,0	11,0	50	8,9	8,5
1998	44	7,9	8,4	57	10,0	9,5
1999	39	6,9	6,9	65	11,3	10,2
2000	48	8,2	8,2	71	12,1	10,9
2001	56	9,2	9,3	56	9,3	8,7
2002	54	8,6	8,7	75	12,1	11,8
2003	44	6,8	7,3	55	8,6	7,4
2004	62	9,3	9,9	68	10,5	10,0
2005	59	8,6	8,7	70	10,5	10,1
2006	67	9,5	9,5	61	9,0	7,6
2007	76	10,6	10,5	74	10,7	10,1
2008	71	9,8	9,2	83	11,7	10,9
2009	71	9,7	9,5	95	13,2	12,1
2010	68	9,2	9,0	78	10,7	9,4
2011	82	11,0	10,4	86	11,8	9,9
2012	69	9,3	8,8	81	11,1	9,4
2013	95	12,9	11,9	88	12,0	10,6
2014	94	12,8	11,9	96	13,1	11,0
2015	79	10,8	9,7	106	14,5	12,6
2016	96	13,1	11,3	108	14,8	11,7
2017	90	12,2	11,0	95	13,0	10,7
2018	98	13,3	11,8	93	12,6	10,4

Tabla 1. Número de casos y tasas de incidencia de melanoma cutáneo por 100.000 habitantes, brutas y ajustadas (a la población europea estándar de 1976 [TAE-1976], estratificadas por año y sexo. Región de Murcia 1983-2018.

Fuente: Elaboración propia con datos procedentes de Globocan 2020. Registro de cáncer. Servicio de epidemiología. Dirección General de Salud Pública y Adicciones. Consejería de Salud. Región de Murcia.

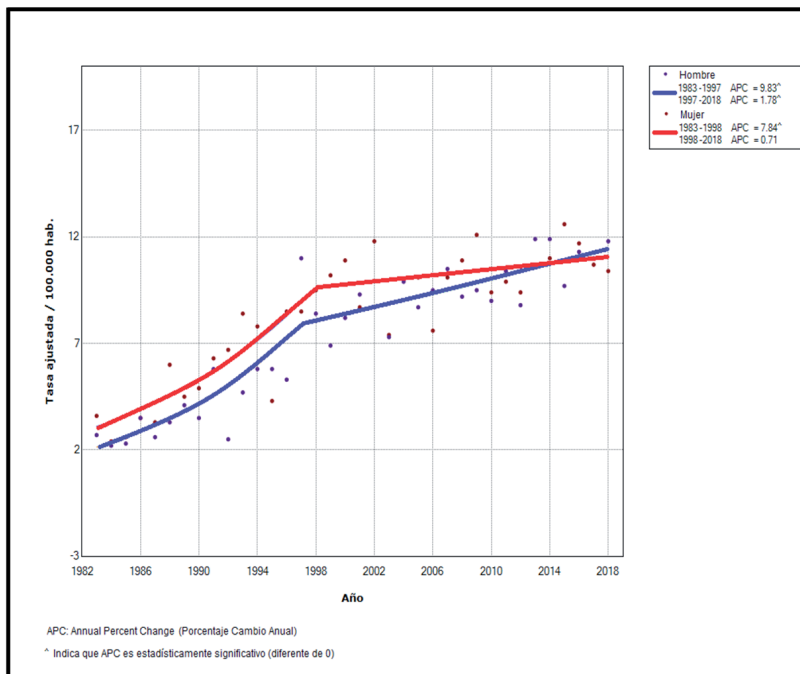


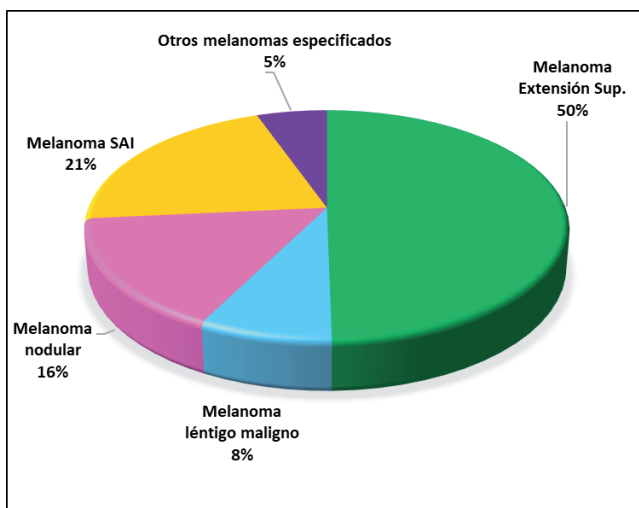
Gráfico 3. Tendencia de melanoma cutáneo por año y sexo. Región de Murcia 1983-2018.

Entre 1983 y 2018 se observa un aumento de incidencia del melanoma cutáneo en hombres, significativa, más acentuada de 1983 a 1997 con un porcentaje de cambio anual de 9,9% (IC 95% 7,1-12,6) y de 1997 a 2018 del 1,8% (IC 95% 1,0-2,6). En mujeres se aprecia una incidencia ascendente significativa de 1983 a 1998 con un porcentaje de cambio anual del 7,8% (IC 95% 5,1, 10,7) y de 1998 a 2018 no se observa tendencia (gráfico 3).

Distribución anatómica y tipos histológicos

El tipo histológico de melanoma cutáneo más diagnosticado en el conjunto del periodo 1983-2018 fue el melanoma de extensión superficial, que supuso el 50 % de los casos, siendo también el más diagnosticado en los periodos desde 1995-2000 a 2013-2018, y el que más aumentó su diagnóstico a lo largo de los 36 años estudiados (*gráfico 4*).

A. 1983-2018



B. Por sexenios

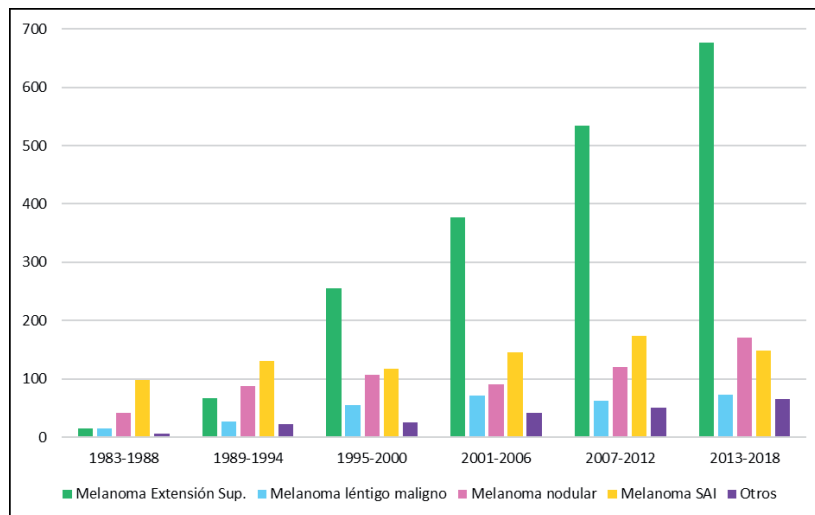


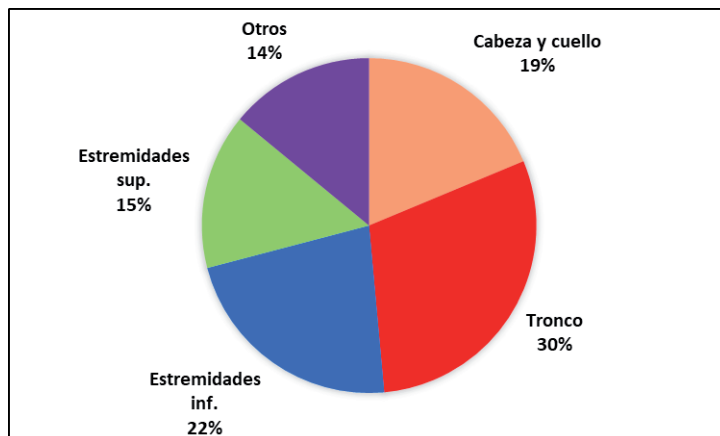
Gráfico 4. Melanoma cutáneo. Distribución de casos por tipo histológico. Región de Murcia 1983-2018. SAI: Sine Altero Inscripción.

Fuente: Elaboración propia con datos procedentes de Globocan 2020. Registro de cáncer. Servicio de epidemiología. Dirección General de Salud Pública y Adicciones. Consejería de Salud. Región de Murcia.

La localización más frecuente de melanoma cutáneo en todo el periodo estudiado fue tronco (30% de los casos), seguido de extremidades inferiores, cabeza y cuello y extremidades superiores. El tronco fue la localización más diagnosticada desde 1995. En todas las localizaciones mencionadas aumentó el número de casos desde el inicio al final del periodo (*gráfico 5. A y B*). De 2016 a 2018 la localización más frecuente en hombres fue tronco (44% de los casos) y en mujeres en extremidades (53%); mientras que los casos localizados en cara fueron igual en ambos sexos (10%), los localizados en cuello y cuero cabelludo fueron mayor en hombres (8% y 3% respectivamente).

Existe una estrecha relación entre los tipos histológicos y la localización del melanoma cutáneo. El melanoma de extensión superficial fue el más diagnosticado en todas las localizaciones de la piel. En cabeza y cuello también fue muy diagnosticado el melanoma léntigo maligno, casi igualando al melanoma de extensión superficial. El 56 % de los melanomas cutáneos presentaron un espesor de Breslow $\geq 1\text{mm}$ y el 44% $< 1\text{mm}$.

A. 1983-2018



B. Por sexenios

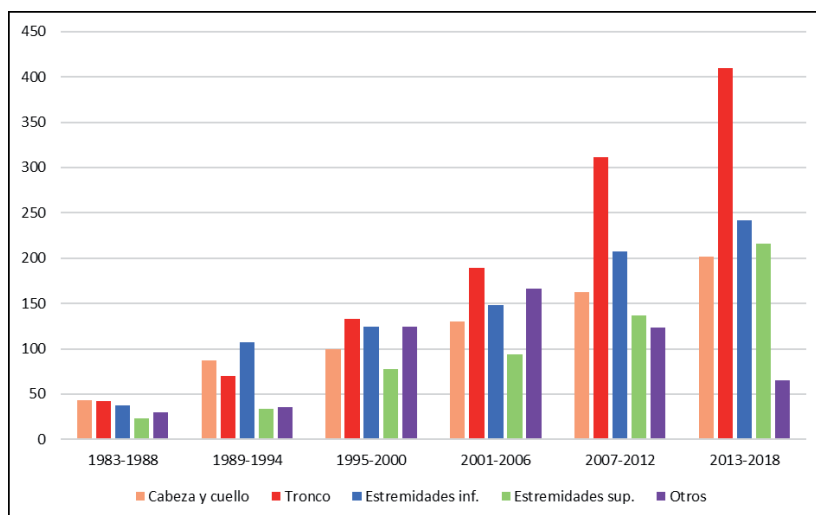


Gráfico 5. Melanoma cutáneo. Distribución de casos por localización. Región de Murcia 1983-2018.

Fuente: Elaboración propia con datos procedentes de Globocan 2020. Registro de cáncer. Servicio de epidemiología. Dirección General de Salud Pública y Adicciones. Consejería de Salud. Región de Murcia.

Melanoma in situ

Entre 2010 y 2018 se registraron 409 melanomas in situ, de los cuales el 45% se localizaron en cabeza-cuello, un 27% en tronco y el resto en otras localizaciones. El 65,5% de estos tumores se registraron en los últimos 5 años, con una media de edad de 65 años (IC 95%: 63,6-67,7 años).

Melanoma ocular y de mucosas

Del total de melanomas diagnosticados de 2016 a 2018 un 3,7% se localizaron en ojo y un 2,4% en mucosas. De los melanomas oculares el 83% se localizaron en coroides. Los melanomas de mucosas se localizaron una tercera parte en el tracto digestivo, una tercera parte en el tracto respiratorio y una tercera parte en el tracto genital femenino.

De los casos de melanoma del periodo 2016-2018, en un 1,5% no se pudo saber el origen del tumor primario.

Incidencia por municipios

Para representar el patrón geográfico por municipios se ha calculado la Razón de Incidencia Estandarizada (RIE), que representa el mayor o menor riesgo de un municipio respecto a la media regional ajustando por edad, y se ha suavizado por técnicas bayesianas para reflejar más adecuadamente el patrón espacial, para los periodos 2009-2013 y 2014-2018.

En general se aprecia un riesgo bajo en la mayoría de municipios en los dos periodos analizados. Durante el periodo 2009-2013 destaca un riesgo mayor en el municipio de Murcia (RIE entre 1,10-1,34) y menor en Cieza, Bullas, Cehegín, Puerto Lumbreras y La Unión (RIE entre 0,75-0,89). En el periodo 2014-2018 se aprecia un mayor riesgo en Bullas (RIE entre 1,10-1,34), el riesgo en el municipio de Murcia no presenta diferencia respecto al conjunto de la Región (RIE entre 0,90-1,09), y un riesgo menor a la media en Águilas, Fuente Álamo, Torre-Pacheco, Jumilla y municipios de la Vega alta, Valle de Ricote y Vega Media (RIE entre 0,75-0,89).

Mortalidad

El melanoma es el tumor maligno de piel menos frecuente pero el responsable de mayor mortalidad. Entre 2012 y 2021, fallecieron un total de 308 personas residentes en la Región por melanoma maligno, con una media anual próxima a 31 muertes, lo que supuso el 43% del total de muertes por cáncer de piel. El 58,8%

fueron varones. Las tasas de mortalidad son mayores en hombres que en mujeres. La tasa de mortalidad ajustada en el año 2021 fue de 1,98 en varones y de 1,53 en mujeres, por cien mil habitantes.

Supervivencia

La supervivencia observada es la supervivencia de la cohorte teniendo en cuenta el tiempo de seguimiento del individuo y si éste ha fallecido o no y la supervivencia neta es la supervivencia en ausencia de otras causas de muerte diferentes al cáncer, representando una situación hipotética donde el cáncer es la única causa atribuible de muerte.

La supervivencia observada a los 5 años del diagnóstico en el periodo 2010-2014 fue en ambos sexos conjuntamente del 80,1%, correspondiendo un 75,8% (IC 95% 71,3-79,7) a hombres y un 85,2% (IC 95% 81,5-88,3%) a mujeres. La supervivencia neta fue del 87,9% (IC 95% 84,5-91,3), siendo en hombres del 83,6% (IC 95% 78,5-88,8) y en mujeres del 91,5% (IC 95% 87,1-95,8) (tabla 2). Estas cifras son superiores a las descritas para los melanomas cutáneos diagnosticados en España en 2008-2013 que presentaron una supervivencia neta a los 5 años del 84,1% (IC 95% 82,7-85,5) para ambos sexos conjuntamente, del 80,3% (IC 95% 78,1-82,5) en hombres y del 87,5% (IC 95% 85,7-89,3) en mujeres. La supervivencia del melanoma cutáneo en la Región de Murcia también fue ligeramente superior a la de otros países del sur de Europa, e inferior a la de los del norte de Europa.

	Supervivencia observada a los 5 años	IC 95%		Supervivencia neta a los 5 años	IC 95%	
		Lim. Inf.	Lim. Sup.		Lim. Inf.	Lim. Sup.
Sexo						
Hombre	75,8%	71,3%	79,7%	83,6%	78,5%	88,8%
Mujer	85,2%	81,5%	88,3%	91,5%	87,1%	95,8%
Ambos	80,1%	77,7%	83,2%	87,9%	84,5%	91,3%
Breslow						
≤1mm	92,2%	90,0%	94,5%	99,1%	95,8%	99,9%
>1mm	67,5%	61,6%	72,8%	73,7%	66,5%	80,9%

Tabla 2. Melanoma cutáneo. Supervivencia observada y neta a los 5 años del diagnóstico. Región de Murcia 2010-2014.

Fuente: Registro de cáncer. Servicio de epidemiología. Dirección General de Salud Pública y Adicciones. Consejería de Salud. Región de Murcia.

Analizando la supervivencia neta del melanoma cutáneo por periodos quinquenales, en los dos sexos conjuntamente, desde 1995 a 2014, se aprecia un aumento de la misma a lo largo del tiempo, aumentando del 78,1% en la cohorte 1995-1999 al 87,9% en la de 2010-2014. Si se analizan los dos sexos por separado se aprecia una supervivencia mayor en la mujer en los 4 periodos estudiados, con un incremento de la misma (*Tabla 2*).

La mayor supervivencia en las mujeres se ha observado tanto en Europa como en España y en todos los grupos de edad. Uno de los factores que puede explicar estas diferencias es la localización anatómica. El melanoma en mujeres es más frecuente en extremidades, cuya piel presenta un mayor grosor y es más difícil de infiltrar que la piel más delgada del tronco, que con más frecuencia es la ubicación del melanoma en varones, además, cuando las lesiones se localizan en la espalda se suelen detectar más tarde, ya que no están a la vista.

El análisis de la supervivencia según la profundidad del tumor muestra una gran diferencia entre los tumores con un Breslow de ≤ 1 mm, con supervivencia neta del 99.1% a los cinco años frente a los de Breslow > 1 mm, que presentan una supervivencia del 73,7% (*Tabla 2*).

Ideas clave

La incidencia de melanoma en la población de la Región de Murcia se ha multiplicado por tres en mujeres y por cuatro en hombres desde los años 80 hasta la segunda década de 2000.

Aunque es el tumor de piel menos frecuente, es la causa de casi la mitad de las muertes por cáncer de piel.

El melanoma se presenta predominantemente en adultos y es ligeramente más frecuente en mujeres, aunque en los últimos años tiende a ser mayor en varones.

La mitad de los casos son melanomas de extensión superficial, que se localizan preferentemente en la piel del tronco y extremidades. El 20% de los melanomas cutáneos diagnosticados de 2010 a 2018 fueron in situ. Los melanomas oculares constituyeron casi la mitad de los melanomas no cutáneos diagnosticados de 2016 a 2018.

Las diferencias de riesgo de melanoma entre municipios se han atenuado en los últimos años, tendiendo a homogeneizarse en la región.

El pronóstico de los pacientes de la Región de Murcia con melanoma cutáneo ha mejorado sustancialmente desde la década de los noventa, con valores de supervivencia a los 5 años menores del 80%, hasta la segunda década de 2000, donde la supervivencia a 5 años se aproxima al 90%.

Bibliografía recomendada

Allemani C, Matsuda T, di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *The Lancet*. 2018 ;391:1023–75.

Behbahani S, Maddukuri S, Cadwell JB et al. Gender differences in cutaneous melanoma: Demographics, prognostic factors, and survival outcomes. *Dermatol Ther*. 2020;33:e14131.

Bray F, Colombet M, Mery L, et al, editors. *Cancer Incidence in Five Continents*, Vol. XI. IARC Scientific Publication No. 166. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2021. 1545 p.

Cirera L, Expósito M, Martínez C, et al. CREM. Estadísticas Básicas de Mortalidad en la Región de Murcia en 2021. Murcia: Consejería de Salud y Consejería Economía, Hacienda y Administración Digital. 2022

Crocetti E, Mallone S, Robsahm TE, et al. Survival of patients with skin melanoma in Europe increases further: Results of the EURO CARE-5 study. *Eur J Cancer*. 2015;51:2179–90.

Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. *Global Cancer Observatory: Cancer Today* [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2020

Guevara M, Molinuevo A, Salmerón D, et al. Cancer Survival in Adults in Spain: A Population-Based Study of the Spanish Network of Cancer Registries (REDECAN). *Cancers (Basel)*. 2022; 14: 2441

Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). Estimaciones de la incidencia del cáncer en España. 2023.

Sánchez-Gil A, Soriano. J, Ballesta A, et al. Incidencia de cáncer en la Región de Murcia, 1983-2018. Registro de Cáncer de la Región de Murcia. Consejería de Salud. 2022.

World Health Organization. International classification of diseases for oncology (ICD-O), 3rd ed., 1st revision. 2013.

CAPÍTULO 3

FACTORES DE RIESGO. MELANOMA FAMILIAR

Raúl Corbalán Vélez
José F Frías Iniesta
Teresa Martínez Menchón

Introducción

La identificación de los factores etiológicos responsables de la aparición del melanoma no sólo nos ha permitido entender mejor los procesos biológicos implicados en su formación sino que además, somos capaces de identificar factores de riesgo con los que podemos tanto prevenir la aparición de lesiones como definir grupos de alto riesgo en la población general.

A continuación, describimos los factores de riesgos ambientales y fenotípicos asociados con el desarrollo de melanoma, así como la condición hereditaria que se observa en el melanoma familiar.

Factores de riesgo

Exposición solar y fuentes artificiales de radiación ultravioleta.

La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) establece en 1992 que la exposición solar es el factor de riesgo más importante en el melanoma cutáneo. El antecedente de quemaduras solares, especialmente durante la infancia, o la exposición solar intermitente se asocian con un mayor riesgo de desarrollar melanoma cutáneo, sobre todo del subtipo clínico melanoma de extensión superficial, el más frecuente. Por otra parte, la exposición solar de forma crónica (exposición laboral por ejemplo), junto con otras variables que indican un alto grado de exposición solar (cáncer cutáneo no melanoma, queratosis actínicas, léntigos) se asocian positivamente con un mayor riesgo de padecer melanoma, sobre todo del subtipo clínico lentigo maligno melanoma.

En 2009, la IARC clasifica la radiación ultravioleta, tanto solar como artificial, como factor carcinogénico mayor (grupo I) para los humanos basándose en las numerosas evidencias obtenidas hasta ese momento. Se ha demostrado que el empleo de lámparas de radiación UV, tanto con fines terapéuticos (RePUVA, PUVA y UVA) como cosméticos aumenta el riesgo de melanoma, concretamente el uso de lámparas de bronceado antes de los 30 años de edad lo aumenta un 75%.

Las evidencias aportadas por estudios poblacionales refuerzan la hipótesis de que el empleo de lámparas de rayos UVA con fines cosméticos, incluso con el objetivo de evitar quemaduras solares, incrementa el riesgo de desarrollar melanoma entre las personas que no habían sufrido quemaduras solares previamente a lo largo de su vida, siendo mayor la incidencia en mujeres que en hombres, y fundamentalmente en aquellas que comienzan esta actividad antes de los 40 años.

Edad y sexo.

La aparición del melanoma no está asociada con ninguna edad aunque es más frecuente su detección a partir de los 55 años. En los últimos años se ha observado una mayor incidencia del melanoma en mujeres, donde los miembros inferiores eran la localización predominante frente al tronco en el caso de los varones. Esta diferencia en la localización se ha relacionado con los diferentes hábitos en la exposición solar. Sin embargo, en los últimos años esta diferencia en la localización del melanoma ha ido desapareciendo y se establece el tronco como la localización anatómica más frecuente.

Antecedentes patológicos.

La historia familiar de melanoma, antecedentes personales de melanoma cutáneo así como de cáncer cutáneo no melanoma, inmunodepresión iatrogénica (ejemplo postransplante) o adquirida (ejemplo síndrome de inmunodeficiencia humana), los trastornos linfoproliferativos, cuadros con déficit de reparación de ADN (por ejemplo Xeroderma pigmentoso) suponen un aumento en el riesgo de padecer melanoma. Recientemente, se ha relacionado la Enfermedad de Parkinson o el Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) con un incremento considerable del riesgo de padecer melanoma. También unos niveles adecuados de vitamina D se han relacionado con una incidencia menor de melanoma.

Exposiciones ocupacionales.

Las actividades realizadas al aire libre son las que presentan una relación directa con la aparición de melanoma, especialmente en el caso de fototipos cutáneos claros. Sin embargo, se ha descrito un pequeño incremento en el riesgo relativo al desarrollo de melanoma en aquellos trabajadores expuestos a determinados productos químicos (hidrocarburos policíclicos aromáticos, benceno y sus derivados) independientemente de la exposición solar. Estos estudios se han llevado a cabo en trabajadores de la industria del petróleo, química y papel, así como trabajadores de impresión y litografía. Asimismo, se han publicado más evidencias del incremento en el riesgo de desarrollar de melanoma en los trabajadores agrícolas/ganadería debido a su exposición a pesticidas independientemente de la exposición solar (cuando se incluye la exposición solar añadida a la exposición a pesticidas, el riesgo se incrementa notablemente).

Fenotipo

El rasgo fenotípico más importante asociado a melanoma es la presencia de nevus melanocíticos, tanto comunes como clínicamente atípicos. Los individuos con más de 100 nevus comunes tienen siete veces más riesgo de padecer melanoma que aquellos con menos de 15 nevus. Tener cinco nevus atípicos multiplica el riesgo por

seis respecto a quienes no tienen ninguno.

La presencia de múltiples nevos comunes y nevos atípicos señala el fenotipo del síndrome del nevus atípico, que puede indicar una susceptibilidad genética al melanoma. Este fenotipo se puede observar en los portadores de algunas mutaciones en el gen *CDKN2A*, si bien no se han determinado los genes implicados en todos los casos descritos del síndrome del nevus atípico.

Es importante resaltar que la presencia de nevos melanocíticos congénitos gigantes, especialmente los de distribución axial, es un criterio de riesgo para el desarrollo de melanoma, hecho que ocurre en el 6-8% de los casos, generalmente antes de los 10 años de vida.

Otras características fenotípicas asociadas con el melanoma incluyen la piel clara con dificultad para broncearse, color de pelo pelirrojo o rubio, color de ojos claro y un elevado número de pecas, se ha demostrado asociación entre estos rasgos fenotípicos y la presencia de variantes alélicas en genes implicados en la pigmentación de la piel, el color del pelo y el color de los ojos (*MC1R*, *TYR*, *ASIP*, *TYRP*). El riesgo de estas personas de desarrollar melanoma es aproximadamente dos veces superior al de la población general y, en ocasiones, se pueden observar varios casos de melanoma en miembros con este fenotipo de una misma familia.

El receptor de la melanocortina 1 (*MC1R*) es uno de los receptores clave que intervienen en la regulación del color de la piel y el cabello. En algunos estudios, se ha determinado que el riesgo de desarrollar melanoma es superior en aquellos individuos portadores de diversas variantes de *MC1R*, independientemente de sus características fenotípicas (pieles con pigmentación oscura). Esto sugiere que la influencia de este gen en la predisposición al desarrollo esporádico de melanoma podría ser más amplia de lo que se consideró inicialmente; también podría estar implicado en el desarrollo de múltiples melanomas esporádicos en el mismo paciente.

Melanoma familiar

La mayoría de los melanomas cutáneos aparecen como consecuencia del efecto de factores ambientales y no son parte de un síndrome hereditario. Sin embargo, aproximadamente un 10% de los casos presenta agrupaciones familiares siendo esta característica el riesgo individual más significativo de esta enfermedad.

Además de las alteraciones genéticas asociadas con el fenotipo mencionadas anteriormente, en un 40% de los casos familiares se ha identificado la presencia de mutaciones germinales en dos genes no asociados con el tipo de la piel, fundamentalmente CDKN2A y CDK4 (el número de familias portadoras de mutaciones en CDK4 a nivel mundial es muy pequeño, 18 familias), mientras que se han identificado mutaciones en CDKN2A en un 30% de las familias en las que tres o más de sus miembros han desarrollado melanoma.

En los últimos años, nuevos estudios genéticos han permitido identificar a algunos de los genes implicados en la predisposición al desarrollo de melanoma en estas agrupaciones familiares, que no tenían alteraciones en los genes mencionados anteriormente: BAP1, POT1, ACD, TERF2IP y TERT. Estos genes están implicados en los mecanismos de reparación del ADN así como en el mantenimiento de la longitud de los telómeros, procesos biológicos esenciales que frecuentemente se encuentran alterados en las células tumorales.

Esta sería la razón de la asociación de la presencia de mutaciones en estos genes y el desarrollo de otros tipos de cáncer como por ejemplo: Glioma (POT1); melanoma uveal, mesotelioma, colangiocarcinoma, carcinoma renal o basalioma (BAP1).

En el caso de CDKN2A, la mutación germinal más frecuente asociada a melanoma familiar, su relación con el desarrollo de cáncer de páncreas está ampliamente demostrada.

Otros síndromes de cáncer familiar con asociación a diversos tipos de cánceres incluyendo el melanoma cutáneo son: el Síndrome de Li-Fraumeni, el Xeroderma pigmentoso, el síndrome de Werner o el de cáncer de mama familiar (portadores de mutaciones en BRCA1/BRCA2).

La presencia de mutaciones en los genes: CDKN2A, CDK4, BAP1, POT1, ACD, TERF2IP y TERT, predispone en un elevado porcentaje de sus portadores al desarrollo de melanoma a lo largo de su vida, lo que indica que son genes de alta penetrancia (por ejemplo, entre un 20 y 40% de los portadores de mutaciones en CDKN2A desarrollarán melanoma antes de alcanzar los 80 años).

La identificación de estas familias con una elevada predisposición a desarrollar melanoma es muy importante desde el punto de vista preventivo, dado que constituyen un grupo de muy alto riesgo dentro de la población general; aunque no se pueda evitar el desarrollo de melanoma, si se puede identificar precozmente estas lesiones con una mejoría muy importante en su pronóstico clínico.

Estos datos apoyan la importancia de recoger la historia familiar del paciente donde se reflejen en un árbol genealógico los casos de melanoma cuyo diagnóstico esté confirmado. En áreas geográficas con una incidencia media-baja de melanoma como la nuestra, los factores que se asocian significativamente con las mutaciones en CDKN2A son la presencia de dos o más miembros de primer grado que han desarrollado melanoma, donde uno de ellos es un paciente con más de dos melanomas primarios. Los casos de cáncer de páncreas en familias con historia familiar de melanoma son menos frecuentes, pero se asocian con determinadas mutaciones de CDKN2A (p.G101W frecuente en el área del Mediterráneo) (Figura 1).

Ante la sospecha de mutación en CDKN2A, se puede confirmar o descartar dicha mutación mediante estudio genético a los posibles miembros afectados de una familia, con el objetivo de realizar un seguimiento clínico más estrecho de estos pacientes, incluyendo el seguimiento mediante dermatoscopia digital, para favorecer la detección precoz de posibles melanomas.

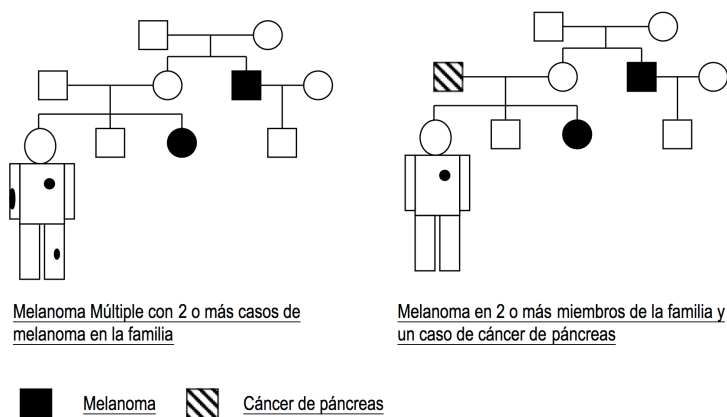


Figura 1. Agrupaciones familiares de alto riesgo. Alta probabilidad de ser portadores de mutaciones en CDKN2A.

Ideas clave

La exposición a la radiación ultravioleta, tanto de origen solar como de fuentes artificiales, es el factor ambiental más importante asociado al desarrollo de melanoma cutáneo.

El fenotipo y la exposición ocupacional a hidrocarburos policíclicos aromáticos y sus derivados, son factores que incrementan el riesgo de desarrollar melanoma al combinarse con la exposición solar.

La recogida de la historia familiar del paciente es clave para poder identificar los grupos familiares de alto riesgo. La presencia de dos o más miembros de primer grado que han desarrollado melanoma o la presencia de casos de melanoma junto con la de cáncer de páncreas son factores que indican una alta probabilidad de tener portadores de mutaciones en CDKN2A (predisposición genética familiar a melanoma)

Bibliografía recomendada

Cust AE, Drummond M, Bishop DT *et al.* Associations of pigmentary and naevus phenotype with melanoma risk in two populations with comparable ancestry but contrasting levels of ambient sun exposure. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019; 33: 1874-85.

De Torre Minguela C, Frías Iniesta JF. Factores de riesgo. Melanoma familiar. En: *Melanoma. Guía Clínica Práctica*, 2ª edición. **Piñero Madrona A, Cerezuela Fuentes P, Martínez Escribano JA, Ortiz Reina S, de Torre Minguela C**, eds Región de Murcia. Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias. Consejería de Sanidad. Servicio Murciano de Salud Ed. pp 29-37, 2016.

Fortes C, Mastroeni S, Segatto MM, Hohmann C, Miligi L, Bakos L, *et al.* Occupational Exposure to Pesticides With Occupational Sun Exposure Increases the Risk for Cutaneous Melanoma. *J Occup Environ Med.* 2016; 58:370-5.

Ipenburg NA, El Sharouni MA, van Doorn R *et al.* Lack of association between CDKN2A germline mutations and survival in patients with melanoma: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2022; 87: 479-82.

Jin SG, Padron F, Pfeifer GP. UVA Radiation, DNA Damage, and Melanoma. *ACS Omega.* 2022; 7: 32936-48.

Kanasuo E, Siiskonen H, Hamakainen S *et al.* Regular use of vitamin D supplement is associated with fewer melanoma cases compared to non use: a cross-sectional study in 498 adults subjects at risk of skin cancer. *Melanoma Research.* 2022; 28: PMID 36580363. DOI:10.1097

Pellegrini C, Raimondi S, Di Nardo L *et al.* Melanoma in children and adolescents: analysis of susceptibility genes in 123 Italian patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022; 36: 213-21.

Vírseda-González D, Lázaro-Ochaita P, Ribas Despuig G *et al.* Melanocortin 1 receptor variants and their association with phenotypic characteristics and sporadic multiple primary melanomas in a cohort of 402 Spanish subjects. *Exp Dermatol.* 2023: 10.1111/exd.14739. PMID: 3660223

Zhang X, Guarin D, Mohammadzadehonorvar N *et al.* Parkinson's disease and cancer: a systematic review and meta-analysis of over 17 million participants. *BMJ Open.* 2021; 11: e046329.

CAPÍTULO 4

PREVENCIÓN, IDENTIFICACION Y MANEJO DE INDIVIDUOS CON RIESGO DE MELANOMA

José F. Frías Iniesta
Teresa Martínez Menchón
Raúl Corbalán Vélez

Introducción

Los programas de prevención precisan de tres premisas para poder ser implantados: el proceso a prevenir debe ser un problema de salud pública. Se debe conocer su historia natural, y debe tener un diagnóstico y un tratamiento, relativamente fáciles y protocolizados. Sin duda el melanoma cumple estas tres premisas.

El cáncer cutáneo es el cáncer que se diagnostica con mayor frecuencia a nivel mundial. Aunque el melanoma no es el más frecuente, forma junto a los 2 tipos de carcinomas, el grupo mayoritario dentro de los cánceres cutáneos. Su prevención se realiza a cuatro niveles: la promoción de la salud, conocida como prevención primordial, y las prevenciones primaria, secundaria y terciaria.

El propósito principal de la prevención es limitar la mortalidad y morbilidad, disminuyendo la incidencia, aumentando la detección precoz, retrasando el inicio de las incapacidades y mejorando la calidad de vida. Para conseguir este objetivo es necesario conocer la historia natural del melanoma y sus factores de riesgo.

El objetivo fundamental en la prevención primordial y primaria del melanoma es disminuir la exposición solar y evitar otras fuentes de radiación ultravioleta, como las lámparas de luz ultravioleta (UV) artificial, conocidos factores de riesgo, dado que hasta un 80% de melanomas están causados por la luz UV solar o artificial.

El objetivo de la prevención secundaria es prevenir la progresión de la enfermedad o la recurrencia de la misma, disminuir las complicaciones mediante la detección y tratamiento precoz. Para ello es necesario formar a los pacientes, especialmente si pertenecen a grupos con riesgo de melanoma, para saber reconocer los signos de alarma de las lesiones pigmentarias, así como fomentar la autoexploración de piel total por el propio paciente, formar a los médicos de Atención Primaria recomendándoles la inclusión de la exploración cutánea completa, para detectar de forma temprana las lesiones sospechosas o iniciales, y formándoles, en la medida de lo posible, en el uso de técnicas diagnósticas no invasivas.

El objetivo de la prevención terciaria consiste en reducir las complicaciones e incapacidades en pacientes con melanoma sintomático a metastásico.

Prevención primaria. Fotoprotección

La prevención primaria debe centrarse en el control de los factores de riesgo, que se clasifican entre no modificables y modificables. Entre los no modificables se distinguen la edad, sexo, raza, fenotipo (fototipo, color de pelo, color de ojos, y número

de nevus típicos y atípicos), Genotipo (CDKN2A, MITF, MC1R, TP53, CDK4, TETS mutaciones) y la historia médica (historia personal o familiar de melanoma, leucemia linfóide crónica, receptores de trasplantes hematopoyéticos, y genodermatosis como el Xeroderma pigmentoso). La verdadera eficacia de la prevención del melanoma consiste en el conocimiento de cuáles son los factores de riesgo modificables, dado que se estima que en EEUU el 95% de los cánceres cutáneos se debe a factores de riesgo modificables.

La estrategia principal consiste en reducir la exposición tanto a luz solar como a radiaciones ultravioletas artificiales, mediante el uso de protección física, disminuyendo el tiempo de exposición y buscando espacios y horarios con sombra en aquellos casos en que la actividad laboral, educativa o de ocio, obligue a mucha exposición solar, y utilizando ropa con protección solar, fotoprotección tópica y fotoprotección sistémica.

Las intervenciones educativas son una parte esencial de la promoción de la salud y de la prevención primaria, ya que la exposición solar y el uso de cabinas de bronceado, es cada vez más frecuente y precoz, entre los niños y jóvenes. La mayoría de la exposición solar que recibimos en la vida, se realiza en la infancia y adolescencia. Muchos países han implantado campañas educativas, alertando de los riesgos de la exposición solar, aconsejando sobre el comportamiento de toda la población frente a la exposición solar y recomendando evitar el uso de cabinas de bronceado por debajo de los 18 años. No se recomienda la exposición solar ni el uso de cabinas de bronceado, para mantener los niveles de vitamina D, siendo más efectivo el calcio administrado vía alimentación o fármacos.

Es aconsejable utilizar ropa, preferiblemente oscura, con factor de fotoprotección, cuyo etiquetado viene marcado con un índice, de 14-24 que se considera buena, 25-39 muy bueno y 40-50, excelente. El uso de sombrillas, sombreros y gafas con filtros UVA y UVB, es altamente recomendable. De forma institucional, se deben promover los espacios con sombra, en colegios y lugares de trabajo. La medida de protección solar más importante a aplicar es el sentido común que, entre otras cosas, debe llevar a evitar en la medida de lo posible las exposiciones solares innecesarias en las horas centrales del día (sobre todo en verano y entre las 12:00 y las 16:00).

Hay evidencia científica de nivel I, que muestra que el uso rutinario de fotoprotección tópica, disminuye el riesgo de melanoma y carcinomas.

Las cremas o filtros solares son las medidas más populares. Se pueden dividir en

químicos, físicos y biológicos. El filtro solar debe cumplir varios requisitos: 1) Tener siempre un factor de protección solar (FPS) igual o mayor a 15, idealmente 50+, preferiblemente wáter resistant. 2) Aplicarlo unos 15- 20 minutos antes de la exposición solar, y repetir la aplicación cada 2 horas, y sobre todo si se suda mucho o tras un baño prolongado. 3) Ponerse una cantidad generosa de protector solar, para que haga bien su efecto, normalmente 2 mg/cm². 4) En niños, se aconseja usar filtros físicos mejor que químicos, para prevenir sensibilizaciones. En lactantes, no usar filtros solares hasta pasados los 6 meses de edad, por la inmadurez de la piel. No debemos tener la creencia de que la fotoprotección es absoluta y permanente, y que nos da una garantía completa, por lo que no debemos caer en el error de que el protector solar nos permite mayor tiempo de exposición. Conviene evitar la falsa sensación de seguridad que puede conllevar el uso de una pantalla total.

El daño solar se provoca en gran medida por el stress oxidativo y la formación de radicales libres de oxígeno, por lo que la eliminación de los mismos mediante antioxidantes, se ha propuesto como una alternativa adicional para la fotoprotección. Disponemos de muchos antioxidantes (carotenos, zeaxantina, luteína, licopeno, nicotinamida, isoflavonas, poppyodium leucotomos, resveratrol, vitaminas D3, C y E...), que se administran de forma oral, y que también llevan algunos fotoprotectores tópicos. Por el momento se precisan más estudios que determinen la eficacia y efectos secundarios, y establezcan posología, antes de que se incorporen a las guías de prevención primaria, como recomendación de uso como fotoprotección. Trabajos preliminares muestran que el uso rutinario de suplementos de vitamina D se asocia con menor incidencia de melanoma.

Actualmente está en estudio el uso de fármacos antiinflamatorios y retinoides, vacunas como HPV y bacilo Calmette – Guerin, en pacientes transplantados o inmunodeprimidos.

Por últimos, aquellos pacientes que precisan fototerapia con radiación ultravioleta, deben ser controlados para evitar superar 30 sesiones al año, con una dosis acumulada anual de 150 j/cms o de 1200-1500 j/cm², a lo largo de toda la vida.

Prevencion secundaria

Aunque no hay un consenso definido de como realizar el cribado del cáncer cutáneo, la prevención secundaria se basa en 2 pilares: a.- Screening del cáncer cutáneo mediante autoexploración de piel total y exploración de piel total por parte del

médico responsable. b.- Técnicas diagnósticas no invasivas como la dermatoscopia manual o digital, fotografía corporal total, microscopia de epiluminiscencia y el uso de inteligencia artificial, para los pacientes de riesgo.

1. Educación del paciente. Además de explicar como se realiza la autoexploración de la piel, incluido el cuero cabelludo con la ayuda de espejo y secador, y zonas poco asequibles como las plantas de los pies o la región interglútea (también con la ayuda de un espejo), hay que educar al paciente de alto riesgo para que sepa reconocer tanto los signos como los síntomas de las lesiones melanocíticas sospechosas, y a usar adecuadamente las medidas de prevención de quemaduras y daño solar (como hemos comentado, hasta un 80% de los melanomas están causados por la exposición previa al sol, incluyendo quemaduras durante la infancia). Los signos de alarma de posible melanoma son los conocidos por la regla A,B,C,D,E (ver capítulo de diagnóstico), el signo del patito feo, además del sangrado y el exudado de la lesión. Síntomas frecuentes de alarma son el picor o dolor en el supuesto lunar o alrededor. La autoexploración puede incluir también la palpación de ganglios linfáticos; esto se recomienda siempre si el paciente tiene el antecedente de un melanoma previo, y se puede recomendar en otros pacientes de alto riesgo, si no genera demasiada ansiedad en ellos.

Más del 50% de los melanomas son autodetectados. Los pacientes que se autoexploran de forma rutinaria, detectan melanomas más delgados

2. Utilidad del cribado en pacientes con riesgo de melanoma. Cada vez existen más evidencias de que el “screening” o cribado en pacientes de riesgo, tanto por parte del propio sujeto como por parte del dermatólogo u otro médico que siga al paciente, mejora la prevención y el diagnóstico precoz del cáncer de piel tipo melanoma. Esto es así porque permite la resección de lesiones névicas (lunares) sospechosas antes de que evolucionen a melanoma y, en todo caso, si ya ha degenerado a melanoma, permite detectarlo y extirparlo en estadios precoces, con escaso espesor tumoral, lo cual mejora enormemente el pronóstico vital del paciente. Las exploraciones de piel total, realizadas de forma rutinaria, detectan melanomas habitualmente inferiores a 0.75 mm de Breslow, cuya mortalidad es menor. El ideal sería, si hay un melanoma, extirparlo en su fase inicial de melanoma in situ, donde la tasa de curación es del 100%, pues las células malignas no han atravesado todavía la membrana basal de la epidermis (capa más alta de la piel) y, dado que no han estado en contacto con los vasos sanguíneos de la dermis ni de la hipodermis, no hay riesgo de metástasis. Lo que no siempre está tan claro es saber a qué pacientes hacerles el cribado, ni con qué periodicidad, si bien se recomienda una exploración de piel total de carácter anual y con más

frecuencia en pacientes de alto riesgo, ni por cuánto tiempo, ni por parte de quién. La recomendación a cualquier médico es que esté siempre alerta ante lesiones cutáneas potencialmente malignas, aunque sea durante un examen físico por otro motivo de cualquier paciente que acuda a su consulta. Realmente, esta tarea no sólo incumbe al médico de Atención Primaria o de otra especialidad, sino al personal de Enfermería (por ejemplo, durante una cura por una úlcera), al podólogo, odontólogo, matrona, o incluso al peluquero, todos ellos profesionales, sanitarios o no, que han servido y sirven para detectar lesiones sospechosas de cáncer de piel. De hecho, hay algunos estudios que indican que el médico dedica en ocasiones poco o ningún tiempo a examinar la piel del paciente porque se centra única y exclusivamente en el motivo de la consulta, y no tiene tiempo de otra cosa. Se ha demostrado que hacer cribado seleccionando sólo aquellos pacientes con alto riesgo de desarrollar melanoma es aproximadamente 10 veces más eficiente para detectar melanoma que hacer “screening” en la población general. Aunque el grosor de los melanomas detectados por el médico son más delgados que los detectados por el paciente, menos del 25% de los pacientes van a su médico para realizarse una exploración de piel total.

Siempre hay que explicar al paciente, especialmente a aquellos muy ansiosos ante la posibilidad de desarrollar un cáncer de piel, que el riesgo de melanoma no se elimina por completo extirpando todos los lunares, por el motivo ya comentado de que la mitad de melanomas ocurren, de novo, sobre piel aparentemente sana, sin nevus previo. En estos casos, es importante la autoexploración periódica y, en algunos casos, las revisiones médicas periódicas en Atención Primaria, cuya labor de cribado es fundamental, o en Atención Especializada. No se recomienda la extirpación profiláctica de lunares, si no tienen signos de alarma, para prevenir el melanoma. Por regla general, los pacientes que no han tenido nunca un examen de piel completo son aquellos que tienen menos conciencia del riesgo de cáncer de piel. Suelen ser sujetos más jóvenes, de nivel socioeconómico y de estudios más bajo, que no tienen historia personal o familiar de cáncer de piel, y aquellos que no han sido sometidos nunca a ningún sistema de cribado de otros cánceres (mama, colorrectal, etc)

Basándonos en el Consenso de la Academia Americana de Dermatología, se recomienda la Fotografía corporal total en pacientes con síndrome de melanoma familiar con nevus atípicos múltiples, síndrome del nevus displásico, y personas con más de 50 nevus y al menos uno de los siguientes datos: historia personal de melanomas múltiples, melanoma amelanótico, nevus rosados múltiples, nevus atípicos múltiples, o síndromes genéticos que predispongan al melanoma. No se recomienda en pacientes pediátricos.

La Sociedad Internacional de Dermatoscopia afirma que todas las lesiones deben ser evaluadas mediante dermatoscopia, especialmente las que presenten criterios de sospecha, que sean clínica o dermatoscópicamente diferentes o que clínicamente parezcan un melanoma, empleando la dermatoscopia digital en aquellos pacientes de riesgo con un número elevado de lesiones névicas, al menos cada 6 meses. Existe alta evidencia de que el uso del dermatoscopio en los controles periódicos favorece la labor de cribado. El dermatoscopio es particularmente útil para detectar nevos displásicos y para el seguimiento de lesiones dudosas, disminuyendo la ratio de lesiones benignas/malignas extirpadas y, por tanto, reduciendo costes innecesarios y aumentando la eficiencia del sistema sanitario. En casos seleccionados, con mayor riesgo de desarrollar melanoma, con mayor número de lesiones melanocíticas o con lesiones dudosas, puede ser muy útil el control de lunares con sistemas digitalizados de control de imágenes, como las fotografías de cuerpo entero y por zonas corporales, y la microscopía de epiluminiscencia. Estos sistemas “memorizan” las imágenes para poder comparar de forma exacta su evolución a lo largo del tiempo, y poder decidir el momento más adecuado para la exéresis, caso de que ésta fuera necesaria.

La inteligencia artificial se define como el uso de los ordenadores para que realicen tareas y tomen decisiones, que normalmente requerirían inteligencia humana. Para ello se programan los ordenadores para que desarrollen algoritmos que les permitan ejecutar tareas humanas como el reconocimiento de objetos o características distintivas, en las imágenes. Son máquinas que aprenden, semejando una red neuronal. La inteligencia artificial es capaz de aprender de forma automatizada y de ayudar al profesional a mejorar sus procesos, fundamentalmente creando modelos capaces de generar algoritmos de predicción a partir de datos anonimizados procedentes de información clínica, para mejorar la prevención primaria, y creando sistemas de análisis de imágenes, capaces de dar a los profesionales un soporte extra en la toma de decisiones, mejorando la prevención secundaria. Aunque se trabaja en este campo desde 1986, en la actualidad sólo hay dos sistemas para la detección del cáncer de piel, aprobados por la FDA. Esta tecnología, Aplicada a la imagen clínica y a la dermatoscópica, mejorará las tasas de diagnóstico de melanoma, la calidad de vida, disminuirá el número de procedimientos innecesarios y aumentará el acceso a una exploración dermatológica de calidad.

- 3. Selección de pacientes con riesgo de melanoma.** Las revisiones médicas periódicas de la piel para prevenir y detectar precozmente el cáncer de piel tipo melanoma, están especialmente indicadas si hay:

- 1) Lunares atípicos o nevus displásicos (ya explicados en el capítulo correspondiente). Riesgo muy alto si > 5 nevus displásicos.
 - 2) Gran número de nevus melanocíticos, lo cual, como sabemos, se asocia con mayor riesgo de melanoma (alto si 50-100 lunares; muy alto si > 100 nevus).
 - 3) Melanoma familiar por predisposición genética (2 ó más casos de melanoma en familiares de primer grado).
 - 4) Nevus melanocíticos congénitos gigantes (riesgo muy alto si diámetro > 20 cm).
 - 5) Historia previa personal de melanoma
 - 6) Como grupo más ambiguo, están los individuos con fototipos I y II, es decir, que cuando toman el sol, siempre o casi siempre se queman y nunca o casi nunca se broncean. Estos pacientes deben estar aún más alerta si, además, tienen antecedentes personales de quemaduras solares con ampollas.
- 4. Familiares de pacientes con melanoma.** Hacer un seguimiento a los familiares de pacientes con melanoma esporádico, a pesar de que no sea melanoma familiar, ha conducido en algunos estudios a detectar melanomas con características pronósticas más favorables, como el menor espesor tumoral, en comparación con los melanomas de la población general. Aquí influyen tanto la concienciación por parte del propio paciente como las revisiones médicas periódicas. Sin embargo, por norma, no se recomiendan revisiones periódicas de piel a los familiares de pacientes con melanoma, salvo que tengan lesiones melanocíticas susceptibles de seguimiento o realmente sean verdaderos casos de melanoma familiar, es decir, familiares con predisposición genética al melanoma (explicado en el capítulo correspondiente). Existe consenso general sobre que el grupo de riesgo donde está más indicado mantener el "screening" de melanoma a largo plazo es en aquellos individuos donde se haya demostrado una predisposición genética o, al menos, donde exista una marcada historia familiar de melanoma.
- 5. Seguimiento de lunares.** La mayoría de guías, incluida ésta, recomiendan remitir al paciente con alto riesgo de melanoma al dermatólogo, aunque otros médicos especialmente formados (Atención Primaria, Oncología, Cirugía) pueden colaborar en la tarea durante sus revisiones rutinarias. La periodicidad recomendada para hacer las revisiones de lunares es variable: 1) Cada 3-6 meses si hay lesiones más o menos sospechosas de que puedan degenerar en melanoma. 2) Cada 12 meses, si no hay lesiones sospechosas. Siempre hay que insistir y educar al pa-

ciente en la autoexploración de cuerpo entero. Se recomiendan autoexámenes de piel cada 3 meses, o incluso una vez al mes en pacientes de muy alto riesgo, pero no con más frecuencia que la mensual, porque entonces es más difícil apreciar lesiones nuevas o cambios.

Prevención terciaria

El objetivo primordial de la prevención terciaria es prevenir la progresión, detectar las recurrencias y reducir las complicaciones e incapacidades, de los pacientes con melanoma. La principal estrategia consiste en la extirpación quirúrgica del melanoma primario, con márgenes de 0.2 a 2 cm dependiendo del índice de Breslow y la biopsia selectiva del ganglio centinela, en los casos que lo precise. La radioterapia, como terapia adyuvante, en metástasis ganglionares y en determinados melanomas, como el melanoma desmoplásico y los tratamientos sistémicos, aprobados por la FDA. Por último, y no menos importante, el seguimiento como parte de la prevención terciaria, es absolutamente primordial. La frecuencia de las revisiones y la necesidad de analíticas y pruebas de imagen, dependerá del estadio del melanoma y del tiempo transcurrido desde el tratamiento (ver capítulo 9 "Estudio de extensión y seguimiento").

En términos generales se recomienda:

- Que la autoexploración cutánea se realice mensualmente, acudiendo a su MAP o siendo remitido a su Dermatólogo, en caso de lesiones sospechosas. Hay múltiples Apps que facilitan el almacenamiento de imágenes, que nos permiten comparar cambios, y determinar si precisa derivación a su médico.
- La exploración corporal total se debe realizar con carácter anual, especialmente en los pacientes de riesgo. A los pacientes de alto riesgo se le deberá realizar dermatoscopia y fotografía corporal total.
- Los facultativos que realicen dermatoscopia, deben estar correctamente formados. Se deben valorar especialmente aquellas lesiones que están cambiando, que sean clínica o dermatoscópicamente diferentes a las demás, o tengan sospecha de melanoma. A los individuos de alto riesgo se les realizará una dermatoscopia semestral.
- En los pacientes de alto riesgo, se recomienda realizar fotografía corporal total, de forma secuencial. Este procedimiento no se recomienda en niños.

Ideas clave

Decálogo de la prevención del melanoma

- 1) Las medidas de prevención para evitar quemaduras solares disminuyen la incidencia de melanoma. Es prioritaria la educación infantil en cuanto a evitar la exposición solar e incrementar la fotoprotección, a fin de evitar la acumulación de radiación ultravioleta a los largo de la vida.*
- 2) El diagnóstico y extirpación precoz del melanoma puede permitir su curación completa y salvar vidas.*
- 3) El médico tanto de Atención Primaria como de Especializada, debe conocer los factores de riesgo y los grupos de riesgo de melanoma. En ambos ámbitos se debe implementar la Exploración de piel total, como un método de detección precoz del melanoma.*
- 4) Los pacientes con alto riesgo de melanoma, especialmente aquéllos con más de 100 lunares y aquéllos con melanoma familiar, deben ser remitidos a un dermatólogo experto en melanoma.*
- 5) Los pacientes con alto riesgo de melanoma, deben ser educados para usar medidas de prevención, fundamentalmente evitar las quemaduras solares. Ello incluye evitar el uso de aparatos de rayos UVA.*
- 6) Los pacientes con alto riesgo de melanoma, deben ser educados para reconocer las lesiones sospechosas y los signos de alarma de una lesión pigmentada.*

- 7) *La dermatoscopia es básica en el seguimiento de pacientes con lesiones melanocíticas.*
- 8) *Los individuos de riesgo deben seguir revisiones médicas periódicas cada 6 ó 12 meses.*
- 9) *En pacientes y familiares con melanoma familiar, el seguimiento es de por vida.*
- 10) *La extirpación profiláctica de lunares no atípicos no está recomendada, por muchos lunares que tenga el paciente. El uso de protectores solares no protege al 100%, ni permite aumentar el tiempo de exposición solar, con la falsa creencia de que nos protege completamente.*

Bibliografía recomendada

Beltrami EJ, Brown AC, Salomon PJM, et al. Artificial intelligence in the detection of skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 2022; 87:1336-1342.

Kanasuo E, Siiskonen H, Hamakainen S et al. Regular use of vitamin D supplement is associated with fewer melanoma cases compared to non use: a cross-sectional study in 498 adult subjects at risk of skin cancer. *Melanoma Research* 2023; 33: 126-135

Leachman SA, Cassidy PB, Chen SC et al. Methods of melanoma detection. *Cancer Treat Res* 2016; 167: 51-105.

Mariana Perez. BA, Juanita Arango Abisaad MD, Kristina D. Rojas, BS et al. Skin cancer: Primary, secondary, and tertiary prevention. Part I. *J Am Acad Dermatol* 2022; 87: 255-268.

Martorell A, Marti-Goregojo AM, Rios-Viñuela E, et al. Artificial intelligence in the dermatology: A threat or an opportunity. *Actas Dermo-Sifiliograficas* 2022; 113: 30-46.

Mayer JE, Swetter SM, Fu T et al. Screening, early detection, education, and trends for melanoma: current status (2007-2013) and future directions.: Part I. Epidemiology, high-risk groups, clinical strategies, and diagnostic technology. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 599-610.

Mayer JE, Swetter SM, Fu T et al. Screening, early detection, education, and trends for melanoma: Part II. Screening, education, and future directions. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 611-621.

Rojas KD, BS, Mariana-Perez. BA, Marchetti MA, et al. Skin cancer: Primary, secondary, and tertiary prevention. Part II. *J Am Acad Dermatol* 2022; 87: 271-288.

Skudalky L, Waldman R, Kerr PE, et al. Melanoma: How and when to consider clinical diagnostic technologies. *J Am Acad Dermatol* 2022; 86: 503-512.

Watts CG, Dieng M, Morton RL et al. Clinical practice guidelines for identification, screening and follow-up of individuals at high risk of primary cutaneous melanoma: a systematic review. *Br J Dermatol* 2015; 172: 33-47.

CAPÍTULO 5

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

Francisco de León Marrero
Fernando Alarcón Soldevilla
Ángel López Ávila

Introducción

El diagnóstico de melanoma debe hacerse clínicamente con el soporte de la dermatoscopia. Ante cualquier sospecha de melanoma, se requiere siempre el estudio histopatológico para su confirmación. Se han incorporado recientemente nuevas técnicas para ayudar al diagnóstico clínico del melanoma. Confirmado el melanoma, el manejo de estos pacientes precisa conocer la extensión de la enfermedad mediante su estadificación.

Diagnóstico clínico

Como regla general, cualquier lesión pigmentada que experimente cambios en color, forma, contorno o tamaño, precisa atención médica. Habitualmente, el sangrado y la ulceración son signos de enfermedad local avanzada, y no deberían considerarse como referencia para el diagnóstico precoz del melanoma.

El análisis clínico de lesiones pigmentadas sospechosas incluye 2 aspectos principales:

1. Regla ABCDE

A: Asimetría (una mitad distinta de la otra en cualquiera de sus ejes).

B: Bordes (irregulares, mal delimitados).

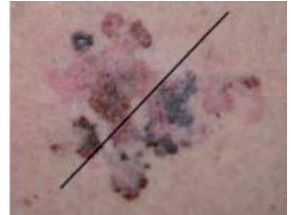
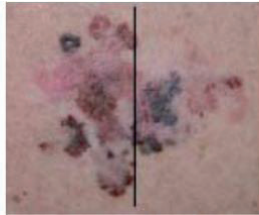
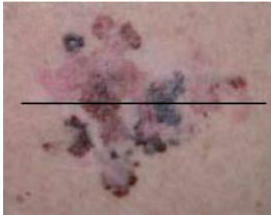
C: Color (diverso, no homogéneo).

D: Diámetro (mayor de 6 mm). A tener en cuenta que actualmente, gracias a la campañas de detección y diagnóstico precoces muchos melanomas primarios tiene un diámetro menor a 5mm

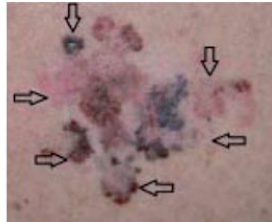
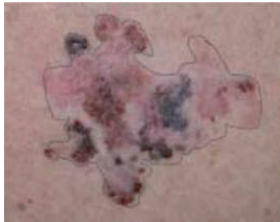
E: Evolución: variación o cambio del aspecto de la lesión en el tiempo. Es un criterio muy importante ya que permite identificar melanomas amelanótico/hipomelanóticos de rápido crecimiento

2. Signo del “patito feo”: se refiere a la evaluar cualquier lesión que destaque por ser claramente diferente (por su color, tamaño, etc) del resto de las lesiones melanocíticas presentes. Esto se debe a que los nevus melanocíticos de un mismo paciente tienden a parecerse unos a otros mientras que los melanomas con frecuencia no encajan en este patrón.

A: Asimetría (una mitad distinta de la otra)



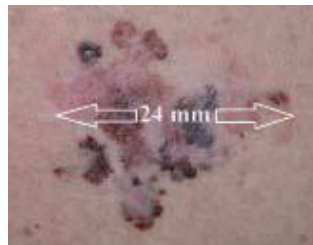
B: Bordes (irregulares, mal delimitados)



C: Color (diverso, no homogéneo)



D: Diámetro (mayor de 6 mm)



E: Evolución: variación o cambio del aspecto de la lesión en el tiempo.

Estas recomendaciones son más importantes en personas de piel y/o pelo claro y con antecedentes familiares o personales de cáncer de piel. Los pacientes con una historia personal de melanoma cutáneo tienen tres veces más riesgo de desarrollar otro melanoma.

Hay que considerar que, aproximadamente, del 1 al 8% de pacientes con melanoma desarrollarán melanomas primarios múltiples.

Formas clínicas

Se pueden distinguir cuatro formas clínicas principales de melanoma cutáneo invasivo que, habitualmente, se correlacionan con las cuatro formas principales histopatológicas:

Melanoma de extensión superficial (41%): es el más frecuente en población caucásica. Clínicamente comienza como una lesión macular que progresa lentamente en una placa, con frecuencia con varios colores y áreas de regresión. Puede aparecer en cualquier localización, típicamente en espalda en hombres y piernas en mujeres.

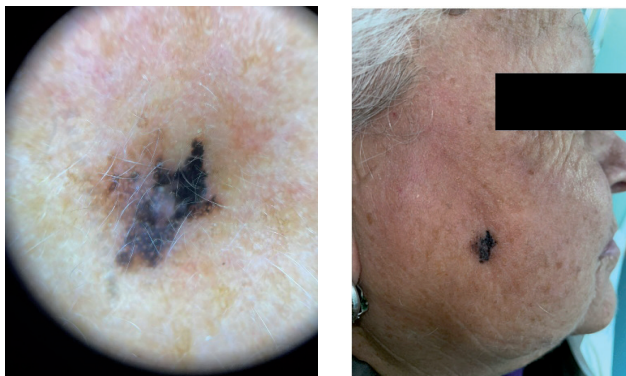


Melanoma nodular: es el segundo tipo más frecuente (16%). Clínicamente se presenta, desde el inicio, como una lesión nodular, exofítica, de color marrón-negro, o rojo-rosada en los tumores amelanóticos, y pueden ulcerarse o sangrar. Dado que en sus fases iniciales no se ajusta a la regla del ABCDE, la detección temprana de estas lesiones puede ser difícil, especialmente si son poco o nada pigmentadas. Incluso los más pequeños de esta variante tienen capacidad metastásica, al existir crecimiento vertical desde el inicio.



Melanoma léntigo maligno (2.7%-14%): aparece en individuos mayores con exposición solar crónica al sol, sobre todo en la cara.





Melanoma lentiginoso acral (1-5%): melanoma de palmas, plantas y melanoma subungueal. Predomina en la raza negra y asiática. Hay que mantener una sospecha clínica alta ante lesiones pigmentadas palmo-plantares adquiridas.



Imágenes cortesía de los Dres de León Marrero, Alarcón Soldevilla y López Ávila

Presentaciones atípicas

Representan menos del 2% del total de melanomas, Pueden dar lugar a retrasos en el diagnóstico, al ser presentaciones inusuales desde el punto de vista clínico o histológico, con lo cual el pronóstico es a menudo pobre y puede dar lugar a errores de manejo clínico. Recientemente se ha comunicado la ayuda que los hallazgos dermatoscópicos pueden aportar para determinar el potencial maligno de estas variantes clinicopatológicas.

Melanoma amelanótico (no pigmentado): se trata de melanomas con muy poco o ningún pigmento en la evaluación macroscópica o dermatoscópica. Es más frecuente en las variantes nodulares y desmoplásicas y se localiza sobre todo en orejas, nariz y cara.

Melanoma desmoplásico

Melanoma verrucoso

Melanoma polipoide

Melanoma dérmico primario

Melanocitoma epitelioides pigmentado

Melanoma mucoso

Melanoma nevoide

Melanoma maligno folicular

Melanoma con diferenciación no melanocítica

Biopsia cutánea

Las biopsias cutáneas pueden ser parciales / incisionales (se extrae parte de la lesión) o completas / escisionales (se extirpa la lesión por completo). Las biopsias parciales pueden estadificar inadecuadamente el melanoma, pudiendo afectar negativamente la planificación de tratamiento. Es por ello que toda lesión sospechosa se debe confirmar histológicamente mediante una biopsia escisional que permita obtener márgenes libres, siempre que sea posible, lo cual se puede alcanzar normalmente con unos márgenes de 1-3mm y con una profundidad suficiente para evitar transeccionar la base. Esta biopsia escisional se puede realizar mediante escisión elíptica (fusiforme), biopsia punch (en lesiones pequeñas) o afeitado profundo (los afeitados superficiales pueden infraestimar el índice de Breslow).

Las biopsias incisionales son aceptables en situaciones clínicas especiales como localización facial o acral, lesiones muy grandes o en lesiones con una sospecha clínica baja de melanoma o de diagnóstico incierto. En lesiones maculares sugestivas de lentigo maligno las biopsias por afeitado (llegando a dermis papilar profunda o dermis reticular superficial) puede proporcionar una mejor evaluación histológica de posibles focos de microinvasión que múltiples biopsias punch repartidas por la lesión.

En los casos en que se realiza biopsia mediante afeitado profundo la hemostasia mediante electrocoagulación de la base puede eliminar melanoma subyacente que de otro modo estaría presente en una biopsia escisional. Es por ello, que aunque la electrocoagulación puede ser necesaria para el control del sangrado, se prefiere el uso de agentes hemostáticos tópicos como cloruro de aluminio junto con coagulantes tópicos (esponja de gelatina absorbente) si fuera necesario. A tener en cuenta que la hemostasia con soluciones de sulfato férrico puede dejar depósitos de pigmento marrón férrico en la dermis que puede malinterpretar histológicamente las muestras.

En relación con la biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC), no hay evidencia de que las biopsias cutáneas parciales/incisionales puedan afectar las tasas de positividad de BSGC, recurrencia a distancia o impacto en el riesgo de metástasis por transferencia de células de melanoma en los vasos linfáticos o sanguíneos. Por otra parte, cuando una biopsia parcial muestra un melanoma que cumple criterios para BSGC no hay necesidad de realizar la extirpación de la lesión residual antes del tratamiento quirúrgico definitivo ya que esto solo retrasaría el tratamiento y la estadificación patológica de los ganglios linfáticos, además de aumento de costes y morbilidad para el paciente.

Asimismo, se debe tener en cuenta algunas consideraciones en relación a la localización de las lesiones. Las biopsias cutáneas realizadas en las extremidades mediante escisión elíptica /fusiforme se deben orientar generalmente longitudinalmente, lo cual permite una ampliación de márgenes posterior óptima y si estuviera indicado la estadificación con BSGC. En las biopsias de lesiones ungueales sospechosas se debe incluir la matriz ungueal ya que el melanoma ungueal surge de la matriz. En estos casos, se debe levantar el plato ungueal lo suficiente para exponer la lesión sospecha y tomar una biopsia incisional o escisional dependiendo del tamaño de la lesión

Nuevas técnicas diagnósticas

Técnicas de imagen:

La dermatoscopia es una práctica rutinaria y obligada en la evaluación de las lesiones pigmentadas. Menzies calcula un incremento del 19% en la sensibilidad y de un 6,2% en la especificidad del diagnóstico con el uso de la dermatoscopia por personal entrenado. Este aspecto se desarrolla en el capítulo 6 de esta Guía.

Los sistemas de diagnóstico por imagen digital (video-dermatoscopia digital) con fotografías corporales totales secuenciales contribuyen a la detección temprana del melanoma en personas de alto riesgo de melanoma, entre las que se incluyen: predisposición genética, historia personal de melanoma, alto número de nevus melanocíticos, nevus atípicos múltiples. Estos sistemas contribuyen también a la reducción del número de escisiones innecesarias, al permitir el almacenamiento informático de la imagen, el análisis guiado por ordenador y la teledermatoscopia.

Siguiendo las recomendaciones de la "International Dermoscopy Society", las indicaciones para monitorización digital son las siguientes:

- 1. Pacientes con más de 60 nevus melanocíticos**
- 2. Pacientes con mutaciones en CDKN2A u otras variantes genéticas de alto riesgo más raras**
- 3. Pacientes con más de 40 nevus melanocíticos e historia personal de melanoma**
- 4. Pacientes con más de 40 nevus melanocíticos y pelirrojos y/o mutaciones en MC1R**
- 5. Pacientes con más de 40 nevus melanocíticos e historia de trasplante de órgano**

La microscopia confocal de reflectancia, disponible clínicamente en muy pocos centros, incrementa la especificidad diagnóstica en lesiones melanocíticas con dermatoscopia equívoca y en la evaluación de lesiones de difícil diagnóstico solo con la clínica y dermatoscopia, por ejemplo, el melanoma amelanótico.

Se han desarrollado también algoritmos de inteligencia artificial (I.A.) para el diagnóstico de melanoma con una exactitud similar a dermatólogos expertos, pero todavía estas aplicaciones informáticas basadas en I.A. no tienen evidencia suficiente para su uso en la práctica clínica.

Técnicas de laboratorio

Recientemente disponemos de diversos test comercializados de perfiles de expresión génica, diseñados para mejorar la estadificación del paciente aportando información pronóstica, pero las guías actuales de tratamiento no recomiendan actualmente su uso rutinario porque es necesario un mayor desarrollo y más estudios para concretar qué información aportan, a la ya conocida por los factores pronósticos clínico-patológicos.

Desde el punto de vista anatómico-patológico se han incorporado nuevas técnicas de biopsias líquidas que detectan células tumorales circulantes, DNA tumoral, RNA, etc que podrían ser útiles como biomarcadores predictivos al revelar la presencia de metástasis y poder realizarse de modo seriado durante el curso del tratamiento.

También se han incorporado al diagnóstico rutinario del melanoma las técnicas de análisis molecular con estudio de mutación BRAF para decidir tratamientos en pacientes con metástasis o adenopatías regionales no resecables.

Las mutaciones NRAS se identifican en el 15-20% de muestras de melanoma y son generalmente excluyentes con las mutaciones en BRAF. Las mutaciones C-kit se detectan sobre todo en melanomas de mucosas, acrales y en la piel dañada de modo crónico por el sol, habiendo ya dianas terapéuticas contra esta mutación. Actualmente se está considerando como técnica de investigación el screening de múltiples genes en melanoma por paréntesis next generation sequencing o NGS por sus siglas en inglés. La carga tumoral mutacional se ha investigado como predictor de respuesta si bien su uso actualmente no está integrado en la práctica clínica habitual.

Estadificación

El objetivo de la estadificación es sentar las bases para el correcto tratamiento y seguimiento del paciente, asignándoles un estadio que refleje lo avanzado de la enfermedad y derive por tanto en una clasificación pronóstica y con orientación terapéutica; del mismo modo permite la comparación indirecta con los pacientes de otros centros y entre ensayos, homogeneizando la interpretación de los resultados obtenidos. La octava edición (2017) de la clasificación TNM para la estadificación del melanoma realizada por el American Joint Committee on Cancer (AJCC) muestra unos cambios claves respecto a anteriores ediciones:

1. Desaparece la influencia de las mitosis para clasificar a los tumores T1 y se centra exclusivamente en el espesor y la presencia de ulceración.
2. Se revisan las definiciones de T1a (<0.8 mm sin ulceración) y T1b (0.8-1.0 mm con o sin ulceración o < 0.8 mm con ulceración)
3. Las mediciones del espesor deben registrarse con una precisión de 0,1mm (en lugar de 0,01mm, como se planteaba en la 7ª edición). Los tumores de hasta 1mm de espesor pueden medirse con una precisión de 0,01mm si resulta más práctico, pero deberán después redondearse hacia arriba o hacia abajo de modo que se registre únicamente el espesor con un decimal.
4. Incluye el concepto de T0, que se aplica a aquellos casos en los que el melanoma haya regresado completamente, y no se usa para los casos de regresión parcial del tumor primario y que comience con afectación a distancia, básicamente para los casos de melanoma metastásico de primario desconocido.
5. Se redefinen en la categoría N los descriptores “microscópico” y “macroscópicos” como “clínicamente ocultos” o “clínicamente aparentes”
6. Aparece una categoría N1c para la presencia de metástasis en tránsito, satélites o microsatélites sin afectación ganglionar (algo que en la edición anterior se clasificaba como N2c) y N2c se reserva ahora para la presencia de metástasis en un ganglio asociadas a las metástasis en tránsito.
7. La categoría N3 también se estratifica en N3a, N3b y N3c.
8. Se incluye un nuevo subgrupo dentro del estadio metastásico, el M1d para los pacientes con metástasis en el sistema nervioso central, algo que hasta ahora se incluía en la categoría M1c.
9. En el estadio metastásico M se añaden los niveles de LDH como una subcategoría (1) desde M1a a M1d, aunque esto no afecta el estadio
10. El estadio IA patológico (no clínico) incluye ahora el T1bN0M0 (antiguo estadio patológico IB)
11. El estadio pronóstico III se agrupa según los criterios de categoría N y categoría T, incrementándose de 3 subgrupos a 4 (estadios IIIA a IIID)

Esta última clasificación se ha criticado ya que las tasas de supervivencias de estadios equivalentes difieren significativamente de la 7ª a la 8ª clasificación TNM pudiendo afectar a la traslación de resultados obtenidos en ensayos clínicos de una versión a la otra. También se ha criticado las curvas de supervivencia publicadas en la 8ª clasificación TNM. En dos cohortes europeas grandes las tasas de supervivencia específica de melanoma (SEM) a 5 años para estadio III melanoma era del 67% para la 7ª AJCC vs 77% para la 8ª AJCC, y a los 10 años 56% vs 69%, respectivamente. Esto es especialmente marcado para los estadios IIIA y IIIB: para estadio IIIA las tasas de SEM a 5 años eran de 80% vs 93% y a 10 años 71% vs 88%; para estadio IIIB, las tasas de SEM a 5 años eran de 75% vs 83% y a 10 años de 61% vs 77%.

Una descripción detallada de la clasificación y estadificación TNM de la 8ª edición del AJCC se encuentra en la sección “guía de consulta rápida”.

Ideas claves

- *El diagnóstico clínico de sospecha basado en la regla ABCD es una ayuda importante para la detección precoz del melanoma cutáneo.*
- *La dermatoscopia permite un mejor diagnóstico clínico diferencial.*
- *Nuevas técnicas de microscopía, inteligencia artificial cambiarán en un futuro próximo la detección precoz de las lesiones melánicas*
- *La estadificación se realiza mediante la clasificación TNM de la AJCC, recientemente actualizada en su edición 8ª*

Bibliografía recomendada

Abbas O., Miller D., Bhawan J. Cutaneous malignant melanoma: update on diagnostic and prognostic biomarkers. *Am J Dermatopathol* 2014; 36: 363-79

Balch Ch.M, Gershenwald J.E, Soong S-J et al. Final version of 2009 AJCC Melano-ma Staging and Classification *J Clin Oncol* 2009; 27:6199-6206.

Blum A, Luedtke H, Ellwanger U et al. Digital image analysis for diagnosis of cutaneous melanoma. Development of a highly effective computer algorithm base on analysis of 837 melanocytic lesions *Br J Dermatol* 2004; 151:1029

Cabrera R, Recule F. Unusual clinical presentations of malignant melanoma: a review of clinical and histological features with special emphasis on dermatoscopic findings. *Am J Clin Dermatol* 2018;19: S15-S23

Cañueto J, Román-Curto C. Los nuevos sistemas de estadificación del AJCC incorporan novedades en el cáncer cutáneo. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108:818-82

Garbe C., Amaral T., Ketty P. et al. European consensus-based interdisciplinary guidelines for melanoma. Part 1: Diagnosis: update 2022 *Eur. J. Cancer* 2022;170:236-255

Gershenwald J.E., Scolyer R.A., Hess K.R. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017;67:472-492

Knackstedt T., Knackstedt R.W., Couto R, et al. Malignant melanoma: diagnostic and management update. *Plast Reconstr Surg* 2018; 142: 202e-2016e

Michielin O., Van Akkooi A.C.J., Ascierto P.A. et al Cutaneous melanoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Annal of Oncology* 2019;30:1884-1901

Russo T, Piccolo V, Moscarella E et al. Indications for Digital Monitoring of Patients With Multiple Nevi: Recommendations from the International Dermoscopy Society. *Dermatol Pract Concept.* 2022;12:e2022



CAPÍTULO 6

DIAGNÓSTICO MEDIANTE DERMATOSCOPIA DEL MELANOMA

Teresa Martínez Menchón
Raúl Corbalán Vélez
José F Frías Iniesta

La dermatoscopia es una técnica de diagnóstico no invasiva que permite observar estructuras de la epidermis y de la dermis, mediante un sistema de ampliación de imagen y de iluminación que evita la distorsión producida por la reflexión y refracción de la superficie cutánea, mostrando los patrones de pigmento y vascularización invisibles a simple vista. Existen equipos de dermatoscopia manual y equipos digitales que posibilitan la obtención de mapas corporales en los pacientes con alto riesgo de padecer melanoma.

Con la utilización de la dermatoscopia se puede lograr una mejoría en la precisión diagnóstica del 20-25% con respecto al ojo desnudo. Es posible, además, el diagnóstico diferencial de otras lesiones pigmentadas tanto melanocíticas como no melanocíticas.

El procedimiento diagnóstico sigue un algoritmo en 2 etapas (como muestra la figura 1): ante una lesión pigmentada se debe discernir inicialmente si se trata de una lesión melanocítica o no melanocítica (primera etapa) para posteriormente diferenciar si se trata de una lesión benigna o maligna (segunda etapa).

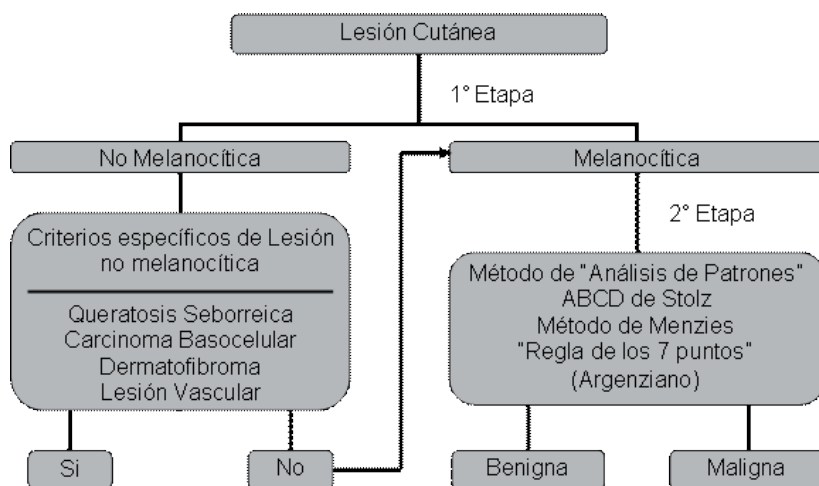


Figura 1- Procedimiento diagnóstico en 2 etapas en dermatoscopia

En la primera etapa se evalúa la presencia de signos de lesión melanocítica, que tienen su correlación histopatológica, como son:

- Retículo pigmentado: corresponde a pigmentación melánica a nivel de la unión dermoepidérmica.
- Pseudo-retículo pigmentado: se trata de pigmentación melánica en la unión dermoepidérmica o dermis separada por los orificios de salida de las estructuras anexas.
- Agregados de glóbulos: corresponden a acúmulos de melanocitos en nidos o teas dérmicos.
- Ramificaciones lineales (proyecciones radiales y pseudópodos): agregados de células tumorales con distribución paralela a la superficie cutánea en la zona de extensión superficial en periferia.
- Manchas de pigmento: acúmulos densos de melanina en la capa córnea, epidermis o dermis superficial.
- Patrón paralelo del surco: pigmentación melanocítica en el "sulcus profundus" de la estructura del dermatoglifo.
- Patrón paralelo de la cresta: células tumorales de melanoma in situ en la "cresta intermedia" del dermatoglifo.
- Puntos múltiples azul-grisáceos ("en pimienta"): indican la presencia de melanófagos y melanina en la dermis superficial.
- Velo azul-gris o azul blanquecino: corresponden a nidos compactos de células pigmentadas tumorales localizadas en dermis superficial junto con ortoqueratosis, acantosis e hipergranulosis.

Además, se deben evaluar signos de determinadas lesiones no melanocíticas (carcinoma basocelular, queratosis seborreica, dermatofibroma, hemangioma) de manera que la ausencia de las mismas también debe inducir a pensar en lesión melanocítica.

En la segunda etapa, es necesario reconocer una serie de parámetros y patrones asociados al melanoma, mediante el análisis de patrones y también diferentes algoritmos diagnósticos (la regla del ABCD, el método de Menzies y la lista de los 7 puntos). Según los principales expertos dermatoscopistas, el análisis de patrones

es la aproximación diagnóstica más completa y específica, pues permite el diagnóstico de lesiones melanocíticas y no melanocíticas siguiendo una evaluación progresiva de los criterios disponibles, pero exige una mayor experiencia en dermatoscopia.

De forma general, se puede indicar que la asimetría arquitectural y la presencia de múltiples colores en dermatoscopia (pardo, marrón oscuro, negro, azul-gris, blanco y rojo) son muy sugestivas de melanoma.

Se distinguen los siguientes patrones globales sugestivos de melanoma:

- Patrón reticulado atípico.
- Patrón globular atípico.
- Patrón en estallido de estrellas atípico: fundamentalmente en adultos ya que en niños se asocia a Nevus de Spitz/Reed.
- Patrón homogéneo: puede asociarse a metástasis de melanoma.
- Patrón paralelo de la cresta.
- Patrón multicomponente: es aquel que resulta de la combinación de 3 o más estructuras dermatoscópicas en la misma lesión. Es el patrón más asociado al diagnóstico de melanoma.
- Patrón inespecífico: cuando una lesión no puede ser clasificada en ninguno de los patrones anteriores.

Los parámetros localizados que sugieren malignidad en el método del análisis de patrones son:

- **Retículo pigmentado prominente o atípico** (*Figura 2*): el retículo pigmentado prominente presenta una red homogénea pero con líneas gruesas y más oscuras, mientras que el atípico además de ser heterogéneo presenta orificios de diferentes tamaños y terminación abrupta en periferia. Este retículo atípico es el parámetro dermatoscópico que presenta mayor asociación con melanoma.
- **Puntos y glóbulos atípicos** (*Figuras 2 y 3*): la existencia de puntos y glóbulos de diferentes tamaños, formas y colores distribuidos irregularmente en la lesión melanocítica pueden sugerir malignidad.



Figura 2.- Detalle de la periferia de la lesión: Puntos y glóbulos atípicos (izquierda) y retículo pigmentado prominente y atípico (derecha).



Figura 3.- Detalle del centro de la lesión: Puntos y glóbulos atípicos (mitad superior de la imagen) con velo azul-blancuecino (ángulo inferior derecho).

- **Proyecciones irregulares:** la importancia de estas estructuras radica en su distribución ya que, si se encuentran distribuidas de forma regular y simétrica en la periferia de la lesión son sugestivas de Nevus de Spitz/Reed, mientras que si se distribuyen de forma irregular y asimétrica, son altamente sugestivas de la fase de extensión superficial del melanoma.
- **Velo azul-gris o azul-blانquecino** (*Figura 3*): cuando el velo azul-blانquecino ocupa gran parte de la lesión y tiene una distribución asimétrica, debe sospecharse melanoma. Esta estructura suele corresponder a la zona más profunda del melanoma.
- **Áreas desestructuradas homogéneas irregulares y periféricas:** corresponden a zonas dentro de la lesión melanocítica en las que no pueden distinguirse estructuras en su interior.
- **Estructuras de regresión extensas:** pueden observarse puntos azul-grises “en pimienta” que corresponden a melanofagia o áreas blancas pseudocicatrizales consecuencia de la fibrosis. Son muy frecuentes en el melanoma y se correlacionan con la parte macular del mismo.
- **Vasos atípicos:** muy importantes ya que en los melanomas amelanóticos pueden ser la única clave diagnóstica. Se distinguen: vasos puntiformes o en cabeza de alfiler, vasos en “horquilla”, vasos lineales con morfología y distribución irregular, vasos “en sacacorchos”, glóbulos rojo-azulados o rojo lechosos, vasos y eritema en el interior de estructuras de regresión.

Hay estructuras dermatoscópicas que predominan en el melanoma invasivo frente al melanoma in situ. Los colores azul-gris, rojo y blanco y sus combinaciones, así como el patrón multicomponente son más frecuentes en el melanoma invasivo. En relación con los parámetros localizados, el retículo pigmentado atípico es típico del melanoma in situ; los puntos y glóbulos atípicos, las áreas homogéneas, el retículo invertido, el velo azul-blانquecino y los vasos atípicos sugieren un melanoma invasor.

Por último, es posible asignar unas características dermatoscópicas según el tipo de melanoma:

- **Melanoma de extensión superficial:** retículo pigmentado atípico, velo azul blانquecino, puntos y glóbulos de distribución irregular, pseudópodos y proyeccio-

nes radiales irregulares, policromía, áreas con punteado azul o en pimienta, áreas desestructuradas u homogéneas distribuidas de forma irregular (*Figuras 4-7*).

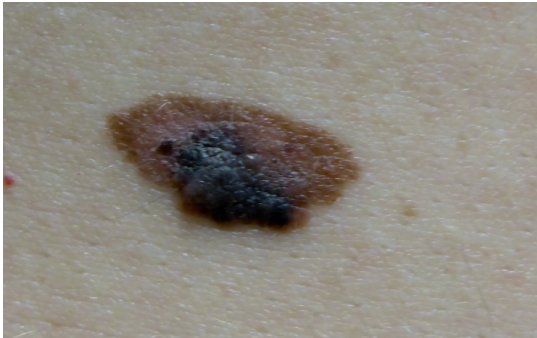


Figura 4.- Melanoma de extensión superficial sobre nevus congénito en región lumbar

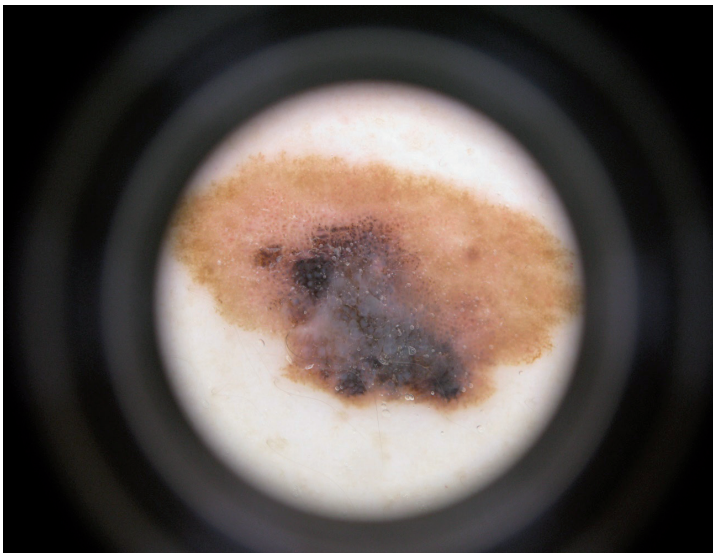


Figura 5.- Patrón multicomponente compuesto por glóbulos, retículo pigmentado y áreas homogéneas con un velo azul. Destaca la asimetría de la lesión y la presencia de múltiples colores (negro, marrón oscuro, marrón claro, rojo, azul-gris)



Figura 6.- Melanoma de extensión superficial

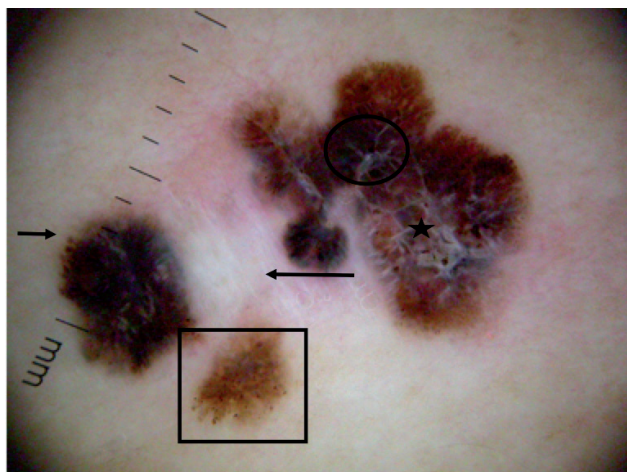


Figura 7.- Melanoma de extensión superficial: patrón multicomponente compuesto por retículo pigmentado atípico (circulo), glóbulos atípicos (recuadro), pseudópodos (flecha corta), áreas blanquecinas correspondientes a regresión (flecha larga) y velo azul blanquecino (estrella). Destaca la asimetría de la lesión y la presencia de múltiples colores (negro, marrón oscuro, marrón claro, rojo, azul-gris, blanco)

- **Melanoma nodular:** la ausencia de crecimiento radial en el melanoma nodular determina que aquellos signos asociados a la fase de crecimiento radial del melanoma (retículo pigmentado, proyecciones radiales) no se observen o aparezcan con menor frecuencia. Presentan con mayor frecuencia aquellos signos dermatoscópicos asociados a melanomas de gran espesor tumoral, como el velo azul-blanquecino, la policromía o patrones vasculares atípicos. En los melanomas nodulares, el patrón global más frecuente es el inespecífico (Figuras 8-10).

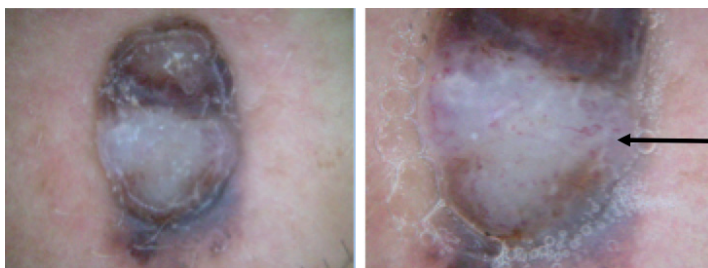


Figura 8.- 8a: Patrón inespecífico. Destaca la policromía y la presencia de patrón vascular atípico. 8b: Detalle del patrón vascular atípico (flecha) con capilares dilatados con perfiles saculares y aneurismáticos que presentan formas y trayectos irregulares

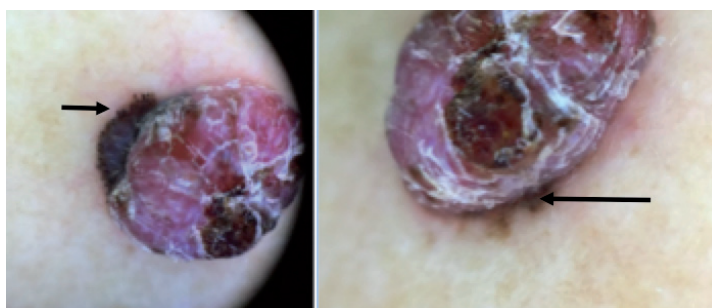


Figura 9 y 10.-Patrón global inespecífico con ulceración que hace difícil el diagnóstico de lesión melanocítica, si no se examina detenidamente la base de la lesión, donde se observan la presencia de pseudópodos (flecha corta) y presencia discreta de pigmentación melánica mal definida (flecha larga). Destaca la presencia de múltiples colores negro, marrón oscuro, marrón claro, rojo, azul-gris).

- **Melanoma acral:** en las lesiones de palmas y plantas el hallazgo más destacado es el patrón paralelo de la cresta, aunque también puede observarse pigmentación difusa, puntos y glóbulos periféricos y terminación abrupta del borde. En los melanomas ungueales se aprecia una coloración marronácea de fondo y líneas irregulares en amplitud, espaciado o coloración con pérdida de paralelismo (patrón linear irregular) y el signo de micro-Hutchinson (pigmentación de la cutícula invisible al ojo desnudo) (Figuras 11-13).



Figura 11.- Melanoma lentiginoso acral



Figuras 12 y 13.- Patrón paralelo de la cresta con terminación abrupta (flecha larga) y presencia de puntos y glóbulos irregulares (flecha corta)

- **Melanoma léntigo maligno:** destaca por pigmentación asimétrica de los orificios foliculares, puntos y glóbulos azul gris-pizarra, estructuras romboidales y áreas de pigmentación homogénea. (Figuras 14-16).



Figura 14: Melanoma léntigo maligno

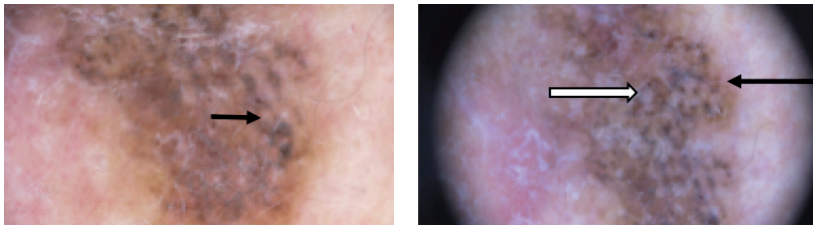


Figura 15 y 16.- Pseudoretículo pigmentado con presencia de estructuras romboidales (flecha blanca y negra), pigmentaciones perifoliculares asimétricas (flecha negra corta) y oclusión de las salidas foliculares (flecha negra larga).

- **Melanoma amelanótico:** la presencia de vasos puntiformes y lineales irregulares junto con áreas de color rojo lechoso en ausencia de datos de lesión pigmentada debe alertarnos sobre su presencia.

- **Melanoma de las mucosas:** se observa una terminación abrupta del patrón pigmentado con patrón globular paralelo o puntos y glóbulos irregulares y grandes estructuras homogéneas azul-gris (melanoma in situ) y velo azul-blanquecino, ulceración y patrón vascular atípico (melanoma invasor). Es necesario destacar que la presencia en mucosas de estructuras dermatoscópicas asociadas a malignidad ha de interpretarse con cautela, pues no siempre se corresponden con melanoma. La dermatoscopia es una herramienta muy útil en la selección de la zona a biopsiar, especialmente cuando las lesiones pigmentadas son extensas.

Dermatoscopia digital

El seguimiento de pacientes con alto riesgo de melanoma (síndrome del nevus con atipia, melanoma múltiple y familiar) mediante mapas corporales y dermatoscopia digital (método en 2 etapas de control digital (*figura 17*) mejora el diagnóstico precoz del melanoma, especialmente en lesiones incipientes y difíciles de detectar, reduciendo el número de extirpaciones benignas innecesarias.



Figura 17. Algoritmo del "método en 2 etapas de control digital"

Estos sistemas digitales permiten la captura de un gran número de imágenes para seguimiento y comparación posterior, además de poder amplificar y visualizar estructuras que no podrían ser analizadas con el dermatoscopio de mano como p.e. los vasos de pequeño diámetro. Son útiles para el seguimiento de nevus atípicos, melanosis de mucosas, melanoniquia y nevus congénitos gigantes (Figuras 18 y 19).



Figura 18. Foto clínica de paciente con múltiples nevus melanocíticos en seguimiento en dermatoscopia digital (sistema fotofinder). Destaca la lesión pigmentada con características clínicas atípicas que aparece en el círculo.

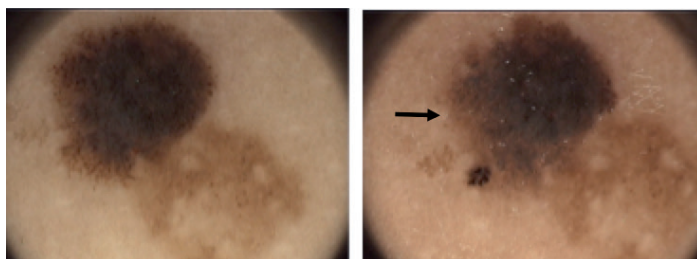


Figura 19 a y b: En el seguimiento semestral se detecta una mancha excéntrica (flecha) de pigmento nueva en el contexto de esta lesión asimétrica con áreas de retículo pigmentado atípico

Teledermatología (TD) y Teledermatoscopia:

Teledermatología es dermatología a distancia. Es decir, la atención de pacientes utilizando telecomunicaciones e informática. Al ser una especialidad clínica donde la imagen es clave, la Dermatología es la especialidad clínica con mayor desarrollo en telemedicina en el primer mundo.

El método que tiene cada vez mayor uso por versatilidad y utilidad es la TD de almacenamiento, que utiliza foto fija digital. Generalmente desde atención primaria un sanitario remite datos clínicos e imágenes del problema de piel a consultar. Esto permite al dermatólogo en un segundo tiempo elaborar un juicio clínico para diagnóstico y manejo, y de forma rápida remitir esta información a Primaria. Es especialmente útil para realizar la priorización de las lesiones tumorales.

La Teledermatoscopia consiste en la utilización de imágenes dermatoscópicas en telemedicina, lo que puede ayudar al diagnóstico en remoto de lesiones sospechosas y facilitar el triaje de lesiones de riesgo. Permite, además, ayudar a decidir si es necesaria la realización de una consulta presencial para la extirpación/biopsia de la lesión. Así mismo, facilita la monitorización de lesiones dermatológicas en el tiempo.

Ideas clave

La dermatoscopia es una técnica de diagnóstico no invasiva que permite una mejoría en la precisión diagnóstica del melanoma y un adecuado diagnóstico diferencial con otras lesiones pigmentadas tanto melanocíticas como no melanocíticas.

El procedimiento diagnóstico sigue un algoritmo en 2 etapas dirigido a discernir inicialmente si se trata de una lesión melanocítica o no melanocítica (primera etapa) para posteriormente diferenciar si se trata de una lesión benigna o maligna (segunda etapa).

Los sistemas de dermatoscopia digital permiten la captura de un gran número de imágenes para seguimiento y comparación posterior, y por tanto son muy útiles para el seguimiento de nevus atípicos, melanosis de mucosas, melanoniquia y nevus congénitos gigantes.

La Teledermatología y Teledermatoscopia permiten priorizar la asistencia de pacientes con lesiones melanocíticas sospechosas de malignidad.

Bibliografía recomendada

Deda LC, Goldberg RH, Jamerson TA, et al. Dermoscopy practice guidelines for use in telemedicine. *NPJ Digit Med.* 2022; 5: 55.

Malvey J, Puig S. Principios de Dermatoscopia. Barcelona: Diagnosis Dermatológica; 2009.

Peter Soyer H, Argenziano G, Hofmann-Wellenhof R, et al. Dermoscopy the essentials. Third ed: Elsevier; Philadelphia, 2020

Williams NM, Rojas KD, Reynolds JM, et al. Assessment of Diagnostic Accuracy of Dermoscopic Structures and Patterns Used in Melanoma Detection: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2021; 157: 1078-1088

Young AT, Vora NB, Cortez J, et al. The role of technology in melanoma screening and diagnosis. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2021; 34: 288-300.

CAPÍTULO 7

ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO Y MOLECULAR. EL INFORME ANATOMOPATOLÓGICO DEL MELANOMA

Ana Ortiz González
Alberto Sánchez Espinosa
Sebastián Ortiz Reina

Introducción

El objetivo de esta guía es la unificación de criterios que faciliten la redacción e interpretación del informe anatomopatológico, considerando que para elaborar un protocolo histopatológico de melanoma, hay que tener en cuenta que su pronóstico y tratamiento dependen no sólo del tipo de lesión, sino también de otros datos clínicos y parámetros morfológicos y moleculares, que deben ser reseñados por el anatomopatólogo que informa la biopsia, debiendo especificarse:

- Filiación, la edad y el sexo.
- Localización de la lesión: hay zonas asociadas a un peor pronóstico.
- Tipo de muestra: biopsia escisional, incisional o con sacabocados (punch), reescisión, rebanado, otros.
- Tamaño clínico y/o macroscópico del tumor.
- Nódulos satélites macroscópicos: a distancia del tumor principal.
- Pigmentación macroscópica: si está presente, y si es difusa o focal.
- Aspectos histopatológicos con valor pronóstico.
- Estatus ganglionar (ganglio centinela y metástasis ganglionares).
- Diagnóstico molecular.

Aspectos histopatológicos con valor pronóstico

Tipo histológico: se debe informar el tipo histopatológico principal.

Existen cuatro tipos principales (*figura 1*).

- Melanoma de extensión superficial: en él distinguimos un componente intraepidérmico, que es el primero en aparecer y el único que se observa en la fase in situ y un componente infiltrativo dérmico. En el componente intraepidérmico, los melanocitos tumorales se disponen como células aisladas que pueden mostrar migración transepidérmica o formar pequeños nidos de morfología variable y con tendencia a confluir. En el componente intradérmico, la lesión infiltra la dermis.
- Melanoma nodular: aparece sin fase de crecimiento radial preexistente. Suele presentar un crecimiento asimétrico y polipoide intradérmico con adelgazamiento de la epidermis, a la que en ocasiones ulcera.

- **Léntigo maligno y melanoma léntigo maligno:** se habla de léntigo maligno cuando la lesión está limitada a la epidermis y presenta un patrón de crecimiento lentiginoso y de melanoma léntigo maligno cuando además aparece invasión dérmica.
- **Melanoma lentiginoso acral:** al igual que el anterior, presenta un crecimiento acral localizado en palmas, plantas y región subungueal.
- **Formas menos frecuentes de melanoma:**
 - **Melanoma desmoplásico:** es una variante poco frecuente, en la que el componente infiltrante dérmico está compuesto por células fusiformes con variable cantidad de colágeno (desmoplasia).
 - **Melanoma nevoide:** grupo heterogéneo de melanomas que pueden simular nevus por su simetría y aparente maduración.
 - **Melanoma dérmico:** no se identifica afectación de la epidermis.
 - **Melanoma de mucosas:** puede localizarse en cualquier mucosa; como mucosa genital, oral, conjuntival o nasal, entre otros. Suele tener una fase de crecimiento radial o pagetoide semejante a la del melanoma de extensión superficial.

Grosor tumoral / Índice de Breslow: el grosor del melanoma es el parámetro con factor pronóstico más importante, ya que define la categoría principal pT, en la 8ª edición de la clasificación TNM. Fue definido por Alexander Breslow como la distancia en milímetros que existe desde la parte superior de la capa granulosa hasta la extensión más profunda de invasión por una o varias o células tumorales. Según la 8ª edición de AJCC el índice de Breslow debe redondearse a la décima del milímetro (figura 2). Puede ser muy útil el empleo de técnicas de inmunohistoquímica (Melan-A y HMB 45), para determinar los límites en profundidad.

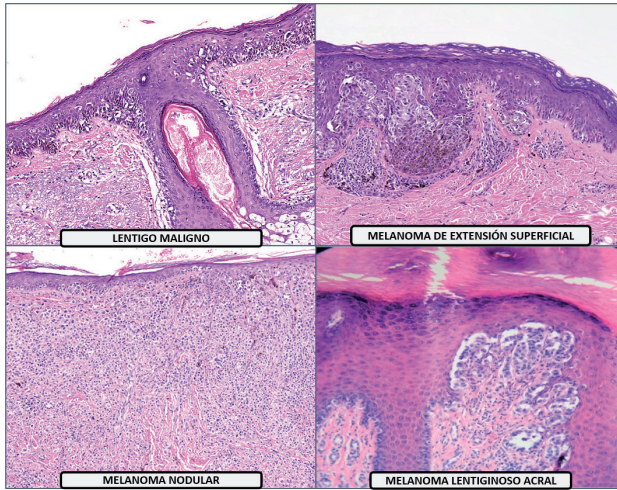


Figura 1.- Tipos histopatológicos principales de melanoma.

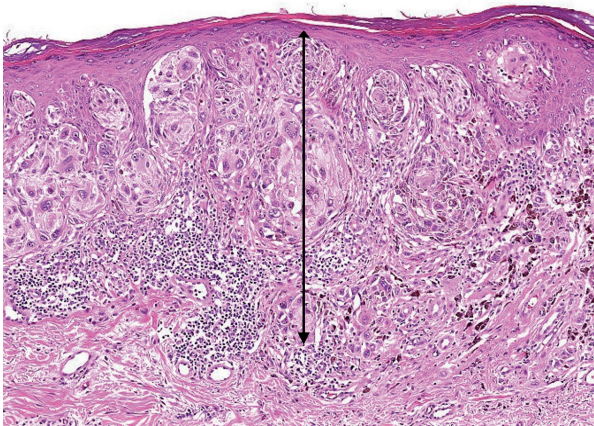


Figura 2.- Grosor tumoral / índice de Breslow. Mide la profundidad de la invasión tumoral, desde la parte más superficial de la capa granulosa hasta el punto más profundo de invasión.

Consideraciones especiales:

- En el caso de los melanomas polipoides, mediremos desde la capa granulosa hasta el nido tumoral intradérmico más profundo. En este tipo de lesiones, no suele haber correlación con el Nivel de Clark, que se encontrará infraestimado, por lo que no se debe indicar.
- Los microsátélites no deben tenerse en cuenta para esta medición, al igual que la extensión perianexial, aunque sí deben de considerarse los siguientes supuestos de afectación folicular:
 - Melanoma que desde la epidermis se extiende a través del folículo y desde aquí hasta la dermis perifolicular. Se medirá el grosor desde la parte más interna de la vaina radicular externa, en perpendicular al eje mayor del folículo, hasta la célula tumoral dérmica más alejada.
 - Melanoma folicular primario, que asienta en el folículo, desde donde se extiende a la dermis perifolicular, sin afectación epidérmica. Se procederá como en el caso anterior.
 - Melanoma infiltrante foliculotropo, que infiltra el folículo desde la dermis circundante. En este caso se medirá el índice de Breslow de forma habitual.
- Si el tumor contacta con límite quirúrgico profundo, dificultará la determinación del grosor total, por lo que en estos casos se medirá desde la parte superior de la granulosa hasta la parte profunda de tumor incluida y se indicará en el informe como: "Breslow, de al menos ... mm".
- En caso de ulceración, el índice de Breslow se mide desde la base de la úlcera hasta el nido más profundo de la dermis, salvo en casos en los que la ulceración sea más profunda que el tumor.
- En las muestras cortadas tangencialmente, se podrá medir el índice de Breslow, indicando que es un grosor tumoral medido tangencialmente.
- El índice de Breslow medido en melanomas acrales puede encontrarse sobreestimado debido a la acantosis epidérmica fisiológica de estos territorios.
- En los melanomas intradérmicos, los que surgen en un nevus congénito sin conexión epidérmica, los melanomas sobre nevus azules, o en los que se ha producido una regresión completa del componente epidérmico y el situado en la dermis

papilar superficial, se indicará que la medición no se corresponde con la de un índice de Breslow convencional.

- En el caso de melanomas de arquitectura verrucosa, el índice de Breslow puede verse modificado de forma importante si se mide en la punta o en la base de la papila, por lo que se aconseja realizar la medida desde un territorio situado entre ambas zonas.

Fase de crecimiento:

- **Radial:** las células tumorales se localizan sólo en la epidermis (melanoma in situ), o en la epidermis y dermis (melanoma microinvasor), siempre que estas células aparezcan de forma aislada o formando pequeños nidos de menor tamaño que los localizados en la epidermis, y no se observen mitosis.
- **Vertical:** factor pronóstico adverso en los que las células infiltran la dermis formando nidos de mayor tamaño a los que se encuentran en la epidermis, y en los que pueden encontrarse mitosis.

Ulceración: importante factor pronóstico que está incluido en la clasificación pTNM. Consiste en la pérdida de la epidermis en todo su espesor (esto es, desde el estrato córneo a la membrana basal), en ausencia de trauma o proceso quirúrgico reciente. En la base de la úlcera podemos encontrar depósitos de fibrina que engloba leucocitos polimorfonucleares neutrófilos y cambios reactivos en la epidermis adyacente, como adelgazamiento, borramiento de la red de crestas o hiperplasia reactiva de la epidermis circundante.

Nivel de invasión de Clark:

- Nivel I: lesión intraepitelial (melanoma in situ).
- Nivel II: infiltración parcial de dermis papilar por células aisladas o agrupadas en pequeños nidos, pero sin expandirla.
- Nivel III: las células tumorales llenan y expanden la dermis papilar, con extensión del tumor a la zona de interfase entre la dermis papilar y la reticular.

- Nivel IV: las células infiltran la dermis reticular.
- Nivel V: las células infiltran el tejido celular subcutáneo.

En los melanomas polipoides no se debe incluir el nivel de Clark, ya que no es válido por quedar inválido por la arquitectura del melanoma.

Índice mitótico dérmico (número de mitosis por mm2):

Aunque la tasa mitótica ya no se utiliza como criterio para pT1 en la 8th AJCC, sigue siendo un importante factor pronóstico y predictivo independiente, por lo que debe de ser evaluado e informado en todos los melanomas invasivos primarios.

Debe de expresarse como el número de mitosis por mm2, encontradas en la dermis. Para ello se comenzará a contar en el lugar de mayor concentración de mitosis de la fase de crecimiento vertical "hot spot".

Si el componente invasivo del tumor involucra un área <1 mm2, considerarla como si hubiéramos contado un mm2 (por ejemplo, si todo el componente dérmico de un tumor ocupa 0.5 mm2 y solo se identifica una mitosis, la tasa mitótica debe registrarse como 1 / mm2 .

Se contarán campos adyacentes no superpuestos y el número resultante se expresará en números enteros.

Regresión: se produce cuando una respuesta inflamatoria sustituye de forma parcial o completa a las células tumorales. Se caracteriza por una respuesta linfocitica con fibrosis dérmica, melanófagos, telangiectasias, neoangiogénesis y un adelgazamiento de la epidermis. Se considera un factor pronóstico adverso en melanomas con un índice de Breslow bajo. En el informe se indicará si está ausente, o presente, especificando si afecta más o menos del 75 % de la superficie del melanoma, medida en horizontal.

Infiltrado linfoide peri o intratumoral (TILs): presencia de linfocitos rodeando la zona profunda de la fase de crecimiento vertical, o dispuestos entre las células tumorales de todo el componente invasivo. Debe de evaluarse de manera semicuantitativa:

- Ausente: no hay linfocitos o si los hay son muy escasos.
- Escaso o no intenso: los linfocitos infiltran focalmente el componente intradérmico, o rodean de forma incompleta el frente de crecimiento tumoral.
- Intenso: los linfocitos infiltran de forma difusa el componente intradérmico o rodean de forma completa el frente de crecimiento tumoral.

Invasión linfo-vascular: presencia de grupos tumorales en el interior de las luces vasculares y/o linfáticas y adheridas al endotelio.

La invasión vascular incierta / angiotropismo, es un concepto de similar valor pronóstico adverso, en la que las células tumorales se encuentran adyacentes al endotelio vascular, sin penetrar en su luz.

Infiltración perineural (neurotropismo): presencia de células del melanoma en el perineuro, endoneuro de los nervios, o ambos. Se relaciona con un aumento del riesgo de recurrencias locales.

Microsatelitosis o satelitosis microscópica: presencia discontinua de micrometástasis adyacentes o profundas al tumor primario, separadas de él por un tejido conjuntivo dérmico normal, independientemente del tamaño de la metástasis y la distancia a la que se encuentre. Si lo que separa el nódulo del tumor primario es tejido fibroso-cicatricial o inflamatorio, no se puede considerar una microsatelitosis porque podría ser una zona de regresión tumoral. La presencia de microsatelitosis influye directamente en la clasificación pN de la pTNM de la 8ª Edición.

Márgenes de la lesión: se debe reseñar la distancia del tumor a los límites quirúrgicos laterales y profundos, de los componentes in situ e invasor, por separado.

Lesión melanocítica asociada: pueden ser de tipo displásico, común, o más raramente nevus melanocíticos congénitos o azules.

Estadio Patológico pTNM: actualmente se emplea la 8ª Edición del sistema de clasificación patológico TNM (pTNM) de la American Joint Committee on Cancer (AJCC), que se publicó en el año 2017. En la 8ª edición el índice mitótico deja de influir en la clasificación T, siendo el espesor de Breslow y la ulceración los únicos parámetros que influyen en la clasificación del mismo.

Biopsia selectiva del ganglio centinela

La biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC), pretende estudiar los ganglios linfáticos regionales con más probabilidad de diseminación metastásica. Se estima que aproximadamente un 20% de los melanomas, presentan metástasis en su ganglio centinela. En el laboratorio de Anatomía Patológica, se sigue un protocolo de estudio de la BSGC en melanoma, que presenta una fase preanalítica y analítica muy complejas, cuyos pasos hay que seguir con atención, para lograr un buen manejo y optimización del tejido a estudio, y para lograr el éxito de la técnica.

A lo largo de los años se ha procurado unificar criterios sobre el manejo de la muestra para la realización de la BSGC en melanoma, encontrándose grandes dificultades para establecer un consenso. La guía de mayor peso publicada hasta la fecha, es la que propone el documento de Consenso de la Organización Europea del tratamiento e Investigación del Cáncer (EORTC) de 2019 que expone un protocolo que incluye tanto la fase preanalítica como de la analítica.

Fase preanalítica

El ganglio centinela debe llegar al Servicio de Anatomía Patológica en fresco o en suero salino desde el quirófano. El patólogo o técnico responsable, realizará la medición del ganglio, haciendo hincapié en el eje corto del ganglio, cuyo resultado condicionará el posterior protocolo de corte al microtomo en el laboratorio, al determinar las micras a las que se ha de profundizar en el bloque de tejido a la hora de realizar los cortes en 6 niveles de profundidad. Tras seccionar el ganglio en bivalva en fresco, se incluirá en un bloque para su procesamiento en el laboratorio. De rutina se cortarán niveles que se teñirán con hematoxilina-eosina y con alguna técnica adicional que revele la presencia de nevomelanocitos en el ganglio linfático (HMB45, Melan A, SOX 10 o S100), dejando cortes sin teñir reservados por si es necesario realizar técnicas adicionales.

Fase analítica

Una vez acabado todo el proceso, el patólogo estudiará los cortes de cada ganglio centinela en busca de focos de metástasis de melanoma. Al contrario que en otro tipo de neoplasias, en el melanoma la presencia de una única célula tumoral es suficiente para considerar el centinela como positivo para metástasis. No se utili-

zan los términos de macrometástasis, células tumorales aisladas o micrometástasis como en otras localizaciones. La metástasis de melanoma en el ganglio linfático puede tener una disposición en células sueltas o nidos; puede presentar un hábito fusocelular o epiteliode y estar pigmentadas o no. Se recomienda revisar la morfología del tumor primario, ya que la metástasis suele mostrar un aspecto similar y puede servirnos de ayuda para diferenciarla de lesiones melánicas benignas, como nevus subcapsulares y/o melanófagos. Según Dewar D.J. y otros, las metástasis en el ganglio centinela en melanoma pueden ser (*figura 3*):

- **Metástasis subcapsular:** depósito de células de melanoma debajo de la cápsula del ganglio que a poco aumento tiene bordes lisos y redondeados. Las metástasis paratrabeculares del ganglio se incluyen en esta categoría.
- **Metástasis parenquimatosa:** nidos de células de melanoma que ocupan una extensión <70% de la superficie del ganglio.
- **Metástasis combinada:** combina las dos anteriores. Es una metástasis originalmente subcapsular que continúa introduciéndose en el parénquima ganglionar. A poco aumento, el borde externo es liso y redondeado, y el interno que se dirige hacia el espesor del ganglio es irregular.
- **Metástasis extensiva multifocal:** múltiples nidos de células tumorales dentro del ganglio que ocupan una extensión >70% de la superficie del ganglio.
- **Metástasis extensiva confluyente:** todos los nidos confluyen en uno mayor que se dispone “en sábana”.

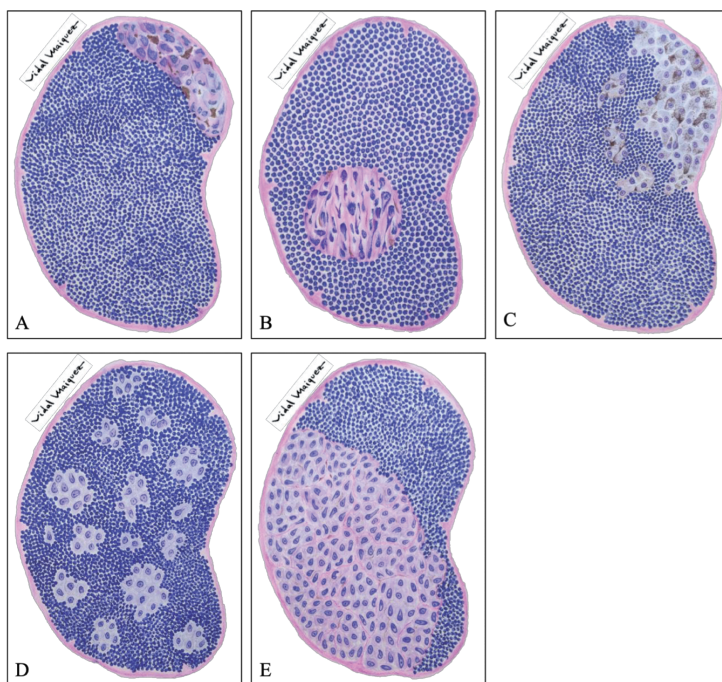


Figura 3: Localización de las metástasis de la BSGC en melanoma: metástasis subcapsular (A); metástasis intraparenquimatosa (B); metástasis combinada (C); metástasis extensiva multifocal (D) y metástasis extensiva confluyente (E). Ilustraciones hechas a acuarela, cortesía de D. Antonio Vidal Maiquez.

Los hallazgos histopatológicos imprescindibles que deben reflejarse en el diagnóstico final en el estudio de la BSGC en melanoma son:

- La presencia de metástasis ganglionar regional.
- Localización intranodal de las metástasis.
- Número de focos metastásicos.
- Diámetro mayor del foco metastásico más grande (en milímetros).
- Extensión extracapsular.

Otro detalle importante que reseñar al examen microscópico, es que podemos encontrar una afectación del vaso linfático aferente sin afectación del ganglio centinela, que debe informarse como ganglio centinela positivo para metástasis. También es importante no confundir las metástasis ganglionares con nevus capsulares en el ganglio (presentes en el 10-20% de las BSGC en melanoma), ya que las células névicas benignas no tendrán las alteraciones citológicas del melanoma primario, además son HMB45 negativas y tendrán una expresión de ki67 baja.

Diagnostico molecular

Las determinaciones de biología molecular aplicadas a las lesiones melánicas han ido en aumento en las últimas dos décadas. Pese a que la determinación del tipo histológico se basa en el examen de las características propias de la lesión, el avance de las técnicas de biología molecular, incluyendo el desarrollo de técnicas de secuenciación de nueva generación (NGS, por sus siglas en inglés), han permitido una mejora tanto en el diagnóstico de lesiones como en terapias dirigidas específicas.

En la última clasificación de la WHO de 2018 para lesiones melánicas, se han identificado como relevantes numerosas mutaciones, algunas de las cuales únicamente están presentes en rutas específicas de carcinogénesis, o “pathway”. La carga mutacional tumoral varía según el grado de exposición ultravioleta de las lesiones, siendo mayor en aquellas lesiones relacionadas con la exposición ultravioleta, y menor en lesiones con escasa fotoexposición, como ocurre en los melanomas uveales.

Las principales rutas moleculares afectadas son las siguientes:

- Alteraciones en la activación de MAPK.
- Puntos de control del ciclo celular (G1/S).
- Alteraciones en la vía de p53.
- Alteraciones en proteínas moduladoras de la cromatina (comúnmente SWI/SNF).
- Otras menos frecuentes: alteraciones en el gen de la telomerasa (TERT).

Independientemente de las rutas afectas, el espectro de las alteraciones genómicas observadas consiste principalmente en deleciones genómicas, pérdidas o cambios de función, reordenamientos y activación de promotores. Esto conlleva que las técnicas moleculares clásicas, como la pirosecuenciación, no sean suficientes

para la determinación de todas las alteraciones moleculares observadas en estas lesiones, precisándose técnicas más modernas como la NGS, que permitan el diagnóstico de alteraciones más complejas como serían la pérdida de brazos y cromosomas enteros, amplificaciones y deleciones múltiples.

Bastian et al en 2003, determinaron que las aberraciones cromosómicas más frecuentes en melanomas eran: pérdidas del 6q, 8p, 9p, y 10q; y ganancias en 1q, 6p, 7, 8q, 17q, y 20q. Con este patrón de alteraciones, se desarrollaron sondas FISH combinadas para la determinación de: RREB1 (6p25), MYB (6q23), CCND1 (11q13), que permiten diferenciar entre lesiones melanocíticas malignas y benignas, con una sensibilidad mayor del 86 % y una especificidad mayor del 95%.

Si antes hemos manifestado que la exposición a rayos ultravioletas modifica la carga mutacional tumoral, las alteraciones moleculares principales también varían en función de la ruta molecular afecta. Concretamente, las mutaciones de BRAF pV600E son más frecuentes en lesiones con exposición ultravioleta baja, siendo el resto de las mutaciones de BRAF pV600 más frecuentes en lesiones con alta exposición ultravioleta. Los melanomas de mucosas muestran mayor afectación del gen KIT y la afectación del gen GNAQ, es más frecuente en melanomas uveales o derivados de nevus azules.

Como regla general, podríamos considerar las siguientes alteraciones en los siguientes supuestos:

- Melanomas asociados a bajos índices de radiación ultravioleta: alteraciones de BRAF, seguidas de NRAS.
- Melanomas asociados a altos índices de radiación ultravioleta: NRAS y BRAF distinta a V600E.
- Melanomas de mucosas: KIT, seguidas de NRAS, KRAS y en menos frecuentemente BRAF.
- Melanomas acrales: alto porcentaje en mutaciones KIT y NF1 y en menor cuantía BRAF y NRAS.
- Melanomas uveales: GNAQ y GNA11.

Los protocolos del CAP (Colegio Americano de Patólogos, en inglés), accesibles gratuitamente por vía web en el siguiente enlace (www.cap.org) aconsejan la determinación de los siguientes biomarcadores para melanomas:

- BRAF: Mutaciones V600E (c.1799T>A), V600K (c.1798_1799GT>AA), V600R (c.1798_1799GT>AG y V600D (c.1799_1800TG>AT)

- Vía RAS: Mutaciones NRAS Q61R (c.182A>G), Q61K (c.181C>A), Q61L (c.182A>T), Q61H (c.183A>T), G12R (c.34G>C), G12S (c.34G>A), G12D (c.35G>A), G12V (c.35G>T), G13R (c.37G>C) y G13S (c.37G>A)
- KIT: Mutaciones KIT L576P (c.1727T>C), K642E (c.1924A>G), V559A (c.1676T>C) y W557R (c.1669T>A).

La aparición de nuevas dianas moleculares como PRAME que pueden determinarse mediante técnicas inmunohistoquímicas, está siendo muy útil en el diagnóstico de melanoma.

La determinación molecular en el seguimiento post-diagnóstico mediante el análisis DNA circulante (ctDNA, en inglés) está adquiriendo cada vez un uso más habitual para valorar tanto la respuesta al tratamiento como la resistencia a fármacos inhibidores de BRAF o MEK.

En la práctica diaria habitual, donde no se disponga de un laboratorio de patología molecular, se recomienda la realización sobre la lesión principal o metastásica de estudios inmunohistoquímicos para la determinación de BRAFV600E en lesiones melánicas cutáneas de alta y baja exposición ultravioleta, y de CKIT en lesiones melánicas de mucosas, cuya positividad necesariamente ha de ser confirmada mediante técnicas moleculares en laboratorios de referencia y/o plataformas nacionales.

En un futuro cada vez más próximo, la implantación de paneles específicos para melanomas mediante NGS, permitirá realizar la determinación de múltiples genes, obteniendo gran cantidad de información en un mismo procedimiento, con un mayor beneficio para los pacientes.

Al final de esta guía se encuentra una "Guía de consulta rápida" donde se refleja un "Ejemplo de informe histopatológico con los factores de valor pronóstico en el melanoma", tanto para el melanoma primario, como para el ganglio centinela y la linfadenectomía. Se ubica también la clasificación TNM y el sistema de estadificación correspondiente a la 8ª Edición de la AJCC.

Bibliografía recomendada

Bastian BC, Olshen AB, LeBoit PE, et al. Classifying melanocytic tumors based on DNA copy number changes. *The American journal of pathology*, 2003; 163: 1765–1770.

College of American Pathologists-CAP Reference Resources and Publications. <http://www.cap.org/web/home/resources/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates>.

Cook MG, Massi D, Szumera-Ciećkiewicz A, et al. An updated European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) protocol for pathological evaluation of sentinel lymph nodes for melanoma. *Eur. J. Cancer*. 2019; 114: 1-7.

Dewar DJ, Newell B, Green MA, et al. The microanatomic location of metastatic melanoma in sentinel lymph nodes predicts nonsentinel lymph node involvement. *J. Clin. Oncol*. 2004; 22: 3345-3349.

Elder DE, Massi D, Scolyer RA, et al. WHO Classification of Skin Tumours: WHO Classification of Tumours, Volume 11. World Health Organization classification of tumours. World Health Organization, 2018. <https://books.google.es/books?id=aVAItgEACAAJ>.

Gerami P, Jewell SS, Pouryazdanparast P, et al. Copy number gains in 11q13 and 8q24 [corrected] are highly linked to prognosis in cutaneous malignant melanoma. *J Molec Diagn* 2011; 13: 352–358.

Keung EZ, Gershenwald JE. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert review of anticancer therapy* 2018;18: 775-784.

Lertsbarapa T, Boone S, LeBoit PE, et al. Fluorescence in situ hybridization (FISH) as an ancillary diagnostic tool in the diagnosis of melanoma. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1146-1156.

Swetter SM, Thompson JA, Albertini MR, et al. NCCN Guidelines® insights: melanoma: cutaneous, version 2.2021: featured updates to the NCCN guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2021; 19: 364-376.

Tejera-Vaquero A, Fernández-Figueras MT, Santos-Briz A, et al. (2021). Protocolo de diagnóstico histológico para muestras de pacientes con melanoma cutáneo.

neo. Documento de consenso de la SEAP y la AEDV para el Registro Nacional de Melanoma. Revista Española de Patología, 2021; 54: 29-40.

Yeh I, Jorgenson E, Shen L *et al.* Targeted genomic profiling of acral melanoma. J. Natl Cancer Inst 2019; 111: 1068–1077.

CAPÍTULO 8

MANEJO QUIRÚRGICO DEL MELANOMA

Antonio Piñero Madrona
José Manuel Rodríguez González
Beatriz Febrero Sánchez

Introducción

La utilidad de la cirugía en el manejo del melanoma se establece en una doble vertiente: tanto en el ámbito diagnóstico como en el terapéutico. En el primero dado que, a pesar de una alta sospecha clínica y del uso de métodos diagnósticos complementarios como la dermatoscopia, su diagnóstico definitivo precisa de la biopsia para la confirmación histopatológica. Desde el punto de vista del tratamiento, en las fases muy precoces principalmente, e incluso en estadios más tardíos para el control locorregional de la enfermedad, continúa fundamentándose en la cirugía.

En este sentido debe recordarse que los dos factores pronósticos más importantes que determinan el estadio TNM, y en función de los cuales se indicarán tratamientos adyuvantes, siguen siendo el espesor tumoral (índice de Breslow) y la afectación ganglionar. También se consideran otras variables con valor pronóstico, fundamentalmente la existencia de la ulceración en el tumor primario, el índice mitótico o la presencia de infiltración linfovascular o perineural, que pueden matizar las decisiones diagnósticas y terapéuticas.

Tanto la valoración del índice de Breslow como de la extensión linfática continúan precisando de técnicas quirúrgicas para su definición. Existe una estrecha interrelación entre los datos pronósticos y las medidas terapéuticas a aplicar, de modo que los márgenes que se indicarán como oncológicamente correctos dependerán del espesor de Breslow del tumor primario y la extensión del tratamiento quirúrgico regional así como la indicación de adyuvancias, suelen precisar de la información que aporta la biopsia del ganglio centinela.

Aspectos quirúrgicos relacionados con el diagnóstico

Diagnóstico de la lesión primaria

Se puede efectuar dos tipos de biopsia:

- *La biopsia incisional*, en la que se obtiene un fragmento de la lesión, sin extirparla completamente. Estaría indicada en lesiones extensas o con una localización anatómica que impidan una adecuada resección sin necesidad de técnicas quirúrgicas agresivas o especiales (injerto). Debe ser lo suficientemente profunda para alcanzar el fondo de la lesión y se debe realizar en la zona clínicamente más irregular, más oscura o en la que se aprecie mayor elevación o induración. Aún así, conviene tener presente que estas zonas podrían no corresponderse con la porción de más espesor del tumor.

- *La biopsia escisional* es la preferible. Consiste en la exéresis completa de la lesión con márgenes más o menos ajustados. Con ella, además del diagnóstico de melanoma y su variedad histológica correspondiente, se podrá obtener información sobre el resto de factores pronósticos.

Se debe evitar la realización de biopsias mediante técnica de rebanado o afeitado ya que puede no incluir intacta la base de la lesión e impedir la adecuada medida del índice de Breslow. Lo mismo puede ocurrir con una variante de biopsia incisional que es la biopsia realizada con sacabocado ("punch").

Estadificación

La biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) permite detectar y biopsiar el o los ganglios linfáticos que tienen una mayor probabilidad de estar afectados en caso de una extensión linfática desde la lesión primaria. Esto es especialmente importante en el melanoma cutáneo, ya que la diversidad en la localización anatómica implica a veces dificultad para definir el drenaje linfático correspondiente, sobre todo en melanomas de tronco y, cabeza y cuello. La BSGC permite además una mayor exhaustividad en el estudio patológico del ganglio y se asocia con menor morbilidad (linfedema, seroma) que la linfadenectomía. Existen controversias en los criterios de indicación, aunque lo más aceptado es realizarla en melanomas de más de 1 mm de índice de Breslow. Si este índice es igual o menor a 1 mm puede considerarse su realización ante datos de "alto riesgo" para la positividad del ganglio centinela (ulceración, alta tasa mitótica, presencia de invasión linfovascular en el tumor primario), individualizando su indicación en cada caso. La realización de BSGC se considera contraindicada en casos con exéresis previa de la lesión con márgenes amplios (mayores de 2 cm), con reconstrucción con colgajo o ambos, ya que estas situaciones condicionan cambios en el drenaje linfático local y propician los falsos negativos con esta técnica. La presencia de adenopatías palpables en el momento del diagnóstico obligaría a descartar enfermedad metastásica ganglionar mediante estudio con PAAF o biopsia. En caso de confirmarse estaría indicada la linfadenectomía electiva y no estaría indicada la realización de BSGC. Se ha comunicado el valor pronóstico de la BSGC en el melanoma e incluso su influencia en la supervivencia a 5 años cuando la linfadenectomía se supedita a su resultado.

Técnicamente se utiliza la inyección de un trazador isotópico con ^{99m}Tecnecio, asociado o no a un colorante vital, para determinar mediante gammagrafía preoperatoria el o los drenajes linfáticos desde el tumor primario y, posteriormente, de forma intraoperatoria detectar el ganglio (o los ganglios) que presenta actividad al recibir el citado trazador (y tinción azul si se ha usado colorante vital). El estudio intraoperatorio por criocongelación no está indicado debido a su baja sensibilidad

y a la pérdida de tejido para su inclusión en parafina y estudio convencional con hematoxilina-eosina y tinciones inmunohistoquímicas.

Recientes series reafirman la utilidad pronóstica del resultado de la BSGC e, incluso en casos con baja carga tumoral en el ganglio centinela positivo, la posibilidad de un tratamiento más conservador, evitando la linfadenectomía y realizando un seguimiento que incluya valoración ecográfica periódica del territorio ganglionar comprometido.

Aspectos quirúrgicos relacionados con el tratamiento

Tratamiento de la lesión primaria

El tratamiento del melanoma implica conseguir unos márgenes oncológicos que impidan la recidiva local. Clásicamente los márgenes indicados han implicado cirugía resectivas y reparadoras importantes, con colgajos dérmicos o injertos, por cuanto se perseguía conseguir márgenes de hasta 5 cm en torno a la lesión. Estudios posteriores han puesto de manifiesto que los márgenes necesarios no deben ser necesariamente tan grandes, pero que si se deben relacionar estrechamente con el índice de Breslow de la lesión.

Se considera apropiado un margen de 2 cm para los casos con índice de Breslow mayor de 2 mm y de 1 cm para los que tienen un índice de Breslow de menos de 1 mm. En los casos con Breslow entre 1 y 2 mm el margen dependerá de la localización anatómica y el defecto que suponga obtenerlos, aunque la mayoría de autores consideran suficientes márgenes de 1 cm. En el caso de melanomas in situ se propone un margen mínimo de 5 mm.

Índice de Breslow (mm)	Márgenes recomendados (cm)
Melanoma in situ	0.5
Menos de 1	1
1-2	1-2
Más de 2	2

La escisión de la lesión en profundidad se realiza hasta la fascia subyacente, incluyendo el tejido celular subcutáneo. No existe evidencia de que la resección que incluya esta fascia sea útil.

El control de márgenes intraoperatorio mediante la técnica de cirugía de Mohs se utiliza en determinados tumores cutáneos, como el carcinoma epidermoide con invasión perineural o el dermatofibrosarcoma protuberans, pero su uso en el melanoma no suele estar indicado. No obstante, la cirugía de Mohs se puede considerar como una opción terapéutica en el caso de melanomas localizados en áreas donde es importante preservar el máximo de tejido posible (periocular), si es difícil determinar los límites del tumor (melanomas amelanicos) o si el tumor ha recidivado localmente varias veces (como ocurre en ocasiones con el melanoma lentiginoso acral).

En cuanto a la forma recomendada de cerrar el defecto ocasionado por la exéresis de la lesión primaria, es preferible realizar un cierre mediante sutura directa y, en caso necesario, se aconseja utilizar un injerto en lugar de un colgajo.

Tratamiento de la enfermedad a distancia

Existen tres formas principales de manifestarse la enfermedad a distancia desde un melanoma primario.

Como formas loco-regionales están las metástasis “en tránsito” y las metástasis ganglionares linfáticas regionales. El concepto de metástasis “en tránsito” engloba las lesiones que se dan entre la lesión primaria y el territorio correspondiente de drenaje linfático. Deben diferenciarse de las recidivas locales o recidivas verdaderas, para lo que se establece un límite arbitrario de 3 cm desde la cicatriz de exéresis o el injerto correspondiente. Mientras que la recidiva, sea única o múltiple, es subsidiaria de nuevo tratamiento quirúrgico, la metástasis en tránsito, además de su exéresis, debe plantear terapias adyuvantes más agresivas cuando sea posible, del tipo de la quimioterapia de miembro aislado con hipertermia.

En cuanto a las metástasis linfáticas regionales (estadio III) cuando se producen o son detectadas con técnicas diagnósticas del tipo de la BSGC, implican la realización de linfadenectomía reglada siempre y cuando el territorio ganglionar lo permita. En ocasiones esto conlleva la extirpación de órganos asociados en aras de la radicalidad, como es el caso de la necesidad de parotidectomía en afectación de ganglio linfáticos intraparotídeos. En aquellos casos de drenajes a territorios en los que no sea posible realizar una adecuada técnica quirúrgica, como en algunos drenajes relacionados con tumores en cabeza y cuello, una opción es la asociación de radioterapia sobre el territorio implicado. Por supuesto esta extensión linfática a distancia implica asociar terapias adyuvantes (básicamente inmunoterapia).

La otra forma de enfermedad a distancia es la metástasis visceral. Su aparición determina el estadio más avanzado de enfermedad (estadio IV) y conlleva el peor pronóstico. Dependiendo de su localización, se diferencian las metástasis cutáneas, subcutáneas o ganglionares a distancia (M1a), las localizadas en pulmón (M1b), de las metástasis en el resto de vísceras (M1c), con una tasa de supervivencia al año de 59%, 57% y 41%, respectivamente. Su tratamiento se fundamenta en terapias sistémicas (inmunoterapia, terapia dirigida a dianas moleculares o quimioterapia). En este caso la cirugía puede resultar un tratamiento complementario de utilidad y, sobre todo, al poder proporcionar en determinados casos mejoras en la calidad de vida de estos pacientes.

Ideas clave

El tratamiento del melanoma primario implica un margen oncológico acorde a su índice de Breslow, no siendo necesario en todo caso márgenes mayores de 2 cm.

La estadificación ganglionar se realizará mediante la biopsia selectiva del ganglio centinela. En determinados casos con afectación del ganglio centinela es posible sustituir la linfadenectomía por un adecuado seguimiento mediante ecografía del territorio linfático correspondiente.

La enfermedad oligometastásica, en determinadas circunstancias, puede beneficiarse del tratamiento quirúrgico.

Bibliografía recomendada

Branisteanu DE, Cozmin M, Porumb-Andrese E *et al.* Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: a clinical point of view. *Medicina* 2022; 58: 1589-1602.

Coit DG, Thompson JA, Albertini MR *et al.* Cutaneous melanoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw* 2019; 17: 367-402. Actualizado en NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Melanoma versión 1.2023. www.nccn.org

Garbe C, Amaral T, Peris K *et al.* European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics - Update 2022. *Eur J Cancer* 2022; 170: 236-255.

Garbe C, Amaral T, Peris K *et al.* European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2022. *Eur J Cancer* 2022; 170: 256-284.

Han D, van Akkoi ACJ, Straker RJ 3rd *et al.* Current management of melanoma patients with nodal metastases. *Clin Exp Metastasis* 2022; 39: 181-199.

Michielin O, van Akkooi ACJ, Ascierto PA, *et al.* Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019; 30:1884-1901.

Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ *et al.* Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Eng J Med* 2014; 370; 599-609.

O'Leary DP, Byrnes KG, Power DG *et al.* Surgical management of metastatic melanoma in the era of targeted systemic therapies. *Melanoma Res* 2015; 25: 1-8.

Sharon CE, Beasley GM, Karakousis GC. Clinical trials in melanoma: margins, lymph nodes, targeted and immunotherapy. *Surg Oncol Clin N Am* 2023; 32: 47-63.

Van der Ploeg, Haydu LE, Spillane AJ *et al.* Outcome following sentinel node biopsy plus wide local excision versus wide local excision only for primary cutaneous melanoma. *Ann Surg* 2014; 260: 149-157.



CAPÍTULO 9

ESTUDIO DE EXTENSIÓN Y SEGUIMIENTO

***José Contreras Gutiérrez
Carolina Pereda Carrasco
Teresa Ródenas Herranz***

Introducción

Una vez realizado el diagnóstico de melanoma, es importante un correcto estudio de extensión que nos permita establecer una pauta de seguimiento, en función del pronóstico del paciente, y una estrategia terapéutica.

El seguimiento tiene varios objetivos:

- Por un lado, la detección precoz de recaídas tanto locales como a distancia, teniendo en cuenta que el 90% de las metástasis aparecen en los primeros 5 años tras la cirugía con mayor riesgo durante el primer año, aunque pueden aparecer metástasis tardías, por lo que el seguimiento deberá prolongarse al menos 10 años. Los pacientes con estadios más avanzados tienen más probabilidad de recurrencia y ésta es más precoz. En este contexto, la anamnesis, la exploración física y la ecografía de los ganglios linfáticos regionales son los métodos con mejor relación coste-beneficio para la detección precoz de la recaída. La mayoría de las guías recomiendan un seguimiento “de por vida”, especialmente si hay antecedentes familiares de melanoma y/o presencia de nevus atípicos. Este seguimiento “de por vida” podrá ser realizado por un dermatólogo o un médico de atención primaria, según las características sanitarias, los antecedentes personales y familiares del paciente.
- Otro objetivo sería la detección precoz de segundos melanomas, ya que entre el 1,2 y el 8,6% de los pacientes con un melanoma cutáneo desarrollarán un nuevo melanoma, con mayor frecuencia en los dos primeros años tras el diagnóstico y, sobre todo, en el primero. En cualquier caso, un segundo melanoma puede aparecer incluso después de 30 años aunque, por lo general, son lesiones de mejor pronóstico. El riesgo de desarrollar nuevos melanomas es mayor en pacientes con múltiples nevus melanocíticos, nevus displásicos, antecedentes familiares de melanoma y piel clara.
- Por último, otra de las razones no menos importante para realizar el seguimiento es la búsqueda de lesiones precursoras, la documentación del curso de la enfermedad, la monitorización del tratamiento adyuvante, si procede, ofrecer apoyo psicosocial y detectar familiares en riesgo.

Las exploraciones complementarias y su periodicidad dependen de los parámetros del tumor inicial y de las características del paciente. No es posible una recomendación general sobre el seguimiento por técnicas de imagen porque no hay estudios, con suficiente evidencia, sobre la repercusión de la detección precoz de una recurrencia en la supervivencia global con los nuevos tratamientos.

Se deberá explicar a los pacientes la conveniencia de realizar una correcta fotoprotección, un autocontrol mensual, que incluya autopalpación de los territorios ganglionares y autoexploración cutánea, que puede ser facilitada por el uso de la fotografía corporal total. Es recomendable que los familiares directos, en función de su riesgo, también realicen autocontroles mensuales, medidas de fotoprotección y seguimientos por su médico de atención primaria. También es recomendable ofrecer apoyo psicosocial.

Estudios de extensión

En la actualidad la clasificación clinicopatológica recomendada para estadificar a los pacientes con melanoma maligno (MM) es la clasificación pronóstica de la octava edición de la American Joint Committee on Cancer (AJCC).

La octava edición del American Joint Committee on Cancer (AJCC) muestra unas cuestiones claves:

- La estadificación tiene un impacto significativo en la evaluación pronóstica, en la toma de decisiones en el tratamiento y en la planificación, el diseño y análisis de los ensayos clínicos.
- El sistema de estadificación del melanoma del AJCC actualmente representa el enfoque más ampliamente aceptado para la estadificación y clasificación al diagnóstico inicial. Se implementó a nivel nacional en los Estados Unidos el 1 de enero de 2018.
- El grosor del tumor primario y la ulceración continúan siendo factores pronósticos importantes para la supervivencia y definen los estratos de la categoría T. La tasa mitótica ya no se usa como criterio de categoría T, aunque debe documentarse para todos los pacientes.
- La categoría N refleja tanto el número como la extensión de los ganglios regionales afectados por el tumor, así como la extensión de la metástasis ganglionares no regionales.
- Las agrupaciones del estadio III se basan en los criterios de categoría T y N y han aumentado de tres a cuatro subgrupos
- El sitio de metástasis a distancia sigue siendo el componente principal de la ca-

tegoría M. Se agregó una nueva designación M1d para designar metástasis en el SNC y refleja el mal pronóstico de estos pacientes.

- DeCOG-SLT y MSLT-II son ensayos emblemáticos que no informaron diferencias en la supervivencia específica del melanoma al comparar pacientes con metástasis de ganglio centinela que tras la biopsia del ganglio centinela (BSGC) se sometieron a linfadenectomía inmediata versus seguimiento ecográfico.
- En el momento del diagnóstico los pacientes con metástasis ganglionares clínicamente ocultas representan la mayoría de pacientes con metástasis regionales y, en general, tienen una mejor supervivencia que aquellos con enfermedad ganglionar clínicamente evidente. En estos pacientes, el estado de los ganglios es un predictor independiente de supervivencia. Por lo tanto, el mapeo linfático y la biopsia del ganglio centinela (BSGC) son muy importantes en la estadificación del melanoma, ya que permite identificar la existencia de enfermedad en los ganglios linfáticos regionales ocultos (estadio III) en aquellos pacientes que presentan melanoma cutáneo en estadio clínico IB o II, pero no influye en el pronóstico.

Siguiendo esta guía, para determinar el estudio de extensión requerido, podemos clasificar a los pacientes en:

1. En pacientes con melanoma in situ y para la mayoría de los melanomas cutáneos T1a (< 0,8 mm sin ulceración), sin factores de mal pronóstico anatómopatológicos (ulceración, mitosis), sin clínica sistémica y con una exploración física no sugestiva de satelitosis, metástasis en tránsito, locorregionales o a distancia. No se recomienda la BSGC.
2. En los pacientes en estadio 0-T1, las pruebas complementarias no se recomiendan, ni están indicados, por no haber demostrado aumentar la supervivencia ni ser coste-efectivos.
3. En pacientes con Breslow > 1 mm de espesor (≥T2a), incluido T4, sin clínica sistémica y con una exploración física no sugestiva de satelitosis, metástasis en tránsito, locorregionales o a distancia, se recomienda ofrecer la BSGC para una correcta estadificación. Cuando se detecta un ganglio centinela positivo se recomienda PET-TC +/- resonancia magnética (RM) cerebral en la búsqueda de metástasis a distancia.
4. En pacientes con melanoma cutáneo T1b (< 0,8 mm con ulceración o 0,8-1,0 mm con o sin ulceración), se debe analizar y considerar la BSGC, aunque las tasas de positividad aún son relativamente bajas.

5. En pacientes con T1a se puede considerar la BSGC si hay otras características adversas, como edad joven, presencia de invasión linfovascular, margen de biopsia profundo positivo (si está cerca de 0,8 mm), tasa mitótica alta o una combinación de estos factores.
6. Se recomienda la colaboración multidisciplinaria para discutir la posible disección completa de los ganglios linfáticos frente a la vigilancia ecográfica de los ganglios regionales en caso de una BSCG positiva.
7. Pacientes con un Breslow superior a 4 mm o cualquier Breslow con clínica sistémica o exploración física sugestiva de satelitosis, metástasis en tránsito, locorreionales o a distancia. Se recomiendan estudios de imagen para la estadificación y para evaluar la enfermedad en función de la clínica o de la exploración física. La PET-TC con F18-FDG es un método ampliamente recomendado con limitaciones, como la evaluación cerebral, donde la RM ha demostrado tener mayor sensibilidad y rentabilidad diagnóstica.

En general se recomienda que los estudios de laboratorio y de imagen en la estadificación deben realizarse sólo para evaluar signos o síntomas específicos de metástasis sincrónica (ganglionar regional o distante).

Se recomienda la ecografía ganglionar cuando:

- Durante la exploración se palpen adenopatías es recomendable realizar una ecografía previa a la BSGC con confirmación histológica aunque la ecografía sea negativa. La ecografía ganglionar no es un sustituto de la BSGC.
- El paciente cumple con los criterios para BSGC pero no se somete al procedimiento.
- Cuando la BSGC no es posible o no es técnicamente exitosa o la linfadenectomía completa no se realiza en el marco de una BSGC positiva y cuando se dispone de experiencia en ecografía ganglionar para una vigilancia adecuada para el melanoma cutáneo.

Se recomienda la colaboración con oncología médica para pacientes con melanoma cutáneo de alto riesgo (estadio IIB y IIC) y aquellos con un resultado positivo de la BSGC para la discusión de estudios de imagen de seguimiento y tratamiento conjunto clínico.

Se recomienda la educación del paciente sobre el autoexamen de la piel y ganglios

linfáticos para la detección de enfermedad recurrente o nuevo melanoma cutáneo primario.

No hay evidencia suficiente para recomendar la evaluación de perfiles moleculares de rutina para el seguimiento inicial. Falta evidencia de que la clasificación molecular deba usarse para alterar el manejo del paciente fuera de las pautas actuales. Los criterios y la utilidad de las pruebas moleculares de pronóstico, incluida la gammagrafía por emisión de positrones, para ayudar en la toma de decisiones clínicas (p. ej., elegibilidad de BSGC, intensidad de vigilancia y/o elección terapéutica) deben evaluarse en el contexto de un estudio o de un ensayo clínico.

Seguimiento

La periodicidad de las exploraciones físicas y de las pruebas complementarias dependerá del estadio clínicopatológico, de los antecedentes personales y familiares, de las características de las lesiones melanocíticas y de los protocolos de cada hospital/comité multidisciplinar. Destacar la experiencia en Australia y Reino Unido en el seguimiento de pacientes con melanoma por los médicos de Atención Primaria con una buena aceptación por parte de los pacientes, e incluso mayor adherencia al seguimiento.

No se recomienda realizar análisis sanguíneos de rutina. Los dos marcadores séricos que han demostrado su eficacia en el seguimiento del melanoma son la LDH y la S100, principalmente en el estadio IV. La elevación de uno de los dos marcadores séricos se relaciona con menor supervivencia y además, una elevación de dos veces el nivel normal se relaciona con peor pronóstico que elevaciones séricas menores. Una elevación de LDH debe ser confirmada con otra determinación pasadas al menos 24 horas, y una elevación de la S100B debe ser confirmada al mes.

En cuanto a las pruebas de imagen, varios estudios han demostrado que la combinación de exploración física y ecografía ganglionar detectan la gran mayoría de metástasis macroscópicas ganglionares frente a otras pruebas complementarias e incluso se ha demostrado que el estudio ecográfico previo a la biopsia de ganglio centinela es una herramienta coste-efectiva.

La TAC toracoabdominal tiene una especificidad similar a la ecografía para valorar metástasis abdominales pero su sensibilidad es mayor (85% vs 57%). Se suele solicitar TAC toraco-abdomino-pélvico (y cervical si está indicado por la clínica) con contraste (excepto si está contraindicado).

La PET-TC muestra mayor sensibilidad y especificidad (95%) que la TAC y la posibilidad de estudiar localizaciones no visualizadas en un estudio TAC (miembros inferiores). Se han descrito cambios en el manejo terapéutico por los hallazgos en la PET-TC entre el 10 y el 36% de casos, y se ha destacado su utilidad para valorar la eficacia en la evaluación de la respuesta al tratamiento.

La resonancia magnética nuclear con contraste es útil para valorar lesiones en hígado, médula ósea, partes blandas y, especialmente, cerebrales.

Los estudios de imagen de rutina están limitados por un bajo rendimiento de hallazgos verdaderos positivos en pacientes asintomáticos y la frecuente aparición de hallazgos falsos positivos, particularmente en la enfermedad en estadio más temprano. Hasta el momento, no se ha demostrado que la detección presintomática de metástasis a distancia mejore los resultados de los pacientes. Sin embargo, a medida que continúan evolucionando nuevas terapias para el melanoma cutáneo avanzado, es posible que los tratamientos sistémicos sean más efectivos en pacientes con metástasis iniciales de bajo volumen y, como resultado, las recomendaciones de las técnicas de imagen en estadificación y en seguimiento pueden cambiar.

En general no se recomienda realizar estudios de seguimiento con técnicas de imagen en pacientes asintomáticos con estadios IA, IB y IIA a menos que esté clínicamente indicado para estudio de signos y/o síntomas en posible relación con la recurrencia de la enfermedad.

Se recomienda en pacientes con melanoma cutáneo de alto riesgo (estadios IIB y IIC) determinar las pruebas de imagen para el seguimiento y el manejo clínico conjunto en un comité multidisciplinar. Sobre la base de evidencia de menor nivel, las técnicas de imagen pueden considerarse de manera opcional para detectar enfermedad recurrente/metastásica en pacientes asintomáticos en estadio IIB y superior, con una frecuencia determinada de acuerdo con el riesgo de recurrencia de la enfermedad. Sin embargo, en el momento actual, no se recomiendan las técnicas de imagen de rutina en pacientes asintomáticos en cualquier estadio, generalmente no se recomiendan después de 3 a 5 años de seguimiento sin enfermedad.

En el momento actual, existen diferentes pautas clínicas de seguimiento según las diversas guías revisadas.

En estadios iniciales se recomienda el seguimiento periódico del paciente con una correcta exploración física y anamnesis dirigida a detectar posibles síntomas de metástasis. La realización de pruebas de imagen y de laboratorio podría resultar más útil a partir del estadio IIB.

En pacientes con ganglio centinela positivo con micrometástasis, a los que no se les practica el vaciamiento ganglionar, se recomienda la realización de ecografía ganglionar cada 4 meses los primeros dos años y cada 6 meses los tres siguientes años. Tabla 1. Recomendaciones propuestas por distintas guías para pruebas complementarias basales y durante el seguimiento.

ESTADIO	NCCN	AAD	ALEMANA	AUSTRALIANA
0	No recomendado, salvo síntomas específicos.	No recomendado, salvo síntomas específicos.	No recomendado, salvo síntomas específicos.	No recomendado, salvo síntomas específicos
IA				
IB			Ecografía ganglionar + analítica con S100 basal y en seguimiento.	
IIA				
IIB		Plantear pruebas de imagen conjuntamente con oncología médica (PET-TC, TC o RMN) Las pruebas de imagen se pueden emplear en el seguimiento durante 3-5 años. No se recomiendan pruebas de laboratorio.	Ecografía ganglionar + S100 + PET-TC. Basal y en seguimiento. RMN craneal y LDH a partir de IIC.	
IIC				
III	TC tóraco-abdomino-pélvica con contraste o PET-TC. RMN cerebral a partir de estadio IIC. Niveles de LDH en estadio IV para estadificación.			PET-TC + RMN cerebral + S100 si adenopatías palpables. Añadir LDH a partir de estadio IV.
IV				

Tabla 1. Recomendaciones propuestas por distintas guías para pruebas complementarias basales y durante el seguimiento.

El modelo propuesto para el seguimiento en la tabla 1 es una guía elaborada a partir de las principales recomendaciones, si bien sigue siendo actualmente válido, debe considerarse en permanente revisión:

1. Estadio 0 (Tis N0 M0), se realizará una valoración clínica y una exploración física anual, si la palpación ganglionar es sospechosa se indica realizar una ecografía de partes blandas o ganglionar. No se recomiendan los controles analíticos de rutina. Seguimiento anual durante al menos de 3 a 5 años.

Inspección de toda la superficie corporal cuya periodicidad se determina según el grupo de riesgo:

- Riesgo bajo: revisión anual.
Son aquellos pacientes sin factores de riesgo
- Riesgo intermedio: 6 meses.
Paciente con melanoma o familiar de primer grado con melanoma y sin ninguna de las siguientes características: fototipo claro/pelirrojo, más de 50 nevus, presencia de nevus atípicos o de daño solar.
- Riesgo alto: 3-4 meses.
Paciente con alguna de estas dos características: más de 100 nevus o múltiples nevus atípicos.

2. Estadio IIIB-IV, se debe realizar una valoración clínica cada 3-6 meses durante los primeros dos años, cada 3-12 meses en los tres años siguientes y, posteriormente, anual. Se deben realizar pruebas de imagen en función de la clínica de cada paciente. Considerar pruebas de imagen cada 3-12 meses durante 2 años, posteriormente cada 6-12 meses durante tres años. No se recomiendan pruebas de imagen más allá de los 3-5 años si no ha habido recaída. Se considera realizar análisis si aparecen metástasis a distancia.

	Estadio	Exploración física	Ecografía partes blandas y ganglionar	Análisis *	Rx de tórax	Ecografía abdominal	Otras
RECOMENDACIONES	0	Riesgo bajo: anual R. intermedio: 6 meses Riesgo alto: 3-4 meses					
	IA	6 m -1 año durante 5 años, después anual					
	IB	3-6 m durante 3 años	Opcional (según guía alemana) Cada 6 m				
	IIA	6-12 m otros 2 años, después anual	durante 3 años y después anual 2 años				
	IIB IIC III	3-6 meses durante 2 años, después cada 3-12 meses 3 años y después anual					Valorar al paciente en comité. Valorar pruebas de imagen: cada 3-12 meses 2 años, cada 6-12 meses 3 años Durante 5 años Ecografía ganglionar, TC o PET-TC +/-RMN cerebral Se recomiendan RMN cerebrales periódicas a partir del estadio IIIC
	IV	Exploración física y pruebas complementarias según guías, tratamientos y comité					

Tabla 2: propuesta de seguimiento en función de estadio. * Hemograma, función hepática, LDH, S100B. Además, solicitar niveles de vitamina D en invierno y verano, y valorar coordinar el seguimiento clínico con el médico de atención primaria.

Bibliografía recomendada

Bade B, Zdebik A, Wagenpfeil S, et al. Low Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Associated with Increased Risk for Melanoma and Unfavourable Prognosis. *PLoS ONE* 2014; 9: e112863.

Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6199-6206.

Berrocal A, Arance A, Espinosa E, et al. SEOM guidelines for the management of Malignant Melanoma 2015. *Clin Transl Oncol* 2015; 17: 1030–1035.

Botella-Estrada R, Boada-García A, Carrera-Álvarez C, et al. Guía de práctica clínica de melanoma de la Academia Española de Dermatología y Venereología Clínica (AEDV). *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 2021; 112: 142-152.

Bronstein Y, Ng Ch, Rohren E, et al. PET-CT in the management of patients with stage IV and clinically evident stage III metastatic melanoma considered candidates for surgery: evaluation of the additive value following conventional imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 2012; 198: 1-13.

Clinical Practice Guidelines in Oncology. NCCN Guidelines Version 2.2023. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf

Dummer R, Sianob M, Hungerc RE, et al. The updated Swiss guidelines 2016 for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma. *Swiss Med Wkly.* 2016; 146: w14279

Guo J, Qin S, Liang J, et al. Written on behalf of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) Melanoma Panel. Chinese Guideline son the Diagnosis and Treatment of Melanoma (2015 Edition). *Ann Transl Med* 2015; 3: 322.

Keung EZ, Gershenwald JE. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018; 18:775-784.

Mohr P, Eggermont A, Hauschild A, et al. Staging of cutaneous melanoma. *Annals of Oncology* 2009; 20 (Supplement 6): vi14–vi21.

Serna JA, Sánchez NR, Morató AE, et al. Melanoma maligno cutáneo. El rol del PET-CT. *GAMO.* 2012; 11: 104-12.

Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018; 80: 208-250.

Weide B, Elsässer M, Büttner P, et al. Serum markers lactate dehydrogenase and S100B predict independently disease outcome in melanoma patients with distant metastasis. *Br J Cancer* 2012; 107: 422–428.

CAPÍTULO 10

BASES ACTUALES DEL TRATAMIENTO MÉDICO DEL MELANOMA

***Pablo Cerezuela Fuentes
Juana Campillo Fuentes
M^a Rosario García Hernández
Vicente Arocas Casañ
Juan Cabezas Herrera***

Componentes del sistema inmune

El sistema inmune posee múltiples mecanismos para hacer frente a las infecciones y procesos tumorales. La inmunidad innata, primer mecanismo en activarse, lo hace de forma inmediata (vía alternativa del complemento, macrófagos y mastocitos) o inducida (inflamación, reactantes de fase aguda, interferones y células NK). En un segundo tiempo se desarrolla la inmunidad adaptativa o adquirida, mediada por los linfocitos T y B, que reconocen antígenos específicos, proliferan y se diferencian, adquiriendo sus funciones efectoras contra el agente extraño. Además, se establece un estado de memoria específica del antígeno que permite, en posteriores encuentros, una respuesta más rápida y vigorosa.

Tanto la respuesta celular específica como la innata están fuertemente reguladas, con el principal objetivo de mantener la homeostasis y la tolerancia frente a antígenos propios.

El sistema inmune se compone de diversos tipos de células que funcionan de forma coordinada tanto por comunicación célula a célula mediante receptores de membrana, como por factores solubles que secretan muchas de estas células. Estos factores son de diversos tipos pero los principales son las citoquinas (cito: célula; kinesis: movimiento), moléculas proteicas de pequeño tamaño que regulan diversas facetas del funcionamiento y tráfico de todas las células del sistema inmune.

La teoría de la vigilancia inmunológica o inmunovigilancia sostiene que durante el desarrollo de un tumor, la respuesta inmunitaria impone una presión selectiva que da lugar a la supervivencia y crecimiento excesivo de variantes de células tumorales con una menor inmunogenicidad, proceso denominado inmuoedición tumoral, que pasa por tres fases: en la primera el sistema inmune es capaz de reducir y en algunos casos eliminar el tumor; si el tumor persiste se pasa a una etapa de equilibrio, hasta que algunas células tumorales adquieren ventajas que favorecen la evasión de la respuesta inmunitaria, induciendo tolerancia y progresando el tumor.

Este fenómeno de evasión implica “burlar” por el tumor el denominado “ciclo de cáncer-inmunidad”, conjunto de eventos que se inician por nuestro sistema inmune y que pretende la muerte efectiva de las células tumorales. Implica diversos procesos entre los que se encuentran el reconocimiento del Ag por el receptor de los linfocitos T, la estimulación y modulación de la sinapsis inmunológica, el tráfico e infiltrado linfocitario tumoral o el reconocimiento y lisis de la célula tumoral, entre otros. La capacidad de fallo o escape a cualquiera de estos procesos implicará la posibilidad de supervivencia de la célula tumoral y, por tanto, la denominada inmuoevasión y desarrollo del cáncer.

Bases inmunológicas de los tratamientos actualmente en uso en melanoma

Terapias con citoquinas: IFNa e IL-2

El *interferon alpha* (IFNa) fue la primera citoquina exógena que demostró actividad antitumoral en melanoma avanzado. En 1996 la FDA aprobó el uso de IFNa2b en situación adyuvante en melanoma; la Interleuquina-2 (IL-2) fue la segunda citoquina exógena que demostró actividad antitumoral en melanoma, y fue aprobada por la FDA en 1998 para tratar melanomas avanzados. Actualmente su uso ha sido desplazado por otros tipos de inmunoterapias más eficaces y menos tóxicas.

Bloqueo de los puntos de control inmune.

El conocimiento actual de la interrelación entre las células presentadoras de antígenos (CPA) y el linfocito T y entre éstos y las células tumorales nos proporcionan la posibilidad de modificar la respuesta inmune del huésped favoreciendo la actividad antitumoral (Figura 1).

Bloqueo de CTLA-4 (Antígeno 4 del linfocito T citotóxico). CTLA-4 es una molécula que regula negativamente la actividad de las células T una vez activadas. El linfocito T precisa una doble señal para ser activado por la CPA. La primera se produce al presentar el complejo mayor de histocompatibilidad de Clase II (MHC II) con el antígeno tumoral al receptor del linfocito T (TCR); la segunda se da mediante la interrelación entre B7 (en la CPA) y CD28 (en el linfocito T). Una vez activado el linfocito T, se expresa en éste CTLA-4 siendo su ligando también, en la CPA, B7, y la interacción entre CTLA-4 y B7 inhibe la activación del linfocito T como medio de regulación de la actividad inmune. El bloqueo de CTLA-4 impide esta interacción por lo que el linfocito T persiste activado y por tanto con actividad antitumoral. El único agente antiCTLA-4 disponible actualmente en España para el tratamiento del melanoma es ipilimumab, que ha demostrado en ensayos fases III su eficacia tanto en situación metastásica como adyuvante, si bien éste último uso no está autorizado en nuestro país.

Bloqueo de PD1 (Programmed Death-1). PD1 es una molécula que regula negativamente la respuesta adaptativa, modulando la activación de las células T, probablemente mediante la inhibición de la progresión del ciclo celular. Las células de melanoma pueden expresar el ligando de PD1 (PD-L1/B7-H1), y su sinapsis

con PD-1 expresado en los linfocitos T activados, induce la apoptosis de células T específicas contra los antígenos tumorales. Actualmente se disponen en España, para el tratamiento del melanoma, de dos agentes que bloquean la interacción PD1/PD-L1: nivolumab y pembrolizumab. Los ensayos con estos fármacos e incluso la combinación de ipilimumab y nivolumab han mostrado su superioridad frente a ipilimumab.

Bloqueo de LAG3 (*Lymphocyte-activation gene*). LAG3 es una molécula que se expresa en la superficie de células inmunitarias, incluidas las células T, y regula negativamente la proliferación de células T y la función de las células T efectoras. LAG-3, junto con PD-1, a menudo se coexpresan en los linfocitos que infiltran el tumor, contribuyendo así al agotamiento de las células T mediado por el tumor. Relatlimab es el primer anticuerpo humano IgG4 bloqueante de LAG-3 que se une a LAG-3 y restaura la función efectora de las células T agotadas. Ha mostrado, junto a nivolumab, su eficacia en melanomas avanzados, si bien su uso aún no ha sido aprobado por el sistema nacional de salud.

Anticuerpos biclonales: Tebentafusp

Se han desarrollado unas moléculas denominadas "receptores monoclonales inmunomóviles de células T contra el cáncer (ImmTAC)", una nueva clase de proteínas de fusión biespecíficas que utilizan un receptor de células T de alta afinidad diseñado para dirigirse a cualquier proteína, incluidos los antígenos intracelulares, que se presente como un complejo péptido-HLA en la célula diana. Tebentafusp es una molécula consistente en un receptor de células T de alta afinidad para HLA-*02:01 específico para el péptido YLEPGPVTA de la glicoproteína 100 (gp100) y está fusionado a un fragmento variable de cadena única anti-CD3. Una vez que la molécula se une a sus complejos específicos péptido-HLA en la superficie de la célula diana, reclutan y activan células T policlonales, a través de CD3, para que liberen citotoquinas y mediadores citolíticos contra las células diana.

Tebentafusp ha mostrado en ensayos su utilidad en los pacientes con melanoma de coroides estadio IV y HLA-*02:01 positivos, tanto en primera como en segunda línea.

Otras estrategias en inmunoterapia están aún en fase de estudio y no tienen actualmente una aplicación práctica clínica, pero dada la complejidad del sistema inmune, el desarrollo de nuevos fármacos que modulen la interrelación entre la célula tumoral y éste es un área de creciente desarrollo.

La terapia con otras citocinas (TNF α , IL-7, IL-12 e IL-21) o técnicas como la transferencia de linfocitos T autólogos (TILs; linfocitos infiltrantes del tumor), uso de células NK, células CAR-T (receptores quiméricos de antígenos de células T) o el desarrollo de vacunas contra antígenos del melanoma, están actualmente en fase de desarrollo, no siendo utilizables en práctica clínica habitual en este momento. Del mismo modo, se están desarrollando multitud de sustancias (BNT 111; BOT 112; complejos IL2&TNF, entre otras) que, incluso intralesionalmente, pretenden aumentar la expresión de antígenos y la actividad de los linfocitos T para potenciar la actividad de los inhibidores de los puntos de control inmune.

Actualmente se investigan múltiples moléculas que intervienen en la comunicación entre los linfocitos T, las células NK o las CPA y las células tumorales y cuya modificación puede suponer la generación de nuevos fármacos.

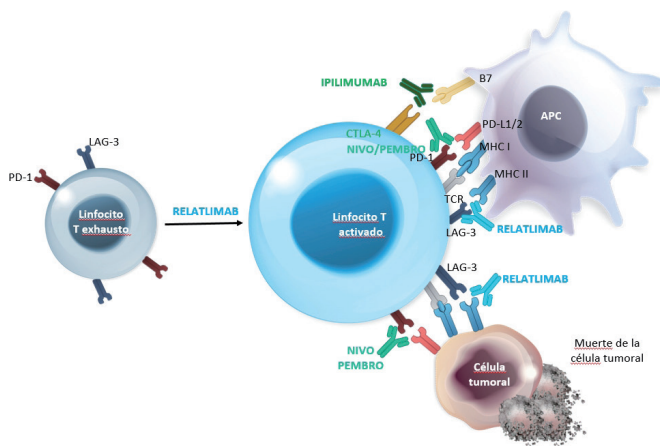


Figura 1: Esquema que muestra la interacción entre el sistema inmune, la célula tumoral y los puntos de control que actualmente pueden ser bloqueados modificando la respuesta inmune.

Bases de la biología molecular en el tratamiento del melanoma.

Con el conocimiento de las bases moleculares del cáncer se han desarrollado, en los últimos años, diversas sustancias que bloquean las moléculas mutadas de transducción de señales que indican a la célula tumoral su replicación y supervivencia.

En el año 2002, se descubrió una mutación genética consistente en la sustitución del aminoácido valina en la posición 600, lo que da lugar a la activación intrínseca de la proteína BRAF, promoviendo la proliferación celular. La mutación V600E, incrementa la actividad kinasa de BRAF entre 130 y 700 veces. La sustancia inicial que bloqueaba esta vía de señalización se denominó «vemurafenib» que proviene de “V600E mutated BRAF enzyme inhibition”. Rápidamente se desarrollaron ensayos que mostraron la actividad clínica de éste y otros inhibidores de BRAF (dabrafenib y encorafenib), evidenciando en los ensayos fases III lo que se presumía desde el inicio: el melanoma metastásico había dejado de ser una enfermedad sin apenas opciones de tratamiento. También rápidamente apareció el desarrollo de resistencias a la inhibición de BRAF con la consiguiente progresión de la enfermedad. Uno de los principales mecanismos de resistencia, al ser bloqueado BRAF, es la activación en la cascada de señalización de la vía inmediatamente por debajo de BRAF: MEK. El desarrollo de fármacos con capacidad de inhibir la actividad de MEK (trametinib, cobimetinib y binimetinib) han permitido el uso combinado de fármacos inhibidores de BRAF y de MEK con un efecto doblemente deseado: aumentar el índice de respuestas y prolongar su duración al mismo tiempo que se observa una disminución de parte de su toxicidad. Cada una de estas combinaciones tiene un perfil de toxicidad característico, lo que nos permite seleccionar más adecuadamente el tratamiento adaptado al paciente.

Dentro de los crecientes conocimientos de las vías patogénicas del cáncer, además de la inhibición de BRAF y MEK, la única que en la actualidad tiene una aplicación práctica es la de c-kit. Se han descrito mutaciones activadoras o amplificación de c-kit en ciertos melanomas. Los ensayos clínicos han comunicado respuestas a inhibidores de c-kit, como imatinib. Actualmente se asume la opción de uso de imatinib en aquellos melanomas en los que se evidencie la presencia de mutaciones de c-kit, si bien las respuestas son escasas y de corta duración. Algunos estudios han mostrado un escenario similar con el bloqueo de la mutación de N-Ras con binimetinib.

También se trabaja sobre reguladores de prácticamente todas las vías de señalización (PTEN, AKT, NRAS, GNAQ, etc) y es posible que en un futuro dispongamos de fármacos cada vez más específicos en su mecanismo de acción contra alteraciones propias de cada tipo de melanoma.

Ideas clave

Tanto el conocimiento del sistema inmune como de las bases moleculares del cáncer han permitido el desarrollo, en los últimos años, de diversas moléculas que interfieren en la interrelación entre las células tumorales y el sistema inmune o en la transducción de señales de proliferación y supervivencia celular.

Estos fármacos han dado lugar a un radical cambio de escenario en el tratamiento del melanoma, modificando su historia natural, pasando de ser una patología sin apenas opciones en situación metastásica a disponer, actualmente, de un abanico de opciones insospechadas hace poco tiempo, con gran impacto en el pronóstico de los pacientes.

Este beneficio se ha trasladado también a la adyuvancia, evidenciándose el beneficio de la inmunoterapia en estadios II y III y de la terapia dirigida en estadios III, estando actualmente en ensayo su uso en estadios II, así como a lesiones melánicas con escasas opciones terapéuticas como el melanoma ocular.

El melanoma ha sido la prueba de concepto a partir del cual se han desarrollado estos conocimientos y las estrategias terapéuticas relacionadas, aplicándose a otros tipos de tumores y extendiendo el beneficio, principalmente de la inmunoterapia.

Bibliografía recomendada

Barrio MM. Melanoma e inmunidad. *Acta Bioquím Clín Latinoam.* 2009; 43: 351-5.

Davies H, Graham R. Bignell GR, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer *Nature* 2002; 417: 949-954.

Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19:603-615.

Flaherty KT, Hodi FS and Bastian BC. Mutation-driven drug development in melanoma. *Curr Opin Oncol.* 2010; 22: 178–183.

Hunder NN, Wallen H, Cao J et al. Treatment of metastatic melanoma with autologous CD4+ T cells against NY-ESO-1. *N Engl J Med* 2008; 358:2698–703.

Jorritsma A, Schumacher TN, Haanen JB. Immunotherapeutic strategies: the melanoma example. *Immunotherapy* 2009;1: 679-90.

Lasarte Sagastibelza JJ. 2018. Mecanismos de evasión de la inmunidad anti-tumoral. El microambiente tumoral. En A. Antón (Ed), *Inmunología tumoral e inmunoterapia del cáncer* (177-192). Amazing books.

Márquez-Rodas I, Cerezuela P, Soria A et al. Immune checkpoint inhibitors: therapeutic advances in melanoma. *Ann Transl Med* 2015; 3: 267-283.

Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, et al. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma *N Engl J Med* 2021;385:1196-206.

Neagu M, Constantin C y Tanase C. Immune-related biomarkers for diagnosis/prognosis and therapy monitoring of cutaneous melanoma. *Expert Rev Mol Diagn* 2010; 10: 897–919.

Pasquali S, Mocellin S. The Anticancer Face of Interferon Alpha (IFN-Alpha): From Biology to Clinical Results, with a Focus on Melanoma. *Current Medicinal Chemistry* 2010; 17: 3327-36.

Tarazona R, Druan E, Solana R. Natural Killer cell recognition of melanoma: New clues for a more effective immunotherapy. *Frontiers in Immunology* 2016; 6: 649-658.

Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2022; 386:24-34.

CAPÍTULO 11

BASES DEL TRATAMIENTO ADYUVANTE EN MELANOMA

José Balsalobre Yago
M^a José Martínez Ortiz
Antía López Muñoz

Introducción

El tratamiento adyuvante en el melanoma ha cambiado significativamente en los últimos 5 años, tras la obtención de los resultados de varios estudios con inmunoterapia y terapia dirigida, que muestran el beneficio en tasas de supervivencia libre de recaída (SLR) y supervivencia global (SG); a expensas de una menor toxicidad respecto al tratamiento adyuvante clásico con interferón alfa (IFN α) en dosis altas. Distintos metaanálisis con IFN α han mostrado resultados estadísticamente significativos de beneficio en supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 5 y 10 años, y de aumento de la SG, pero con un beneficio absoluto inferior al 4%; por lo que dadas las distintas opciones terapéuticas disponibles en la actualidad su uso ha quedado relegado.

La elección de un tratamiento adyuvante tras la cirugía en pacientes con melanoma depende de múltiples factores: riesgo de recurrencia, beneficio clínico, toxicidades previsibles, edad del paciente y comorbilidades. También deben considerarse otras opciones como la participación en un ensayo clínico o la observación.

En la actualidad no se recomienda el tratamiento adyuvante fuera de ensayo clínico en pacientes con enfermedad en estadios I o II. Varios ensayos clínicos han demostrado el beneficio del tratamiento adyuvante con inmunoterapia en estadios II de alto riesgo, sin embargo, su uso en esta situación aún no está autorizado en nuestro país.

Las guías clínicas recomiendan el tratamiento adyuvante en los distintos estadios III y en el estadio IV con enfermedad metastásica reseçada. Estas recomendaciones se basan en los datos de beneficio obtenidos en los distintos ensayos clínicos fase III que en el apartado posterior se desarrollarán.

Es preciso aclarar que en los ensayos clínicos tanto con inmunoterapia como con terapia dirigida que incluyeron pacientes con estadio IIIA, una de las características que compartían como criterios de inclusión es que tras el hallazgo de ganglio centinela positivo, el tamaño del implante metastásico era de al menos 1 mm de diámetro. Por lo tanto, no está cuantificado el beneficio que el tratamiento adyuvante aporta a los pacientes estadio IIIA con afectación de ganglio centinela inferior a 1 mm.

Cabe reseñar que los pacientes incluidos en los ensayos clínicos se diseñaron según la clasificación de la séptima edición de la AJCC. Este hecho implica la inclusión de un grupo de pacientes de mayor riesgo en estadios IIIA con la antigua clasificación, dado que en la octava edición en los estadios III se incluye el índice de Breslow para diferenciarlos en distintos subestadios. Este hecho ocasiona que la supervivencia global a 5 años en los estadios IIIA de la séptima edición de la AJCC sea del 78% en comparación al 93% de la octava edición.

Otra cuestión en discusión en la actualidad viene del reciente cambio en las recomendaciones de manejo quirúrgico en los casos de ganglio centinela afecto. Tras los resultados de dos ensayos clínicos aleatorizados (MSLT-II y DeCOG) se evidencia que la realización de linfadenectomía sistemática en aquellos pacientes con afectación del ganglio centinela no aporta beneficio en términos de supervivencia global. La controversia radica en que este tipo de pacientes en los que se opta por seguimiento estrecho y no por linfadenectomía, no están incluidos en los ensayos clínicos de adyuvancia. Por lo tanto, no está cuantificado el beneficio absoluto del tratamiento adyuvante en pacientes con ganglio centinela positivo sin linfadenectomía.

Tratamiento farmacológico adyuvante

Hay multitud de ensayos clínicos en el tratamiento adyuvante del melanoma con resultados ya publicados y otros que continúan en la actualidad para evaluar su beneficio en estadios más precoces de alto riesgo. A continuación, se muestran los estudios más importantes hasta la actualidad.

En el estudio EORTC 18071 se comparó la utilización de altas dosis de ipilimumab adyuvante (10 mg/kg) frente a placebo, en pacientes con melanoma estadio III resecado (7ª edición AJCC). El ensayo mostró un beneficio estadísticamente significativo en SLR, supervivencia libre de metástasis (SLM) y SG. El esquema utilizado consistía en la administración de ipilimumab 10 mg/kg cada 3 semanas por 4 dosis, seguido de 10 mg/kg cada 12 semanas hasta 3 años, toxicidad o recaída de la enfermedad. Respecto a la toxicidad, los eventos adversos grado 3 o 4 fueron más frecuentes en el brazo de ipilimumab. Se produjeron eventos mortales relacionados con ipilimumab en 5 pacientes (1%): colitis (n=3), miocarditis (n=1) y síndrome de Guillain-Barré (n=1). Respecto a la tasa de interrupción del tratamiento, fue del 53% en los pacientes del grupo de ipilimumab frente al 5% del grupo placebo. Aunque los resultados del EORTC 18071 mostraron que ipilimumab a altas dosis redujo la SLR, SLM y SG en comparación con placebo, tras los resultados del ensayo de nivolumab en adyuvancia (CheckMate 238) con mejoría de la SLR en comparación con ipilimumab con un mejor perfil de seguridad, el uso de ipilimumab en adyuvancia es controvertido (y no autorizado por nuestro sistema nacional de salud).

El estudio CheckMate 238 comparó el tratamiento adyuvante con nivolumab frente a ipilimumab en pacientes con melanoma resecado estadio IIIB/C (7ª edición AJCC) o IV con enfermedad metastásica resecada. Con una mediana de seguimiento de 19.5 meses, nivolumab presentaba de manera estadísticamente significativa

mejoría en tasas de SLE y de SLM. El porcentaje de pacientes que experimentaron eventos adversos grado 3 o 4 fueron un 30 % más bajos en el grupo de nivolumab que en el de ipilimumab.

En el ensayo KEYNOTE-054 se comparó pembrolizumab con placebo en pacientes con melanoma estadio III resecado (7ª edición AJCC). Con un seguimiento medio de 1.2 años, pembrolizumab mejoró la SLR y redujo la SLM. Respecto a la toxicidad el porcentaje de pacientes que presentaron eventos adversos en algún momento fue similar, aunque los eventos adversos grado 3 o 4 fueron más frecuentes en el brazo de pembrolizumab como era esperable.

Aunque no hay datos de ensayos aleatorios prospectivos que enfrenten directamente nivolumab versus pembrolizumab adyuvante, los resultados del CheckMate 238 y KEYNOTE-054 sugieren que ambos fármacos presentan una eficacia y seguridad similares; pudiendo optar por una de las dos opciones a consideración del especialista.

El estudio COMBI-AD evidenció en pacientes con enfermedad en estadio III resecada (7ª edición AJCC) y mutación BRAF V600 E/K, que el tratamiento con dabrafenib/trametinib mejoró la SLR y redujo la SLM frente a placebo. Los análisis de subgrupos mostraron que la SLR fue significativamente mejor en pacientes con BRAF V600E, y que probablemente también obtendrían beneficio en los pacientes con mutación BRAF V600K.

Por último, el estudio BRIM8 pretendía evaluar el beneficio de vemurafenib frente a placebo en pacientes con estadio IIC-III (7ª edición AJCC). La monoterapia con inhibidor de BRAF vemurafenib mejoró la SLE y posiblemente SLM, pero sin impacto en SG. Como era esperable vemurafenib se asoció con tasas más altas de toxicidad que placebo, destacando los eventos adversos cutáneos (16% vs 2%). Dado el perfil de eficacia/seguridad de la terapia de combinación BRAF/MEK en comparación con BRAF en monoterapia, la FDA no dio aprobación al uso de vemurafenib en el tratamiento adyuvante.

A la hora de la elección del tratamiento adyuvante, se deberá de tener en cuenta sus distintos perfiles de seguridad y la estrategia global del tratamiento en caso de recidiva. Hemos analizado previamente 5 ensayos clínicos que evalúan el papel de distintas terapias en el tratamiento farmacológico adyuvante del melanoma. De todas ellas, es preciso aclarar si poseen indicación en la actualidad, y el estadio por el cual está indicado y/o financiado.

En España, la agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS),

dependiente del Ministerio de Sanidad, emite informe de posicionamiento terapéutico (IPT) que considera autorizada la indicación de nivolumab con fecha de 10 de enero de 2022 y pembrolizumab con fecha de 24 de febrero de 2022 como tratamiento adyuvante en pacientes con melanoma estadios III y IV con enfermedad resecada, pero limitando su financiación exclusivamente a estadios IIIC, IIID y IV resecaos (8ª edición AJCC).

Nombre	Estadios	Tratamiento	Mediana seguimiento	SLE	SG
Inmunoterapia					
EORTC 18071 NCT00636168 Eggermont 2016	IIIA > 1mm IIIB/IIIC	Ipi AD (n = 475) Pbo (n = 476)	5.3 a	5a: 41% vs. 30% HR = 0.76 [0.64–0.89] P < .001	5a: 65% vs. 54% HR = 0.72 [0.58–0.88] P = .001
CheckMate 238 NCT02388906 Weber 2017	IIIB/IIIC IVr	Nivo + Pbo (n = 453) Ipi AD + Pbo (n = 453)	1.6 a	1a: 71% vs. 61% HR = 0.65 [0.51–0.83] P < .001	NR
KEYNOTE-054 NCT02362594 Eggermont 2018	IIIA > 1mm IIIB/IIIC	Pembro (n = 514) Pbo (n = 505)	1.2 a	1a: 75% vs. 61% HR = 0.57 [0.43–0.74] P < .001	NR
Terapia anti BRAF-MEK					
COMBI-AD NCT01682083 Long 2017	IIIA > 1mm IIIB/IIIC	Dab + Tram (n = 438) Pbo (n = 432)	2.8 a	3a: 58% vs. 39% HR = 0.47 [0.39–0.58] P < .001	3a: 86% vs. 77% HR = 0.57 [0.42–0.79] P = .0006
BRIM8 NCT01667419 Maio 2018	IIIC, IIIA > 1mm IIIB/IIIC	Vem (n = 250) Pbo (n = 248)	2.5 a	2a: 62% vs. 53% HR = 0.65 [0.50–0.85] P = .0013	2a: 90% vs. 86% HR = 0.76 [0.49–1.18] P = .2165

Tabla 1. Resumen de los principales ensayos de melanoma en adyuvancia en los que se basa la AEMPS para la autorización de financiación actual de su uso.

Respecto a los tratamientos con terapia antiBRAF-MEK, la combinación dabrafenib más trametinib está indicado en pacientes con melanoma estadios III portadores de mutación en BRAF V600. No obstante, existe un informe de posicionamiento terapéutico de la AEMPS del 8 de marzo de 2021 con la resolución de no financiación en la indicación referida.

A modo de resumen, en el momento actual en el tratamiento adyuvante del melanoma está indicada la utilización de nivolumab y pembrolizumab en pacientes con estadios III y IV con enfermedad resecada independientemente del estado de BRAF; pero con la financiación por parte del Ministerio de Sanidad de exclusivamente los estadios IIIC, IIID y IV resecados. Respecto a ipilimumab y vemurafenib (en pacientes BRAF V600) no está indicada su utilización. Por último, en cuanto a la combinación de dabrafenib y trametinib está indicado en pacientes con estadio III portadores de mutación en BRAF V600, pero sin financiación.

Tratamiento neoadyuvante

En la actualidad hay en marcha multitud de ensayos clínicos que pretenden evaluar el papel del tratamiento neoadyuvante con inmunoterapia o terapia dirigida. Los grupos de pacientes de mayor interés son los que se encuentran con gran carga adenopática que dificulta la realización de linfadenectomía, o aquellos con alto riesgo de recurrencia tras la realización de cirugía.

En este momento, no hay datos suficientes para recomendar el uso de tratamiento neoadyuvante fuera de ensayo clínico.

Tratamiento con radioterapia adyuvante

El uso sistemático de radioterapia adyuvante en el melanoma con enfermedad adecuadamente resecada no está claramente indicado por la ausencia de beneficio en supervivencia global. Su uso puede ser considerado en algunas situaciones concretas:

- Melanomas cutáneos con márgenes afectos o insuficientes e imposibilidad de realización de nueva ampliación por localización o efecto mutilante de la misma.

- Melanomas desmoplásicos resecaos con márgenes inadecuados, dado el comportamiento agresivo de los mismos a nivel local. En distintos ensayos clínicos con pequeñas poblaciones de pacientes, únicamente se ha evidenciado discreta mejoría en el control local de la enfermedad sin impacto en la SLM ni SG.
- Melanomas con afectación ganglionar reseca. Un único ensayo clínico prospectivo ha demostrado un beneficio significativo en disminución de las tasas de recaída ganglionar pero sin impacto en SG. Los pacientes incluidos presentaban afectación ganglionar ≥ 1 en región parotídea, ≥ 2 cervical o axilar o ≥ 3 en cualquier localización; así como, afectación de al menos un ganglio ≥ 3 cm en cuello o ≥ 4 cm en el resto de localizaciones, o cuando hubiera afectación extracapsular.
- Radioterapia tras metástasis cerebral reseca. Hay pocos estudios y con características muy heterogéneas en la población incluida en los mismos, que muestra un posible beneficio en disminución de la recurrencia de la afectación cerebral pero sin impacto en supervivencia global. De manera rutinaria no está indicada, debiendo individualizarse cada caso y optar, en su caso, por una técnica de radiocirugía para minimizar la toxicidad neurológica a largo plazo.

Ideas claves

A los pacientes de alto riesgo cuya situación esté financiada (estadios IIIC, IIID y IV resecados) se les debe ofrecer la opción de tratamiento con inmunoterapia (ya sea nivolumab o pembrolizumab).

Se ha demostrado la eficacia de la inmunoterapia en cuanto a SLR en estadios IIB y IIC y está en ensayo la eficacia de la terapia dirigida, si bien estas opciones, junto a los estadios IIIA y IIIB, no están financiadas actualmente en España.

Es recomendable evaluar la posibilidad de incluir a los pacientes en ensayos clínicos con nuevos fármacos ya sea en situación adyuvante o neoadyuvante.

La realización de linfadenectomía en el momento actual es controvertido, más si el paciente va a recibir adyuvancia posteriormente.

La radioterapia es planteable en un intento de obtener un mayor control local en determinadas circunstancias.

Bibliografía recomendada

Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J, et al. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13:589-597.

Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med* 2016;375:1845-1855.

Eggermont AM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med* 2018;378:1789-1801.

Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med* 2017;376:2211-2222.

Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernst MS et al. Interferon alfa 2-b adjuvant therapy of high risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial 1684. *J Clin Oncol* 1996; 14: 7-17

Leiter U, Stadler R, Mauch C, et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:757-767.

Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1813-1823.

Maio M, Lewis K, Demidov L, et al. Adjuvant vemurafenib in resected, BRAF(V600) mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, doubleblind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:510-520.

Mocellin S, Lens MB, Pasquali S, et al. Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 6.

Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1824-1835.



CAPÍTULO 12

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DISEMINADA

Esmeralda García-Torralba
Alejandra Ivars Rubio
José Antonio Macías Cerrolaza

Tratamiento sistémico

El tratamiento de los pacientes con melanoma avanzado siempre requiere de una aproximación multidisciplinar. Desde el diagnóstico de la enfermedad metastásica, se debe asegurar un adecuado control de síntomas y valorar soporte domiciliario por equipos especialistas. El manejo del paciente con metástasis cerebrales se aborda en el capítulo 13.

Quimioterapia

Durante décadas, el único tratamiento sistémico disponible para los pacientes con melanoma metastásico ha sido la quimioterapia, sin lograr un incremento significativo en la supervivencia frente al tratamiento de soporte, administrándose con un fin meramente paliativo.

La quimioterapia obtiene una tasa de respuestas objetivas en torno al 20% y medianas de supervivencia entre 6 y 9 meses. En este contexto, se han empleado la dacarbacina (DTIC) con distintos esquemas de dosificación intravenosa, su análogo de formulación oral (temozolamida, sin autorización para esta indicación en Europa), taxanos y nitrosoureas, como la fotemustina. Esta última se ha comparado frente a DTIC obteniendo mayor tasa de respuestas objetivas (15.2% vs 6.8%), sin mejoría significativa en el tiempo hasta la progresión ni en la supervivencia global.

Algunos esquemas de combinación de poliquimioterapia o inmuno-quimioterapia han obtenido mayor tasa de respuestas, a costa de una elevada toxicidad, sin impacto significativo en supervivencia.

Inmunoterapia

Los primeros intentos de inmunoterapia se plantearon con interferón alfa e interleukina-2, con elevada toxicidad y baja tasa de respuesta, pero con un pequeño porcentaje de respuestas completas de muy larga duración.

Sin duda, un hito en el tratamiento del melanoma se ha producido con la llegada de los inhibidores de los puntos de control del sistema inmune: anti-CTLA4 (ipilimumab), anti-PD1/PD-L1 (nivolumab y pembrolizumab) y anti-LAG3 (relatlimab-rmbw), y sus combinaciones.

Dos estudios fase III compararon ipilimumab con/sin dacarbacina (en primera línea) e ipilimumab con la vacuna gp100 (en segunda línea), consiguiendo por primera vez tasas de supervivencia global (SG) mayores de 10 meses, con un 47% de pacientes vivos en el primer año y un 20% a los 3 años. Otro aspecto novedoso

fue la toxicidad, con eventos inmunorelacionados a nivel cutáneo, digestivo, endocrino y hepático principalmente, moderados-severos en el 50% de los pacientes tratados con ipilimumab.

El desarrollo posterior de nuevos agentes bloqueadores de la sinapsis entre la célula tumoral y el linfocito T, como nivolumab y pembrolizumab (anti-PD1), consiguieron mejorar los resultados en supervivencia conseguidos con el anti-CTLA4 con menor toxicidad. Por tanto, la monoterapia con ipilimumab fue sustituida por nivolumab, pembrolizumab, o la combinación de ipilimumab más nivolumab. Pembrolizumab ha demostrado de forma significativa mayor supervivencia libre de progresión (SLP) y SG que ipilimumab en un estudio fase III con dos esquemas de administración diferente, cada 2 y 3 semanas. La tasa de supervivencia al año fue de 74% vs 58% para pembrolizumab frente a ipilimumab.

La combinación de anti-CTLA4 y un anti-PD1 se ha ensayado en un estudio de tres ramas en primera línea con nivolumab frente a ipilimumab y a la combinación de ambos fármacos. La rama de combinación obtuvo un claro beneficio en SLP (11.5 vs 6.9 meses) frente a la rama de nivolumab en monoterapia, a expensas de una mayor toxicidad y coste. Nivolumab también fue superior a ipilimumab. En un ensayo clínico fase II/III, que comparó nivolumab y relatlimab-rmbw vs. nivolumab en monoterapia, la combinación duplicó la mediana de SLP (10.1 vs. 4.6 meses), siendo el perfil de seguridad similar en ambas ramas.

Los criterios que pueden ayudar a elegir la mejor opción de tratamiento en primera línea con inhibidores de puntos de control inmune (monoterapia o combinación) o la duración del tratamiento aún no se han establecido completamente. Sin embargo, siempre que la comorbilidad del paciente y situación funcional no lo contraindique, el tratamiento de elección se basará en la combinación de dos fármacos. Actualmente, en España la financiación de la combinación nivolumab-ipilimumab está sujeta a melanomas estadio IV con baja expresión de PD-L1 o en el caso de metástasis cerebrales asintomáticas.

Tratamientos dirigidos

El segundo hito importante en el tratamiento de los pacientes con melanoma avanzado fue el desarrollo de fármacos dirigidos frente a determinadas dianas moleculares como las de la vía de señalización BRAF-MEK. En la actualidad, el tratamiento de la enfermedad diseminada debe ir precedido de la determinación del estado de mutación de BRAF en el tejido tumoral, que aparece en el 50-60% de los melanomas metastásicos.

Existen tres inhibidores de la proteína BRAF aprobados: dabrafenib, vemurafenib, y encorafenib y tres inhibidores de MEK: trametinib, cobimetinib y binimetinib.

Los primeros ensayos fase III compararon vemurafenib frente a DTIC en primera línea de melanoma avanzado BRAF mutado (tasa de respuestas objetivas de 48% vs 5%, reducción del riesgo de progresión del 74% [HR 0.26 IC95% (0.2-0.33)] y SLP de 6.8 meses con vemurafenib frente a 1.6 meses con DTIC. Datos con mayor seguimiento alcanzaron una SG de 13.6 con vemurafenib frente a 10.3 meses en la rama de dacarbacina). Se comparó, en circunstancias parecidas, dabrafenib con dacarbacina; la SLP fue de 5.1 meses para dabrafenib y 2.7 meses para dacarbacina, con una reducción del riesgo de progresión del 70% [HR 0.30 IC95% (0.18-0.51; $p < 0.0001$)]. Estas mejoras en SLP y SG se conseguían a costa de una mayor toxicidad, principalmente cutánea (rash, fototoxicidad, aparición de carcinomas escamosos de piel y mucosas y queratoacantomas).

Posteriormente, se desarrollaron los estudios de combinación de un inhibidor de BRAF y un inhibidor de MEK, comparándolos con el inhibidor BRAF en monoterapia. La base racional de esta combinación es la comprobación de que uno de los mecanismos de resistencia a los inhibidores de BRAF en pacientes con mutaciones V600 se relaciona con la reactivación de la vía desde MEK.

Un ensayo fase III comparando dabrafenib y trametinib frente a dabrafenib en monoterapia, demostró diferencias en SLP superiores para la rama de combinación (11 meses vs 8.8 meses, HR 0.67 (95% CI: 0.53-0.84) $p < 0.001$), siendo la SG a los 2 años de 51% (tratamiento combinado) frente al 42% (en monoterapia). La combinación de vemurafenib y cobimetinib también demostró superioridad con respecto a la monoterapia, con una SLP superior al año. Además, se observó que al añadir el inhibidor de MEK al inhibidor de BRAF disminuía la toxicidad, principalmente cutánea. En la comparación aleatorizada de encorafenib más binimetinib frente a encorafenib y vemurafenib en monoterapia, la mediana de SLP fue de 14.9 meses en el grupo de la combinación y de 7.3 meses en el grupo de vemurafenib, tras una mediana de seguimiento de 16.6 meses. La monoterapia con encorafenib también mostró resultados superiores a vemurafenib. La toxicidad grado 3-4 fue superior para la combinación, siendo más frecuente la hepatotoxicidad y la elevación de la tensión arterial.

No existe una comparación directa entre las tres combinaciones diferentes y se ha descrito una eficacia similar con pequeñas diferencias en el perfil de toxicidad. A la hora de seleccionar la combinación, se debe tener en cuenta las preferencias del paciente, criterios de eficacia y perfil de toxicidad esperado.

El ensayo fase III DREAMseq aleatorizó a pacientes con melanoma avanzado y mutación BRAF V600, a recibir tratamiento en primera línea con la combinación ipilimumab y nivolumab vs. dabrafenib y trametinib. A la progresión, los pacientes recibían el tratamiento de la rama contraria. El ensayo se interrumpió de forma prematura tras objetivarse una mejoría significativa en la SG a dos años para los pacientes que iniciaron tratamiento con inmunoterapia (71,8% vs 51,5%, $p=0,01$), con una mediana de duración de la respuesta no alcanzada. Tras el crossover, las tasas de respuesta objetiva fueron del 47,8% para los pacientes tratados con dabrafenib-trametinib en segunda línea y del 29,6% para los que recibieron nivolumab-ipilimumab. La toxicidad fue la esperada y los eventos grado 3 similares entre los grupos. Si bien los brazos no estaban del todo bien balanceados para las mutaciones BRAF V600E y BRAF V600K, la combinación de nivolumab/ipilimumab seguida de tratamiento con inhibidores de BRAF y MEK, parece ser la secuencia de tratamiento preferida para la mayoría de pacientes con melanoma avanzado y mutación BRAF V600. En pacientes con alta carga de enfermedad, en los que se considere necesaria una rápida respuesta, se debe valorar iniciar el tratamiento con inhibidores de BRAF y MEK.

Otros tratamientos

Relatlimab se incorporará en breve al grupo de fármacos disponibles para tratar el melanoma metastásico. En ensayo se encuentran diversas sustancias que aún han de demostrar sus beneficios en ensayos fase III, pero que intentan revertir la resistencia a antiPD-1, como BOT-112, BNT-111, APX-005M o RP-1, entre otros.

Otros tratamientos en situaciones muy específicas de afectación exclusiva de una extremidad son la electroquimioterapia y la perfusión de miembro aislado, actualmente en desuso.

Radioterapia

La finalidad de la radioterapia en el melanoma diseminado es paliativa, logrando alivio de síntomas o control local de la enfermedad y, por tanto, su objetivo es mejorar la calidad de vida de los pacientes, quedando el posible aumento de la supervivencia en un segundo plano.

La principal función de la radioterapia paliativa es antiálgica, pero también puede ser descompresiva, hemostática, estética y de control local de enfermedad. Incluso ha sido descrito el “efecto abscopal” o de regresión de las metástasis distantes al volumen irradiado.

La eficacia de la paliación dependerá del tamaño de la metástasis y de la localización. La dosis total debería ser superior a los 60 Gy (dosis biológica equivalente, BED), debido a que las metástasis son más radioresistentes que el tumor primitivo.

Cualquier localización metastásica del melanoma es susceptible de radioterapia paliativa, especialmente:

a) Cutánea: Cuando el tamaño de las lesiones cutáneas es pequeño (menor de 1 cm) se alcanza más del 85% de respuestas completas; en lesiones grandes (mayor de 5 cm), la tasa de respuestas completas es menor del 30%. La radiación empleada en las lesiones cutáneas suele realizarse con:

- 1) electrones cuando la profundidad de afectación es < 3 cm en superficies planas
- 2) fotones de megavoltaje en superficies irregulares con mayor profundidad
- 3) braquiterapia de contacto en lesiones superficiales (< 5 mm de infiltración) en superficies curvas como el cuero cabelludo. Las metástasis en tránsito también pueden ser tratadas con radioterapia, incluso las que afectan a una extremidad completa en casos individualizados cuando la perfusión del miembro aislado no es posible o no está disponible.

b) Ósea: La fracción única de 8 Gy o radioterapia fraccionada en las metástasis óseas produce una respuesta parcial o completa del dolor al mes de completar la radioterapia en más de un 65% de los casos

c) Cerebrales:

- 1) Radioterapia holocraneal: Se realiza en los casos de más de 3 metástasis, alguna > 3 cm o cuando su localización impide la exéresis quirúrgica o la radiocirugía. La RT holocraneal produce una mejora del estado funcional, al menos temporalmente, en el 60-70% de los pacientes y un escaso aumento de supervivencia (1-2 meses si se compara con el mejor tratamiento de soporte paliativo). El clásico esquema de radioterapia holocraneal es de 10 fracciones de 3 Gy. Una modalidad que aumenta la dosis en las metástasis cerebrales es la radioterapia holocraneal con boost integrado simultáneo.
- 2) Radiocirugía: indicada en pacientes con menos de 4 metástasis cerebrales, menores de 3 cm de diámetro, buen estado funcional y si el resto de la enfermedad sistémica está controlada o es susceptible de tratamiento sistémico.

Existen múltiples técnicas de radiocirugía, siendo la de VMAT la más eficiente. La radiocirugía consigue un control local en más del 90% de los pacientes, con algún largo superviviente esporádico. El uso de neurocirugía y radioterapia holocraneal obtiene el mismo control local y SG (mediana 9 meses) que la radioterapia holocraneal con boost con radiocirugía. La neurocirugía se reservaría en situaciones de metástasis cerebral única e histología desconocida.

- d) Ganglionar:** En los casos de adenopatías localizadas en una sola región ganglionar (paciente oligometastásico) donde no es posible realizar una linfadenectomía, podría indicarse una radioterapia con intención de estabilizar la enfermedad en dicha localización.
- e) Pulmonar:** La radioterapia estereotáctica corporal (SBRT), mediante simulación del control respiratorio (RT4D), estaría indicada en los pacientes oligometastásicos, con menos de 4 lesiones pulmonares < 4 cm. La SBRT consigue los mismos resultados (control local y supervivencia) que la metastasectomía.

La radioterapia puede interaccionar con inhibidores BRAF o anti-CTLA-4, aumentando los efectos de la radiación tanto en lo referente a respuestas como en toxicidad local.

Ideas claves

Los avances en el conocimiento de la inmunología y de la biología molecular han permitido desarrollar nuevos fármacos que han mejorado el pronóstico de los pacientes con melanoma avanzado, relegándose el uso de la quimioterapia clásica a escenarios muy concretos.

Destaca en el tratamiento de los pacientes con enfermedad avanzada las combinaciones de iBRAF e iMEK (dabrafenib y trametinib, vemurafenib y cobimetinib, encorafenib y binimetinib), inmunoterapia (nivolumab e ipilimumab, nivolumab y relatlimab); el esfuerzo en investigación se dirige a desarrollar nuevos fármacos que mejoren los resultados en primera línea y en revertir la resistencia a la inmunoterapia.

La radioterapia puede ayudar en el control de la enfermedad en ciertas situaciones.

Bibliografía recomendada

Avril MF, Aamdal S, Grob JJ *et al.* Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1118-25.

Barker CA. Combinations of radiation therapy and immunotherapy for melanoma: a review of clinical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 88: 986-997.

Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, *et al.* Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 May;19:603-15.

Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV *et al.* Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 358-65.

Horvat AG, Kovač V, Strojan P. Radiotherapy in palliative treatment of painful bone metastases. *Radiol Oncol* 2009; 43: 213-24.

Larkin J, Ascierto PA, Dréno B *et al.* Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1867-1876.

Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H *et al.* Combined BRAF and MEK Inhibition versus BRAF Inhibition Alone in Melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1877- 1888.

Robert C, Schachter J, Long GV *et al.* Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma, KEYNOTE-006 investigators. *N Engl J Med* 2015; 372: 2521-2532.

Serna A, Escolar PP, Puchades V *et al.* Single fraction volumetric modulated arc radiosurgery of brain metastases. *Clin Transl Oncol* 2015; 17: 596-603.

Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, *et al.* Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2022;386: 24-34.



CAPÍTULO 13

METÁSTASIS CEREBRALES POR MELANOMA

Juan Antonio Encarnacion Navarro
María Isabel De la Fuente Muñoz
Beatriz Quiles Hevia

Introducción

Las metástasis cerebrales son un evento frecuente en pacientes con melanoma. Se asocian con un pronóstico particularmente malo, causando directamente la muerte en el 60-70% de estos pacientes. Sin embargo, el pronóstico para muchos pacientes ha mejorado sustancialmente gracias a importantes avances en las técnicas de imagen y, sobre todo, en las posibilidades de tratamiento. Recientemente, la combinación de inhibidores de los puntos de control inmune y las combinaciones con terapia dirigida (inhibidores de BRAF y de MEK) han mostrado tasas de respuesta muy prometedoras y una mejor supervivencia.

Tal es la importancia de la presencia de metástasis cerebrales y los cambios en las opciones de manejo que, en la 8ª edición de la clasificación del melanoma, las metástasis cerebrales suponen un subgrupo propio (M1d; ver al final de esta la guía, donde se encuentra una “Guía de consulta rápida” en la que se refleja la estadificación del melanoma cutáneo).

Los cambios en las recomendaciones de manejo actuales comprenden el uso de inmunoterapia, preferiblemente inmunoterapia combinada anti-CTLA-4/PD-1, en pacientes con lesiones cerebrales asintomáticas asociada o no a radioterapia estereotáctica, que sigue siendo el pilar de la terapia cerebral local, segura y eficaz.

Epidemiología y presentación clínica

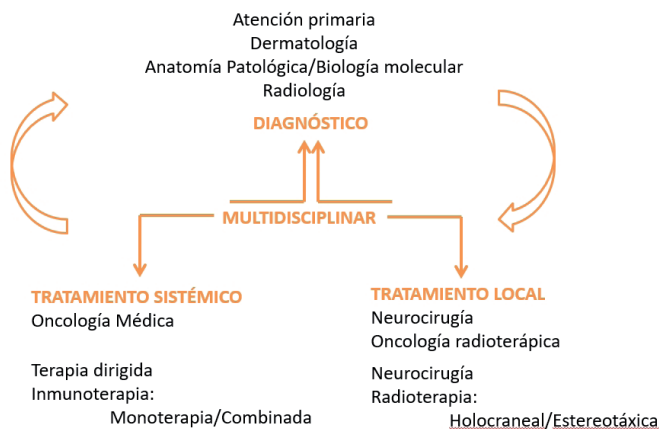
De los pacientes con metástasis cerebrales, un 10% son por melanoma, siendo sólo más frecuentes en los cánceres de pulmón y mama. Aproximadamente un tercio de los pacientes con melanoma metastásico presentan metástasis cerebrales al diagnóstico; el 80 % son supratentoriales, un 15 % son infratentoriales o leptomeníngeas y el 5 % se localizan en el tronco encefálico.

El seguimiento retrospectivo de algunos ensayos nos muestra que las recaídas, en estadios localmente avanzados, pueden ser en el SNC hasta en un 15% de los pacientes en los dos primeros años de seguimiento.

Los factores que se asocian con un mayor riesgo de metástasis sistémicas también se correlacionan con el posterior desarrollo de metástasis cerebrales (*tabla 1*).

Enfoque terapéutico

Las metástasis de melanoma tanto extracraneales como del sistema nervioso central (SNC) pueden afectar profundamente la calidad de vida y acortar la supervivencia en ausencia de un tratamiento eficaz, su manejo se debe realizar desde un enfoque multidisciplinario. (*Algoritmo 1*).



Algoritmo 1. Manejo multidisciplinario del paciente con metástasis cerebrales por melanoma

Los avances en la terapia locorregional del SNC, tanto en las técnicas neuroquirúrgicas como en las de radioterapia (RT), han llevado a una mejora importante en la capacidad de controlar las metástasis cerebrales. De hecho, con nuevas técnicas como son la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) y la arcoterapia volumétrica de intensidad modulada (VMAT) es posible realizar la radiocirugía estereotáctica (SRS) con mucha más seguridad y menos efectos secundarios, lo que unido a la evolución de la terapia sistémica ha permitido una mejora de la supervivencia global (SG).

Los factores más importantes que deben tenerse en cuenta a la hora de realizar un enfoque de tratamiento integral para pacientes con metástasis cerebrales de melanoma incluyen:

- Características clínicas de las metástasis cerebrales (número, tamaño, ubicación y síntomas).
- Extensión de la enfermedad sistémica extracraneal.
- Estado funcional del paciente y comorbilidades.
- Estado de mutación BRAF.
- Tratamientos previos realizados: sin tratamiento previo, cirugía, radioterapia (tipo, dosis, ...), inmunoterapia (monoterapia o combinación), terapia dirigida, fármacos en ensayo.



Figura 1. Modificado de Gutzmer R Melanoma brain metastasis-Interdisciplinary management recommendations 2020 Cancer Treat Rev 2020

Pacientes con lesión cerebral solitaria u oligometastásica

Los pacientes con lesión cerebral solitaria u oligometastásica como localización única de diseminación de la enfermedad son bastante infrecuentes en la práctica

clínica. Si son asintomáticos, su pronóstico es favorable en comparación con los pacientes con síntomas, con metástasis cerebrales múltiples o con metástasis extracraneales concurrentes.

En relación a la CIRUGÍA, no está definido el número máximo de lesiones abordables, considerándose habitualmente hasta tres las lesiones susceptibles de resección quirúrgica. La decisión de neurocirugía se basa, debido a la ausencia de evidencia científica, en parámetros como la edad y situación del paciente, concretamente, la presencia de síntomas neurológicos y la localización de las lesiones.

Los pacientes con metástasis solitarias, candidatos para radioterapia estereotáxica (SRT) o metastasectomía neuroquirúrgica presentan una mejor supervivencia global (SG) que aquellos no susceptibles para estas opciones de tratamiento local. Tras la resección de una lesión solitaria u oligometastásica, se recomienda el tratamiento local con radioterapia estereotáxica hipofraccionada, obteniéndose un mejor control local en comparación con sólo observación tras de la cirugía.

Actualmente, se ha comprobado que la radioterapia holocraneal no proporciona ningún beneficio clínico en la enfermedad cerebral oligometastásica frente al tratamiento con radioterapia estereotáxica hipofraccionada; del mismo modo, la radioterapia estereotáxica hipofraccionada logra tasas de control local significativamente más altas que la radicirugía, 87 % versus 80 % a los 12 meses.

El papel de la RT como terapia local única para las metástasis cerebrales pequeñas o grandes solitarias u oligometastásicas también se ha evaluado en numerosos ensayos. Para pacientes con una pequeña cantidad de metástasis asintomáticas (< 5) y con enfermedad no voluminosa (< 3 cm), la radiocirugía es una opción. Grandes series de casos han demostrado una alta eficacia local de la radiocirugía, con tasas de control local del 86 % al año y del 84 % a los 2 años.

En cuanto al tratamiento sistémico, el ensayo IMMUNED muestra que, en situación de adyuvancia tras la resección de metástasis cerebrales, nivolumab asociado o no a ipilimumab prolonga la supervivencia libre de progresión frente a placebo.

Pacientes con metástasis cerebrales asintomáticas oligometastásica y metástasis extracerebrales

En la práctica clínica, los pacientes con lesiones cerebrales oligometastásicos y asintomáticos con enfermedad extracerebral constituyen el subgrupo más fre-

cuenta. En estos pacientes, la extensión de la metástasis extracerebral y, en particular, el número de órganos afectados, así como el valor de LDH, son los factores pronósticos más importantes.

En estos pacientes, el tratamiento sistémico es cada vez más relevante, ya sea previo o de forma secuencial tras la RT, la cirugía o ambas. El ensayo CombiMB, con terapia dirigida, mostró tasas de respuesta intracraneal de hasta el 58 % en pacientes asintomáticos con mutación de BRAF que no habían recibido tratamiento previo. De manera similar, en los ensayos ABC y CheckMate-204, la combinación de ipilimumab y nivolumab logra unas tasas de respuesta intracraneal de alrededor del 50 %. Actualmente, en pacientes asintomáticos, con buen estado general, que no precisen una respuesta rápida y sin contraindicación para el uso de inmunoterapia el tratamiento de elección es la combinación de ipilimumab y nivolumab, relegando la radioterapia a un segundo tiempo, así como la terapia dirigida.

Pacientes con múltiples metástasis cerebrales asintomáticas y metástasis extracraneales

Independientemente del estado de la enfermedad extracraneal, el pronóstico en pacientes con múltiples lesiones cerebrales es menos favorable, en comparación con pacientes con metástasis cerebrales oligometastásicas o lesiones cerebrales solitarias. El número de metástasis cerebrales constituye un factor pronóstico relevante, además de la localización de las metástasis cerebrales, la extensión de las metástasis extracraneales, la LDH y el estado funcional del paciente.

Los enfoques quirúrgicos son limitados en pacientes con múltiples lesiones; tampoco está definido el número de lesiones tratadas con radioterapia estereotáxica fraccionada, si bien se intenta evitar el tratamiento holocraneal por su escaso beneficio y las secuelas que genera.

Debido a las limitaciones del tratamiento quirúrgico y radioterápico, en este contexto, la terapia sistémica es de gran relevancia en pacientes asintomáticos con metástasis cerebrales múltiples. Del mismo modo que en el apartado anterior, en pacientes asintomáticos, con buen estado general, que no precisen una respuesta rápida y sin contraindicación para el uso de inmunoterapia el tratamiento de elección es la combinación de ipilimumab y nivolumab, relegando la radioterapia a un segundo tiempo, así como la terapia dirigida.

Pacientes con múltiples lesiones cerebrales sintomáticas o enfermedad leptomeníngea

Los pacientes con lesiones cerebrales sintomáticas o metástasis leptomeníngeas tienen muy mal pronóstico y se caracterizan por una rápida progresión de la enfermedad y muerte por causas neurológicas. Los pacientes con diseminación leptomeníngea tienen el peor pronóstico de todos, con una supervivencia que todavía se mide en semanas.

Diversos estudios (COMBI-MB, con dabrafenib y trametinib; combinación de ipilimumab y nivolumab vs nivolumab e incluso la aplicación intratecal de nivolumab en pacientes con afectación leptomeníngea) evidencian que los resultados del tratamiento de estos pacientes son malos y su manejo sigue suponiendo siendo un desafío. La inhibición de BRAF/MEK logra altas tasas de respuesta en SNC; pero la duración de la respuesta es limitada. La eficacia de nivolumab más ipilimumab o monoterapia con PD-1 es baja en pacientes sintomáticos.

Actualmente la radioterapia holocraneal, como procedimiento paliativo, se está limitando a aquellos pacientes con múltiples metástasis cerebrales sintomáticas en los que la expectativa de vida esperada es de más de tres meses.

Sexo masculino	LDH elevada
Edad >60.	Melanomas de primarios desconocidos.
Melanomas de mucosas, tronco, la cabeza, el cuello o el cuero cabelludo.	Mutaciones en BRAF y NRAS.
Lesiones primarias profundamente invasivas o ulceradas.	Expresión de CCR4 en células de melanoma.
Histología acral, lentiginosa o nodular.	Activación de la vía de la PI3K/AKT.
Afectación de >3 ganglios linfáticos regionales (al diagnóstico o a la recaída).	Metástasis visceral al diagnóstico, sobretudo si disemina a más de un órgano.
CCR4: Receptor 4 de quimiocinas C-C; LDH: Lactato deshidrogenasa; PI3K/AKT: fosfatidilinositol 3-quinasa	

Tabla 1. Factores de riesgo para el desarrollo de metástasis cerebrales.

Ideas clave

El pronóstico de los pacientes con metástasis cerebrales por melanoma es muy malo; aún así, éste ha mejorado en los últimos años.

El manejo de estos pacientes es multidisciplinar y deben considerarse las características del paciente (síntomas, estado funcional y comorbilidades), de la enfermedad cerebral (número, tamaño y ubicación de las metástasis cerebrales) y extracerebral (presencia y extensión de ésta), la enfermedad sistémica extracraneal, la biología molecular del tumor (estado de mutación de BRAF) y los tratamientos previos realizados.

La mayoría de los ensayos excluyen a los pacientes con metástasis cerebrales, principalmente si éstas son activas o sintomáticas.

La inmunoterapia y la terapia dirigida son eficaces en estos pacientes. La combinación de inmunoterapia se considera de primera elección, si no ha contraindicación, en pacientes asintomáticos. La terapia dirigida en pacientes con mutación de BRAF en sintomáticos.

La radioterapia es una herramienta útil para el control local de la enfermedad. Se tiende a evitar la radioterapia holocraneal.

Bibliografía recomendada

Akanda ZZ, Hong W, Nahavandi S, et al. Post-operative stereotactic radiosurgery following excision of brain metastases: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2020; 142:27–35.

Amaral T, Kiecker F, Schäfer S, et al. Combined immunotherapy with nivolumab and ipilimumab with and without local therapy in patients with melanoma brain metastasis: a DeCOG* study in 380 patients. *J Immunother Cancer*. 2020 Mar;8(1):e000333.

Bedikian AY, Wei C, Detry M, et al. Predictive factors for the development of brain metastasis in advanced unresectable metastatic melanoma. *Am J Clin Oncol* 2011; 34:603.10.

Davies MA, Saiag P, Robert C, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multi-cohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:863–73.

Gutzmer R, Vordermark D, Hassel JC, et al. Melanoma brain metastases - Interdisciplinary management recommendations 2020. *Cancer Treat Rev*. 2020; 89:102083.

Hong AM, Fogarty GB, Dolven-Jacobsen K, et al. Adjuvant whole-brain radiation therapy compared with observation after local treatment of melanoma brain metastases: a multicenter, randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2019; 37:3132–41.

Long GV, Atkinson V, Lo S, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018; 19:672-681.

Matsunaga S, Shuto T, Yamamoto M, et al. Gamma knife radiosurgery for metastatic brain tumors from malignant melanomas: a japanese multi-institutional cooperative and retrospective cohort study (JLGK1501). *Stereotact Funct Neurosurg* 2018; 96:162–71.

Samlowski WE, Moon J, Witter M, et al. High frequency of brain metastases after adjuvant therapy for high-risk melanoma. *Cancer Med* 2017; 6:2576-2585.

Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, Akabane A, Higuchi Y, Kawagishi J, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol* 2014;15:387–95.

Zimmer L, Livingstone E, Hassel JC, *et al.* Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab monotherapy versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2020; 16; 395:1558-1568.

CAPÍTULO 14

MELANOMAS EXTRACUTÁNEOS

***Daniel Sánchez Martínez
Laura Gañán Albuixech
Víctor Martínez de la Torre***

Introducción

Un pequeño porcentaje de melanomas pueden originarse en tejidos no cutáneos donde suelen estar presentes los melanocitos derivados de las células de la cresta neural al migrar a epitelios ectodérmicos del tracto respiratorio y digestivo (mucosa nasofaríngea, laríngea, árbol traqueobronquial y tracto digestivo) y, en un porcentaje significativamente menor, a los tejidos derivados del neuroectodermo (retina, tracto uveal...). La función de los melanocitos en las membranas mucosas no es bien entendida, pero se cree que ejercen propiedades antimicrobianas e inmunológicas. El melanoma extracutáneo no supone más del 5% de todos los melanomas; su incidencia anual es muy baja, siendo los oculares los más frecuentes y los de mejor pronóstico. El desarrollo de un melanoma en estas localizaciones no parece asociarse con daño solar, historia familiar o lesiones névicas precursoras. Esta forma de melanoma suele tener un comportamiento agresivo y ser refractario a los tratamientos convencionales, siendo el diagnóstico generalmente tardío y en estadios avanzados, lo que explica que las tasas de supervivencia sean bajas, con grandes diferencias entre los distintos subtipos. El manejo clínico de los melanomas extracutáneos es particularmente complejo; por un lado son tumores infrecuentes, de localizaciones dispares, diferentes vías de diseminación, dificultad para el diagnóstico precoz y sin indicadores histopatológicos pronósticos o predictivos como son el índice de Breslow o la ulceración como en el melanoma cutáneo. Los melanomas extracutáneos son molecularmente distintos lo que podría explicar el peculiar comportamiento biológico y potencial metastático. A diferencia de los melanomas cutáneos, cuya diseminación inicial es por vía linfática, los melanomas extracutáneos tienen una mayor tendencia a la diseminación inicial por vía hematológica. En el caso del melanoma ocular ésta es la única vía de metástasis a distancia al carecer el globo ocular de vasos linfáticos.

No existe ningún sistema de estadificación para el melanoma de mucosas que incorpore todas las localizaciones anatómicas. Los melanomas de las mucosas de la región de la cabeza y el cuello suelen estadificarse usando la clasificación TNM de los tumores de esta región.

Melanoma ocular

El término melanoma ocular engloba los melanomas originados en tejido corioideo, en conjuntiva y en la órbita. Entre el 30 y el 80 % de los melanomas no cutáneos, son melanomas oculares.

Los melanomas de úvea se localizan principalmente en la coroides mientras que son mucho menos frecuentes en cuerpo ciliar o iris. La mayoría aparecen de novo y rara vez sobre un nevus previo. Las alteraciones genéticas encontradas difieren de las más habituales del melanoma cutáneo (BRAF, NRAS Y NF1) siendo las más destacadas las mutaciones en GNA11, GNAQ y BAP1. Las alteraciones del cromosoma 3 y 8 se correlacionan estrechamente con la mortalidad; inmunohistoquímicamente son positivos para HMB45, S100, Melan-A y SOX10.

Histológicamente presentan células de tipo fusiforme, epitelioides o, más frecuentemente, ambas. La cantidad de melanina puede variar notablemente desde tumores amelanóticos hasta otros fuertemente pigmentados. El melanoma uveal puede llegar a presentar grandes áreas de necrosis. El diagnóstico diferencial incluye el nevus pigmentado benigno, el melanocitoma, la hiperplasia melanocítica uveal difusa bilateral paraneoplásica y las metástasis, entre otras patologías uveales.

La ultrasonografía ocular es de especial utilidad en este tipo de tumores ya que permite la correcta evaluación de las estructuras oculares, determina la posible extensión extraocular del tumor, su grosor y, en muchas ocasiones, permite diferenciarlo de otras neoplasias.

El melanoma de coroides es la neoplasia ocular primaria más frecuente en el adulto, con una incidencia en los EE.UU. de 6-7 casos por 1.000.000 de habitantes. Es más frecuente en pacientes de raza blanca y en varones que en mujeres, siendo más habitual entre la sexta y séptima década de la vida. Se consideran factores predisponentes la raza caucásica, la preexistencia de un nevus coroideo, la melanocitosis oculodérmica, así como ciertas alteraciones genéticas como el síndrome de nevus displásicos. La clínica varía según localización; los más periféricos pueden alcanzar un mayor tamaño al pasar desapercibidos en comparación con aquellos ubicados cerca del polo posterior. Los pacientes pueden presentar disminución de agudeza visual, miodesopsias, reducción del campo visual y/o fotopsias.

Las opciones de curación en estadios localizados son elevadas haciendo uso de la cirugía, radioterapia, termoterapia o la fotocoagulación. Las tasas de supervivencia a los 10 años del diagnóstico de melanoma ocular oscilan entre un 81,2% para los melanomas de pequeño tamaño y el 34,8% para los de tamaño grande. Tan solo un 1-2% de los tumores presentan metástasis (hígado, pulmón y hueso principalmente) al diagnóstico. Su mortalidad suele situarse en el 50% a 10 años. La edad del paciente se ha identificado como un factor de mal pronóstico; el diagnóstico suele

ser en estadios avanzados, presentado un pronóstico malo en situación metastásica, con medianas de supervivencia que oscilan entre 6 y 9 meses.

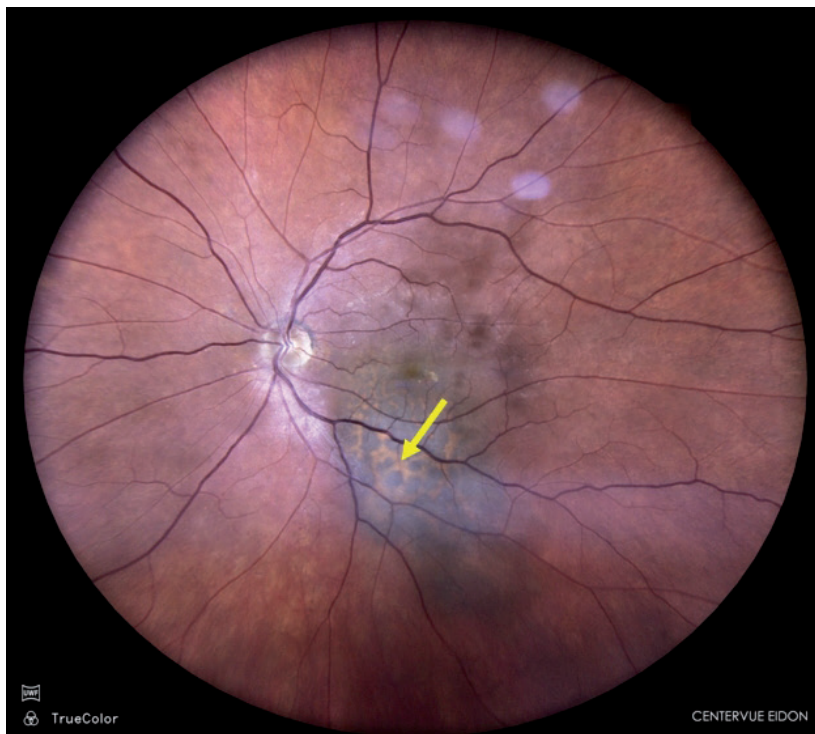


Fig 1. Melanoma corioideo de muy pequeño tamaño en el polo posterior del ojo izquierdo. Nótese la presencia de pigmento naranja en su superficie (Flecha amarilla). Imagen cortesía del Dr Daniel Sánchez Martínez

El diagnóstico se realiza mediante la exploración del fondo de ojo bajo midriasis, donde se suele observar una masa sobreelevada pigmentada con forma de domo o con una forma de champiñón muy característica, con presencia de un pigmento

naranja de lipofucsina en su superficie, ausencia de drusas y en ocasiones desprendimientos de retina perilesionales. Otra forma menos habitual es un crecimiento difuso con poca sobreelevación y suele presentar un peor pronóstico. Uno de los principales factores de riesgo de metástasis de este tumor es su espesor y su diámetro basal, por lo que una correcta biometría del tumor es esencial para determinar el tratamiento y el pronóstico del paciente (Tabla 1).

Espesor (mm)	Categoría						
>15	4	4	4	4	4	4	4
12.1-15	3	3	3	3	3	4	4
9.1-12	3	3	3	3	3	3	4
6.1-9	2	2	2	2	3	3	4
3.1-6	1	1	1	2	2	3	4
≤3	1	1	1	2	2	2	4
1							
	≤3	3.1-6	6.1-9	9.1-12	12.1-15	15.1-18	≥18
	Diámetro basal (mm)						

Tabla 1. Clasificación del melanoma coroideo según la American Joint Commission on Cancer Classification (AJCC).

Categoría tumoral. Modificado de Keung EZ, Gershenwald JE. The eighth edition American Joint Committee on Cancer

(AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. Expert Rev Anticancer Ther. 2018 Aug;18(8):775-784.

El melanoma de cuerpo ciliar supone el 12% de todos los melanomas coroides y su diagnóstico suele ser tardío. Debido a su tamaño puede presionar el cristalino y subluxarlo, inducir un defecto refractivo y/o una catarata sectorial. Si el crecimiento afecta al eje visual, el paciente puede referir defectos campimétricos y disminución de agudeza visual. También puede ocluir el ángulo iridocorneal, reduciendo el drenaje de humor acuoso provocando un glaucoma secundario. Al igual que el melanoma coroideo puede presentarse con un patrón difuso afectando a toda la circunferencia del cuerpo ciliar conocido como «melanoma en anillo».

El melanoma de iris supone entre el 5-8% de todos los melanomas uveales y es el tumor primario más frecuente en el iris. Presenta una baja capacidad metastásica,

considerándose factores de riesgo para metástasis la edad, la afectación de la raíz del iris y/o ángulo iridocorneal, el glaucoma secundario y la extensión extraocular. Se presentan como nódulos generalmente pigmentados de más de 3 mm de diámetro y 1 mm de grosor y pueden provocar sangrados en cámara anterior (hipema) por ser tumores muy vascularizados, ectropion del iris, catarata sectorial y glaucoma secundario.

El melanoma de órbita es muy infrecuente y se manifiesta habitualmente como protrusión indolora y progresiva del globo ocular, secundaria a una voluminosa lesión pigmentada.

El melanoma de conjuntiva surge habitualmente sobre áreas de melanosis adquirida y, menos frecuentemente, se originan de novo o sobre nevus pre-existentes. Suelen presentarse como lesiones pigmentarias nodulares y sobreelevadas, siendo el tratamiento de elección la escisión local con la mínima manipulación para evitar la diseminación intraoperatoria en las lesiones de pequeño tamaño, obligando en lesiones avanzadas a la exenteración del globo ocular.

Tratamiento

El tratamiento habitual en los melanomas de coroides y del cuerpo ciliar es la braquiterapia con I125o Ru67, cuando el diámetro basal del tumor no supere los 18 mm o un espesor superior a 10 mm. En caso contrario se opta por la enucleación. Puede contemplarse también la endorresección, la termoterapia transpupilar o la radioterapia con haz de protones, entre otros, con indicaciones mucho más concretas. El melanoma del iris puede tratarse mediante iridectomía sectorial o iridogoniociclectomía en función del tamaño alcanzado. La braquiterapia y la enucleación serían otras opciones terapéuticas disponibles. En el melanoma de órbita suele realizarse resección amplia o enucleación, seguida de radioterapia.

En cuanto al tratamiento sistémico en situación metastásica, el Grupo Español de Melanoma comunica en 2021 los resultados de la combinación de ipilimumab y nivolumab en primera línea de tratamiento. El objetivo primario era la supervivencia global a 12 meses, que resultó en un 51.9% con una mediana de supervivencia global y supervivencia libre de progresión de 12.7 y 3.0 meses respectivamente. La enfermedad estable se observó en el 51.9% de los pacientes. También en 2021 se comunican los resultados del ensayo de tebentafusp frente a tratamiento a criterio del investigador (inmunoterapia en monoterapia o quimioterapia) con una supervivencia global a un año del 73% vs 59% (HR 0.51) y una supervivencia libre de progresión a 6 meses del 31% vs 19% (HR 0.73), posicionando a esta combinación como opción preferente en estos pacientes.

Melanomas de mucosas

El melanoma de mucosas (MM) es una enfermedad rara y agresiva que representa el 0,03% de todos los diagnósticos de cáncer. Sólo el 1,3% de todos los melanomas se origina en las mucosas, si bien su incidencia va en aumento y varía sustancialmente según el origen étnico, representando el 1% de todos los melanomas en raza caucásica y un 25% en asiáticos.

Atendiendo a la localización, el MM se ubica en la región de cabeza y cuello (55,4 %), seguida del ano y el recto (23,8 %), el aparato reproductor femenino (18 %) y la mucosa del tracto urinario (2,8 %). El MM es dos veces más frecuente en las mujeres, dadas las tasas más altas de melanomas del tracto genital, mientras que no existe diferencia en las tasas entre géneros para el MM extragenital.

La edad promedio de los pacientes diagnosticados con MM es de 70 años, en comparación con los 65 años de aquellos con melanoma cutáneo. La incidencia aumenta exponencialmente con la edad sin una meseta y sin diferencia de género.

Se desconoce su patogenia pero rara vez porta las mutaciones oncogénicas en BRAF, que se encuentran con frecuencia en el melanoma cutáneo, y prevalece una mayor frecuencia de mutaciones de SF3B1 y KIT frente a las de BRAF y NRAS.

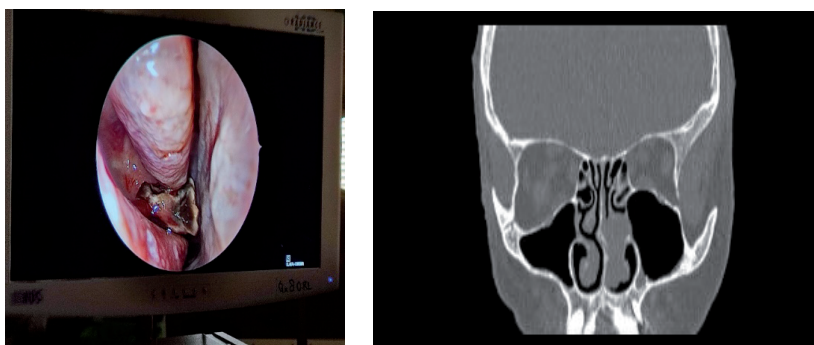
Diagnóstico

Melanoma de la mucosa vulvovaginal: representan hasta el 7% de los melanomas en mujeres. Aparecen sobre todo en la vulva y menos del 5 % de la vagina. Suele diagnosticarse en la sexta y séptima décadas. La mayoría de las pacientes presentan sangrado vaginal, masa palpable, prurito o secreción; también puede diagnosticarse incidentalmente como una lesión pigmentada en el examen de rutina.

El melanoma de la mucosa anorectal representa menos del 1 % de todos los subtipos de melanoma. Su incidencia está aumentando según los últimos registros y lo hace, igualmente, con la edad; la edad promedio al momento del diagnóstico es de 68 a 72 años. Es algo más frecuente en mujeres (de 1,6 a 2,3 veces) que en hombres. Al diagnóstico aparece como lesiones grandes y, en el 80% de los casos, con metástasis a nivel regional. Los pacientes pueden presentar signos de obstrucción o sangrado.

El melanoma de mucosas de la región de la cabeza y el cuello: clínicamente puede debutar con epistaxis, dolor facial u obstrucción nasal, siendo el diagnóstico diferencial muy difícil con procesos inflamatorios nasales.

En la endoscopia nasal puede aparecer una lesión unilateral polipoide con diferentes grados de pigmentación, así como lesiones satélites que se extienden a lo largo de los planos mucoso y submucoso. Los MM de la cavidad oral, más accesibles a la exploración, suelen ser lesiones hiperpigmentadas, pudiendo presentar también lesiones satélite, si bien un 10-30% de los casos son amelanóticos, lo que dificulta el diagnóstico.



Imágenes endoscópica (izquierda) y radiológica (derecha) de melanoma de la mucosa nasal adherido a la pared de la fosa nasal derecha. Imagen cortesía de la Dra Laura Gañán

La celularidad es con frecuencia polimorfa. Son tumores agresivos que muestran frecuentemente necrosis, invasión vascular y neural y abundantes mitosis. Es frecuente la ulceración superficial, lo que puede dificultar el hallazgo de una lesión intraepitelial, que apoye al diagnóstico de melanoma primario. El perfil inmunohistoquímico es idéntico a las lesiones de piel (vimentina, S100, melan A y HMB45). El diagnóstico diferencial debe hacerse con un espectro amplio de tumores según el tipo de celularidad presente, como el neuroblastoma olfatorio, el sarcoma de Ewing, el rabdomiosarcoma, los carcinomas indiferenciados, los linfomas de alto grado y los sarcomas fusiformes, entre otros.

Tratamiento

1.- Cirugía

El tratamiento de elección es la resección quirúrgica completa con márgenes quirúrgicos libres.

Los pacientes con márgenes positivos tienen un riesgo 21 veces mayor de muerte.

Como en la mayoría de neoplasias nasosinusales, los márgenes negativos pueden no ser alcanzables por la vecindad de órganos vitales. En situación de una recidiva local sin enfermedad a distancia, la cirugía de rescate es una opción, pero existe una probabilidad significativa de enfermedad a distancia en una gran mayoría de pacientes con recidiva local; a pesar de tratamiento quirúrgico óptimo, el 50% de los pacientes acaban desarrollando metástasis a distancia.

En el caso de MM no nasales las metástasis ganglionares son más frecuentes: en los orales se observan metástasis linfáticas regionales en el 25% de los pacientes al diagnóstico y en el 42% durante el curso de la enfermedad, mientras que la tasa es sólo del 6% en el momento de la presentación y del 20% durante el curso de la enfermedad en los MM nasales.

La linfadenectomía sólo debe contemplarse cuando hay una evidencia de afectación ganglionar regional. El papel de la biopsia selectiva del ganglio linfático centinela (BSGC) es controvertido y debe contemplarse atendiendo a la localización de la lesión y a que su resultado se vincule con la indicación de un tratamiento adyuvante.

2.- Radioterapia

Tras cirugía, las importantes tasas de recidiva local y de fracaso regional justifican valorar el uso de la radioterapia adyuvante en melanomas de la región de la cabeza y el cuello en donde, de manera paralela, se suelen seguir las recomendaciones utilizadas en otros tumores en esta localización. El consenso acerca del uso de radioterapia adyuvante en otras localizaciones no es tan evidente. La radioterapia puede tener un papel como tratamiento primario en pacientes no candidatos a cirugía.

3.- Tratamiento médico

La baja incidencia de estos tumores dificulta realizar estudios prospectivos de tratamiento, siendo habitual que los ensayos clínicos excluyan a los pacientes con melanomas de mucosas; en cualquier caso, el tratamiento habitual en situación metastásica, con intención paliativa, presenta unos resultados inferiores a la obtenidos en los melanomas cutáneos metastásicos.

En relación al tratamiento adyuvante, el único ensayo que incluyó pacientes afectados de melanoma de mucosa fue el CheckMate 238, que demostró un beneficio global en supervivencia libre de recaída de nivolumab frente a ipilimumab. En enfermedad avanzada, el ensayo CheckMate 067 muestra unos datos de supervivencia global y libre de progresión a 5 años numéricamente mejores para la combinación de ipilimumab con nivolumab frente a nivolumab (36% vs 17% y 29% vs

14% respectivamente), con diferencias también en la mediana de duración de la respuesta (no alcanzada vs 18.7 meses); sin embargo el informe de posicionamiento terapéutico elaborado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) no contempla el uso de la combinación en esta situación.

Es especialmente relevante en estas localizaciones la determinación de la mutación de cKIT, pues el uso de terapias dirigidas, como imatinib, puede dar algún resultado esperanzador. En cualquier caso la recomendación general como primera opción en los pacientes con melanoma no cutáneo debe ser su inclusión en ensayos clínicos.

Ideas clave

Los melanomas extracutáneos son tumores infrecuentes y agresivos localizados en áreas anatómicas en los que la radiación ultravioleta no juega un importante papel carcinogénico.

Aproximadamente un tercio de los pacientes tienen metástasis ganglionares al diagnóstico y las tasas de recidiva local y de metástasis a distancia son altas, a pesar de cirugías radicales, incluso en lesiones clínicamente localizadas.

Los resultados del tratamiento médico son limitados, no disponiendo en los melanomas de mucosas de ensayos específicos que demuestren un beneficio del tratamiento, asumiendo como útiles los resultados obtenidos en los ensayos en los que se incluyen, entre otros, este tipo de melanoma.

Estos estudios utilizan la inmunoterapia, siendo actualmente la única opción de tratamiento con un mínimo de eficacia.

Las opciones en los melanomas oculares sí han mostrado un cambio, pues tanto la combinación de ipilimumab con nivolumab como el tratamiento con tebentafusp han mejorado los malos resultados históricos.

En cualquier caso, tanto en los melanomas oculares como en los de mucosas, toma una especial relevancia la inclusión de estos pacientes en ensayos clínicos.

Bibliografía recomendada

Byrd DR, et al. AJCC cancer staging manual. New York: springer, 2017.

Chłopek M, Lasota J, Thompson LDR et al. Alterations in key signaling pathways in sinonasal tract melanoma. A molecular genetics and immunohistochemical study of 90 cases and comprehensive review of the literature. *Mod Pathol.* 2022 ;35: 1609-1617.

Hawkins BS. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma: IV. Ten-year mortality findings and prognostic factors. COMS report no.24. *Am J Ophthalmol.* 2004; 138: 936-951

Nassar KW, Choon Tan A et al. The Mutational Landscape of Mucosal Melanoma. *Semin Cancer Biol.* 2020; 61: 139–148.

Olla D, Neumeister MW. Mucosal Melanoma. *Clin Plast Surg.* 2021;48 :707-711.

Rose AM, Luthert PJ, Jayasena CN, et al.. Primary orbital melanoma: presentation, treatment, and long-term outcomes for 13 patients. *Front Oncol.* 2017; 7: 316.

Salari B, Foreman RK, Emerick KS et al. Sinonasal Mucosal Melanoma: An Update and Review of the Literature. *Am J Dermatopathol.* 2022; 44: 424-432.

Shields CL, Manalac J, Das C. Choroidal melanoma. Clinical features, classification, and top ten pseudomelanomas. *Current Opinion in Ophthal,* 2014; 25: 177-185.

Shields JA, Shields CL. Intraocular Tumors: An Atlas and Textbook. Lippincott Williams & Wilkins; 2015.

Staby KM, Karsten Gravdal K et al. Prognostic impact of chromosomal aberrations and GNAQ, GNA11 and BAP1 mutations in uveal melanoma. *Acta Ophthalmol.* 2018 Feb;96(1):31-38.

Thawani R, Kim MS, Arastu A et al. The contemporary management of cancers of the sinonasal tract in adults. *CA Cancer J Clin.* 2023; 73:72-112.

CAPÍTULO 15

MELANOMA EN EL EMBARAZO

María Isabel Urbano Reyes
Rosario Lara Peñaranda
Juan Pedro Martínez Cendán

Epidemiología

Se acepta que la incidencia de cáncer asociado al embarazo es de 1 en 1000 embarazos. El melanoma es uno de los cánceres más comúnmente diagnosticado en el embarazo; tiene una incidencia aproximada de 0,14-2,8 por 1000 embarazos, y los datos sugieren que el 35 % de las mujeres diagnosticadas de melanoma están en edad fértil.

La incidencia de melanoma está aumentando a nivel mundial, por lo que es de esperar que también lo haga en mujeres embarazadas, sobre todo por la tendencia al retraso en la maternidad.

Pronóstico

El conocimiento actual indica que el melanoma en mujeres embarazadas no conlleva un pronóstico significativamente peor que para las mujeres no embarazadas, y es el estadio de la enfermedad el que sigue siendo el factor más importante a tener en cuenta. Tampoco hay cambios en el pronóstico ni en la supervivencia en melanomas diagnosticados en el postparto o en el periodo previo a la gestación.

En la década de 1970 se publicaron estudios epidemiológicos (series de casos) que atribuían peor pronóstico a las mujeres diagnosticadas de melanoma durante el embarazo; sugerían que el embarazo podría conducir a la transformación de nevus en melanomas, aumentar la tasa de crecimiento de melanomas existentes y favorecer el desarrollo de metástasis.

En contraste con estas primeras series de casos, estudios a gran escala más recientes han informado que los resultados, incluida la supervivencia, no son peores en mujeres embarazadas con melanoma que en mujeres no embarazadas. El principal sesgo de los primeros estudios es que no tenían en cuenta los principales factores pronósticos; profundidad del tumor (Índice de Breslow) o el estadio de la enfermedad.

En una revisión retrospectiva en la que se analizó las características tanto clínicas como patológicas de 34 melanomas diagnosticados durante el embarazo y hasta un año después del parto no hubo diferencias significativas en la profundidad de Breslow, ulceración, tasa mitótica, estadio de la enfermedad, ubicación anatómica del tumor primario, subtipo histológico, nivel de Clark, regresión, necrosis o invasión vascular.

Efectos fisiopatológicos del embarazo sobre el melanoma

Si bien no hay pruebas convincentes de que el embarazo sea un factor de riesgo independiente para desarrollar melanoma, hay una serie de factores fisiopatológicos que se han estudiado por su impacto en el desarrollo de melanoma durante el embarazo, que se analizan a continuación

Retraso en el diagnóstico

La conciencia de la hiperpigmentación asociada con el embarazo puede distraer de reconocer un cambio maligno en un nevus melanocítico preexistente, lo que a su vez puede conducir a un retraso en el diagnóstico de melanoma.

Linfangiogénesis

El proceso de crecimiento linfático aumenta en el embarazo. Los estudios han demostrado que la linfangiogénesis asociada al embarazo puede conducir a una mayor diseminación metastásica. La linfangiogénesis es un predictor independiente de invasión del ganglio centinela.

Efecto de las hormonas

Se sabe que los estrógenos/progesterona están asociados con un aumento de la actividad melanocítica y la producción de melanina. Además, el estrógeno modula las respuestas inmunitarias y podría influir en la progresión tumoral. No obstante, el efecto de las hormonas sexuales en el desarrollo del melanoma sigue sin estar claro.

Inmunotolerancia

Se ha propuesto que los mecanismos implicados en la inmunotolerancia materno-fetal pueden permitir una mayor tumorogénesis durante el embarazo.

Hiperpigmentación

El aumento de la actividad melanocítica junto con la hiperpigmentación son acontecimientos normales durante el embarazo. A pesar de esto, no hay evidencia definitiva de que los nevus melanocíticos benignos sufran cambios histológicos como resultado del embarazo.

Hasta la fecha, no se ha demostrado que ningún factor de forma aislada sea un riesgo independiente para el desarrollo o la progresión del melanoma durante el embarazo, y un análisis combinado de 10 estudios de casos y controles con más de

5000 mujeres no encontró una asociación definitiva entre el embarazo y el riesgo de desarrollar melanoma o un curso más agresivo de la enfermedad.

Efectos del melanoma en el embarazo

No hay evidencia de que un diagnóstico de melanoma primario durante el embarazo se asocie a mayor riesgo de resultados adversos para el feto. Un estudio poblacional publicado en 2015 no informa de mayor riesgo de parto prematuro, inducción de parto, cesárea electiva o muerte fetal asociado al diagnóstico de melanoma en el embarazo. Sin embargo, si se han comunicado tasas significativamente mayores de bebés grandes para la edad gestacional nacidos de madres con diagnóstico de melanoma durante el embarazo.

El melanoma es el tumor que con mayor frecuencia metastatiza a la placenta y al feto, representando el 30% de las metástasis placentarias, si bien la diseminación metastásica a la placenta es un evento raro, solo en un 25% de estos casos el feto se ve afectado. Los bebés afectados tienen mal pronóstico. Se debe por tanto realizar un examen macroscópico y microscópico tras el alumbramiento para descartar metástasis placentarias. En caso de afectación placentaria se deberá realizar un cuidadoso examen neonatal (que incluya ecografía abdominal para descartar afectación visceral) y seguimiento posterior.

Diagnóstico

Dos tercios de los melanomas ocurren en nevus preexistentes. La evidencia actual, incluyendo las mujeres con síndrome del nevus displásico, no recomienda asumir como normales los cambios clínicos/dermatoscópicos significativos en los nevus melanocíticos de las gestantes. En estos casos estaría indicada la realización de una biopsia escisional con anestesia local, siendo seguro el uso de Lidocaína.

La escisión local amplia se puede realizar de manera segura con anestesia local en todos los trimestres del embarazo y, en general, no se debe retrasar hasta el período posparto. Si se va a realizar una escisión local amplia bajo anestesia general, el procedimiento debe coordinarse con el obstetra, el anestesiólogo y el neonatólogo. Una revisión sistemática de más de 12.000 mujeres que se sometieron a una intervención quirúrgica no obstétrica no encontró un mayor riesgo de aborto espontáneo o defectos congénitos.

La biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) es una técnica que se ha demos-

trado segura tanto para la embarazada como para el feto. La Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) recomienda el uso de tecnecio-99; durante el embarazo representa un riesgo mínimo para el feto, ya que libera una dosis de radiación de 55 mGy. No se recomienda el uso de azul de metileno y otros contrastes colorantes. Si la paciente embarazada se considera candidata a la biopsia selectiva del ganglio centinela, existe controversia sobre el momento más adecuado para la realización del procedimiento. La decisión de realizar una biopsia de ganglio centinela debe tener en cuenta el trimestre del embarazo, las características del melanoma primario y los deseos de la paciente. Si el melanoma es diagnosticado durante el primer trimestre, puede considerarse retrasar esta técnica hasta el segundo trimestre, para minimizar la exposición del feto durante el periodo de organogénesis. Cuando el diagnóstico es en el final del tercer trimestre, tiene sentido que el procedimiento se realice después del parto.

Todavía no está claro el papel que tiene la linfadenectomía electiva en el melanoma diagnosticado durante el embarazo.

En el caso de enfermedad avanzada, se pueden considerar pruebas de imagen. De acuerdo con un resumen de opinión publicado por el Comité de práctica obstétrica del Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología, la radiografía de tórax con protección adecuada, la ecografía y la resonancia magnética nuclear (preferiblemente sin gadolinio) son las técnicas de elección.

Tratamiento

El enfoque general para el tratamiento del melanoma asociado al embarazo se basa en los mismos factores pronósticos que para las pacientes no embarazadas.

El principal tratamiento consiste en la exéresis de la lesión y posterior ampliación según se indica en esta guía clínica. Son particularmente controvertidos los casos de enfermedad ganglionar o metastásica. Se deberá ofrecer un abordaje multidisciplinar e individualizado.

En pacientes que presentan enfermedad ganglionar palpable (presunto estadio III) se debe realizar después de la estadificación (utilizando pruebas de imagen seguras para el feto) una linfadenectomía terapéutica independientemente de la edad gestacional. En cuanto al tratamiento sistémico de gestantes estadio III y IV, no existen evidencias en guías terapéuticas y se desconoce en gran medida su efecto sobre el embarazo, la lactancia y la fertilidad. Muchos de estos agentes son teratógenos, por lo que su uso está limitado durante la gestación y la lactancia y las

pacientes que los reciben deberán evitar un nuevo embarazo durante un periodo variable de tiempo después de completar la terapia según el agente o agentes utilizados (que puede llegar a ser de hasta 4-5 meses). Así el uso de terapia sistémica en pacientes no embarazadas exige una anticoncepción eficaz. Sin embargo, estos medicamentos pueden reducir la eficacia de algunos anticonceptivos hormonales. En este contexto, algunos autores recomendarían la inserción de un dispositivo intrauterino.

La inmunoterapia y las terapias dirigidas no se consideran seguros para el feto, por lo que los tratamientos se utilizan únicamente en circunstancias especialmente poco frecuentes. Con respecto a la finalización de la gestación se recomienda un enfoque individualizado para determinar el momento del parto. Se deberá tener en cuenta la edad gestacional, curso de la gestación, edad materna, paridad, y estadio de la enfermedad. El parto a término debe ser el objetivo siempre que sea posible. La interrupción del embarazo no da como resultado la regresión espontánea del melanoma. Se puede considerar el parto pretérmino en aquellas pacientes con estadio avanzado y peor pronóstico para no demorar el inicio del tratamiento.

Recomendaciones

- I. Futuras gestaciones: las recomendaciones para el embarazo posterior después de un diagnóstico de melanoma no están estandarizadas. Aunque la recurrencia del melanoma puede ocurrir muchos años después del diagnóstico inicial, el mayor riesgo se presenta en los primeros 2 a 3 años. Se debe informar a las mujeres en edad fértil con diagnóstico de melanoma sobre futuros embarazos en función de los factores pronósticos establecidos, como el grosor de Breslow del tumor primario, la ulceración, la tasa mitótica y el estadio general de la enfermedad. De manera que en estadios tempranos no es necesario retrasar un futuro embarazo, sin embargo, en pacientes con enfermedad avanzada se recomendará esperar al menos 2-3 años.
- II. Anticonceptivos hormonales orales: no parece haber un mayor riesgo de melanoma por el uso de anticonceptivos orales combinados (estrógeno y progestágeno), incluso durante períodos prolongados de uso.
- III. Terapia hormonal sustitutiva: no parece aumentar el riesgo de melanoma y no debe negarse a un paciente con diagnóstico previo de melanoma cuando existe indicación médica.
- IV. Preservación de la fertilidad: los datos clínicos sobre el impacto de los trata-

mientos sistémicos sobre la fertilidad son insuficientes. La mayoría de estudios se han llevado a cabo en animales. El pronóstico de este tumor está mejorando, de manera que se espera que aumente el número de pacientes que se planteen una maternidad posterior al diagnóstico. A pesar de la falta de datos sólidos es obligatorio proporcionar información realista y completa sobre el posible impacto en la infertilidad. Se recomiendan medidas de protección de la fertilidad para los pacientes con melanoma en edad fértil, el método de elección es la estimulación ovárica y criopreservación de ovocitos fecundados o no.

- V. Fecundación in vitro: No hay datos consistentes de asociación entre FIV y melanoma. Comprender qué aspectos de este proceso (si es que los hay) confieren un mayor riesgo de melanoma es un desafío, y se necesitan más estudios.

Ideas clave

El melanoma es uno de los tumores más frecuentemente diagnosticados durante el embarazo.

No hay evidencia definitiva de que el melanoma diagnosticado durante el embarazo se asocie con peores resultados, o que el embarazo afecte la progresión o el ritmo de la enfermedad. El estadio de la enfermedad es el factor pronóstico más importante.

Los melanomas en pacientes embarazadas no parecen tener características clinicopatológicas que difieran de las pacientes no embarazadas. Si bien es la neoplasia maligna que con mayor frecuencia presenta metástasis placentarias y fetales. Aunque es poco común y se observa típicamente en pacientes con enfermedad metastásica.

Cualquier lesión pigmentada que sufra cambios clínicos o dermatoscópicos deberá ser biopsiada.

La evaluación y el tratamiento de la paciente embarazada con melanoma generalmente debe ser similar al de las pacientes que no están embarazadas.

El manejo es especialmente controvertido en casos de enfermedad ganglionar o metastásica.

La decisión de realizar una biopsia de ganglio centinela debe tener en cuenta el trimestre del embarazo, las características del melanoma primario y los deseos de la paciente.

Los agentes sistémicos utilizados en el melanoma avanzado o metastásico pueden ser teratogénicos.

Las mujeres en edad fértil que reciben tratamiento adyuvante para el melanoma deben recibir asesoramiento sobre la fertilidad futura, incluida la derivación para la preservación de la fertilidad (si es preciso).

No se contraindica el uso de anticoncepción hormonal oral o terapia hormonal sustitutiva en pacientes con antecedente de melanoma. No hay datos concluyentes sobre la fertilización in vitro (FIV) y el riesgo de melanoma.

Bibliografía recomendada

Berk-Krauss J, Bieber AK, Criscito MC, et al. Melanoma risk after in vitro fertilization: A review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2018; 79: 1133-1140.

Berk-Krauss J, Liebman TN, Stein JA. Pregnancy and Melanoma: Recommendations for Clinical Scenarios. *International Journal of Women's Dermatology*. 2018; 4:113–115.

Byrom L, Olsen CM, Knight L, et al. Does Pregnancy after a Diagnosis of Melanoma Affect Prognosis? Systematic Review and Meta-analysis. *Dermatologic Surgery*. 2015; 41: 875-882.

Carter TJ, George C, Harwood C, et al. Melanoma in pregnancy: Diagnosis and management in early-stage and advanced disease. *European Journal of Cancer*. 2022; 166: 240–253.

Driscoll MS, Martires K, Bieber AK, et al. Pregnancy and melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016; 75: 669–678.

Filippi F, Serra N, Vigano P, et al. Fertility preservation for patients with melanoma. *Melanoma Research*. 2022; 32: 303–308.

Garbe C, Amaral T, Peris K et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics. Update 2019. *Eur J Cancer*. 2020; 126:141-158.

Hassel JC, Livingstone E, Allam, et al. Fertility preservation and management of pregnancy in melanoma patients requiring systemic therapy. *ESMO Open*. 2021; 6: 100248.

Jones MS, Lee J, Stern SL, et al. Is Pregnancy-Associated Melanoma Associated with Adverse Outcomes? *Journal of the American College of Surgeons*. 2017; 225: 149–158.

Maleka A, Enblad G, Sjörs G, et al. Treatment of metastatic malignant melanoma with vemurafenib during pregnancy. *Journal of Clinical Oncology*. 2013; 31: 2012–2013.

Mendizábal E, De León-Luis J, Gómez-Hidalgo NR, et al. Maternal and perinatal outcomes in pregnancy-associated melanoma. Report of two cases and a systematic literature review. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2017; 214: 131-139.

Pagan M, Jinks H, Sewell M. Treatment of metastatic malignant melanoma during pregnancy with a BRAF kinase inhibitor. *Case Reports in Women's Health*. 2019; 24: e00142.

Ribero S, Longo C, Dika E, et al. Pregnancy and melanoma: a European-wide survey to assess current management and a critical literature overview. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017; 31: 65–69.

Still R, Brennecke S. Melanoma in pregnancy. *Obstetric Medicine*. 2017; 10: 107–112.



CAPÍTULO 16

MELANOMA EN NIÑOS

José Luis Fuster Soler
Gloria Juan Carpena
Sebastián Ortiz Reina

Introducción

El melanoma infantil incluye aquel que está presente desde el nacimiento hasta una edad límite en la que la falta de consenso complica la comparación de las distintas series.

El melanoma en menores de 15 años de edad, debe considerarse, según el European Cooperative Study Group for Pediatric Rare Tumors (EXPeRT), un tumor muy poco frecuente con una incidencia anual de 1.3-1.6 casos por millón/año, siendo algo mayor en adolescentes entre 15 y 19 años (15 casos por millón/año) en probable relación con una mayor exposición acumulada a la radiación solar. Debido a esta mayor incidencia después de la pubertad, la incidencia global anual de melanoma de los 0 a los 19 años de edad es de 4,5 casos por millón/año, superior a la de otros tumores “pediátricos” como el rabdomiosarcoma (4/millón/año) o el sarcoma de Ewing (3,3/millón/año).

Se postula que se han podido sobrediagnosticar y tratar como melanoma tumores melanocíticos de potencial maligno incierto, que realmente corresponden a lesiones benignas, pues uno de los aspectos controvertidos en el melanoma infantil es la frecuente presencia de histologías atípicas lo que dificulta enormemente el diagnóstico diferencial con lesiones benignas.

Genética

Son pocos los estudios sobre las alteraciones genéticas en el melanoma infantil. La presencia de alteraciones en CDKN2A (pérdida bialélica en 9p21) no es infrecuente en el melanoma infantil, sin embargo, la mutación en la línea germinal que da origen al melanoma familiar suele presentar melanomas en la edad adulta y no en la infancia. La presencia de dicha delección en lesiones spitzoides atípicas orienta el diagnóstico a melanoma spitzoide.

La biología molecular de los melanomas en niños suele ser diferente a la del adulto, al carecer habitualmente de alteraciones en BRAF, TERT, p16/R o PTEN-P3IK. La mutación del promotor de TERT es frecuente en el melanoma infantil en áreas de exposición solar intermitente, similares a las del melanoma del adulto.

No hay mutaciones en NRAS ni BRAF en nevus de Spitz, donde sí es frecuente mutación de HRAS (ganancia en el cromosoma 11p). Dicha mutación no está presente en el melanoma lo que puede ayudar en el diagnóstico diferencial entre el nevus de Spitz y el melanoma spitzoide.

Se han descrito 2 nuevos tipos de tumores melanocíticos spitzoides: unos con mutaciones en BRAFV600E/BAP1 neg, que son lesiones spitzoides atípicas, la mayoría de ellas de comportamiento benigno, y otros tumores spitzoides con fusión de quinasas, que si bien no discrimina entre benignidad y malignidad, podría ofrecer una nueva diana terapéutica en melanomas spitzoides con enfermedad a distancia.

Lesiones precursoras e histopatología

Hasta el 80% de los melanomas de la infancia aparecen “de novo”, el resto surgen sobre lesiones melanocíticas preexistentes. Las lesiones precursoras suelen corresponderse con nevus melanocíticos congénitos (NMC), presentes ya desde el nacimiento o que aparecen hasta 3 años después de éste. La estimación global de malignización de un NMC es del 0,7%, distribuyéndose según el tamaño lesional en:

- NMC de pequeño y mediano tamaño: de menos de 1,5 cm y entre 1,5-20 cm, respectivamente. El riesgo de aparición de un melanoma es menor del 1%, presentándose habitualmente a partir de la pubertad y localizándose principalmente en la unión dermoepidérmica.

- NMC grandes y gigantes: de más de 20 cm de diámetro y de más de 40 cm, respectivamente. El riesgo de malignización se estima en un 2,5% para lesiones entre 20-40 cm y de un 3,1% en aquellos nevus mayores de 40 cm. En estos casos el melanoma se desarrolla en la dermis profunda o en el tejido celular subcutáneo, pero también puede aparecer sobre melanocitosis neurocutánea o hasta en el 24% de los casos ser de origen desconocido. El 75% de los melanomas aparecieron en lesiones de > 40 cm y sobre todo en los de localización troncular. Entre el 50-60% de los casos de melanoma sobre NMC aparecen en los primeros 5 años de vida. La presencia de nevus melanocíticos satélites es otro conocido indicador de riesgo de malignización es este tipo de NMC.

La histopatología y el espectro biológico de los melanomas pediátricos difieren de los del adulto, siendo más frecuente encontrar un aspecto convencional en pacientes postpuberales y spitzoide en los prepубerales (figura 1).

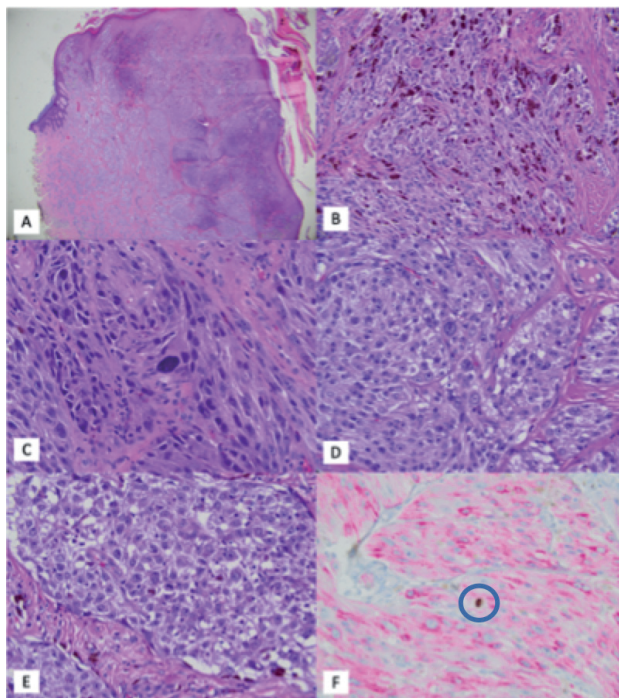


Figura 1. A.- Nódulo tumoral de aspecto polipoideo. B al E.- Proliferación tumoral de células epitelioides y fusiformes en ocasiones pigmentadas con aspecto spitzoide. F.- Mitosis dérmicas (doble tinción con fosfohistona 3 y Melan A).

La edad es un factor clave para cada histiotipo de melanoma. En menores de 10 años el histiotipo más frecuente es el melanoma spitzoide, que suelen presentar alteraciones del promotor TERT, escasa tendencia a la diseminación metastásica y un pronóstico excelente. Otra entidad típica de la edad prepuberal es representada por los melanomas originados a partir de nevus congénitos gigantes que con frecuencia se asocian a mutaciones de NRAS y se caracterizan por su comportamiento agresivo. Tras la pubertad los melanomas más frecuentes son los melanomas convencionales del adulto (con predominio de alteraciones BRAF) y los melanomas spitzoides con, en este caso, curso clínico impredecible. Entre los melanomas convencionales el subtipo con extensión superficial es el más frecuente. Una dificultad específica para los patólogos es el diagnóstico diferencial con otras

lesiones de malignidad intermedia o incierta como los tumores de Spitz atípicos, cuyos criterios clínicos e histopatológicos diferenciales se incluye en la clasificación de la WHO para tumores cutáneos.

Pueden encontrarse lesiones que exhiban uno o más hallazgos sugestivos de malignidad (atipia nuclear, macronúcleos, actividad mitótica, necrosis o ulceración) pero en número o grado insuficiente para establecer un diagnóstico de melanoma. En estos casos podría emplearse el concepto de “tumor melanocítico de potencial de malignidad incierto” (melanocytic tumors of uncertain malignant potential – MELTUMP-).

Clínica

El diagnóstico clínico puede ser difícil porque en los niños las lesiones pigmentadas benignas pueden presentar signos de alarma y porque los melanomas pueden presentar características diferentes de las que generalmente presentan los melanomas en los adultos. En este sentido, el melanoma pediátrico, particularmente antes de la pubertad, no es infrecuente que sea amelanótico (rojo o rosa) y grueso (sobreelevado o nodular). Por ello, la regla “ABCDE” de diagnóstico clínico, desarrollada en adultos, puede carecer de utilidad o incluso conducir a errores en los niños. Se han propuesto “alternativas” que vienen a completar dicha regla. Así, así se propone añadir el ABCD “adicional” para niños y que indica:

“Amelanotic”: amelanótico.

“Bleeding-blump”: lesión sangrante tipo granuloma piogénico.

“Color uniformity”: color uniforme frente heterogéneo.

“De novo-any diameter”: cualquier diámetro si la lesión aparece “de novo”.

Y se añadiría la regla “CCUUPP”:

Color (pink/red), Changing: color rojo-rosado o cambios de color.

Ulceration, Upward thickening: ulceración, engrosamiento o sobreelevación.

Pyogenic granuloma-like lesions, Pop-up of new lesions: equivalente a la “b” del acrónimo inicial.

Sin embargo, la regla ABCD convencional no debe olvidarse al evaluar a un niño con una lesión melanocítica, ambos sistemas de evaluación son importantes.

El diagnóstico clínico es particularmente complicado cuando el melanoma se desarrolla en nevos congénitos en los que la transformación maligna ocurre en planos profundos y las manifestaciones superficiales pueden no hacerse aparentes al inicio de la enfermedad.

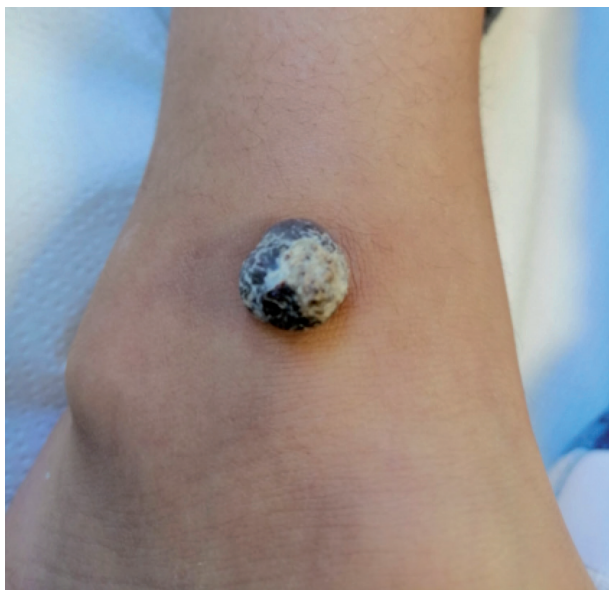


Figura 2.- Varón de 6 años con nódulo tumoral hiperqueratósico, de 1 cm de diámetro, localizado en el tobillo derecho, con aspecto clínico de botriomicoma (granuloma piógeno), que resultó ser un melanoma infantil (fotografía cortesía de la Dra. Celia Campoy Carreño)

A diferencia del melanoma del adulto, el infantil suele presentar un índice de Breslow mayor. La mayoría (85-90%) de los melanomas en niños y adolescentes son localizados (melanoma in situ y estadios I y II) y manejables con resección radical, ofreciendo una expectativa de supervivencia global (SG) a 5 años superior al 90%. Alrededor de un 10% de casos pediátricos se presentan con enfermedad resecable pero con afectación ganglionar regional (estadio III) y la SG en estos casos supera el 60%. Los melanomas irresecables y metastásicos son poco frecuentes en niños, representan un 5% de todos los casos y se asocian a un mal pronóstico desfavorable con SG a 5 años inferior a 20%.

Tratamiento

En el año 2021 el grupo EXPeRT, basándose en la metodología adoptada bajo el auspicio de la Red de Referencia Europea para el Cáncer Pediátrico (European Reference Network for Paediatric Cancer –ERN PaedCan-; tabla 1) publica las recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de los niños y adolescentes con melanoma cutáneo.

- 1.- Quirúrgico:** Sigue siendo el tratamiento principal, al igual que en el adulto y se rige por las mismas indicaciones (ver capítulo correspondiente: “Manejo quirúrgico del melanoma”).

Con respecto a la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) es menor la experiencia obtenida en población pediátrica, sin embargo se ha mostrado una técnica con escasa morbilidad. La BSGC no se recomienda para los denominados “tumores melanocíticos de potencial de malignidad incierto”. Su positividad es mayor que en adultos y, en este caso, es controvertido el papel de la linfadenectomía. La utilidad de la BSGC en los tumores spitzoides atípicos no está del todo clara, pues si bien algunos autores consideran que la positividad de dicha prueba indica que estamos frente a un melanoma, no son pocos los que cuestionan dicho axioma tras obtener positividad en la BSGC y comprobar que no hubo progresión ni muerte por melanoma en dichos pacientes. Aunque limitado, la cirugía puede tener también un papel en el manejo de la enfermedad metastásica a distancia.

- 2.- Radioterapia:** Se consideran sus indicaciones de forma paralela a las del adulto, como en algunos casos de macrometástasis ganglionares tras linfadenectomía o en el control local paliativo de las metástasis.

- 3.- Tratamiento médico:** de forma similar a otras opciones de tratamiento, las indicaciones del tratamiento médico siguen las establecidas en el manejo del adulto. El papel de la quimioterapia queda relegado a aquellos casos en los que fracasa o hay contraindicación para el uso de la terapia dirigida o de la inmunoterapia.

En relación al seguimiento, no hay recomendaciones claramente establecidas en los pacientes pediátricos.

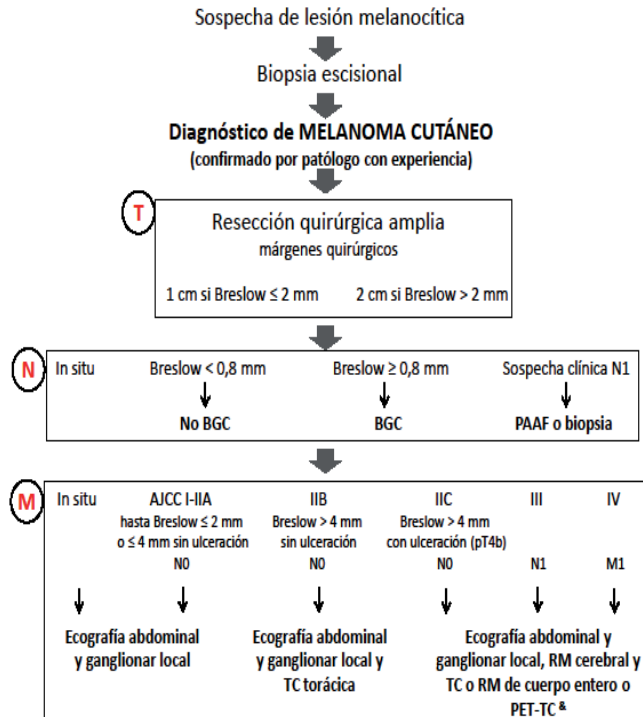


Figura 1. Propuesta de abordaje diagnóstico del melanoma cutáneo en pacientes pediátricos y adolescentes. AJCC, American Joint Committee of Cancer. BGC: Biopsia de Ganglio Centinela. Modificado de Ferrari A, Brecht IB, Gatta G, et al. Defining and listing very rare cancers of pediatric age: consensus of the Joint Action on Rare Cancers (JARC) in cooperation with the European Cooperative Study Group for Pediatric Rare Tumours (EXPeRT). Eur J Cancer. 2019; 110: 120- 126.

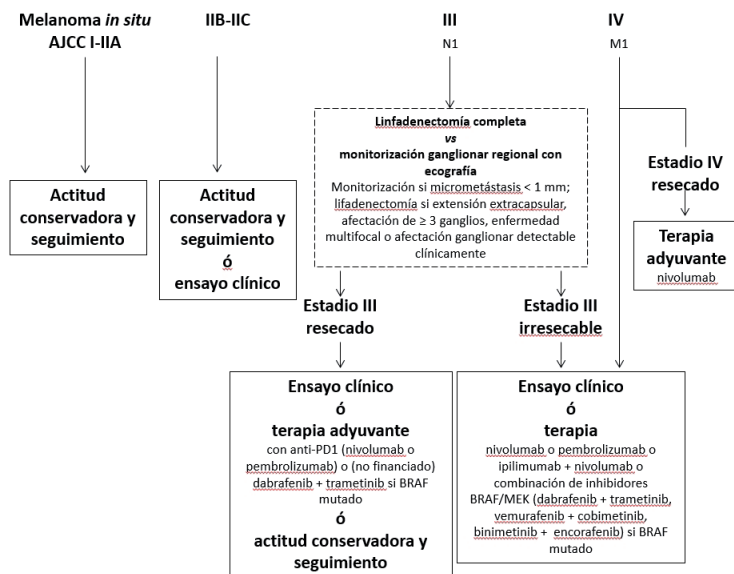


Figura 2. Propuesta de manejo terapéutico del melanoma cutáneo en pacientes pediátricos y adolescentes. AJCC, American Joint Committee of Cancer; M, metástasis; N, afectación ganglionar; PD1, programmed death 1. Modificado de Ferrari A, Brecht IB, Gatta G, et al. Defining and listing very rare cancers of pediatric age: consensus of the Joint Action on Rare Cancers (JARC) in cooperation with the European Cooperative Study Group for Pediatric Rare Tumours (EXPeRT). Eur J Cancer. 2019; 110: 120- 126.

Ideas clave

La incidencia de melanoma infantil aumenta, sobre todo a partir de los 10 años de edad, tanto para las formas localizadas como para las diseminadas.

Las formas amelanóticas y spitzoides son las más frecuentes, sobre todo en los primeros años de la infancia.

La regla del ABCDE falla hasta en el 60% de los melanomas de la infancia y en el 40% de los melanomas de la adolescencia, razón por la que se han propuesto “alternativas” que vienen a completar dicha regla.

Hasta el 80% de los melanomas de la infancia aparecen “de novo”, el resto surgen sobre lesiones melanocíticas preexistentes, fundamentalmente, nevus melanocíticos congénitos.

El tratamiento sigue las mismas líneas que en el adulto en situación metastásica, siendo algo más conservador en situación no metastásica.

Bibliografía recomendada

Bahrami A, Barnhill RL. Pathology and genomics of pediatric melanoma: a critical re-examination and new insights. *Pediatr Blood Cancer*. 2018; 65: e26792.

Brecht IB, De Paoli A, Bisogno G, et al. Pediatric patients with cutaneous melanoma: a European study. *Pediatr Blood Cancer*. 2018; 65: e26974.

Chisholm J, Suvada J, Dunkel IJ, et al. BRIM-P: a phase I, open label, multicenter, dose-escalation study of vemurafenib in pediatric patients with surgically incurable, BRAFmutation-positive melanoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2018; 65: e26947.

Elder DE, Massi D, Scolyer RA, et al. WHO Classification of Skin Tumours: WHO Classification of Tumours, Volume 11. World Health Organization classification of tumours. World Health Organization, 2018. <https://books.google.es/books?id=aVAltgEACAAJ>.

Ferrari A, Brecht IB, Gatta G, et al. Defining and listing very rare cancers of pediatric age: consensus of the Joint Action on Rare Cancers (JARC) in cooperation with the European Cooperative Study Group for Pediatric Rare Tumours (EXPeRT). *Eur J Cancer*. 2019; 110: 120- 126.

Ferrari A, Lopez Almaraz R, Reguerre Y, et al. Cutaneous melanoma in children and adolescents: The EXPeRT/PARTNER diagnostic and therapeutic recommendations. *Pediatr Blood Cancer*. 2021; 68: e28992.

Ferrari A, Schneider DT, Bisogno G, et al. Facing the challenges of very rare tumors of pediatric age: The European Cooperative Study Group for Pediatric Rare Tumors (EXPeRT) background, goals and achievements. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;e28993.

Halalsheh H, Kaste SC, Navid F, et al. The role of routine imaging in pediatric cutaneous melanoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2018; 65: e27412.

Jansen B, Hansen D, Moy R, et al. Gene expression analysis differentiates melanomas from Spitz nevi. *J Drugs Dermatol*. 2018; 17: 574- 576.

Massi D, Tomasini C, Senetta R, et al. Atypical Spitz tumours in patients younger than 18 years. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 72: 37-46.

Orbach D, Ferrari A, Schneider DT, et al. The European Paediatric Rare Tumours Network - European Registry (PARTNER) project for very rare tumors in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2021; 68: e29072.

Réguerre Y, Vittaz M, Orbach D, et al. Cutaneous malignant melanoma in children and adolescents treated in pediatric oncology units. *Pediatr Blood Cancer*. 2016; 63: 1922-1927.

Shain AH, Yeh I, Kovalyshyn I, et al. The genetic evolution of melanoma from precursor lesions. *N Engl J Med*. 2015; 373: 1926-1936.

Wouters MW, Michielin O, Bastiaannet E, et al. ECCO essential requirements for quality cancer care: melanoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018; 122: 164-178.

CAPÍTULO 17

FACTORES PSICOLÓGICOS Y CUIDADOS PALIATIVOS

María Rosa Castellano Álvarez
Eva María Avilés Alcántara
Lucía Fernández Roca

Introducción

La incidencia de melanoma cutáneo está aumentando progresivamente en los últimos años, haciéndose necesario determinar las herramientas de prevención y diagnóstico precoz más adecuadas así como realizar un abordaje holístico ante el diagnóstico, incluyendo la atención a aspectos psicosociales desde etapas tempranas de la enfermedad, en las que hay que resaltar la labor diagnóstica de los médicos no dermatólogos y de atención primaria.

Comprender estas necesidades de apoyo en el proceso de melanoma es importante para desarrollar protocolos de intervención específicos profilácticos que mejoren la calidad de vida y promuevan la satisfacción con la atención. En este sentido debemos tener en cuenta el modelo de conexión entre el médico, el paciente, y la familia de éste, denominado triada terapéutica, dado su importante papel en la adaptación a la enfermedad.

Para el desarrollo de lo anterior la psicooncología, como área aplicada de la psicología de la salud, se ha visto involucrada como especialización para abordar los factores psicológicos específicos relacionados con cada tipo de cáncer, ofreciendo las herramientas necesarias de afrontamiento ante el proceso de enfermedad en cada una de las fases, además de su aporte a la concienciación comunitaria desde campañas de educación en prevención primaria, secundaria y terciaria. Nos vamos a centrar en el desarrollo de las dos últimas.

No podemos dejar fuera de este contexto la aportación del trabajador social como profesional que remarca las necesidades en prestaciones, recursos, orientación y ayuda a los enfermos en situación, o no, de vulnerabilidad social y fragilidad familiar.

Nos centramos en el desarrollo en esta guía, aportando herramientas sencillas y eficaces enmarcadas en distintos protocolos.

Protocolos de intervención psicológica en melanoma

Prevención secundaria.

Medidas al inicio de la enfermedad.

El objetivo de esta prevención es aplicar abordajes integrales de identificación de las áreas con posibles necesidades de atención psicosocial, encaminados a mejorar el estado del paciente y familia.

La herramienta preventiva para uso del facultativo es el cribado o screening, que

va encaminada a la detección precoz del impacto psicológico y social ante la sospecha o diagnóstico de melanoma.

• **Ejemplos de medidas de prevención secundaria. Screening a pacientes:**

- Termómetro de Distrés- TD

Como herramienta de cribado general objetivable se propone el Termómetro de Distrés, presentado a modo de escala visual analógica, junto a una lista de problemas que se relacionan con las dimensiones práctica, familiar, emocional, espiritual y física.

Es un instrumento fácil de incorporar en consulta, va dirigido al paciente y es aplicable en cualquier etapa del melanoma, lo que puede ofrecer un evolutivo en cada una de sus dimensiones a lo largo del proceso de enfermedad.

- Evaluación de Necesidades Psicosociales y Espirituales del enfermo al final de la vida ENP-E

Para la valoración de las necesidades psicosociales del paciente, en procesos de recaída, cuidados paliativos o fin de vida, se propone el cuestionario de Evaluación de Necesidades Psicosociales y Espirituales del enfermo al final de la vida- ENP-E, a través del cual se evalúan mediante 14 ítems las cuatro principales dimensiones que afectan al proceso de enfermedad:

- Emocional-bienestar: estado de ánimo, reacciones emocionales, preocupaciones, percepción de bienestar y signos externos de malestar emocional.
- Apoyo social: sensación de protección o atención por parte del entorno relacional.
- Espiritualidad: creencias y valores relacionados con la vida y la enfermedad.
- Información: necesidad del paciente de conocer más sobre su enfermedad.

La exploración de estas cuestiones se realiza de forma fluida y natural dentro de la entrevista con el paciente, facilitando su expresión y el desarrollo de la conversación.

• **Ejemplos de medidas de prevención secundaria. Screening a familia:**

- Escala de Valoración Familiar - TSO

La Escala de Valoración Familiar - TSO, determina el grado de riesgo social del paciente evaluando las siguientes dimensiones: estructura y función familiar, contactos sociales, necesidad de ayuda, ingresos económicos y vivienda.

• **Ejemplos de medidas de prevención secundaria. Screening al profesional clínico:**

- Fatiga por compasión

El desarrollo de la labor clínica con un elevado nivel de exigencia enfrenta al médico a un reto que puede poner en peligro también su estado emocional. La fatiga por compasión como desgaste producido por cansancio de empatía, es un fallo en la gestión de las propias emociones que resulta de ayudar a personas que sufren o viven una situación traumática.

El cribado se realiza a través del instrumento ProQOL-CSF-IV, que valora el burnout, la satisfacción por compasión y la fatiga de la compasión. También se puede realizar un autochequeo de indicadores (*Tabla 1*) con el fin de observar si se dan los siguientes factores de riesgo a los que deben atender los facultativos:

INDICADORES DE FATIGA POR COMPASIÓN		
PSICOLÓGICOS	COGNITIVOS	INTERPERSONALES
Reacciones emocionales intensas	Desconfianza	Abandonar el equipo
Pensamientos estresantes o pesadillas	Vulnerabilidad	Abandonar relaciones personales
Sensación de enlentecimiento o agotamiento	Aumento o disminución del sentido del poder	Sobreimplicación con el sufrimiento de otros
Evitación	Escepticismo	Desconfianza
Dolencias somáticas	Culpabilidad	
Ansiedad		
Comportamiento compulsivo o adictivo		
Aislamiento		

Tabla 1. Indicadores de fatiga por compasión. Modificado de B. Hudnall Stamm, 1997-2005. Professional Quality of Life: Compassion Satisfaction and Fatigue Subscales, R-IV (ProQOL). Translated by Maria Eugenia Morante Benadero, Bernardo Moreno Jimenez, Alfredo Rodriguez Muñoz, Universidad Autónoma de Madrid, Spain.

Prevención terciaria

Tratamiento de la enfermedad existente.

Las medidas de prevención terciaria están enfocadas a la recuperación en el proceso de enfermedad y sufrimiento causado ante la pérdida de la salud, facilitando la adaptación, siendo objetivos el control y seguimiento del paciente para reducir las secuelas emocionales.

Abordamos, de forma protocolizada predictiva (*Gráfico 1*) el uso de los cuestionarios propuestos para discriminar problemas de comunicación y realizar una valoración basal del nivel psicoemocional del paciente y socio familiar.

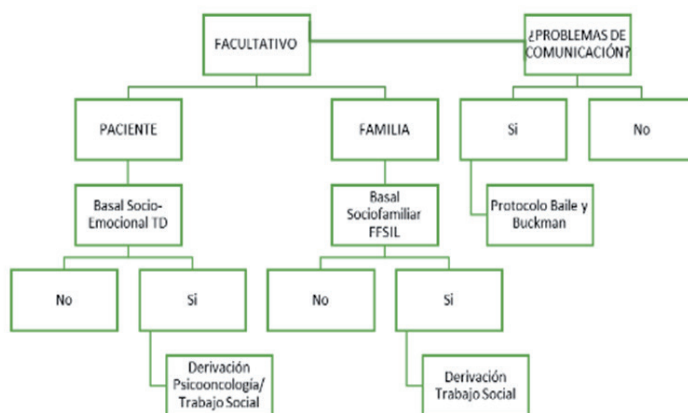


Gráfico 1. Árbol de decisión evaluativo para la toma de decisiones del profesional.

Profesional

El manejo de la comunicación es una estrategia básica para evitar la aparición de la fatiga por compasión, ya que es una herramienta terapéutica esencial que da acceso al principio de autonomía, a la confianza mutua, la seguridad y a la información que el paciente necesita, permitiendo la coordinación entre paciente-familia-profesional. El uso adecuado de la comunicación debería estar libre de factores que la dificulten, promoviendo aquellos que la faciliten.

DIFICULTAN la comunicación:	FACILITAN la comunicación:
<ul style="list-style-type: none"> • Expresiones vagas y generalizadoras • Preguntas cerradas • Imponer a las personas lo que tienen que hacer • Preguntas múltiples • Decir que no hay motivo de qué preocuparse • Desviar la atención sólo a lo físico • Proporcionar más información de la que el paciente pueda asimilar 	<ul style="list-style-type: none"> • Preguntas abiertas dirigidas • Atender a lenguaje no verbal • Diálogo empático • Motivar a comunicarse • Preguntar. No dar por supuesto • Escuchar y respetar las objeciones • Respetar los mecanismos de negación adaptativos • Comunicar la verdad al ritmo de las necesidades y demandas del paciente.

Tabla 2. Factores que facilitan o dificultan la comunicación en la triada terapéutica.

Para conseguir una comunicación adecuada es necesario vencer la ansiedad a dar malas noticias, el miedo a provocar reacciones emocionales incontrolables y la posible sobre-identificación.

Dentro de la interacción médico-paciente, tras la identificación de un diagnóstico de melanoma, encontramos que la comunicación de malas noticias es inherente a la práctica de la medicina. El entrenamiento en habilidades de comunicación puede producir un impacto positivo tanto en el emisor como en el receptor.

1. Preparación de la entrevista	<ul style="list-style-type: none"> • ¿Cómo me estoy sintiendo ante esta situación? • ¿Cómo observo que se encuentra el otro? • ¿Qué le voy a decir?
2. ¿Qué sabe el paciente?	<ul style="list-style-type: none"> • ¿Qué se le ha dicho de su problema hasta el momento? • ¿Por qué se ha aplazado la quimioterapia?
3. ¿Cuánto quiere saber?	<ul style="list-style-type: none"> • ¿Qué quiere saber de su enfermedad? • ¿Quiere saber todos los detalles? • ¿Prefiere que lo sepa otra persona? • ¿Quiere saber en qué consisten los procedimientos a los que será sometido?
4. Comunicar la información	<ul style="list-style-type: none"> • Parece que la radioterapia no ha hecho el efecto que se esperaba • Parece que las cosas no van bien • ¿A ti qué te parece? • ¿Qué piensas que pasará con esta nueva quimio?
5. Responder a las reacciones	<ul style="list-style-type: none"> • ¿Qué te preocupa hoy? • Te noto triste, preocupada, cansada, enfadada... • ¿De qué tienes miedo?
6. Plan Terapéutico/ Acompañar	<ul style="list-style-type: none"> • ¿Qué necesitarías hoy para estar mejor? • ¿Qué te hace pensar que te vas a morir? • Te noto cansado, ¿quieres algo para dormir? • ¿Puedo hacer algo por ti ahora?

Tabla 3. Protocolo de Baile-Buckman (Baile WF, Buckman R, Lenzi R, et al. SPIKES-A six-step protocol for delivering bad news: application to the patient with cancer. *Oncologist*. 2000; 5:302-11)

Paciente

Consideramos que es útil disponer de un protocolo que contemple la realidad clínica de la atención psicológica y social desde la determinación de la situación basal del paciente.

El abordaje psicosocial debe permitir diseñar la intervención terapéutica más apropiada atendiendo la singularidad de cada caso. Toda intervención debe procurar aliviar la angustia, el malestar general y facilitar el abordaje del impacto.

El Termómetro de Distrés-TD ofrece un cribado general como instrumento objetivo que incluye una valoración basal a modo de escala visual analógica y una

lista de problemas que se relacionan con las dimensiones práctica, familiar, emocional, espiritual y física.

Puntuación de corte Termómetro de Distrés-TD:

- Puntuación 0-4 (malestar emocional leve), se hará seguimiento por parte del equipo primario (oncólogo, enfermera y recursos disponibles)
- Puntuación 5-6-7 (malestar moderado), derivación opcional acordada con el profesional y/o seguimiento del paciente y reevaluación de considerarlo necesario.
- Puntuación 8-10 (malestar alto grave), alta recomendación de derivar a un profesional especializado.

Familia

Los seres queridos del enfermo con melanoma pueden sufrir en las mismas áreas anímicas que el paciente, de ahí que se le llegue a denominar “paciente de segundo orden” a la familia, pero no por ello menos importante. Es necesario dar valor a su presencia chequeando su funcionamiento de cara a fortalecer las debilidades no observables en consulta.

La Prueba de Percepción de Funcionamiento Familiar- FF-SIL mide a través de 14 preguntas, siete variables (cohesión, armonía, comunicación, permeabilidad, afectividad, roles y adaptabilidad), y en función de la puntuación Likert obtenida determinará el diagnóstico de funcionamiento familiar.

Puntuación de corte FF-SIL, de relación familiar:

- Puntuación 70-57 (funcional)
- Puntuación 56-43 (moderadamente funcional)
- Puntuación 42-28 (disfuncional)
- Puntuación 27-14 (severamente disfuncional)

El proceso protocolizado de entrega y evaluación de los cuestionarios TD y FF-SIL, al paciente y familiar respectivamente, es muy útil y sencillo realizándose durante la primera consulta médica. Se representa en el Grafico 2:

- I. Primera consulta médica: el facultativo entrega los cuestionarios como parte de la acogida al paciente.
- II. El paciente entrega los cuestionarios cumplimentados en ventanilla.
- III. Evaluación de los cuestionarios. Ante puntuaciones significativas en TD se recomienda derivación a Psicooncología o Trabajo Social (en función de la dimensión señalada). Igualmente, ante puntuación significativa de disfuncionalidad en FF-SIL se recomienda derivación a Trabajo Social.

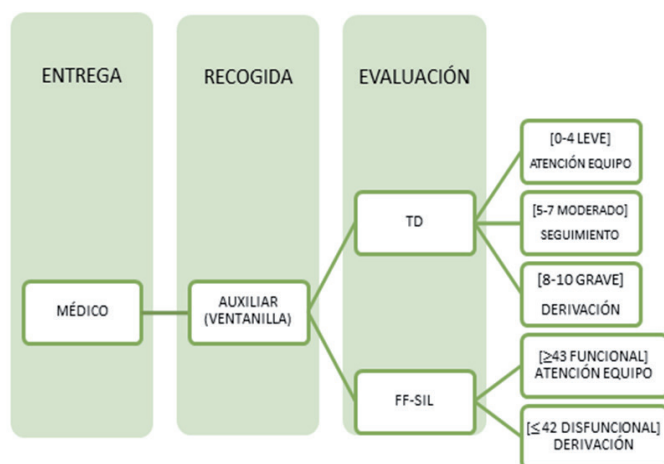


Gráfico 2. Itinerario de los cuestionarios.

Ideas clave

Se hace necesario determinar un abordaje integrado e integral, de los aspectos psicológicos y de trabajo social en la atención médica, que incluya medidas de actuación tanto desde etapas iniciales como avanzadas del melanoma.

Se presentan diversas estrategias para el abordaje de la triada terapéutica médico-paciente-familia, desarrollando protocolos de cribado desde la prevención secundaria y terciaria.

Se incluyen planes de intervención, con el objetivo de identificar y disminuir la prevalencia de problemas psicológicos y sociales, pudiendo ser tratados efectivamente desde una atención temprana.

Bibliografía recomendada

Baile WF, Buckman R, Lenzi R, et al. SPIKES-A six-step protocol for delivering bad news: application to the patient with cancer. *Oncologist*. 2000; 5:302-11.

Giménez VM, Guinovart C, Rovira E et al. La escala de valoración sociofamiliar TSO. Fundamentos, descripción, validación e instrucciones de uso- Versión 1. Español. Universidad de Alicante, 2020.

Mateo D, Limonero J, Méndez J, et al. Programa PSICPAL: Recomendaciones para la evaluación y atención psicosocial y espiritual de personas con enfermedades avanzadas y pronóstico de vida limitado. 2018.

Ortega MT, De la Cuesta MD, Días C. Propuesta de un instrumento para la aplicación del proceso de atención de enfermería en familias disfuncionales. *Rev Cubana Enfermer*. 1999 ; 15: 164-168.

Roth AJ, Kornblith AB, Batel-Copel L, et al. Rapid screening for psychological distress in men with prostate carcinoma: A pilot study. *Cancer* 1998; 82:1904-8.

SECPAL, Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Guía de cuidados paliativos. 2014.



GUÍA DE CONSULTA RÁPIDA

PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO CONSIDERADOS POR ORDEN DE IMPORTANCIA

MUY IMPORTANTES

- Exposición solar:
 - Quemadura.
 - Exposición intensa e intermitente.
- Fuentes artificiales de radiación UV.

IMPORTANTES

- Fenotipo:
 - Número elevado de nevus melanocíticos.
 - Fototipo bajo (I – II).
- Antecedentes familiares (melanoma familiar).
- Antecedentes patológicos (inmunosupresión; xeroderma pigmentoso).

GRUPOS DE RIESGO

- Pacientes con antecedente de melanoma.
- Presencia de nevus congénito gigante (mayor a igual a 20 cm de diámetro o más del 5% de la superficie corporal).
- Presencia de más de 100 nevus melanocíticos comunes.
- Presencia de más de 5 nevus melanocíticos atípicos.
- Pacientes con historia familiar de 3 ó más casos de melanoma.

• **Riesgo bajo:**

Paciente con antecedente personal de melanoma o con un familiar de primer grado con melanoma y que no tenga ninguna de las siguientes características:

- Fototipo claro / pelirrojo.
- Más de 50 nevus.
- Presencia de nevus atípicos.
- Presencia de daño solar.

• **Riesgo intermedio:**

- Paciente con antecedente personal de melanoma o con un familiar de primer grado con melanoma y que tenga alguna de las características mencionadas en el grupo anterior.
- Paciente con un número de nevus entre 50-100.

• **Riesgo alto:**

Paciente que presenta alguna de estas dos características:

- Más de 100 nevus.
- Múltiples nevus atípicos.

PREVENCIÓN DEL MELANOMA

PREVENCIÓN PRIMARIA. FOTOPROTECCIÓN:

1. Medidas de protección física:

- Ropa, incluyendo gafas de sol, gorra y sombrero.
- Maquillaje.
- Otros: sombrillas, cristales tintados ...

2. Protectores solares:

- Con FPS mayor o igual a 15.
- Aplicados unos 20 minutos antes de la exposición solar.
- Repitiendo la aplicación al menos cada 2-3 horas.
- Evitar la exposición solar directa entre las 12:00 y 17:00 horas, sobre todo durante el período estival.
- Extremar las medidas de fotoprotección en menores de 18 años.
- En lactantes no usar los fotoprotectores hasta los seis meses de edad.

PREVENCIÓN SECUNDARIA. DETECCIÓN PRECOZ:

- A- Asimetría, tanto del contorno como del color o irregularidades
- B- Bordes irregulares
- C- Color no homogéneo: mezcla de matices en el color.
- D- Diámetro superior a 6 mm.
- E- Evolución o cambios en tamaño, forma, color o aparición de síntomas (como picor o dolor) o de signos (como inflamación o sangrado).

CRITERIOS DERMATOSCÓPICOS EN EL MELANOMA

CRITERIOS GLOBALES

- Asimetría
- Múltiples colores (pardo, marrón oscuro, negro, azul-gris, blanco, rojo)

PATRONES GLOBALES

- Multicomponente (combinación de 3 o más estructuras)
- En estallido de estrellas (en adultos)
- Patrón inespecífico

CARACTERÍSTICAS LOCALES

- Retículo pigmentado atípico
- Proyecciones atípicas (seudópodos, extensiones radiales)
- Puntos/glóbulos atípicos
- Vasos atípicos
- Estructuras de regresión
- Velo azul-blanquecino
- Manchas de pigmento irregulares, periféricas y múltiples
- Áreas homogéneas irregulares y periféricas

**MÁRGENES QUIRÚRGICOS RECOMENDADOS EN FUNCIÓN
DEL ÍNDICE DE BRESLOW**

Índice de Breslow (mm)	Márgenes recomendados (cm)
Melanoma in situ	0.5
Menor de 1	1
1-2	1-2
Mayor de 2	2

INDICACIONES DE LA BSGC

- Melanoma con índice de Breslow ≥ 1 mm.
- Melanoma con índice de Breslow menor de 1mm con alguno de los siguientes criterios:
 - Regresión
 - Ulceración
 - Microsatelitosis
 - Índice mitótico ≥ 1

EJEMPLO DE INFORME HISTOPATOLÓGICO CON LOS FACTORES DE VALOR PRONÓSTICO EN EL MELANOMA

A. Melanoma primario

- Tipo histológico: melanoma de extensión superficial; melanoma nodular; lentigo maligno; melanoma lentigo maligno; melanoma lentiginoso acral; otros.
- Localización: ...
- Tipo de procedimiento: biopsia escisional; biopsia incisional; biopsia por afeitado; biopsia por sacabocados; no especificada.
- Tamaño macroscópico del tumor (cm): ... mm.
- Infiltración: melanoma invasor; melanoma in situ.
- Fase de crecimiento: vertical; radial.
- Grosor del tumor primario (Breslow): ... mm; grosor de al menos ... mm.
- Ulceración: sí; no.
- Nivel del Clark: ...
- Índice mitótico (mitosis/mm2): ...
- Linfocitos infiltrantes del tumor (TILs):
 - Intensidad: ausente; denso; no denso.
 - Localización: peritumoral; intratumoral; ambos.
- Neurotropismo: ausente; presente.
- Invasión linfovascular: ausente; presente.
- Angiotropismo: ausente; presente.
- Microsatelitosis: ausente; presente.
- Regresión: ausente; presente; afecta a <75% de la lesión; afecta a >75% de la lesión.
- Asociación a nevus: no; a nevus azul, congénito; adquirido; displásico; otros.
- Afectación de márgenes: no; sí.
 - Margen lateral: ... mm.
 - Margen profundo: ... mm.
- Estadío patológico (pTNM 8ª Edición): ...

B. Biopsia del ganglio centinela

- Número de ganglios enviados o encontrados: ...
- Número de ganglios linfáticos afectados: ...
- Diámetro de la metástasis de mayor tamaño (mm): ...
- Localización de la metástasis en el ganglio centinela (Clasificación de Dewar): subcapsular; parenquimatoso; combinado; multifocal; extensivo...
- Extensión extranodal: ausente; presente
- Número de depósitos metastásicos: 1; 2-5; 6-10; 11-20; >20.
- Presencia de conglomerado adenopático: ausente; presente.

C. Linfadenectomía

- Número de ganglios enviados o encontrados: ...
- Número de ganglios con depósitos metastásicos: ...
- Tasa de ganglios positivos / ganglios analizados: ...
- Conglomerado adenopático: ausente; presente.
- Estadío patológico (pTNM): ...

CLASIFICACIÓN TNM (8ª Edición AJCC)

Categoría T: Hace referencia al tamaño del tumor atendiendo al índice de Breslow.

pTx	Tumor primario no puede determinarse		
pT0	No hay evidencia de tumor primario (primario desconocido o melanoma en regresión completa)		
pTis	Melanoma in situ		
pT1	Breslow ≤ 1 mm	a. < 0,8 mm sin ulceración	
		b.	< 0,8 mm con ulceración
			0,8-1 mm con o sin ulceración
pT2	Breslow 1-2 mm	a. sin ulceración	
		b. con ulceración	
pT3	Breslow 2-4 mm	a. sin ulceración	
		b. con ulceración	
pT4	Breslow > 4 mm	a. sin ulceración	
		b. con ulceración	

Categoría N: Hace referencia a la presencia y tipo de afectación de los ganglios linfáticos regionales.

* Si no se aporta información clínica, necesaria para la subcategorización de pN, se empleará la clasificación general pN1, pN2 o pN3.

pNx	Invasión ganglionar no puede determinarse	
pN0	No hay invasión ganglionar	
pN1*	1 ganglio invadido	pN1a: 1 ganglio invadido clínicamente oculto (por ejemplo, detectado por ganglio centinela) sin metástasis en tránsito (satelitosis / microsateletosis)
		pN1b: 1 ganglio invadido clínicamente detectado sin metástasis en tránsito (satelitosis / microsateletosis)
	Metástasis en tránsito (satelitosis / microsateletosis) sin invasión tumoral ganglionar	pN1c: Metástasis en tránsito (satelitosis / microsateletosis) sin invasión tumoral ganglionar
pN2*	2-3 ganglios invadidos	pN2a: 2 o 3 ganglios invadidos clínicamente ocultos (por ejemplo, detectado por ganglio centinela) sin metástasis en tránsito (satelitosis / microsateletosis)
		pN2b: 2 o 3 ganglios invadidos, con al menos uno clínicamente detectado, sin metástasis en tránsito (satelitosis / microsateletosis)
	Metástasis en tránsito (satelitosis / microsateletosis) con invasión de 1 ganglio	pN2c: 1 ganglio invadido clínicamente oculto o detectado con metástasis en tránsito (satelitosis / microsateletosis)
pN3*	4 o más ganglios invadidos	pN3a: 4 o más ganglios invadidos clínicamente ocultos (por ejemplo, detectado por ganglio centinela) sin metástasis en tránsito (satelitosis / microsateletosis)
		pN3b: 4 o más ganglios invadidos, con al menos uno clínicamente detectado, sin metástasis en tránsito (satelitosis / microsateletosis)
	Metástasis en tránsito (satelitosis / microsateletosis) con invasión de 2 o más ganglios	pN3c: 2 o más ganglios invadidos, clínicamente ocultos o detectados, con metástasis en tránsito (satelitosis / microsateletosis)

Categoría M: Hace referencia a la presencia y ubicación de las metastasis a distancia y a la normalidad o elevación de la LDH.

pM1a M1a (0) M1a (0)	Metástasis a distancia en piel, tejido subcutáneo, partes blandas incluyendo músculo o ganglios linfáticos no regionales. LDH normal. LDH elevada.
pM1b M1b (0) M1b (0)	Metástasis a distancia a pulmón con o sin afectación de las localizaciones pM1a. LDH normal. LDH elevada.
pM1c M1c (0) M1c (0)	Metástasis a distancia a vísceras no SNC con o sin afectación de localizaciones pM1a o pM1b. LDH normal. LDH elevada.
pM1d M1d (0) M1d (0)	Metástasis a distancia a SNC con o sin afectación de localizaciones pM1a, pM1b o pM1c. LDH normal. LDH elevada.

ESTADIFICACIÓN TNM (AJCC 8ª Edición)

Estadificación clínica				Estadificación patológica			
Estadio 0	Tis	N0	M0	Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1a	N0	M0	Estadio IA	T1a	N0	M0
Estadio IB	T1b	N0	M0		T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0	Estadio IB	T2a	N0	M0
Estadio IIA	T2b	N0	M0	Estadio IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0
Estadio IIB	T3b	N0	M0	Estadio IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0
Estadio IIC	T4b	N0	M0	Estadio IIC	T4b	N0	M0
Estadio III	Cualquier T, Tis	≥ N1	M0	Estadio IIIA	T1a/b, T2a	N1a, N2a	M0
				Estadio IIIB	T0	N1b, N1c	M0
Estadio IIA					T1a/b, T2a	N1b/c, N2b	M0
Estadio IIB					T2b, T3a	N1a/b/c, N2a/b	M0
Estadio IIC				Estadio IIIC	T0	N2b/c, N3b/c	M0
					T1a/b, T2a/b, T3a	N2c, N3a/b/c	M0
					T3b, T4a	Cualquier N ≥ N1	M0
					T4b	N1a/b/c, N2a/b/c	M0
				Estadio IIID	T4b	N3a/b/b	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier n	M1	Estadio IV	Cualquier T, Tis	Cualquier n	M1

SEGUIMIENTO

ESTADIO	NCCN	AAD	ALEMANA	AUSTRALIANA
0	No recomendado, salvo síntomas específicos.	No recomendado, salvo síntomas específicos.	No recomendado, salvo síntomas específicos.	No recomendado, salvo síntomas específicos
IA				
IB			Ecografía ganglionar + analítica con S100 basal y en seguimiento.	
IIA				
IIB		Plantear pruebas de imagen conjuntamente con oncología médica (PET-TC, TC o RMN) Las pruebas de imagen se pueden emplear en el seguimiento durante 3-5 años No se recomiendan pruebas de laboratorio.	Ecografía ganglionar + S100 + PET-TC. Basal y en seguimiento. RMN craneal y LDH a partir de IIC.	
IIC				
III	TC tóraco-abdomino-pélvica con contraste o PET-TC. RMN cerebral a partir de estadio IIC. Niveles de LDH en estadio IV para estadificación.			PET-TC + RMN cerebral + S100 si adenopatías palpables. Añadir LDH a partir de estadio IV.
IV				

Tabla 1. Recomendaciones propuestas por distintas guías para pruebas complementarias basales y durante el seguimiento.

	Estadio	Exploración física	Ecografía partes blandas y ganglionar	Análisis *	Rx de tórax	Ecografía abdominal	Otras
RECOMENDACIONES	0	Riesgo bajo: anual R. intermedio: 6 meses Riesgo alto: 3-4 meses					
	IA	6 m -1 año, durante 5 años, después anual					
	IB IIA	3-6 m durante 3 años 6-12 m otros 2 años, después anual	Opcional (según guía alemana) Cada 6 m durante 3 años y después anual 2 años				
	IIB IIC III	3-6 meses durante 2 años, después cada 3-12 meses 3 años y después anual					Valorar al paciente en comité. Valorar pruebas de imagen: cada 3-12 meses 2 años, cada 6-12 meses 3 años. Durante 5 años. Ecografía ganglionar, TC o PET-TC +/-RMN cerebral Se recomiendan RMN cerebrales periódicas a partir del estadio IIIC
	IV	Exploración física y pruebas complementarias según guías, tratamientos y comité					

Propuesta de seguimiento en función de estadio. * Hemograma, función hepática, LDH, S100B. Además, solicitar niveles de vitamina D en invierno y verano, y valorar coordinar el seguimiento clínico con el médico de atención primaria.

INDICACIONES DE TRATAMIENTO ADYUVANTE

Enfermedad estadio III: presencia de afectación ganglionar. No financiados por el Sistema Nacional de Salud los estadios IIIA ni IIIB, pero con ensayos que muestran el beneficio de la inmunoterapia y de la terapia dirigida en estos pacientes.

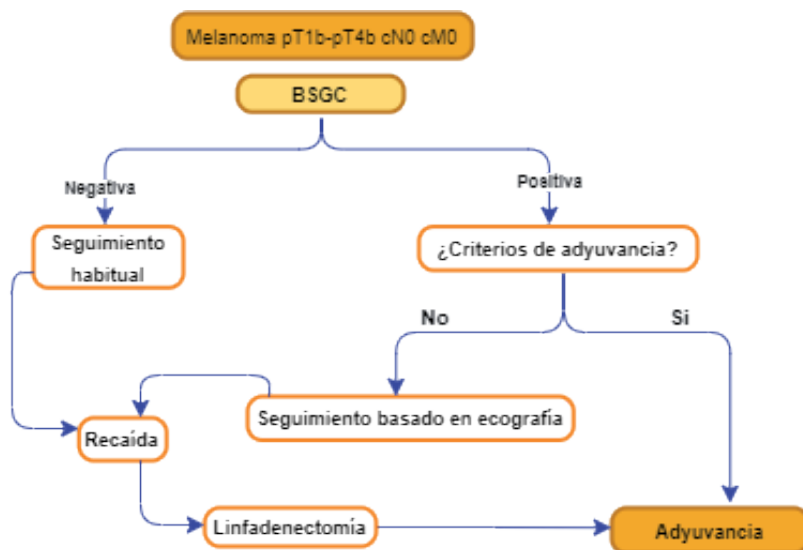
Enfermedad estadio IIB o IIC: Actualmente no financiados por el Sistema Nacional de Salud, pero con ensayos que muestran el beneficio de la inmunoterapia en estos pacientes.

INDICACIONES DE RADIOTERAPIA ADYUVANTE

Grupos con alto riesgo de recidiva:

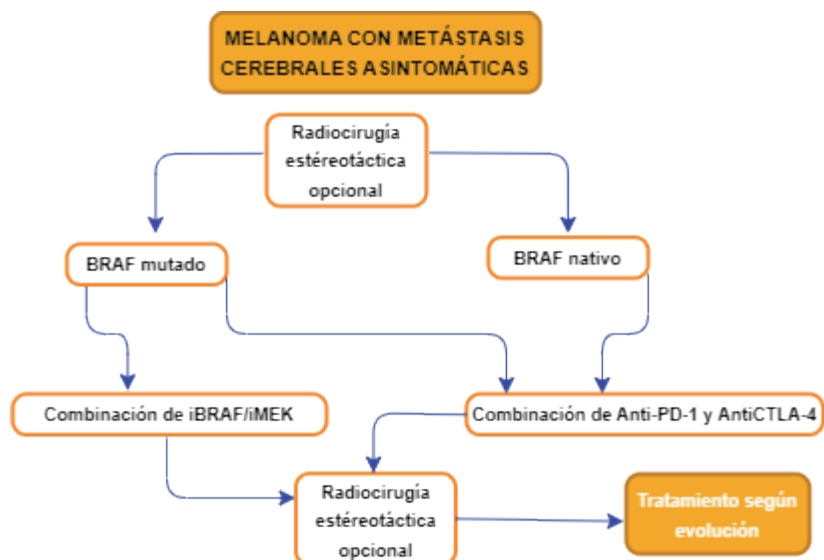
- Pacientes con enfermedad local cuando los márgenes de resección son insuficientes o están afectados, principalmente en estadios pT4a, lentigos o melanoma de mucosas, en melanomas desmoplásicos con extenso componente neutrotrópico y en satelitosis.
- Pacientes con afectación locorregional (estadio III) en la que el vaciamiento ganglionar muestra extensión extracapsular, 3 o más ganglios afectados (en cuello se debe considerar si son 2 ó más) y un tamaño ganglionar de 3 cm o mayor (en cuello considerar 2 cm).
 - Tras la cirugía de la enfermedad recurrente, principalmente si existen dudas sobre la extensión de la cirugía o la posibilidad de rescate quirúrgico posterior.
 - En recaídas ganglionares exclusivas tras cirugía (recomendado 48-60 Gy en 20-30 fracciones en 4-6 semanas).
 - En pacientes con criterios de inoperabilidad.
 - Como tratamiento adyuvante en melanoma de mucosas.

ALGORITMO EN ESTADIOS INICIALES

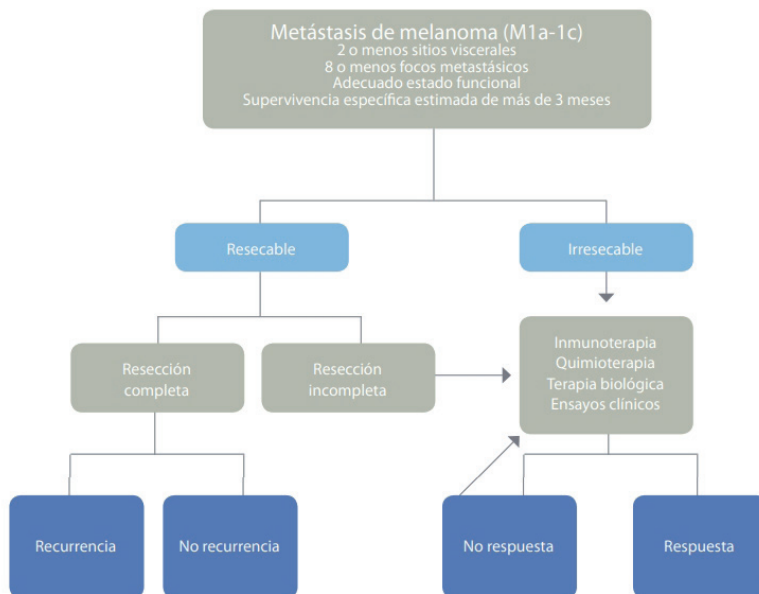


Modificado de Michielin O et al. ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019;30:1884-1901.

ALGORITMO EN ESTADIOS AVANZADOS, NO QUIRÚRGICOS



Modificado de Michielin O et al. ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019;30:1884-1901.



*Propuesta de algoritmo para el manejo de las metástasis de melanoma
(Martínez SR, Young SE. A rational surgical approach to the treatment of distant melanoma
metastases.
CancerTreat Rev 2008; 34: 614-20).*



DIRECCIONES, WEBS Y APLICACIONES DE INTERÉS

Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/melanoma/Paginas/melanoma.aspx>

Aim at melanoma

Página americana de asociados de melanoma

<https://www.aimatmelanoma.org/>

Página de la Asociación de Pacientes de Melanoma en España

<http://www.melanomaespana.es/>

National Cancer Institute (NCI)

Información sobre melanoma cutáneo:

<http://www.cancer.gov/espanol/tipos/piel>

Información específica sobre melanoma ocular:

<http://www.cancer.gov/espanol/tipos/ojo>

Instituto Australiano del Melanoma

<https://www.melanoma.org.au/>

Grupo Español Multidisciplinar de Melanoma (GEMM)

<https://www.groupgem.org>

Plataformas gratuitas para determinación de la mutación BRAF

Plataforma de Roche: www.biomarkerpoint.es

Plataforma de Novartis: <http://diagnostico.molecular.novartisoncology.es/>





