

Factores pronósticos en el melanoma

Prognostic factors in melanoma

María Laura Marchese¹, Matías Stringa² y Raúl Valdez³

RESUMEN

En los últimos cincuenta años se han estudiado distintos factores pronósticos en el melanoma. La versión publicada en 2009 por el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) incluye el espesor tumoral (Breslow), la ulceración, el número de mitosis, la presencia o no de microsatelitosis, el compromiso ganglionar y la presencia de metástasis a distancia como principales factores pronósticos. Sin embargo, en determinados casos no está claro qué es lo que lleva

a que el melanoma sea invasor y acarree la muerte. El propósito de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica acerca de los distintos factores pronósticos conocidos en el melanoma introduciendo la genética en este ámbito.

Palabras clave: melanoma, factores pronósticos, supervivencia.

Dermatol. Argent. 2017, 23 (1):03-12

ABSTRACT

Over the past fifty years prognostic factors in melanoma have been studied. The version published in 2009 by the American Joint Committee on Cancer (AJCC) includes the tumor thickness (Breslow), ulceration, mitosis number, the presence or absence of microsatellites, nodal involvement and the presence of distant metastases as major factors forecasts. However in certain cases it is not clear what leads

a melanoma to be invasive and entailing death. The purpose of this work is to perform a literature review about the various known prognostic factors in melanoma introducing genetics in this area.

Key words: melanoma, prognostic factors, survival.

Dermatol. Argent. 2017, 23 (1):03-12

¹ Médica Dermatóloga, Jefa de Residentes

² Médico Dermatólogo, Médico de Planta

³ Jefe del Servicio

Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Austral, Pilar, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Contacto del autor: María Laura Marchese

E-mail: mmarches@cas.austral.edu.ar

Fecha de trabajo recibido: 1/7/2015

Fecha de trabajo aceptado: 20/9/2016

Conflicto de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, la prevalencia del melanoma ha aumentado en un promedio del 5% anual en todos los países del mundo¹. Es la causa más común de muerte por cáncer de piel, aunque representa solo el 4% de los cánceres cutáneos².

Los factores predictivos clínicos del melanoma actualmente son la edad, el sexo y la localización del tumor primario. Los factores histológicos incluyen el espesor de Breslow, el nivel de Clark, la ulceración, el índice mitótico, la regresión, la intensidad del infiltrado linfocitario, el patrón de crecimiento y la invasión vascular.

El *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (sistema de estadificación que reúne los datos de más de 50.000 pacientes con melanoma pertenecientes a grandes centros de tres continentes) revisó los factores pronósticos de los pacientes con melanoma y los que resultaron estadísticamente significativos se incluyeron en el sistema de estadificación norteamericano. La última versión, publicada en 2009, incluye el espesor tumoral (Breslow), la presencia de ulceración, el número de mitosis y la presencia o no de microsateletosis. Como el resto de los parámetros histológicos no ha demostrado tener suficiente valor estadístico, no los detallaremos en este trabajo. En la estadificación final también se incluyeron el compromiso ganglionar y la presencia de metástasis a distancia³.

A pesar de las investigaciones sobre el pronóstico de los pacientes con melanoma y de los factores conocidos, su evolución muchas veces es impredecible. Por tal razón, se realizan continuos estudios acerca del comportamiento molecular de este tumor a fin de precisar aún más su comportamiento.

El propósito de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica de los distintos factores pronósticos conocidos en el melanoma, incluso la genética, dada la importancia que ha cobrado en el campo de la oncología en el último tiempo.

1. PREDICTORES CLÍNICOS

1.A. Sexo: las mujeres parecen tener un pronóstico ligeramente mejor. En un primer momento se sugirió que el melanoma podría tener una relación dependiente de los estrógenos. Sin embargo, la evidencia actual, basada en la ausencia de receptores estrogénicos o en la falta de respuesta a los antiestrógenos, permite descartar esta posibilidad^{4,5}.

Las mujeres suelen presentar melanomas más finos y ubicados en las extremidades, mientras que en los varones son más frecuentes en el tronco, localización que tiene peor pronóstico^{4,6-11}.

1.B. Edad: diversos trabajos demuestran que, en el melanoma, la edad del paciente es un factor pronóstico independiente. La edad avanzada se ha relacionado con el diagnóstico de melanomas más agresivos, principalmente con mayor espesor y presencia de ulceración^{2,4,12,13}. En los ancianos es más frecuente la aparición de metástasis a distancia, mientras que los jóvenes son más propensos a sufrir una enfermedad locorregional. Esto podría corresponder, por un lado, a que los pacientes mayores les dan menos importancia a los cambios cutáneos y, además, realizan menos autoexploraciones que los más jóvenes^{9,14,15}. Por otro lado, la inmunodepresión propia de la edad avanzada probablemente sea otra causa de la rápida progresión de la enfermedad^{16,17}.

1.C. Distribución topográfica: algunos estudios comprobaron que la localización del tumor primario es un factor pronóstico independiente^{4,5,9}. Los pacientes con lesiones en las extremidades tienen mejor pronóstico que aquellos con lesiones en el tronco y en la extremidad cefálica (Foto 1). En el caso del melanoma localizado, se observó un 90% de supervivencia a los 10 años en los pacientes con melanomas de las extremidades, frente a un 70% de supervivencia en los que tienen una localización axial¹⁸. Algunos estudios plantearon que los pacientes con melanomas ubicados en la cabeza y el cuello mueren 1,84 veces más rápidamente en comparación con los pacientes con melanomas de otras localizaciones⁵. Una explicación del peor pronóstico que tienen los pacientes con melanomas ubicados en el tronco, la cabeza y el cuello puede deberse al drenaje linfático. Por ejemplo, para el tronco existe la posibilidad de drenaje a las áreas axilares, a las inguinales, al mediastino y a los ganglios de localización paraaórtica, lo que justificaría la presencia de un patrón de diseminación diferente entre esas áreas con respecto a los localizados en las extremidades, con un menor porcentaje de diseminación sistémica. Lo mismo ocurriría con los melanomas de la cabeza y el cuello, ya que son zonas muy irrigadas y con gran variabilidad de drenaje linfático^{19,20}.

2. PREDICTORES HISTOPATOLÓGICOS

2.A. Índice de Breslow: introducido por ese autor en 1970, se lo llamó el “espesor de Breslow”²¹. El índice mide la masa tumoral, es fácilmente reproducible y predice la conducta posterior⁵. Requiere la evaluación histológica cuidadosa de toda la pieza por un patólogo experimentado para determinarlo y se mide en milímetros con un micrómetro ocular, desde la capa granulosa o, si hay ulceración, desde la base de esta hasta la máxima profundidad identificable (Foto 2).



FOTO 1: Melanoma extensivo superficial en el dorso de un paciente masculino.

Las primeras guías lo dividían en melanoma fino o melanoma grueso si tenía un espesor $\leq 0,75$ mm o $> 0,75$ mm, respectivamente, según propuso Breslow, de forma empírica, en 1970²¹⁻²⁴.

El índice de Breslow continúa siendo el parámetro principal para definir el estadio T del TNM. En la publicación del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) de 2009 se mantuvo la misma recomendación que en la edición de 2001 (Tabla 1)³.

Hasta el momento, se considera que el espesor de Breslow es el mayor predictor de metástasis ganglionar; a mayor espesor de Breslow, mayor riesgo de metástasis ganglionar²⁵.

2.B. Nivel de Clark: el nivel de Clark corresponde a la profundidad del tumor según la capa histológica de la piel comprometida. El nivel de Clark I se refiere al tumor localizado en la epidermis; en el nivel II, penetra en la dermis papilar; en el nivel III, llena la dermis papilar; en el nivel IV penetra en la dermis reticular, y en el nivel V, penetra en la hipodermis. Clark *et al.* encontraron una correlación inversa entre la sobrevida y el grado de profundidad tumoral. Describieron tasas de sobrevida a los 5 años de 95%, 82%, 71% y 39% para los niveles de Clark II, III, IV y V, respectivamente²⁶.

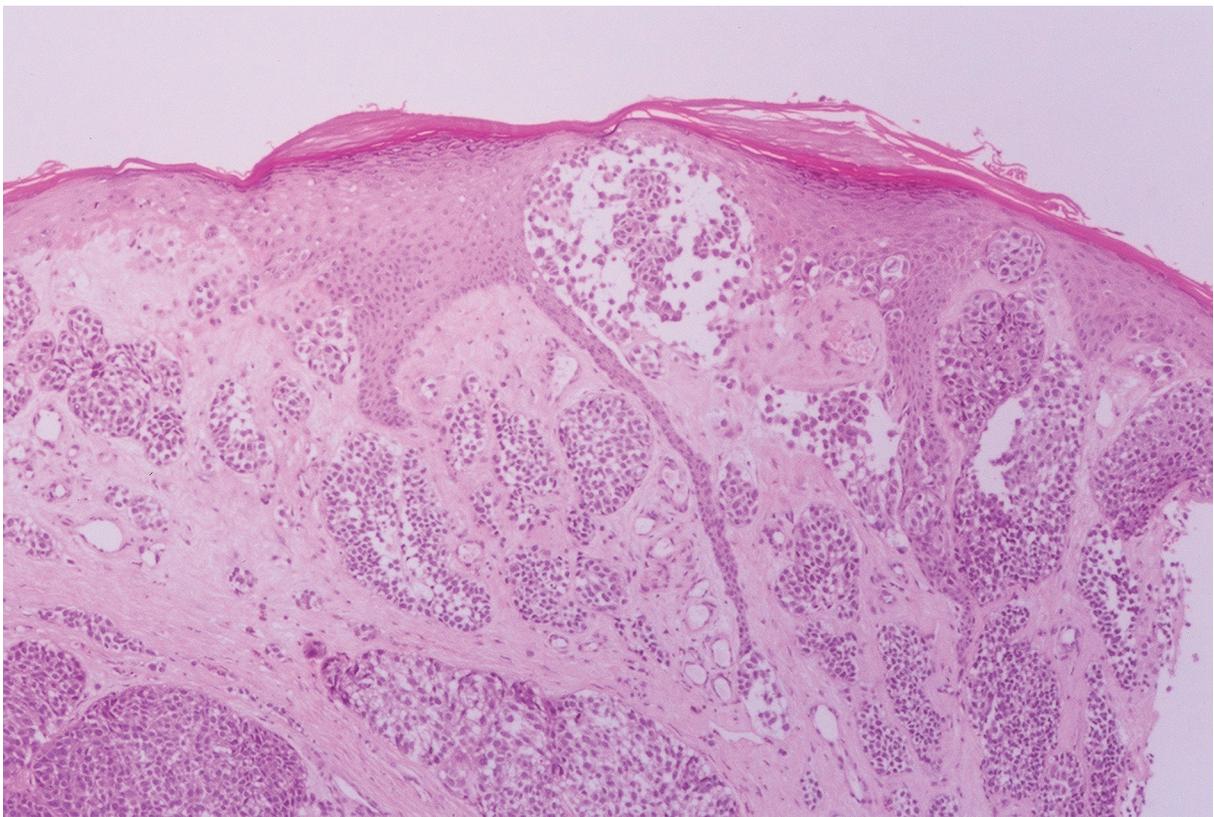


FOTO 2: Histopatología de un melanoma en fase de crecimiento vertical. Índice de Breslow: 1,20 mm; no ulcerado (HyE, 40X).

En el último tiempo se comprobó que tiene un poder predictivo menor, es dependiente del operador y es menos reproducible. Esto llevó a que el nivel de Clark sea reemplazado por el índice mitótico como criterio para definir los estadios T1a y T1b en la clasificación del AJCC publicada en 2009³. En la edición de 2001, el nivel de Clark o la ulceración definían este estadio^{16,22}.

2.C. Ulceración: fue identificada como un parámetro de pronóstico adverso por Allen y Spitz²⁷ en 1953, subsecuentemente validada por Balch *et al.* y, más tarde, por múltiples estudios^{28,29}. Se la define como la ausencia de la epidermis sobre el melanoma primario. Es importante tener en cuenta que la ulceración como variable no siempre es un fenómeno homogéneo y puede ser de origen traumático, lo que la vuelve insignificante desde el punto de vista pronóstico.

Se comunicó que la ulceración es menos frecuente en los melanomas delgados (6% en los melanomas < 1 mm) y más frecuente en los melanomas gruesos (63% en los > 4 mm)²⁹.

También se observó que los melanomas ulcerados mayores de 4 mm sin afectación ganglionar tienen peor pronóstico que algunos melanomas con metástasis locorregionales³⁰. Esta conclusión ha llevado a que, en algunos casos, se indique tratamiento adyuvante con interferón alfa si se observa ulceración en el tumor primario³¹.

En múltiples trabajos se mostró la ulceración como el segundo predictor independiente de sobrevida, luego del espesor de Breslow, tanto en la enfermedad localizada como en la enfermedad ganglionar²³⁻²⁵. Un melanoma ulcerado pertenece a un estadio inmediatamente superior al de un melanoma sin ulceración (Tabla 1).

2.D. Índice mitótico (IM): en 1953, Allen y Spitz²⁷ publicaron sobre la baja sobrevida de los pacientes con un melanoma primario con alto índice mitótico. Clark comprobó que la sobrevida a los 8 años de los pacientes con melanoma con más de 6 mitosis/mm² fue solo del 38,2% frente al 95% de los que no presentaban mitosis³². Los estudios posteriores, realizados en la década de 1990, confirmaron la importancia del IM como un factor pronóstico en el melanoma^{33,34}.

El índice mitótico se define como la cantidad de mitosis presentes en un milímetro cuadrado y se recomienda determinarlo a partir del *hot spot*, es decir, del área en la dermis donde se encuentre el mayor número de mitosis, extendiéndose a los campos adyacentes hasta un milímetro cuadrado³⁵.

En 2003 se publicó un estudio de pacientes tratados en la Unidad de Melanoma de Sydney entre 1983

y 2002, que incluyó a 3.661 pacientes. Mediante un análisis multivariado se observó que el IM fue más poderoso que la ulceración como factor pronóstico y segundo después del índice de Breslow³⁶.

En 2009, un estudio multicéntrico demostró que el IM se correlacionaba inversamente con la sobrevida ($p < 0,001$) cuando se lo examinó como una única variable. Es decir, a medida que el número de mitosis por milímetro cuadrado aumentaba, la sobrevida disminuía, con un rango de entre el 93,2% para los pacientes con un IM de 0/mm² y el 47,6% para aquellos con un IM ≥ 20 ($p < 0,001$). También se correlacionó el IM con el aumento del espesor del tumor y la disminución en la sobrevida. Usando dos variables (espesor del tumor e IM), la sobrevida a los 10 años fue del 97,1% para un espesor $\leq 0,5$ mm y < 1 mitosis/mm², y del 28,1% para aquellos con un espesor > 6 mm y más de 10 mitosis/mm² ($p < 0,001$). Por lo tanto, en los pacientes con un melanoma fino la actividad mitótica fue casi siempre baja o no hubo ninguna, mientras que los melanomas mayores de 2,5 mm tuvieron, por lo menos, algo de actividad mitótica³⁷.

2.E. Regresión: se define como la desaparición parcial o total del tumor sin tratamiento. Debido a la pérdida de la pigmentación, clínicamente se evidencia con una coloración gris azulada o blanco rosada. Se encuentra en un 10 a 35% de los melanomas primarios, es más frecuente en el melanoma fino y más rara en el melanoma nodular. Está asociada con distintos grados de cambios estromales e inflamación. A nivel histológico suele evidenciarse un infiltrado liquenoide compuesto por linfocitos, edema de la dermis, fibrosis y melanófagos. Este fenómeno se interpreta como una respuesta inmunitaria

Tx	El tumor primario no puede ser evaluado
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Melanoma in situ
T1	Melanoma ≤ 1 mm de espesor a: sin ulceración o IM < 1/mm ² b: con ulceración o IM ≥ 1 /mm ²
T2	Melanoma de 1,01 a 2 mm de espesor a: sin ulceración b: con ulceración
T3	Melanoma de 2,01 a 4 mm de espesor a: sin ulceración b: con ulceración
T4	Melanoma > 4 mm de espesor a: sin ulceración b: con ulceración

TABLA 1: Estadificación del melanoma cutáneo localizado^{3*}.

mediada por células T, en la que se inhibe la angiogénesis y se genera la apoptosis de las células tumorales³⁸.

La influencia de la regresión en el pronóstico del melanoma ha sido objeto de controversias durante décadas. Por un lado, muchos estudios refieren que la regresión indica riesgo de metástasis, ya que la desaparición de una porción del tumor llevaría a no poder definir el real espesor de Breslow y, por ende, esto podría implicar un riesgo de metástasis locorregional y peor pronóstico. Por esta razón, muchos hospitales realizan la biopsia del ganglio centinela en los pacientes con melanomas finos y regresión. En un estudio de 103 pacientes con melanomas finos, los que tenían más de un 77% de regresión presentaron metástasis viscerales, mientras que los pacientes sin regresión no las presentaron³⁹. En otra serie de 121 enfermos con melanomas finos, el 19% presentaba signos de regresión histológica y, en este grupo, se detectó el 71,4% de las metástasis⁴⁰.

Sin embargo, otros estudios interpretan la regresión como un factor protector, fundamentados en que implica un fenómeno inmunitario contra el tumor y, por lo tanto, de mejor pronóstico. En un trabajo de 2014 que incluyó a 201 pacientes con melanoma, de los cuales 52 (25,9%) presentaban regresión, se analizó si esta influía en el ganglio centinela. Al dividir los melanomas en cuatro grupos según el espesor de Breslow, en tres de los cuatro grupos (≤ 1 mm, 1,01 a 2 mm, y > 4 mm) no hubo correlación entre la regresión y el ganglio centinela positivo. Por lo tanto, la presencia o la ausencia de la regresión no mostró una diferencia significativa con respecto al estado del ganglio centinela ($p = 0,17$). De hecho, se encontró un mayor porcentaje de ganglios positivos en los pacientes que no tenían regresión⁴¹.

Es necesario realizar futuros estudios en este aspecto para definir la conducta por seguir ante un paciente con melanoma y regresión.

3. PRONÓSTICO SEGÚN EL SITIO DE METÁSTASIS Y EL AUMENTO DE LA LACTATO-DESHIDROGENASA

3.A. Metástasis en los ganglios regionales: en los últimos años, la biopsia del ganglio centinela se convirtió en un estándar para la estadificación final en los pacientes sin compromiso ganglionar clínicamente evidente. En 1992, Morton *et al.* introdujeron el concepto de la biopsia del ganglio centinela como método para la estadificación del melanoma en lugar de la linfadenectomía electiva. Se realizaron múltiples estudios prospectivos y aleatorizados sobre la linfadenectomía profiláctica y en ninguno de ellos se comprobó que esta conducta aumente la supervivencia^{42,43}.

Varios estudios probaron el valor pronóstico del ganglio centinela en el manejo del melanoma. En 2014 se publicaron los resultados de un estudio sobre la biopsia del ganglio centinela y la observación en pacientes con melanoma primario y criterio de búsqueda del ganglio centinela ($n = 2001$). No se observó, en cuanto a la supervivencia global a los 10 años, ninguna diferencia significativa entre los dos grupos ($81,4 \pm 1,5\%$ vs. $78 \pm 2\%$; $p = 0,18$). En cambio, el período sin enfermedad fue significativamente mayor en el grupo al que se le realizó la biopsia del ganglio centinela.

En la publicación del AJCC de 2009, se evidenció que el número de ganglios linfáticos metastásicos es más importante que el tamaño de las metástasis. Se determinaron cuatro intervalos según el número de ganglios comprometidos: 1, 2, 3 y 4 o más (Tabla 2). Cada uno de los tramos tiene peor pronóstico que el anterior. Mediante un análisis multivariado de Cox, se demostró que el número de ganglios comprometidos y la presencia de micrometástasis o macrometástasis ganglionar fueron factores pronósticos de supervivencia ($p < 0,001$). Los pacientes con macrometástasis presentaron una peor supervivencia que aquellos con micrometástasis³.

En cuanto a los que presentaron metástasis ganglionar frente a los que no la presentaron, se observó una mayor supervivencia en los que no tenían esa metástasis. Se realizó un análisis multivariado y el ganglio centinela positivo fue el predictor más fuerte de recurrencia y de mortalidad⁴³.

3.B. Satelitosis y metástasis en tránsito: satelitosis es un término empleado por primera vez por Day *et al.* en 1981⁴⁴. Se refiere a la presencia de nidos de células de melanoma de un tamaño mayor de 0,05 mm separados de la masa tumoral por una capa de colágeno o grasa subcutánea de al menos 0,3 mm.

Nx	No puede evaluarse la afectación ganglionar
N0	No hay afectación ganglionar
N1	Metástasis en un ganglio linfático a: micrometástasis* b: macrometástasis**
N2	Metástasis en dos o tres ganglios regionales a: micrometástasis b: macrometástasis c: Metástasis en tránsito o satelitosis sin afectación ganglionar
N3	Metástasis \geq cuatro ganglios regionales, ganglios adheridos, metástasis en tránsito o satelitosis con metástasis ganglionar

* Metástasis detectada mediante biopsia del ganglio centinela.
** Metástasis detectada clínicamente y confirmada mediante histología.

TABLA 2: Estadificación locorregional del melanoma^{3*}.

La metástasis en tránsito se define como una lesión a más de 3 cm de distancia del tumor primario, pero que no ha alcanzado aún los ganglios regionales^{45,46}.

3.C. Lactato-deshidrogenasa (LDH): una LDH aumentada en la sangre periférica es un predictor independiente de supervivencia en los pacientes con estadio IV. Los pacientes con valores de LDH normales durante un año de seguimiento presentaron una supervivencia del 65% en comparación con un 32% de aquellos con LDH aumentada ($p < 0,0001$). Por lo tanto, la LDH debe medirse en el estadio IV y, si se encuentra elevada, se clasifica dentro del grupo M1c sin tener en cuenta el sitio de la metástasis³.

3.D. Metástasis a distancia: en los pacientes con metástasis a distancia, el sitio de la metástasis y la elevación de los niveles de LDH se utilizan para definir el estadio; se clasifican en tres subgrupos: M1a, M1b y M1c. La supervivencia a un año en 7.972 pacientes con estadio IV fue del 62% para el M1a, del 53% para el M1b y del 33% para el M1c ($p > 0,0001$). Los pacientes con metástasis en la piel, el tejido subcutáneo o los ganglios linfáticos a distancia, y niveles normales de LDH se categorizan como M1a; presentan mejor pronóstico en comparación con aquellos con metástasis localizadas en otro sitio anatómico. Los pacien-

M0	No hay evidencia de metástasis a distancia y LDH en niveles normales
M1a	Metástasis en la piel distal (> 5 cm del primario), tejido celular subcutáneo, ganglios linfáticos distales y LDH en niveles normales
M1b	Metástasis pulmonares y LDH en niveles normales
M1c	Cualquier otra metástasis y LDH elevada

TABLA 3: Estadificación de las metástasis a distancia en el melanoma³.

tes con metástasis en el pulmón y niveles normales de LDH se categorizan en estadio M1b y tienen un pronóstico intermedio. Los pacientes con metástasis en cualquier órgano y niveles de LDH aumentados se definen como M1c y tienen un pronóstico ominoso³ (Tablas 3, 4 y 5).

4. PRONÓSTICO SEGÚN LAS ALTERACIONES GENÉTICAS

Las alteraciones genéticas en el melanoma se encuentran en las vías de señalización que participan en la biología del melanocito. La vía que suele estar más alterada es la MAP (*mitogen activated protein*) quinasa (MAPK), que regula la proliferación y la supervivencia celulares. Cuatro quinases intervienen en esta vía: RAS, RAF, MEK y ERK. La mutación de cualquiera de ellas

0	Tis	No	Mo
I a	T1a	No	Mo
I b	T1b	No	Mo
	T2a	No	Mo
II a	T2b	No	Mo
	T3a	No	Mo
II b	T3b	No	Mo
	T4a	No	Mo
II c	T4b	No	Mo
III	Tx	N1	Mo
		N2	
		N3	
IV	Tx	Nx	M 1

* Las tablas tienen el permiso del American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. La fuente original y primaria de esta información es el AJCC Cancer Staging Manual, 7ª edición (2010), publicado por Springer Science and Business Media.

TABLA 4: Estadificación final³.

Factor pronóstico	Comentario
Grosor del tumor	≤ 1 mm bajo riesgo, > 1 mm alto riesgo
Índice mitótico	Peor pronóstico con ≥ 1 mitosis/mm ²
Edad	Mayor edad, peor pronóstico
Ulceración	Presencia de ulceración, peor pronóstico
Sitio anatómico	Tronco, cabeza y cuello, peor pronóstico que extremidades
Sexo	Hombres, peor pronóstico para enfermedad localizada
Número de ganglios comprometidos	A mayor número de ganglios, peor pronóstico
Carga tumoral en los ganglios linfáticos	Macrometástasis, peor pronóstico que micrometástasis
Sitio de metástasis a distancia	Metástasis viscerales, peor pronóstico que en piel, tejido celular subcutáneo y ganglios a distancia

TABLA 5: Factores pronósticos de supervivencia independientes en el análisis multivariado¹⁷.

activa la vía MAPK y lleva a una proliferación celular aberrante (Figura 1)².

4.A. Mutación de BRAF: la mutación de la proteína quinasa BRAF se describió por primera vez en 2002 y, en los melanomas que se han podido estudiar, se la identificó en un 50% de los pacientes. El 95% de las mutaciones son el resultado de la sustitución de la valina en el residuo 600 (V600). Lo más común es que se sustituya por un ácido glutámico (V600E), lo que aumenta la actividad catalítica de BRAF y la activación de la vía MAPK.

El descubrimiento de la mutación de este gen implicado en la génesis del melanoma ha sido clave para el tratamiento de los pacientes con un melanoma en estadio IV^{47,48}.

La presencia de la mutación de BRAF se asoció con la edad temprana en el diagnóstico del melanoma, la exposición solar intermitente, la presencia de múltiples nevos, los melanomas ulcerados, y con un alto índice mitótico⁴⁷.

En el melanoma avanzado (estadios III y IV), la mutación de BRAF se halló como un predictor de supervivencia independiente. En 2012 se realizó un estudio en pacientes con melanoma avanzado en el que se comparó lo que sucedía entre los pacientes con mutación BRAF V600E *versus* V600K, y NRAS exón 1 *versus* exón 2. En cuanto a la supervivencia global, los pacientes con un melanoma en estadio IV presentaron una diferencia entre la mutación de V600E respecto de la mutación de V600K. Aquellos con la primera tuvieron una supervivencia más prolongada desde el momento del diagnóstico del estadio IV en comparación con la segunda ($p = 0,014$)⁴⁹. Esta conclusión también se observó en otro estudio realizado por un

grupo australiano en el que se estudiaron 143 pacientes con mutación de BRAF. Veintisiete pacientes presentaban mutación de V600K; 105, mutación de V600E, y 11, otra mutación. Los pacientes con la primera tuvieron un período sin enfermedad más corto⁵⁰.

En otro trabajo retrospectivo observacional en pacientes con melanoma en estadios I y II se buscó la mutación de BRAF V600 y NRAS Q61. Tras un seguimiento de 48 meses no se encontró diferencia significativa en el período sin enfermedad ni en la supervivencia global entre los tres grupos (mutación de BRAF, mutación de NRAS y melanomas con ambas: BRAF/NRAS). En cambio, cuando se comparó la supervivencia entre los pacientes sin la mutación de BRAF con los que la presentaban, el período sin enfermedad fue estadísticamente menor ($p = 0,029$) en los pacientes con la mutación; en cambio, la supervivencia global no mostró diferencias significativas ($p = 0,052$)⁴⁷.

Hasta el momento, la evidencia demuestra que la mutación del gen BRAF en los pacientes con melanoma avanzado es un factor de mal pronóstico, principalmente la mutación V600K. En los pacientes con melanoma localizado, la mutación ha demostrado influir negativamente en el período sin enfermedad, pero no en la supervivencia global.

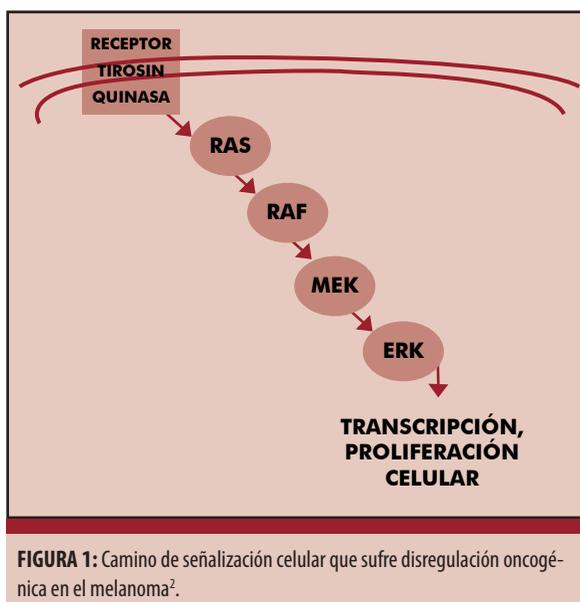
4.B. Mutación de NRAS: es una mutación en el oncogén neuroblastoma RAS viral (NRAS), detectada en un 15% de los melanomas en general. La mayoría ocurre en los exones 1 y 2. En 2013 la revista *Cancer* publicó un estudio realizado en pacientes con melanoma avanzado en el que se comparó lo que sucedía entre los pacientes con la mutación BRAF V600E *versus* V600K, y NRAS exón 1 *versus* exón 2. De 136 pacientes con melanoma con mutación de NRAS, 24 (18%) tenían una mutación en el exón 1, y 112 (82%) presentaban una mutación en el exón 2. No se encontraron diferencias en la supervivencia global luego del diagnóstico de melanoma en estadio IV entre estas dos mutaciones ($p = 0,95$)⁴⁹.

No hay aún en la literatura datos referentes a esta mutación ni al pronóstico de los pacientes con melanoma.

CONCLUSIONES

Según la literatura publicada hasta el momento, algunos parámetros clínicos, como la edad, el sexo y la localización influyen en el pronóstico del paciente con melanoma. Los hombres mayores de 65 años con melanomas en la extremidad cefálica y en el tronco tienen peor pronóstico.

El espesor de Breslow, la ulceración y el índice mitótico presentan un valor predictivo negativo confirmado en el melanoma. El nivel de Clark parece haber



perdido valor sobre el pronóstico en el paciente con melanoma. En cuanto a la regresión, todavía resta aclarar si corresponde a un factor protector o, por el contrario, es un elemento de peor pronóstico.

No cabe duda de que el número de los ganglios comprometidos, la carga tumoral en los ganglios linfáticos y el sitio de las metástasis a distancia son factores claves para tener en cuenta en el pronóstico del paciente con un melanoma avanzado.

Sin embargo, en determinados casos no está claro por qué el melanoma es invasor y lleva a la muerte. Por

eso, se realizan continuas investigaciones en el campo de la biología molecular. Se han detectado múltiples mutaciones en proteínas que intervienen en las vías de señalización del melanocito. Hasta el momento, las investigaciones avalan que la mutación de BRAF podría tener una implicación en el pronóstico de los pacientes con melanoma. En cuanto al resto de las mutaciones, son necesarias más investigaciones para poder definir su importancia en el pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Perdue MP, From L, Armstrong BK, Krickler A, et al. Etiologic and other factors predicting nevus-associated cutaneous malignant melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:2015-2022.
2. Göppner D, Leverkus M. Prognostic parameters for the primary care of melanoma patients: what is really risky in melanoma? *J Skin Cancer* 2011;3:1155-1168.
3. Blach CM, Gershenwald JE, Soong S, Thomson JF, et al. Final Version 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *J Clin Oncol* 2009;27:6199-6206.
4. Rogers GS, Braun SM. Prognostic factors. *Dermatol Clin* 2002;20:647-658.
5. Casanova JM, Martí Laborda RM, Bardad M. Estadificación y pronóstico del melanoma. *Piel* 2005;20:133-140.
6. MacKie RM, Bray CA, Hole DJ, Morris A, et al. Incidence of and survival from malignant melanoma in Scotland: an epidemiology study. *Lancet* 2002;360:587-591.
7. Meyskens FL, Berdeaux BH, Parks B, Tong T, et al. Cutaneous malignant melanoma: Natural history and prognostic factors influencing survival in patients with Stage I disease. *Cancer* 1988;62:1207-1214.
8. O'Doherty CJ, Prescott RJ, White H, McIntyre M, et al. Sex differences in presentation of cutaneous malignant melanoma and in survival from stage I disease. *Cancer* 1986;58:788-792.
9. Tejera-Vaquero A, Solís García E, Ríos Martín JJ, Moreno-Ramírez D. Factores pronósticos en el melanoma cutáneo primario no incluidos en la clasificación del American Joint Committee on Cancer. *Actas Dermosifilogr* 2011;102:255-263.
10. Miller JG, Mac Neil S. Gender and cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 1997;136:657-665.
11. Lasithiotakis K, Leiter U, Meier F, Eigentler T, et al. Age and gender are significant independent predictors of survival in primary cutaneous melanoma. *Cancer* 2008;112:1705-1804.
12. Messaris GE, Konstadoulakis MM, Ricaniadis N, Leandros E, et al. Prognostic variables for patients with stage III malignant melanoma. *Eur J Surg* 2000;166:233-239.
13. Balch CM, Soong S, Roos MI, Urist MM, et al. Long-term results of a multi-institutional randomized trial comparing prognostic factors and surgical results for intermediate thickness melanomas. *Ann Surg Oncol* 2000;7: 87-97.
14. Oliveria SA, Christos PJ, Halpern AC, Fine JA, et al. Evaluation of factors associated with skin self-examination. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:971-978.
15. Christos PJ, Oliveria SA, Berwick M, Guerry D 4th, et al. Signs and symptoms of melanoma in older populations. *J Clin Epidemiol* 2000;53:1044-1053.
16. Balch CM, Soong S, Gershenwald JE, Thompson JF, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging System. *J Clin Oncol* 2001;19:3622-3634.
17. Yaar M, Gilchrist B. Melanoma. En: Bolonga JN, Jorizzo JL, Schaffer JV, Callen JP, Cerroni L, eds. *Dermatology*, 3.^a ed., Elsevier, 2012:1792-1802.
18. Schuchter L, Shultz DJ, Synnestvedt M, Trock BJ, et al. A prognostic model for predicting 10-year survival in patients with primary melanoma. *Ann Intern Med* 1996;125:369-375.
19. Gillgren P, Mansson-Brahme E, Frisell J, Johansson H, et al. A prospective population-based study of cutaneous malignant melanoma of the head and neck. *Laryngoscope* 2000;110:1498-1504.
20. Lachiewicz M, Berwick M, Wiggins CL, Thomas NE. Survival differences between patients with scalp or neck melanoma and those with melanoma of other sites. *Arch Dermatol* 2008;144:515-521.
21. Breslow A. Thickness cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970;172:902-908.
22. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001;19:3635-3648.
23. Balch CM, Murad TM, Soong SJ, Ingalls AL, et al. A multifactorial analysis of melanoma: Prognostic histopathological features comparing Clark's and Breslow's staging methods. *Ann Surg* 1978;188:732-742.
24. Paek SC, Griffith KA, Johnson TM, Sondak VK, et al. The impact of factors beyond breslow depth on predicting sentinel lymph node positivity in melanoma. *Cancer* 2007;109:100-108.
25. Kunte C, Geimer T, Baumert J, Konz B, et al. Analysis of predictive factors for the outcome of complete lymph node dissection in melanoma patients with metastatic sentinel lymph nodes. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:655-662.
26. Rivers JK, Ho VC. Malignant melanoma. Who shall live and who shall die? *Arch Dermatol* 1992;128:537-542.
27. Allen AC, Spitz S. Malignant melanoma; a clinicopathological analysis of the criteria for diagnosis and prognosis. *Cancer* 1953;6:1-45.
28. Balch CM, Wilkerson JA, Murad TM, Soong SJ, et al. The prognostic significance of ulceration of cutaneous melanoma. *Cancer* 1980;45:3012-3017.
29. Yaar M, Gilchrist B. Melanoma. En: Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Eisen AZ, et al. *Dermatología en Medicina General*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2009:1792-1802.
30. Kalady MF, White RR, Johnson JL, Tyler DS, et al. Thin melanomas: predictive lethal characteristics from 30-year clinical experience. *Ann Surg* 2003;238:528-537.
31. Göppner D, Ulrich J, Pokrywka A, Peters B, et al. Sentinel lymph node biopsy status is a key parameter to stratify the prognostic heterogeneity of malignant melanoma in a high-risk tumors >4.0 mm. *Dermatology* 2011;222:59-66.
32. Clark WH Jr, Elder DE, Guerry D 4th, Braitman LE, et al. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1893-1904.

33. Attis MG, Vollmer RT. Mitotic rate in melanoma. *Am J Clin Pathol* 2007;127:380-384.
34. Thompson JF, Soong SJ, Balch CM, Gershenwald JE, et al. Prognostic significance of mitotic rate in localized primary cutaneous melanoma: an analysis of patients in the multi-institutional American Joint Committee on Cancer melanoma staging database. *J Clin Oncol* 2011;29:2199-2205.
35. Francken AB, Shaw HM, Thompson JF, Soong SJ, et al. The prognostic importance of tumor mitotic rate confirmed in 1,317 patients with primary cutaneous melanoma and long follow-up. *Ann Surg Oncol* 2004;11:426-433.
36. Azzola MF, Shaw HM, Thompson JF, Soong SJ, et al. Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma: An analysis of 3661 patients from a single center. *Cancer* 2003;97:1488-1498.
37. Barnhill RL, Katzen J, Spatz A, Fine J, et al. The importance of mitotic rate as a prognostic factor for localized cutaneous melanoma. *J Cutan Pathol* 2005;32:268-273.
38. Blessing K, Mc Klaren KM. Histologic regression in primary cutaneous melanoma: recognition, prevalence and significance. *Histopathology* 1992;20:315-322.
39. Ronan SG, Eng AM, Briele HA, Shioura NN, et al. Thin malignant melanomas with regression and metastases. *Arch Dermatol* 1987;123:1326-1330.
40. Blessing K, McLaren KM, McLean A, Davidson P. Thin malignant melanomas with metastases: a histological study and survival analysis. *Histopathology* 1990;17:389-395.
41. Botella-Estrada R, Traves V, Requena C, Guillen-Barona C, et al. Correlation of histologic regression in primary melanoma with sentinel node status. *JAMA Dermatol* 2014; 150:828-835.
42. Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, Lee JE, et al. Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol* 1999;17:976-983.
43. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2014;370:599-609.
44. Day CL, Harrant TJ, Gorstein F, Sober AJ, et al. Malignant melanoma. Prognostic significance of "microscopic satellites" in the reticular dermis and subcutaneous fat. *Ann Surg* 1981;194:108-112.
45. Greenstein DM, Rogers GS. Advances in the diagnosis and treatment of melanoma. *Dermatol Surg Oncol* 1991;21:919-926.
46. Kimsey TF, Cohen T, Patel A, Busam KJ, et al. Microscopic satellitosis in patients with primary cutaneous melanoma: implications for nodal basin staging. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1176-1183.
47. Nagore E, Requena C, Traves V, Guillen C, et al. Prognostic value of BRAF mutations in localized cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:858-862.
48. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012;367:107-114.
49. Bucheit AD, Syklawer E, Jakob J, Bassett RL Jr, et al. Clinical characteristics and outcomes with specific BRAF and NRAS mutations in patients with metastatic melanoma. *Cancer* 2013;119:3821-3829.
50. Menzies AM, Haydu LE, Visintin L, Carlino MS, et al. Distinguishing clinicopathologic features of patients with V600E and V600K BRAF mutant metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* 2012;18:3242-3249.

CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN

- 1) ¿Cuáles son los factores predictivos clínicos en el melanoma?
A- Sexo, edad y distribución topográfica.
B- Sexo, edad y cantidad de nevos.
C- Edad, topografía y tabaquismo.
D- Sexo, edad y fototipo.
- 2) ¿Cuál es la distribución topográfica con peor pronóstico en el melanoma?
A- Extremidades.
B- Tronco y extremidades.
C- Tronco.
D- Tronco y extremidad cefálica.
- 3) ¿Cuál es considerado actualmente el factor predictor histológico más importante?
A- Ulceración.
B- Espesor de Breslow.
C- Índice de Clark.
D- Índice mitótico.
- 4) ¿Qué implica la presencia de un melanoma ulcerado?
A- Factor de buen pronóstico.
B- Factor de mal pronóstico.
C- Es indistinto.
D- Indicación de radioterapia.
- 5) ¿Cómo se define el índice mitótico?
A- La cantidad de mitosis en un milímetro cuadrado.
B- La cantidad de mitosis de dos milímetros cuadrados.
C- La cantidad de mitosis en tres milímetros cuadrados.
D- La cantidad de mitosis de cuatro milímetros cuadrados.
- 6) Según el American Joint Committee on Cancer (AJCC) el fenómeno de regresión, ¿es un factor predictor de mal pronóstico en el melanoma?
A- Sí.
B- No.
C- Será incluido en la próxima edición.
D- Fue retirado en la última edición.

CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN

- 7) *¿Cuál es la conducta por seguir en los pacientes con melanoma y criterio de búsqueda de metástasis ganglionar?*
A- Linfadenectomía electiva.
B- Conducta expectante.
C- Biopsia del ganglio centinela.
D- Radioterapia.
- 8) *Según los estudios publicados, la biopsia del ganglio centinela en los pacientes con melanoma:*
A- Aumenta la sobrevida.
B- Disminuye la sobrevida.
C- Disminuye el período sin enfermedad.
D- Prolonga el período sin enfermedad.
- 9) *¿Qué implica la LDH aumentada en los pacientes con melanoma?*
A- Nada.
B- Es un predictor independiente de sobrevida en los pacientes con estadio IV.
C- Es un predictor independiente de sobrevida en los pacientes con cualquier estadio de melanoma.
D- Es un predictor independiente de sobrevida en los pacientes con estadios I y II.
- 10) *¿La mutación de qué gen parecería ser un factor predictor negativo en el melanoma hasta el momento?*
A- NRAS.
B- MERK.
C- C-KIT.
D- BRAF.

Respuestas correctas vol. XXII - N° 4, 2016

1. **B** / 2. **C** / 3. **C** / 4. **C** / 5. **D** / 6. **B** / 7. **C** / 8. **B** / 9. **B** / 10. **C**

DERMATÓLOGOS JÓVENES

★ Piense en... PSORIASIS EN PLACAS y elija una opción

Mariana Santos y Pamela Schmitzader

Unidad de Dermatología, Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich, CABA, Argentina



» 1



» 2



» 3



La solución en la página 22