

GUÍA DE ACTUACIÓN EN MELANOMA MALIGNO

Esta guía es una actualización de la Guía de Actuación en Melanoma Maligno del año 2012 que se elaboró realizando una revisión de los Protocolos de atención a los pacientes con Melanoma existentes en los hospitales de la comunidad canaria, las últimas Guías de práctica clínica publicadas por las diferentes sociedades científicas implicadas y según la evidencia conocida y más actualizada en este momento. La finalidad es unificar, en la medida de lo posible, el manejo de esta patología en la Comunidad Canaria.

AUTORES

- Pablo Almeida Martín (Servicio Dermatología CHUIMI)
- Pilar Baeta Bayón (Servicio Cirugía Plástica H.U.Dr Negrín)
- Gregorio Carretero Hernández (Servicio Dermatología H.U.Dr Negrin)
- Ricardo Fernández de Misa Cabrera (Servicio Dermatología HUNSC)
- Javier Fernández -Palacios (Servicio Cirugía Plástica H.U.Dr Negrín)
- Juana Oramas Rodríguez (Servicio Oncología HUC)
- Matilde Ramos Gordillo (Servicio Cirugía Plástica CHUIMI)
- Delvys Rodríguez Abreu (Servicio Oncología CHUIMI)
- Olivia Sánchez Concepción (Servicio Cirugía Plástica H.U.Dr Negrín)
- Salvador Saura Grau (Servicio Oncología H.U.Dr. Negrín)

Este documento ha sido consensuado por los miembros de los comités multidisciplinares de cáncer de piel del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias y Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria.

COORDINACIÓN:

- Servicio de Programas Oncológicos.
- Dirección General de Programas Asistenciales. Servicio Canario de la Salud.

Fecha de aprobación: Febrero 2019

Período de vigencia: 2 años

INDICE

• INTRODUCCIÓN.....	pág 4
• FACTORES DE RIESGO.....	pág 6
• PREVENCIÓN Y CRIBADO.....	pág 7
• MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	pág 7
• DIAGNÓSTICO.....	pág 9
• ESTADIFICACIÓN DEL MELANOMA CUTÁNEO.....	pág 12
• COMITÉ MULTIDISCIPLINAR.....	pág 16
• TRATAMIENTO.....	pág 16
• TRATAMIENTO DEL TUMOR PRIMARIO.....	pág 16
• TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD GANGLIONAR.....	pág 17
• TRATAMIENTO ADYUVANTE.....	pág 19
• MANEJO TERAPÉUTICO DEL MELANOMA METASTÁSICO.....	pág 20
• SEGUIMIENTO.....	pág 24
• MELANOMA DE ORIGEN DESCONOCIDO.....	pag 25
• TRATAMIENTOS DE APOYO.....	pag 25
• ANEXO I. INFORME DE ANATOMIA PATOLÓGICA.....	pág 26
• ANEXO II. ESQUEMA DE MANEJO TERAPÉUTICO	pág 28
• ANEXO III. PROPUESTA DE SEGUIMIENTO.....	pág 29
• BIBLIOGRAFIA.....	pág 30

INTRODUCCIÓN

El Melanoma Maligno (MM) es un problema de salud pública importante ya que su incidencia ha aumentado de forma significativa en las últimas décadas. Aunque el Melanoma Cutáneo (MC) representa solo el 10% de todos los cánceres cutáneos, al menos el 65% de las muertes que se relacionan con cáncer de piel se atribuyen al MC. A diferencia del cáncer cutáneo no melanoma, este tumor se diagnostica a una edad más temprana, con una media de edad de 55 años, y alcanza la incidencia específica por edad más alta en las personas mayores de 65 años.

En España la tasa de Incidencia ajustada a población europea, para el año 2014, fue de 7,3 /100.000 en mujeres y de 8,6 /100.000 en varones.

En Canarias, según datos del Registro Poblacional del Cáncer, en el período 2008-2011, se registraron 300 casos de melanoma en varones, lo que supone un 1,8% de todos los cánceres en los hombres y 344 casos en mujeres, siendo el 2,9% de los tumores femeninos. La edad media es de 57 años en ambos casos. La tasa de incidencia ajustada a población mundial fue de 5,9 en los hombres y de 6,2 en las mujeres, para ese período. Si la ajustamos a población europea es de 8/100.000 en hombres y de 8,15 /100.000 en mujeres.

En España las muertes por MC suponen el 2%. La tasa de mortalidad ajustada a población europea, en España fue de 1,91/100.000 habitantes, en varones y de 1,18/100.000 habitantes, en mujeres, en el año 2014.

FACTORES DE RIESGO

1. Luz solar: existe evidencia suficiente que demuestra que la radiación ultravioleta (UVR) representa el principal factor de riesgo ambiental para el desarrollo de MC. Los antecedentes de exposición solar intermitente, así como la aparición de “quemaduras”, parecen ser un factor determinante en la aparición de MC, siendo el mayor riesgo para aquellos que sufrieron quemaduras a edades más tempranas.

2. Otras fuentes de Radiación solar: la relación entre otras fuentes de UVR y el MC es controvertida, principalmente por las limitaciones en el diseño de los estudios para separar el efecto carcinogénico de la radiación UV solar, frente a la UV artificial. No obstante, existen trabajos que demuestran que la UVR emitida por las lámparas de los salones de bronceado puede lesionar la piel y favorecer la aparición de MC.

3. Nevus melanocíticos: en un 25% de los casos el MC ocurre en el seno de un nevus melanocítico. El riesgo de MC se ha relacionado directamente con el número total de nevus melanocíticos en el cuerpo. El riesgo es aproximadamente 1,5 veces mayor entre 11 y 25 nevus (respecto a < de 10) y se dobla con cada incremento de 25 nevus. Los nevus grandes (>5 mm) también aumentan el riesgo de MC, siendo los nevus congénitos mayores de 20 cm los que presentan un mayor riesgo de MC. Los nevus displásicos se asocian a un aumento del riesgo de MC y tienden a la agregación familiar.

4. Historia familiar de MC: el antecedente familiar es un factor de riesgo importante bien conocido, presente en el 10–15% de los casos de MC. Tener un familiar de primer grado con MC aumenta el riesgo relativo por tres, mientras que tener tres o más familiares de primer grado afectados lo aumenta 35–70 veces. Las características clínicas de este síndrome de cáncer hereditario incluyen: MC primario múltiple en un miembro, edad temprana de aparición del MC, transmisión vertical de carácter autosómico dominante y en algunas familias riesgo aumentado de cáncer de páncreas. Hasta la fecha los tres genes potenciales que han sido implicados en el MC hereditario son: CDKN2A, CDK4 y un locus en 1p22.

5. Inmunosupresión: los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida, neoplasias hematológicas y aquellos que reciben tratamiento inmunosupresor tras trasplante de órgano sólido, tienen un mayor riesgo de presentar MC.

6. Características fenotípicas y variaciones en el receptor de melanocortina 1 (MC1R): Las variaciones específicas en el gen del MC1R (polimorfismos) producen como pigmento feomelanina (de color rojo/amarillo) en lugar de la típica eumelanina (marrón/negra). Esto da lugar a personas pelirrojas, con fototipo de piel I, tendencia a las pecas inducidas por el sol e incapacidad para broncearse. Estas variaciones genéticas en MC1R son relativamente frecuentes y confieren un cierto riesgo de padecer MC, así como las personas con ojos de color claro.

PREVENCIÓN Y CRIBADO

La prevención es esencial para disminuir el riesgo de MC.

La prevención primaria abarca la reducción de la exposición a UVR, concretamente la exposición solar intermitente e intensa, este es el factor modificable más importante para la prevención de MC. Las medidas incluyen cubrir la piel con ropa adecuada, usar sombreros de ala ancha y aplicar fotoprotectores. Evitar las quemaduras en la infancia es de primordial importancia. Respecto a la quimioprevención primaria, los resultados de los estudios basados en ingesta de estatinas y fibratos en pacientes con riesgo de padecer MC no han sido concluyentes hasta la fecha.

La prevención secundaria del MC hace referencia al diagnóstico y tratamiento del MC en estadios iniciales, para ello las personas con alto riesgo deben identificarse en la población e incluirse en programas de seguimiento. El cribado de esta población es coste-efectivo y se asocia a un aumento de la supervivencia. Las personas con xeroderma pigmentosum, nevus congénito gigante, inmunosupresión, síndrome del nevus atípico o displásico, múltiples nevus (>50), nevus que cambian o de apariencia inusual y aquellos con historia familiar de MC deberían ser valorados por un dermatólogo y seguir controles periódicos. Se debe educar también a los pacientes con historia de MC para que se controlen de forma periódica y estén alerta ante la posibilidad de recurrencia, aparición de metástasis o de otro MC primario.

El cribado de MC, en esta población de alto riesgo, debería incluir la exploración cutánea de todo el cuerpo como parte de la exploración física por el médico de familia, durante la visita al dermatólogo por otros problemas y también en programas de cribado poblacionales.

La prevención terciaria va dirigida a los pacientes en los que el melanoma primario ha desarrollado ya una extensión locorregional, pero no diseminada. El objetivo es el de detectar lo más precozmente la posible diseminación a distancia (diagnóstico), por una parte, y la de prevenir que esto ocurra, alargando el tiempo libre de enfermedad (adyuvancia), por otra.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El MC se divide en siete variantes clínico-patológicas. Esta clasificación tiene importancia diagnóstica, epidemiológica, patogénica y pronóstica.

1. Melanoma de extensión superficial:

Es el subtipo más frecuente en la raza blanca. Constituye aproximadamente el 70% de los MCs. Se suele diagnosticar en la 4a ó 5a década de la vida. Se relaciona con la exposición solar intermitente, por lo que lo más frecuente es que se localice en las piernas en las mujeres y en la parte superior de la espalda en los varones.

2. Melanoma nodular:

Es el segundo MC en frecuencia, representando el 15 -30% de todos los MCs. La localización más frecuente es en el tronco. Clínicamente se presenta como un nódulo de rápido crecimiento (semanas o meses), que suele ser pigmentado pero en el 5% de los pacientes es amelanótico pudiendo ser confundido con otras lesiones benignas. Se

caracteriza por carecer de fase de crecimiento radial, lo que implica que sea un subtipo más agresivo.

3. Léntigo maligno y léntigo maligno-melanoma:

Esta variante aparece en personas ancianas, en la 7a – 8a década de la vida, conforma el 10–15% de todos los MCs. Se caracteriza por tener un lento crecimiento radial siendo un MC in situ (léntigo maligno) hasta que después de años se hace invasivo (léntigo maligno-melanoma). Aparece en zonas de exposición crónica al sol por lo que suele localizarse en la cara.

4. Melanoma lentiginoso acral (MLA):

Es el subtipo más frecuente en la raza negra y oriental pudiendo alcanzar hasta el 50% de todos los casos. La localización más frecuente es en la planta, seguido de la palma y zonas peri y subungueales. Importante resaltar que en este tipo de lesiones se debe evitar la manipulación previa y derivar al dermatólogo lo antes posible.

5. Melanoma desmoplásico:

Es una variante infrecuente que se caracteriza por ser un MC localmente agresivo con altas tasas de recurrencia local debido a la tendencia a la invasión perineural. Aparece en personas ancianas, en la 6a–7o década de la vida, la localización más frecuente es en la cara y el cuello. Las lesiones suelen ser firmes induradas y en la mitad de los casos son amelanóticas. Con frecuencia este subtipo de MC es HMB-45 y Melan A negativo.

6. Melanoma de las mucosas:

Este subgrupo es raro. Se manifiesta como una mácula hiperpigmentada irregular que, con excepción de la conjuntiva, se diagnostican tarde debido al difícil acceso de estas lesiones. En ocasiones, estos MCs se diagnostican cuando se transforman en masas sangrantes o cuando aparecen metástasis ganglionares.

7. Melanoma ocular:

El melanoma ocular es la segunda localización en frecuencia del MM (3,7% del total) y constituye la más frecuente de las tumoraciones intraoculares en el adulto. En él se han descrito de forma reproducible las mutaciones GNAQ y GNA11 y BAP1. Esta última se asocia con una mayor capacidad metastásica. Es más frecuente en la raza blanca y su incidencia se incrementa con la edad. La ubicación más frecuente del MM ocular es la uveal y específicamente la coroidea (86,3%). Aunque su diagnóstico puede ser un hallazgo casual durante una revisión rutinaria, en la mayor parte de los casos los pacientes presentan síntomas en el momento del diagnóstico: visión borrosa, déficits en el campo visual, fotopsia, dolor, ...

En general, el tratamiento del MM ocular se basa en la Radioterapia (63%) y a Cirugía (28%). A diferencia del MM cutáneo, la localización más frecuente de las metástasis es la hepática (93% de los casos). La supervivencia a 5 años aproximada del MM uveal es del 82%. La presencia de mutaciones características del MM ocular lo hacen potencialmente susceptible de inhibidores de diferentes vías celulares (MAP quinasa...).

DIAGNÓSTICO

Un método sencillo de aproximación al diagnóstico de la lesión melanocítica atípica o nevus atípico, tanto para el profesional médico como para los pacientes, ha sido el acrónimo **ABCDE**. Representa las características siguientes:

- A**simetría,
- B**ordes irregulares,
- C**olores diferentes,
- D**íámetro (>6 mm),
- E**volución (cambios de color, textura o tamaño, sobre todo si ocurre en menos de 3 meses)

Algunos estudios demuestran que la sensibilidad del ABCDE es del 90 al 100%, pero su especificidad es mucho más baja. En un mismo individuo los nevus tienden a ser todos similares en tamaño y forma. La presencia de un nevus que es diferente al resto de nevus en un mismo individuo, también conocido como signo del “patito feo” ayuda al diagnóstico de melanoma.

Ante un paciente con una lesión melanocítica sospechosa de MC se recomienda recoger en la historia clínica las siguientes características:

- 1) Antecedentes familiares y personales de MC o síndrome del nevus displásico.
- 2) Historia oncológica personal y familiar.
- 3) Fototipo cutáneo.
- 4) Hábito de exposición solar (patrón de exposición solar [intermitente, crónico, etc.]), tiempo de trabajo y/o actividades de ocio al aire libre, número de quemaduras solares graves, uso de lámparas de rayos UVA, etc.).
- 5) Síntomas que motivan la consulta: sangrado, prurito, dolor, cambio de color, forma o tamaño de la lesión.
- 6) Localización y diámetro de la lesión.
- 7) Presencia de ulceración clínica o zonas sugestivas de regresión.
- 8) Presencia de nevus atípicos.
- 9) Presencia de lesión precursora previa.

Además se realizará:

1. Exploración cutánea:

La exploración se debería efectuar con iluminación óptima y abarcando toda la piel, incluyendo el cuero cabelludo, conjuntivas/mucosas oculares externas, mucosa bucal, genitales, glúteos y palmas/plantas/espacios interdigitales. Se recomienda registrar la cantidad de nevus, tanto típicos como atípicos y su distribución para detectar posibles lesiones precursoras así como otras lesiones pigmentadas sospechosas o metástasis cutáneas. Se debe recoger en la historia clínica las características macroscópicas del tumor: localización, tipo de lesión (pápula, nódulo...), tamaño, simetría, contorno y bordes, color/es, ulceración, áreas de regresión, nevus adyacente. Se recomienda recoger documentación iconográfica que objetive la sospecha clínica de MC. Las fotografías corporales totales en pacientes de alto riesgo también son útiles ya que permiten una detección más temprana

de una lesión cambiante ó nueva. También se recomienda realizar un examen físico general prestando especial atención a la exploración de los ganglios linfáticos regionales y a la presencia de masas o nódulos subcutáneos.

2. Dermatoscopia:

Facilita una exploración más detallada de las lesiones pigmentadas y en manos experimentadas, aumenta la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico clínico del MC. En la actualidad existen una serie de criterios bien establecidos y se han elaborado distintos algoritmos de sospecha diagnóstica de MC basados en los hallazgos dermatoscópicos. Además, existen diversos dermatoscopios manuales y equipos fotográficos que se adaptan a cámaras digitales comercializadas y permiten obtener fotografías dermatoscópicas. Esto nos permite recuperar en una fecha posterior las imágenes dermatoscópicas digitales para poder examinarlas, efectuar comparaciones y detectar cambios con el tiempo.

3. Equipos de dermatoscopia digital y diagnóstico asistido por computadora (EDDs):

Los EDDs incluyen una cámara para macro y microfotografía, fibra óptica, una computadora y un monitor de color. Permiten realizar mapeos corporales con fotografía digital normal y/o dermatoscópica. Estos equipos disponen de programas informáticos que han sido elaborados para facilitar la adquisición, almacén y recuperación de las imágenes de los pacientes, así como para proceder al análisis de las imágenes. Resulta especialmente útil para el seguimiento de pacientes de alto riesgo con múltiples nevus atípicos en consultas monográficas.

4. Ecografía cutánea

Algunos centros disponen de equipos de ecografía provistos con sondas de 8 a 22 Hz que posibilita el realizar una exploración más precisa del tejido dérmico, subcutáneo y linforegional, lo que permite detectar más precozmente la posibilidad de satelitosis en tránsito no palpables y adenopatías ganglionares no palpables.

5. Toma de biopsia cutánea:

Se recomienda realizar biopsia a toda lesión clínicamente sospechosa de MC y remitir al servicio de Anatomía Patológica. Siempre que sea posible la biopsia cutánea será escisional (incluyendo toda la lesión), con un margen quirúrgico entre 2 y 5 mm para no alterar el drenaje linfático de la zona. Se recomienda no manipular la lesión sospechosa con punciones, curetajes, legrados, afeitados ni tampoco su tratamiento con electrocoagulación, láser, crioterapia u otros métodos que dificulten el correcto estudio histopatológico de la pieza. Ocasionalmente (en casos de sospecha clínica baja, lesiones de gran tamaño, localización de la lesión en la cara o en un área donde la exéresis resulte mutilante) se puede optar por realizar una biopsia incisional profunda de la zona más sospechosa.

Cuando la lesión clínicamente sospechosa asiente sobre el aparato ungueal, la biopsia se realizará de la matriz ungueal. Cuando el ancho de la lesión es menor de 3 mm. y la lesión está próxima al centro de la uña se puede optar por realizar una biopsia "punch" de 3 mm. Para lesiones de más de 3 mm. de amplitud se recomienda realizar una biopsia escisional longitudinal de la matriz ungueal que abarque todo el ancho de la lesión pigmentada. En el caso de lesiones de más de 6 mm. de ancho y para aquellas melanoniquias difusas se pueden realizar biopsias "punch" múltiples, biopsia incisional transversa de la matriz o la escisión en bloque del tejido ungueal.

Una situación especial la constituye la melanoniquia longitudinal. Esta banda longitudinal con variable grado de pigmentación puede deberse a un nevus de la matriz de la uña, a un lentigo simple o a otras entidades entre las que figura el melanoma ungueal. Apuntan a este último diagnóstico, su inicio en la edad adulta, su carácter progresivo, la existencia de pigmentación de la piel periungueal (signo de Hutchinson), que sea una lesión única y la heterocromía. La biopsia-exéresis se impone ante la menor duda de que se trate de un melanoma, pero la biopsia de una lesión ungueal puede conducir a una distrofia permanente de la uña. En la medida de lo posible, se ha de intentar realizar la excisión de la lesión siguiendo la línea dirigida al paquete ganglionar aferente, con el fin de no dificultar la técnica del ganglio centinela, en el caso que esté indicado.

6. Estudio histológico:

El diagnóstico definitivo de MC requiere el estudio histopatológico de la muestra de biopsia. Éste se basa tanto en las alteraciones estructurales como citológicas. La atipia citológica hace referencia al aumento de tamaño celular y nuclear, pleomorfismo nuclear, hiper cromasia de los núcleos, variabilidad nucleolar y presencia de mitosis. Las características estructurales principales del MC son: asimetría, escasa delimitación y gran tamaño (>5-6 mm), y diseminación pagetoide (ascenso de células névicas aisladas o en nidos hacia la capa córnea).

Los nidos de melanocitos de la epidermis y la dermis tienden a variar de tamaño y de forma, son confluentes y, además, hay ausencia de maduración de los nidos a medida que descienden 10 hacia la dermis. Un criterio que ha adquirido importancia creciente en los últimos años es la consunción o erosión de la epidermis que se define como el adelgazamiento de la misma (capa basal y suprabasales) con pérdida de las crestas en las zonas en contacto directo con el tumor.

Los cambios reactivos dérmicos ofrecen también información de interés: Inflamación, desmoplasia, proliferación vascular. La inmunohistoquímica es de utilidad para el anatomopatólogo ya que de forma progresiva se describen nuevos anticuerpos que aumentan la precisión diagnóstica.

Las tres características histológicas que tienen valor pronóstico son:

- El índice de Breslow, que es el espesor tumoral máximo medido desde la capa granulosa de la epidermis supraadyacente o de la base de la úlcera superficial hasta la célula maligna más profunda que invade la dermis, siendo lo más próximo 0,1 mm y sin incluir la extensión por los anejos.
- La presencia de ulceración microscópica, que se define como la pérdida inducida de todo el espesor de la epidermis asociado a tumor subyacente y cambios dérmicos reactivos.
- El índice mitótico o número de mitosis por mm² en la dermis. Se recomienda que el informe anatomopatológico de una lesión melanocítica maligna, sea realizado por un anatomopatólogo especializado en lesiones melanocíticas y siguiendo las recomendaciones consensuadas publicadas por diferentes grupos de trabajo nacionales. (Ver ANEXO I)

ESTADIFICACIÓN DEL MELANOMA CUTÁNEO

Se basa en la clasificación de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) del año 2017 (Tablas 1 y 2). El sistema de estadificación AJCC se basa en la evaluación del tumor primario (T), la presencia o ausencia de ganglios linfáticos regionales afectados (N) y de metástasis a distancia (M). Para su aplicación es necesario realizar el estudio anatomopatológico del tumor primario y la biopsia del ganglio centinela (BGC), en los casos en los que está indicada.

1. Estadificación ganglionar. Biopsia del ganglio centinela (BGC):

La BGC es una técnica mínimamente invasiva de estadificación de las cadenas linfáticas regionales en los pacientes con MC, estadio clínico I/II. La técnica permite identificar células de MC en los ganglios linfáticos a los que drena el tumor primario. La presencia o ausencia de estas células en los ganglios linfáticos es el factor más importante en predecir tanto la supervivencia global como el riesgo de recurrencia. De este modo, se ha demostrado en numerosos trabajos que la BGC incrementa la precisión en el pronóstico, aunque su papel terapéutico es controvertido.

El procedimiento se lleva a cabo mediante la administración perilesional, vía intradérmica, e 4 inyecciones de Tc99m con un volumen de 0,1 ml. y una actividad de 200 µCi. Inmediatamente tras las inyecciones, se obtiene una fase dinámica inicial con una gammacámara con el fin de visualizar los trayectos linfáticos y ganglios regionales desde los puntos de inyección, seguido de imágenes estáticas. Posteriormente, se marca sobre la piel la proyección cutánea del mismo.

Es importante realizar este procedimiento en la misma posición que va a adoptar el paciente durante el acto quirúrgico. En quirófano, gracias a una sonda portátil de detección de radiación gamma, el profesional de Medicina Nuclear guía al cirujano en la incisión quirúrgica y posterior localización y exéresis del ganglio centinela. Una vez extraído el ganglio centinela, se envía al Servicio de Anatomía Patológica para su análisis histológico.

El estudio histológico del ganglio centinela se realiza con hematoxilina-eosina y con tinción inmunohistoquímica (S100, HMB 45).

Las recomendaciones para la realización de la BGC son:

- 1) Aquellos pacientes con MC estadio T1b ó superior, sin evidencia clínica o radiológica de afectación de ganglios linfáticos regionales.
- 2) La tasa de mitosis se excluye de la estadificación de los melanomas finos en la 8th edición de la AJCC y tampoco se tiene en cuenta para la realización de la BSGC como en ediciones anteriores.
- 3) Las contraindicaciones relativas serían la enfermedad metastásica, y/o la presencia clínica de adenopatías patológicas (comprobadas por ecografía y/o eco-PAAF), la alteración del drenaje linfático de la zona (extirpación previa amplia del tumor primario, cobertura mediante injerto/colgajo, infección activa, cirugía radical o radioterapia sobre el territorio ganglionar a estudio), el estado general y patología de base del paciente o el embarazo. La lactancia no contraindica el uso de radiofármacos.
- 4) En casos particulares, cuando exista dificultad técnica para realizar la BGC, o ante casos de contraindicación relativa de ésta, la ecografía ganglionar puede sustituir a la BGC.

2. Estadificación visceral. Exploraciones complementarias:

Se recomiendan las siguientes pruebas complementarias dentro del estudio de extensión inicial a todos los pacientes diagnosticados de MC invasivo:

Estadios 0, I y II: No se recomienda pruebas analíticas ni de imagen rutinarias. Si el paciente presente signos o síntomas que puedan orientar a enfermedad metastásica se recomienda solicitar pruebas o imágenes dirigidas según la clínica.

Estadios III y IV: Se recomienda solicitar LDH en analítica de sangre. Se recomienda realizar exploraciones complementarias, a pesar de una exploración física anodina, debido a la probabilidad de que existan metástasis a distancia ocultas en el momento del diagnóstico. Se valorará realizar pruebas de imagen de alta resolución (TAC, PET-TC, RMN). El PET-TC ha demostrado mayor precisión diagnóstica que el TC en la detección de MTS a distancia y permite seleccionar de forma óptima los pacientes para metastasectomía.

Se valorará solicitar una PET-TC en los siguientes supuestos y de forma individualizada:

- a.- Como estudio previo a la valoración de una intervención quirúrgica
- b.- MCs de origen desconocido
- b.- Detección de recaída tumoral ante sospecha clínica o analítica, siendo las técnicas de imagen convencionales no concluyentes o negativas.

Cuando no se cumplan estos supuestos, la prueba de imagen a realizar en la estadificación visceral será:

- TAC tóraco-abdomino-pélvico en todos los melanomas estadio III-IV.
- RMN de cabeza y cuello asociada a TAC tóraco-abdomino-pélvico, para los melanomas estadio III y IV que está localizado en cabeza y cuello.
- En estadio IV además se recomienda biopsia/PAF para análisis genético y c-KIT en los melanoma de mucosa o acrales.

TABLA 1. TNM melanoma. American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8ª edición

Clasificación T	Grosor (mm)	Ulceración
Tx ¹	No aplicable	No aplicable
T0 ²	No aplicable	No aplicable
Tis ("in situ")	No aplicable	No aplicable
T1	<1.0 mm	desconocido o no especificado
T1a	< 0.8 mm	sin ulceración
T1b	< 0.8 mm 0.8-1.0 mm	con ulceración con o sin ulceración
T2	1.01 – 2.0 mm	desconocido o no especificado
T2a		sin ulceración
T2b		con ulceración
T3	2.01 – 4.0 mm	desconocido o no especificado
T3a		sin ulceración
T3b		con ulceración
T4	> 4.0 mm	desconocido o no especificado
T4a		sin ulceración
T4b		con ulceración
Clasificación N	No de ganglios afectados	En tránsito y/ó satelitosis
Nx	No evaluado ³	No
N0	0	No
N1 ⁴		
N1a	1 clínicamente oculta	No
N1b	1 clínicamente detectada	No
N1c	No ganglios afectados	Si
N2 ⁵		
N2a	2-3 clínicamente ocultas	No
N2b	2-3, al menos 1 clínic. detectada	No
N2c	1 clínic. oculta o clínic. detectada	Si
N3 ⁶		
N3a	≥ 4 clínicamente ocultas	No
N3b	> 4 clínicamente ocultas, al menos 1 clínic. detectada, o gang. enmarañados	No
N3c	> 2 clínicamente ocultas o clínicamente detectadas y/o ganglios enmarañados	Si
Clasificación M	Localización	Nivel sérico de LDH
M0	Sin evidencia de metástasis a distancia	No aplicable
M1a	Metástasis a distancia en piel, tejidos blandos incluido músculo y/ó metástasis ganglionar no regional	M1a(0) Normal M1a(1) Elevada
M1b	Metástasis pulmonar con o sin M1a	M1b(0) Normal M1b(1) Elevada
M1c	Metástasis visceral sin afectar SNC con o sin M1b o M1c	M1c(0) Normal M1c(1) Elevada
M1d	Metástasis en SNC con o sin M1a, M1b o M1c	M1d(0) Normal M1d(1) Elevada

¹Tx: No se puede establecer el grosor del tumor primario (Ej: diagnóstico por curetaje)

²T0: No hay evidencia del tumor primario (Ej: primario desconocido o melanoma que ha regresado de forma completa)

³p. ej: BSGC no realizada, ganglios regionales extirpados previamente por otra razón... Nx no se aplica para melanomas T1.

⁴N1: un ganglio afecto o metástasis en tránsito, satelitosis y/o microsateletosis sin afectación de ganglios.

⁵N2: dos o tres ganglios afectados o metástasis en tránsito, satelitosis y/o microsateletosis con un ganglio afecto.

⁶N3: cuatro o más ganglios afectados o metástasis en tránsito, satelitosis y/o microsateletosis con dos o mas ganglios afectados, o cualquier número de ganglios cuando están enmarañados.

TABLA 2. TNM. Estadíaaje clínico-patológico. 8ª clasificación de la American Joint Committee on Cancer (AJCC)

Estadíaaje clínico				Estadíaaje patológico			
	T	N	M		T	N	M
O	Tis	NO	MO	O	Tis	NO	MO
IA	T1a	NO	MO	IA	T1a T1b	NO NO	MO MO
IB	T1b T2a	NO NO	MO MO	IB	T2a	NO	MO
IIA	T2b T3a	NO NO	MO MO	IIA	T2b T3a	NO NO	MO MO
IIB	T3b T4a	NO No	MO MO	IIB	T3b T4a	NO No	MO MO
IIC	T4b	NO	MO	IIC	T4b	NO	MO
III	Cualquier T	≥N1	MO	IIIA	T1a/b-2a	N1a, N2a	MO
				IIIB	TO	N1b, N1c	MO
					T1a/b, T2a	N1b/c, N2b	MO
				IIIC	T2b, T3a	N1a/b/c, N2a/b	MO
					TO	N2b/c, N3b/c	MO
					T1a/b, 2a/b, T3a	N2c, N3a/b/c	MO
T3b, T4b	any N * N1	MO					
T4b	N1a/b/c, 2a/b/c	MO					
IIID	T4b	N3a/b/c	MO				
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1	IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Estadíaaje clínico: incluye el estudio histológico del melanoma primario y evaluación clínica y radiológica de las metástasis a distancia.

Estadíaaje patológico: incluye la información anatomopatológica de los ganglios regionales tras biopsia selectiva de ganglio centinela o tras linfadenectomía. Los estadios O (melanoma in situ) y T1 son la excepción y no requieren evaluación anatomopatológica de los ganglios para completar la estadificación.

COMITÉ MULTIDISCIPLINAR

El tratamiento del MC maligno es complejo y requiere de la participación de distintos especialistas. Se recomienda la discusión de los casos de melanoma en un Comité multidisciplinar, formado idealmente por un especialista en Dermatología, Anatomía Patológica, Radiodiagnóstico, Cirugía Plástica, Medicina Nuclear, Oncología Médica y Oncología Radioterápica. Se recomienda que la decisión de la actitud a tomar con el paciente sea consensuada entre todos los especialistas implicados, teniendo en cuenta el protocolo conjunto y la evidencia científica en ese momento. Cualquier modificación de dicho protocolo se realiza previa revisión y discusión en el comité.

TRATAMIENTO

1. TRATAMIENTO DEL TUMOR PRIMARIO (Ver ANEXO II)

1.1 Cirugía:

El tratamiento del melanoma primario cutáneo consiste en la extirpación de la lesión con márgenes quirúrgicos amplios. Inicialmente las lesiones serán extirpadas en bloque (biopsia-extirpación) con un margen lateral que no exceda los 0,5 cm hasta la confirmación histológica del MC y la obtención del índice de Breslow, que es el grosor micrométrico del tumor. Una vez confirmado el diagnóstico histológico de MC se realizará la ampliación quirúrgica. La ampliación se medirá desde la cicatriz de la extirpación inicial y deberá extenderse en profundidad hasta la fascia muscular sin incluirla. La amplitud lateral de los márgenes de resección se medirá desde la cicatriz de la exéresis simple, descontando los milímetros (de 2 a 5 mm.) que se extirparon con la inicial resección del tumor, y se calculará en función del Breslow:

Breslow	Márgenes recomendados
In situ	0,5 cm
< 1 mm	1,0 cm
1,1-2 mm	1-2 cm*
2,1-4 mm	2,0 cm
>4 mm	2,0 cm

*2 cm en la localización anatómica que lo haga posible.

En caso de estar indicada la realización de la biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC), ésta debiera realizarse en el mismo acto quirúrgico que la ampliación de los márgenes. En caso de duda diagnóstica o tumores excesivamente grandes, previa a la extirpación quirúrgica completa del MC, es posible realizar una biopsia incisional sin que esto altere el pronóstico.

En los MCs localizados en el aparato subungueal se recomienda realizar una amputación proximal a la articulación interfalángica más distal. Sin embargo, cuando se trate de un MC in situ se puede llevar a cabo una cirugía más conservadora realizando extirpación y cobertura del defecto con injerto o con colgajo.

1.2 Radioterapia:

La radioterapia como tratamiento del tumor primario queda reservada a:

- situaciones donde la cirugía no puede realizarse, por cualquier causa justificada.
- casos donde los márgenes quirúrgicos son positivos o muy estrechos y no son candidatos a reextirpación.
- presencia de satelitosis.
- presencia de invasión perineural.
- casos de recurrencia local precoz o múltiple.
- casos donde la extirpación completa de la lesión sea altamente desfigurante (grandes léntigos malignos en la región facial).

1.3 Otras modalidades terapéuticas (imiquimod, crioterapia, etc.)

Se valorarán en casos en los que se desestima la cirugía y la radioterapia. Aunque no disponemos actualmente de evidencia probada mediante ensayos diseñados ad hoc, si se dispone de evidencia clínica de la utilidad de estas modalidades terapéuticas con fines paliativos. Su indicación se realizará de forma individualizada según la situación clínica del paciente.

2. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD GANGLIONAR

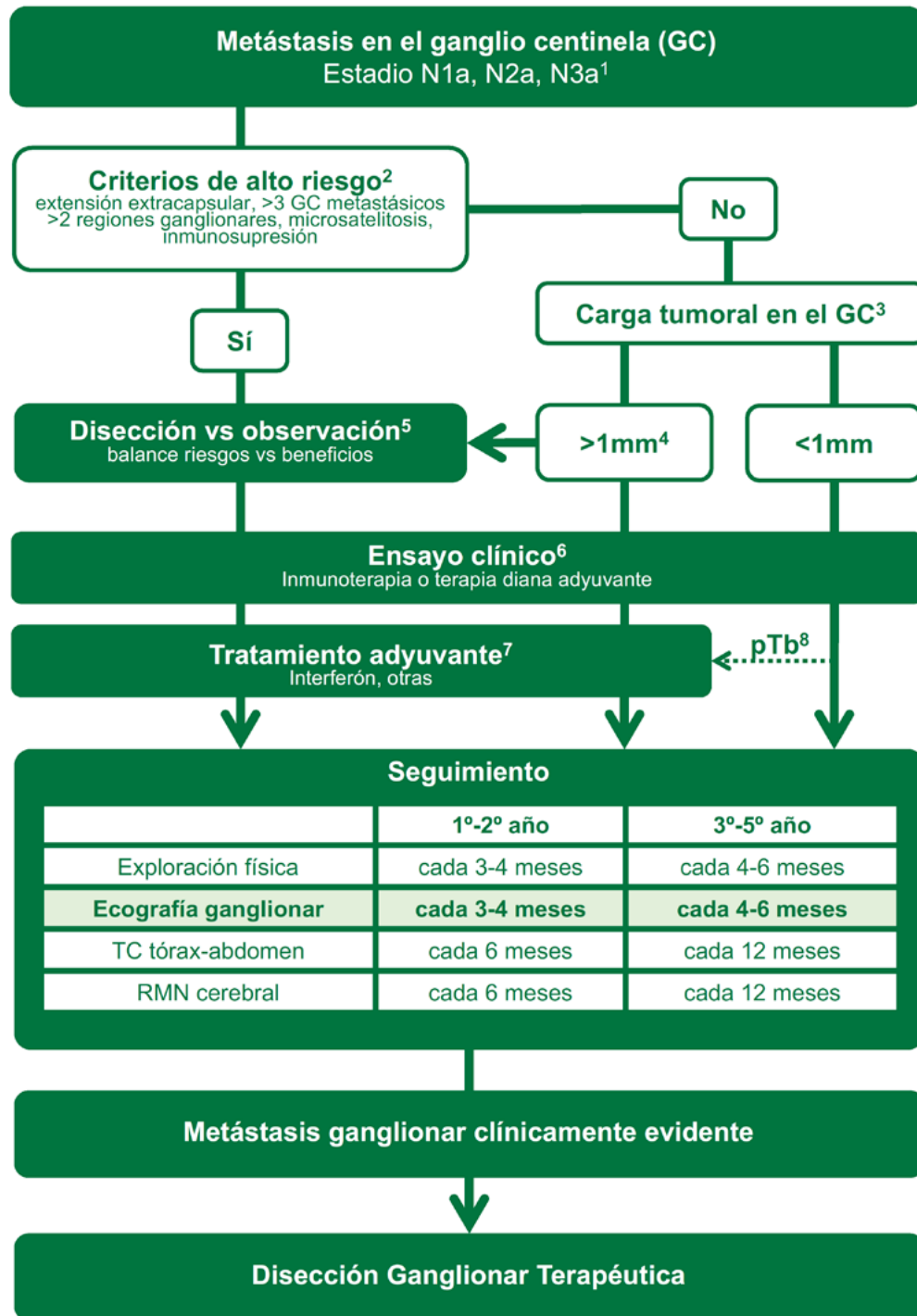
2.1 Linfadenectomía:

Recientemente se ha demostrado en diferentes ensayos clínicos (MSLT-I, MSLT-II DeCOG SLT) que los pacientes con Biopsia selectiva de ganglio centinela positiva a los que se les realiza una disección ganglionar inmediata no mejoran la supervivencia frente a los que se realiza control clínico-radiológico activo de las cadenas ganglionares y disección ganglionar terapéutica una vez que el paciente desarrolla metástasis ganglionar identificada mediante exploración física o estudios de imagen. Se tiende actualmente por tanto, a un tratamiento más conservador en los pacientes con BSGC positiva. Sin embargo, también se ha demostrado que el número y la carga tumoral en el ganglio centinela son factores predictivos de afectación de ganglios no centinela. Dado que estos factores predictivos no han sido tenido en cuenta en los ensayos clínicos parece prudente no abandonar la linfadenectomía inmediata en aquellos pacientes que presentan factores de alto riesgo para la presencia de metástasis en ganglios no centinela.

La linfadenectomía estaría indicada en los siguientes supuestos:

- 1) Cuando existan adenopatías (palpables o detectadas por técnicas de imagen) en las que se ha confirmado histológicamente la enfermedad ganglionar mediante PAAF o biopsia de uno de los ganglios.
- 2) Cuando la biopsia del ganglio centinela es positiva y además se cumpla alguno de los siguientes criterios de alto riesgo:
 - extensión extracapsular,
 - 3 ganglios centinela metastásicos,
 - 2 regiones ganglionares,
 - microsateletosis,
 - inmunosupresión
 - carga tumoral en el ganglio centinela > 1mm.

Figura 1. Propuesta de atención al paciente con melanoma y metástasis en el ganglio centinela



1. Clasificación TNM para el melanoma cutáneo de la American Joint Committee on Cancer 2017⁸. 2. Características de alto riesgo basadas en los criterios de exclusión aplicados en los ensayos clínicos sobre disección vs observación^{11, 21}. 3. Carga tumoral en el GC medida como diámetro tumoral máximo del implante tumoral de mayor tamaño (criterios de Rotterdam)³⁶. 4. En el ensayo MSLT-II los grupos de disección y observación incluyeron un 33,2% y 34,5% de pacientes con metástasis en el GC superiores a 1mm. El percentil 75 de carga tumoral fue de 1,32mm y 1,38 en cada uno de los grupos de estudio, respectivamente. En el ensayo DeCOG-SLT el 7% de pacientes reclutados presentó metástasis en el GC superiores a 2mm, y el 2% superiores a 5mm^{10, 11}. 5. La discusión con el paciente debe incluir información sobre la frecuencia esperada de complicaciones y beneficio de supervivencia esperado con cada una de las opciones (disección vs observación). 6. Valoración en comité de melanoma de la posibilidad de acceder a ensayo clínico de adyuvancia. 7. Actualmente, la única pauta de adyuvancia aprobada en España para el paciente con melanoma es el interferón. Cualquier pauta de adyuvancia autorizada para uso en práctica clínica deberá ser valorada en este mismo punto del algoritmo. 8. pTb, tumor primario ulcerado. El máximo beneficio de la adyuvancia con interferón se ha observado en pacientes con tumor primario ulcerado²²⁻²⁴.

Los diferentes tipos de linfadenectomía según el territorio de drenaje se ven en la siguiente tabla:

Ganglios afectados	Comentario
Cervicales	Disección cervical modificada (DCM): preservando el músculo esternocleidomastoideo, la vena yugular interna y el nervio accesorio espinal. Si el primario está en la cara, oreja y cuero cabelludo anterior se debe realizar parotidectomía superficial. Si el primario está en cuero cabelludo posterior o cuello no se realiza parotidectomía.
Parotídeos	Parotidectomía superficial + DCM
Axilares	Disección axilar abarcando nivel I, II y eventualmente III
Inguinales	Cuando los ganglios son palpables: Disección inguinal superficial y profunda. Cuando los ganglios son positivos pero no palpables: Es posible realizar solo disección inguinal superficial tras valorar la posible extensión de la enfermedad mediante estudios de imagen, el estado del ganglio de Cloquet y la comorbilidad del paciente.
Territorio no estándar (poplíteo, cubital, triángulo muscular posterior, etc)	Disecciones ganglionares completas del territorio no estándar asociado o no a la disección ganglionar regional en función de la carga tumoral y localización.

2.2 Radioterapia adyuvante:

En los pacientes que presentan alto riesgo de recidiva de su enfermedad ganglionar, la radioterapia adyuvante después de la linfadenectomía parece disminuir la tasa de recurrencia ganglionar. Su indicación se valorará en los siguientes casos:

- a) Pacientes con recidiva ganglionar (sea cual sea el estadio clínico-patológico previo del paciente)
- b) Metástasis ganglionares con afectación extracapsular en el estudio histopatológico
- c) Metástasis en más de tres ganglios en la misma cadena ganglionar (en región cervical a partir de dos ganglios en la misma cadena)
- d) Macrometástasis ganglionares (adenopatía/s > 3 cm de diámetro).

Si el enfermo es tributario de tratamiento con interferón, la radioterapia se completará un mes antes del inicio del tratamiento con este, para evitar el riesgo de daño medular.

3. TRATAMIENTO ADYUVANTE

El tratamiento adyuvante se ofrece a los pacientes sin evidencia clínica de metástasis pero que tienen una alta probabilidad de diseminación tumoral. Hasta el momento actual el tratamiento adyuvante aprobado en España es el interferón alfa a altas dosis, que puede reducir considerablemente la calidad de vida, por lo que sus indicaciones y administración se deben considerar con cautela.

La FDA ya tiene aprobada la indicación de una nueva adyuvancia con Nivolumab para los pacientes adultos con melanoma y afectación ganglionar o con enfermedad metastásica que han sido sometidos a una resección completa. El Comité de Medicamentos para Uso Humano de la Agencia Europea del Medicamento ha recomendado la aprobación de esta adyuvancia en Europa por lo que se prevé que en breve se aprueben nuevos tratamientos adyuvantes para el melanoma.

- Interferón alfa a altas dosis:

El tratamiento con interferón (INF) alfa está aprobado en nuestro país para aquellos MCs con alto riesgo de recidiva, sin embargo no deja de ser controvertido ya que solo ha demostrado alargar la supervivencia libre de enfermedad sin afectar a la supervivencia global. Además, tiene elevada toxicidad, fundamentalmente síndrome pseudogripal, hepatotoxicidad, neurotoxicidad y mielosupresión que en ocasiones obliga a suspenderlo. Se utiliza siguiendo el esquema bifásico de Kirkwood:

- **Fase de inducción:** 20 MU/m²/día i.v. 5 días a la semana durante 4 semanas.
- **Fase de mantenimiento:** 10 MU/m²/día s.c. 3 días a la semana durante 48 semanas.

Las indicaciones actuales son las siguientes:

Estadio IIB: MC con Br > 2mm y ulcerado y MC con Br > 4 mm no ulcerado

Estadio IIC: MC con Br > 4 mm ulcerado

Estadio III: MC con metástasis ganglionares, metástasis en tránsito, satelitosis

Antes de iniciar el tratamiento se recomienda solicitar una analítica general con hormonas tiroideas, función hepática y lipídica completas, serología para los virus de la hepatitis B y C y un electrocardiograma. Para la monitorización de la toxicidad es necesario realizar controles analíticos de forma semanal durante la fase de inducción, después mensuales y bimensuales, según la tolerancia. Se recomienda comenzar el tratamiento de forma precoz, en las primeras 8 semanas desde el diagnóstico o la cirugía definitiva del tumor.

La agencia europea del medicamento ha aprobado para los estadio III, tratamiento con inmunoterapia, pembrolizumab y nivolumab estadio III y IV (RO), en los casos de BRAFmutado en los estadio III y IV (RO) dabrafenib-trametinib.

Estos tres esquemas estan pendientes de financiación por parte del Ministerio.

Los esquemas serían:

Nivolumab 480 mgr/iv/ un día cada 4 semanas durante un año.

Pembrolizumab 200 mgr/iv/ cada 3 semanas por 18 dosis

Dabrafenib 150 mgr/vo/ 2 veces al día + Trametinib 2 mgr/vo/ una vez al día durante un año.

4. MANEJO TERAPÉUTICO DEL MELANOMA METASTÁSICO

4.1 Cirugía:

4.1.1 Metástasis cutáneas en tránsito/satelitosis ó a distancia: el tratamiento de elección es la cirugía, puesto que ha demostrado un aumento en la tasa de supervivencia a los cinco años. Su indicación es la presencia de lesiones localizadas en la piel y tejidos blandos quirúrgicamente abordables por su tamaño y número.

4.1.2 Metástasis en otras localizaciones: se valorará la exéresis quirúrgica de las metástasis en caso de lesiones únicas localizadas en los ganglios linfáticos no regionales, pulmón y/o en casos seleccionados de afectación del sistema nervioso

central (SNC) o del tracto digestivo e hígado. La cirugía se realizará únicamente en pacientes con un buen estado general, un intervalo libre de enfermedad previsiblemente largo, y en ausencia de un crecimiento rápido de las lesiones. En esta decisión quirúrgica ayudará la realización de un PET-TAC.

4.2 Radioterapia:

Las indicaciones para realizar tratamiento radioterápico en el MC metastático son:

- a) Metástasis subcutáneas múltiples no operables.
- b) Metástasis única del SNC, después de la exéresis.
- c) Metástasis óseas que producen dolor, riesgo de fractura y/o síntomas neurológicos por compresión medular.
- d) Metástasis ganglionares inoperables ó disección ganglionar incompleta
- e) Metástasis cerebrales

En el caso de las metástasis cerebrales se considerará la radioterapia holocraneal, cirugía o radiocirugía dependiendo de la situación clínica. Ante un paciente con metástasis única mayor de 3 cm, con un importante efecto masa y con enfermedad controlada a otros niveles se indicará resección quirúrgica, seguida de radioterapia holocraneal. En el caso de una metástasis única menor de 3 cm puede considerarse la radiocirugía. En el caso de metástasis múltiples el tratamiento estándar es la radioterapia asociada o no a quimioterapia, sin descartar el beneficio de la radiocirugía inicial en pacientes seleccionados con dos o tres metástasis.

4.3 Tratamiento sistémico

Está indicada en pacientes con enfermedad metastásica o irreseccable.

4.3.1 Tratamientos de primera línea:

Inmunoterapia

- **Pembrolizumab en monoterapia:** Anticuerpo monoclonal IgG4 humanizado y sumamente selectivo dirigido contra el receptor de PD-1 en la superficie celular. Bloquea el receptor de PD-1, evitando la unión y activación de PD-L1 y PD-L2. Este mecanismo permite la activación de la respuesta inmunitaria mediada por células T contra las células tumorales. Los pacientes en estadio III irreseccable o IV que reciben pembrolizumab obtienen mejor respuesta, supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) frente a quimioterapia o ipilimumab. La dosis recomendada es 2mg/kg mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

- **Nivolumab en monoterapia:** Anticuerpo monoclonal humanizado igG4 humanizado que actúa de igual forma que pembrolizumab. En primera línea de melanoma metastásico ha demostrado ser una alternativa superior estadística y clínicamente relevante a dacarbazina e ipilimumab. La dosis recomendada es 3 mg/kg administrado vía intravenosa durante 60 minutos cada dos semanas.

- **Combinación Nivolumab/Ipilimumab:** Ha demostrado aumentar de forma significativa la supervivencia global comparado con ipilimumab en monoterapia o quimioterapia. La dosis es: Primero ipilimumab 1mg/kg cada tres semanas hasta alcanzar un total de 4 dosis y posteriormente nivolumab 3mg/kg cada dos semanas.

Debido a la ausencia de información a largo plazo con los tratamientos anti PD-1 reseñados se desconoce la duración óptima del tratamiento. Se recomienda actuar conforme a la máxima respuesta alcanzada y la evidencia científica del momento.

Tratamientos dirigidos contra dianas de la vía de las MAP kinasas

- **Combinación Dabrafenib/trametinib**
- **Combinación Vemurafenib/cobimetinib**

El Vemurafenib y el Dabrafenib son inhibidores selectivo de la quinasa BRAF V600E. Cobimetinib y trametinib bloquean la proliferación de células inducida por la ruta de la MAPK mediante la inhibición de la señalización a nivel de MEK 1 y 2. La asociación de vemurafenib/cobimetinib y de dabrafenib/trametinib ha demostrado una SLP y SG superior a vemurafenib o dabrafenib en monoterapia. Antes de comenzar el tratamiento, los pacientes deben tener un diagnóstico de mutación BRAF V600 positiva en el tumor, confirmado por un test validado.

La posología es la siguiente:

Vemurafenib: 960 mg (4 comprimidos de 240 mg) dos veces al día.

Cobimetinib: 60 mg (3 comprimidos de 20 mg) una vez al día durante 21 días seguidos;
seguidos de un descanso de 7 días. Después del descanso comienza un nuevo ciclo.

Dabrafenib: 150 mg (2 cápsulas de 75 mg) dos veces al día

Trametinib: 2 mg (un comprimido) una vez al día

Se debe prolongar mientras se observe beneficio clínico o hasta que el paciente ya no tolere el tratamiento.

4.3.2 Tratamientos de segunda línea o subsiguiente:

Para aquellos casos en los que hay progresión de la enfermedad tras tratamiento de primera línea o no se alcance un máximo de beneficio clínico sin remisión completa de la enfermedad se podrá optar a tratamientos de segunda línea dependiendo de la situación basal del paciente (ECOG). Las opciones son múltiples (anti PD1, anti CTLA4, Interleucina 2, agentes citotóxicos, bioquimioterapia e imatinib) y dependerá de si el paciente es portador de la mutación BRAF V600E y de los tratamientos previos realizados. Sería recomendable considerar un fármaco de una clase diferente al tratado en primera línea.

-Interleucina 2 (IL-2)

El tratamiento con altas dosis de IL-2 ha demostrado remisiones completas prolongadas en un 5% de pacientes con enfermedad metastásica en ensayos clínicos en fase II. Sin embargo la elevada toxicidad de este tratamiento obliga a una selección cuidadosa de los pacientes. Las dosis recomendadas son de 600.000 UI/kg en infusión i.v. de 15 minutos cada 8 horas durante 5 días (un total de 14 dosis). El esquema de tratamiento se repite cada dos semanas.

- Imatinib

La mutación activada y/o amplificación génica de c-Kit, un receptor de membrana tirosinquinasa, se encuentra en un 39% de los melanomas de mucosa, un 36% de los melanomas acrales y un 28% de los melanomas que surgen sobre piel dañada de forma crónica por el sol.

El Imatinib inhibe a c-Kit, y por tanto, el crecimiento celular. En la actualidad la mayoría de la evidencia se basa en ensayos fase II con tasas de respuesta entre el 20-30% de los pacientes con melanoma metastásico portadores de mutación en c-Kit.

- Perfusión regional de citostáticos en hipertermia

Se lleva a cabo en pacientes con múltiples metástasis en tránsito, irresecables por su gran extensión o que progresan rápidamente y que se localizan en las extremidades. Esta técnica no está disponible en todos los centros en caso de estar indicada se remitiría al paciente.

4.4.Tratamiento local

- Imiquimod (tratamiento tópico).

Este agonista sintético del Toll-like receptor (TLR7) tiene una acción inmunomoduladora demostrada en el melanoma, por lo que puede considerarse su uso en casos muy concretos y en el seno de una Unidad Multidisciplinaria. Se ha utilizado en lesiones de mayor tamaño asociado a interleucina-2 intralesional, a BCG-terapia y a 5-fluoracilo.

- IL-12 intralesional

También se ha comprobado la utilidad de la administración intratumoral de IL-2 para el manejo de satelitosis o metástasis cutáneas (estadio IIIB/IV-M1a). Las sesiones se realizan en principio 2 días alternos en semana y según respuesta y efectos adversos se mantiene o se reduce la frecuencia de administración y/o la dosis.

SEGUIMIENTO DEL PACIENTE CON MELANOMA

El seguimiento tiene como finalidad, entre otras, la detección temprana de enfermedad recurrente local, regional o distancia, la detección de un segundo MC primario, la valoración del apoyo psicosocial y fomentar la autoexploración. El diagnóstico precoz de la recaída se justifica esencialmente si existen posibilidades terapéuticas de rescate eficaces. Sin embargo, ningún estudio ha demostrado que realizar seguimientos periódicos al paciente incrementa su supervivencia. Es, por tanto, un tema controvertido que ha dado lugar a multitud de guías de tratamiento y seguimiento del melanoma, según los diferentes centros y países. Pese a ello, hasta la fecha no existe ningún consenso internacional que haya establecido el esquema de seguimiento óptimo, así como las pruebas complementarias pertinentes a realizar en el control de la enfermedad. Sí que existe, sin embargo, un consenso general para adaptar estas exploraciones en función de los factores pronósticos y, en especial, según el estadio clínicopatológico. (VER ANEXO III).

Las recomendaciones generales son las siguientes:

1. Focalizar aquellos síntomas que puedan indicar recurrencia de la enfermedad, por ejemplo, nuevas lesiones cutáneas pigmentadas, nódulos palpables en las cadenas ganglionares, síntomas sistémicos...

2. Realizar una exploración física :

2.1. Una exploración cutánea completa en busca de lesiones (pápulas, nódulos, tumores pigmentadas o no, sugestivas de un segundo MC, metástasis en tránsito o a distancia. Valorar la cicatriz de la intervención del tumor primario para descartar una posible recurrencia o la presencia de metástasis en tránsito.

2.2. Exploración de las cadenas ganglionares accesibles para detectar enfermedad regional.

2.3. Palpación del abdomen en busca de masas o megalias.

3. Instruir al paciente en la auto-vigilancia una vez al mes y una fotoprotección eficaz

4. En el estadio 0, se recomienda seguimiento anual, indefinido, por su médico de familia o dermatólogo de zona

5. En los estadios I y IIA, no se recomienda realizar pruebas complementarias rutinarias durante el seguimiento.

6. En los pacientes en estadios IIB, III y IV, se recomienda:

6.1 control periódico ecográfico de los territorios de drenaje ganglionar.

6.2 control periódico mediante TAC tóraco-abdomino-pélvico + RMN (cuando el melanoma está localizado en cabeza y cuello) para detección temprana de metástasis.

7. En los estadios con enfermedad localizada (I y II) la duración del período de seguimiento hospitalario será entre 5 y 10 años. Pasado un tiempo libre de enfermedad se valorará individualmente pasar a control por su médico de familia.

8. Los pacientes con melanoma y factores de riesgo para presentar un segundo MC (xeroderma pigmentosum, nevus congénito gigante, inmunosupresión, síndrome del nevus atípico o displásico, múltiples nevus (>50), nevus que cambian o de apariencia inusual y aquellos con historia familiar de MC), deben seguir controles durante toda la vida.

MELANOMA DE ORIGEN DESCONOCIDO

El melanoma de origen desconocido (MCOD) se define como la presencia de metástasis de melanoma (confirmadas mediante estudio histológico) en los ganglios linfáticos, localizaciones subcutáneas o viscerales sin evidencia de una lesión primaria, y supondría un 2 - 6% del total de pacientes con melanoma. El pronóstico de estos pacientes no difiere sustancialmente del de los sujetos con melanomas primarios que en el momento del diagnóstico presenta un estadio AJCC similar. Ante todo paciente diagnosticado de metástasis de melanoma sin primario conocido se debe iniciar una serie de exploraciones para descartar la presencia de un melanoma no cutáneo, que en muchas ocasiones no es clínicamente evidente: exploración cutánea y mucosa completa, con especial énfasis en las áreas que drenan el territorio ganglionar afecto (si procede) y en las localizaciones poco accesibles (genitales, cuero cabelludo, etc.); exploración otorrinolaringológica, oftalmológica, ginecológica y del tracto digestivo (gastroscofia, colonoscopia). La estadificación de este grupo de pacientes se realiza siguiendo la clasificación de la AJCC, considerándose estadio IV. Las exploraciones complementarias necesarias para la estadificación inicial se indican en función del estadio AJCC y de la semiología del paciente, y no difieren de las de los pacientes con melanoma de primario conocido. El tratamiento de los pacientes con MCOD se debe decidir según los mismos criterios utilizados para determinar el tratamiento del melanoma cutáneo primario conocido. La cirugía radical de la lesión o lesiones iniciales cuando es factible, es el tratamiento de elección.

TRATAMIENTOS DE APOYO

- Apoyo Psicológico

Se debe realizar interconsulta al Psicooncólogo del Servicio de Psiquiatría, cuando esta atención sea necesaria, en cualquier momento durante las diferentes etapas del tratamiento.

- Tratamiento Rehabilitador

A través de Interconsulta al servicio correspondiente de Rehabilitación, la mayoría de las veces para fisioterapia tras linfadenectomía, por linfedemas o fibrosis cicatriciales.

ANEXO I. INFORME ANATOMÍA PATOLÓGICA

1- TUMOR

- **Fase de crecimiento** (radial o vertical).

- **Tipo histológico:** melanoma de extensión superficial, melanoma tipo léntigo maligno, melanoma nodular, melanoma lentiginoso acral, melanoma lentiginoso de mucosas, melanoma desmoplásico, melanoma neurotrópico, melanoma sobre nevus azul, melanoma sobre nevus melanocítico congénito, melanoma nevoide, melanoma en la infancia, melanoma persistente, otros (micronodular, sarcomatoide o pleomórfico, rabdoide, mixoide, pseudopapilar o adenoide, de células pequeñas, de células balonizadas, hemangiopericitoide, de células en anillo de sello, etc), el tipo no puede ser determinado.

- **Espesor de Breslow:** Se define como la distancia, medida en milímetros, entre la capa granulosa (o base de la ulcera en caso de que exista) hasta la célula tumoral más profunda.

- **Microsatélites** (nidios \geq 0,05mm en dermis reticular, hipodermis o vasos, a menos de 5 cm del tumor primario . Indicar si no se puede determinar.

- **Nivel de Clark:** I (intraepidérmico), II (dermis papilar), III (expande la dermis papilar), IV (dermis reticular), V (hipodermis).

- **Ulceración:** presente o ausente. Especificar si es primaria del tumor o traumática.

- **Invasión vascular (especificar venosa y/o linfática):** presente, ausente o indeterminada.

- **Invasión perineural:** presente, ausente o indeterminada.

- **Infiltración linfocitaria del tumor:** ausente, leve, intenso.

- **Regresión tumoral:** ausente, presente en <75%, presente en 75% o más.

- **Índice mitótico:** 1mitosis/mm², 1 ó más mitosis/ mm².

- **Satelitosis:** presente o ausente.

- **Metástasis en tránsito:** presente o ausente.

- **Pigmento:** presente o ausente y localización.

- **Necrosis o apoptosis:** presente o ausente.

- **Perfil IHQ:** especificar. En caso de disponibilidad se recomienda la determinación de

100, HMB45, MELA A (MART-1), MITF, Sox-10, P16INK4 y p53

2- MÁRGENES:

- **Laterales:** no se pueden evaluar; libres, especificar; comprometido, especificar.

- **Profundo:** no se puede evaluar; libre, especificar; comprometido, especificar.

3- HALLAZGOS PATOLÓGICOS ADICIONALES:

- nevus, tipo y localización (adyacente o subyacente).

-queratosis actínica.

- otros (hueso, cartílago, etc).

4-GANGLIOS LINFÁTICOS:

- nº de ganglios linfáticos centinela:

- nº total de ganglios examinados (centinela y no centinela):

- nº de ganglios con metástasis (presencia de células tumorales detectadas con inmuno o H&E independientemente de su tamaño):

- extensión tumoral extraganglionar:

- tamaño del foco metastásico mayor:--mm (para el ganglio centinela).

- localización de la metástasis (para el ganglio centinela).

subcapsular.

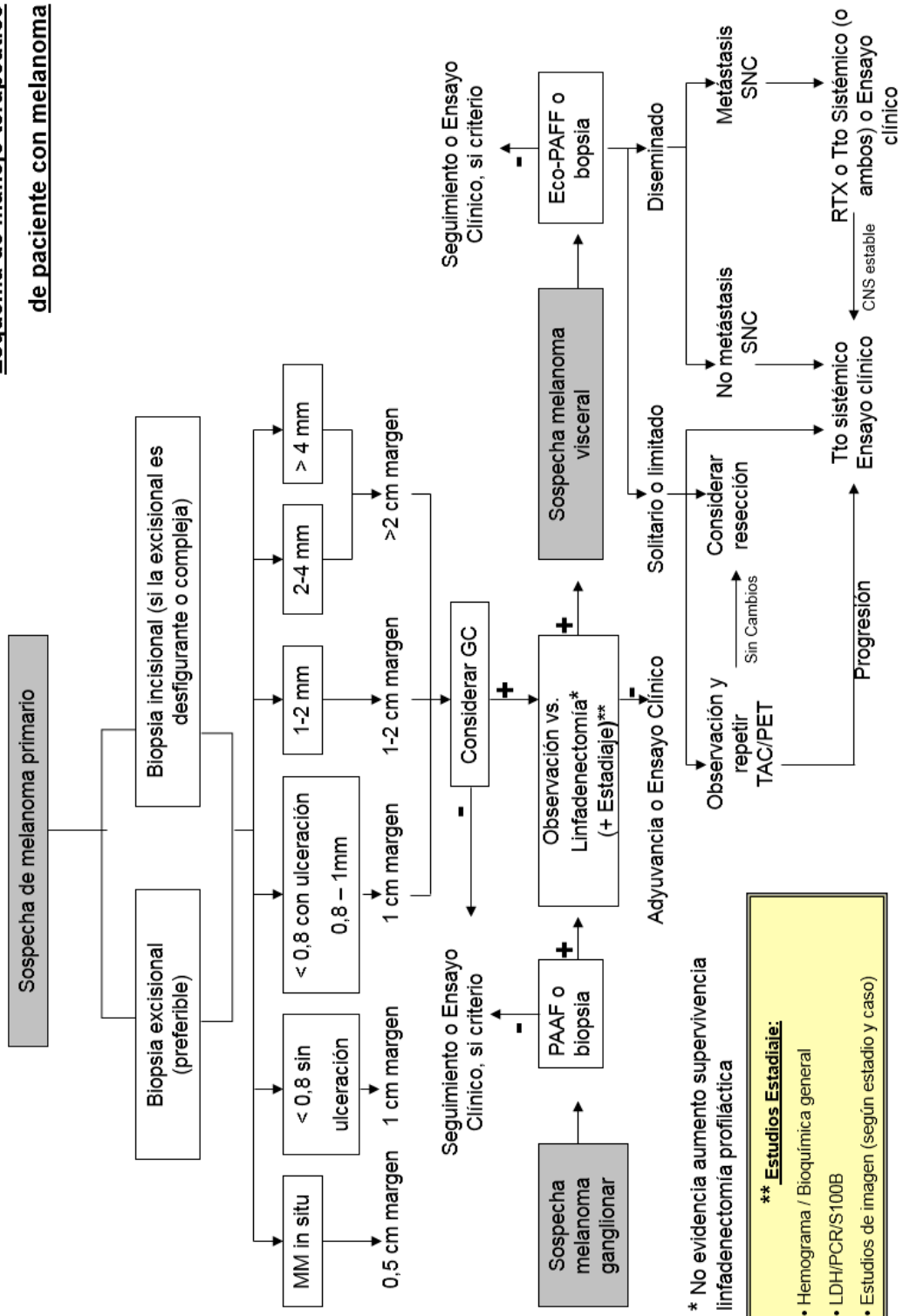
I intramedular.

subcapsular e intramedular.

5- pTNM.

ANEXO II: ESQUEMA DE MANEJO TERAPÉUTICO DEL PACIENTE CON MELANOMA

Esquema de manejo terapéutico de paciente con melanoma



ANEXO III. PROPUESTA DE SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON MELANOMA ELABORADA POR GRUPO DE TRABAJO

AJCC	Nº visitas x año tras diagnóstico ^a						Pruebas complementarias (frecuencia x año / total de años)					Especialista ^b
	1	2	3	4	5	6-10	ECO-Melanoma ^b	TAC / PET-TAC ^d	Análítica ^e	Genética ^f		
0	1	1	1	1	1	1	-	-	-	-	-	Der / AP
IA	2	1-2	1-2	1	1	1	-	-	-	-	-	Der / CPL / AP
IB	1-3	1-3	1-3	1-3	1-3	1	-	-	-	-	-	Der / CPL / AP
IIA	1-3	1-3	1-3	1-3	1-3	1	-	-	-	-	-	Der / CPL / AP
IIB/C-III	2-4	2-4	2-4	2-4	2-4	1	1° (2/5) 2° (1/5)	+(1-2/10)	+(1-3/10)	-	-	Der / CPL / ONC
IV	3-4	3-4	3-4	3-4	3-4	3-4	+(1/10)	+(2/10)	+(2-3/10)	+	+	Der / CPL / ONC

^aEsquema de seguimiento "más laxo" para que el clínico se ajuste a cada caso, según circunstancias.

^bEco-Melanoma: exploración por imagen de presencia de satelitos, metástasis en tránsito y adenopatías.

^cPET-TAC se realizará según clínica y resultados previos de imagen.

^dLDH y según clínica y control de terapia indicada.

^eMutaciones BRAF /c-Kit (y las que puedan irse poniendo de utilidad en el futuro).

^fAP= Asistencia Primaria / CPL= Cirugía Plástica / DER= Dermatología / ONC= Oncología

BIBLIOGRAFÍA

1. Markovic SN et al. Malignant melanoma in the 21st century, part 1: epidemiology, risk factors, screening, prevention, and diagnosis. *Mayo Clin Proc* (2007) vol. 82 (3) pp. 364-80
2. Markovic SN et al. Malignant melanoma in the 21st century, part 2: staging, prognosis, and treatment. *Mayo Clin Proc* (2007) vol. 82 (4) pp. 490-513
3. Erikson C, Driscoll MS. Melanoma epidemic: Facts and controversies. *Clinics in Dermatology* (2010) vol. 28 (3) pp. 281-286
4. Rigel DS. Epidemiology of Melanoma. *Semin Cutan Med Surg* (2011) vol. 29 (4) pp. 204-209
5. Mackie RM, Hauschild A, Eggermont AMM, et al. Epidemiology of invasive cutaneous melanoma. *Ann Oncol* (2009) vol. 20 (Supplement 6) pp. vi1-vi7
6. Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. *Clinics in Dermatology* (2009) vol. 27 (1) pp. 3-9
7. Avilés JA, Lázaro P, Lecona M. Epidemiología y supervivencia del melanoma cutáneo en España: estudio de 552 casos (1994-2003). *Revista clínica española* (2008) vol. 206 (7) pp. 319-325
8. Marcoval J et al. [Changes in incidence of malignant melanoma in the last 19 years in a tertiary hospital on the Mediterranean coast]. *Actas Dermosifiliogr* (2008) vol. 99 (6) pp. 464-8
9. Cayuela A et al. Has mortality from malignant melanoma stopped rising in Spain? Analysis of trends between 1975 and 2001. *Br J Dermatol* (2005) vol. 152 (5) pp. 997-1000
10. Sáenz S, Conejo_Mir J, Cayuela A et al. [Melanoma epidemiology in Spain]. *Actas Dermosifiliogr* (2005) vol. 96 (7) pp. 411-8
11. Conejo-Mir et al. [Euromelanoma Day. Results of the 2000, 2001 and 2002 campaigns in Spain]. *Actas Dermosifiliogr* (2005) vol. 96 (4) pp. 217-21
12. Geller AC et al. Screening, early detection, and trends for melanoma: current status (2000 - 2006) and future directions. *Journal of the American Academy of Dermatology* (2007) vol. 57 (4) pp. 555-72
13. Pellacani G et al. Melanoma epidemic across the millennium: time trends of cutaneous melanoma in Emilia-Romagna (Italy) from 1997 to 2004. *J Eur Acad Dermatol Venerol* (2007) vol. 0 (0) pp. 070719055011003-???
14. Mangas C et al. Valoración inicial, diagnóstico, estadificación, tratamiento y seguimiento de los pacientes con melanoma maligno primario de la piel. Documento de consenso de la "Xarxa de Centres de Melanoma de Catalunya i Balears". *Actas Dermosifiliogr* (2010) vol. 101 (2) pp. 129-142
15. Garbe C et al. Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* (2010) vol. 46 (2) pp. 270-83
16. Malvehy J, Puig S. *Principios de Dermatoscopia*. 2ª ed. Barcelona: Ed. CEGE; 2009.

17. Stebbins WG, Garibyan L, Sober AJ, et al. Sentinel lymph node biopsy and melanoma: 2010 update Part I. *Journal of the American Academy of Dermatology* (2010) vol. 62 (5) pp. 723-34
18. Stebbins WG, Garibyan L, Sober AJ, et al. Sentinel lymph node biopsy and melanoma: 2010 update Part II. *Journal of the American Academy of Dermatology* (2010) vol. 62 (5) pp. 737-48
19. Kunte C et al. Analysis of predictive factors for the outcome of complete lymph node dissection in melanoma patients with metastatic sentinel lymph nodes. *Journal of the American Academy of Dermatology* (2011) vol. 64 (4) pp. 655-62
20. Landry CS et al. The evolution of the management of regional lymph nodes in melanoma. *J Surg Oncol* (2007) vol. 96 (4) pp. 316-21
21. Mack LLA, McKinnon G. Controversies in the management of metastatic melanoma to regional lymphatic basins. *J Surg Oncol* (2004) vol. 86 (4) pp. 189-99
22. Au A, Ariyan S. Melanoma of the head and neck. *J Craniofac Surg* (2011) vol. 22 (2) pp. 421-9
23. Sekula-Gibbs SA, Shearer MA. Sentinel node biopsy should be offered in thin melanoma with mitotic rate greater than one. *Dermatol Surg* (2011) vol. 37 (8) pp. 1080-8
24. Gajdos C et al. Is there a benefit to sentinel lymph node biopsy in patients with T4 melanoma?. *Cancer* (2009) vol. 115 (24) pp. 5752-60
25. Petrek JA, Blackwood MM. Axillary dissection: current practice and technique. *Curr Probl Surg* (1995) vol. 32 (4) pp. 257-323
26. Balch CM et al. Sentinel node biopsy and standard of care for melanoma. *J Am Acad Dermatol* (2009) vol. 60 (5) pp. 872-5
27. Gershenwald E, Soong SJ, Balch CM, et al. 2010 TNM staging system for cutaneous melanoma...and beyond. *Ann Surg Oncol* (2010) vol. 17 (6) pp. 1475-7
28. Mohr et al. Staging of cutaneous melanoma. *Ann Oncol* (2009) vol. 20 Suppl 6 pp. vi14-21
29. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. (2009) Melanoma of the skin. In: Edge Se, Byrd DR, Carducci MA, et al. (eds) *AJCC Cancer Staging Manual 7th ed.* Springer, New Cork: 325-44.
30. Guadagnolo BA, Zagars GK. Adjuvant radiation therapy for high-risk nodal metastases from cutaneous melanoma. *Lancet Oncol* (2009) vol. 10 (4) pp. 409-16
31. Asín-LLorca M et al. Guía de prevención y tratamiento del melanoma. Plan ncológicodelacomunidadvalenciana. http://www.aedv.es/ficheros/GUIA_MELANOMA.pdf
32. Conill et al. Toxicity of combined treatment of adjuvant irradiation and interferon alpha2b in high-risk melanoma patients. *Melanoma Res* (2007) vol. 17 (5) pp. 304-9
33. Speijers MJ et al. Optimal follow-up for melanoma. *Expert Rev. Dermatol* (2010) vol. 5 (4) pp. 461-78

34. Ibrahim SF, Sambandan D, Ratner D. Immunotherapy for Cutaneous Malignancy. *Dermatol Surg* (2011) pp. 1377–93
35. Mouawad R et al. Treatment for metastatic malignant melanoma: old drugs and new strategies. *Crit Rev Oncol Hematol* (2010) vol. 74 (1) pp. 27–39
36. Sloan AE, Nock CJ, Einstein DB. Diagnosis and treatment of melanoma brain metastasis: a literature review. *Cancer Control* (2009) vol. 16 (3) pp. 248–55
37. Berk LB. Radiation therapy as primary and adjuvant treatment for local and regional melanoma. *Cancer Control* (2008) vol. 15 (3) pp. 233–8
38. Mendenhall WM et al. Adjuvant radiotherapy for cutaneous melanoma. *Cancer* (2008) vol.112 (6) pp. 1189–96
39. Inamdar et al. Targeting the MAPK pathway in melanoma: why some approaches succeed and other fail. *Biochem Pharmacol* (2010) vol. 80 (5) pp. 624–37
40. Testori A et al. Surgery and radiotherapy in the treatment of cutaneous melanoma. *Ann Oncol* (2009) vol. 20 Suppl 6 pp. vi22–9
41. Uren RF et al. Interval nodes: the forgotten sentinel nodes in patients with melanoma. *Arch Surg* (2000) vol. 135 (10) pp. 1168–72
42. Hodi FS et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* (2010) vol. 363(8) pp. 711–23
43. Ulrich J, van Akkooi AJ, Eggermont AM, Voit C. New developments in melanoma: utility of ultrasound imaging (initial staging, follow-up and pre-SLNB). *Expert Rev Anticancer Ther* 2011 Nov;11(11):1693–701.
44. Orlando Catalano, Corrado Caraco, Nicola Mozzillo, Alfredo Siani. Locoregional spread of cutaneous melanoma: Sonography findings. *AJR* 2010;194: 735–745.
45. Leopoldo Rubaltelli, Valeria Beltrame, Alberto Trgnaghi, Elena Scagliori, Anna Chiara Frigo, Roberto Stramare. Contrast-enhanced Ultrasound for characterizing lymph nodes with focal cortical thickening in patient with cutaneous melanoma. *AJR* 2011;196:W8–W12.
46. Christiane A. Voita, Alexander J.C. van Akkooib, Gregor Schäfer–Hesterberga, Wolfram Sterrya and Alexander M.M. Eggermont. Multimodality approach to the sentinel node: an algorithm for the use of presentinel lymph node biopsy ultrasound (after lymphoscintigraphy) in conjunction with presentinel lymph node biopsy fine needle aspiration cytology. *Melanoma Research* 2011, 21:450–45
47. Alexander C. J. van Akkooi, MD1, Christiane A. Voit, PhD2, Cornelis Verhoef, PhD1, and Alexander M. M. Eggermont. Potential Cost–Effectiveness of US–Guided FNAC in Melanoma Patients as a Primary Procedure and in Follow–U. *Ann Surg Oncol* (2010) 17:660–662.
48. Radny P, Caroll UM, Bauer J, Paul T, Schlegel C, Eigentler TK, et al. Phase II trial of intralesional therapy with interleukin–2 in soft–tissue melanoma metastases. *Br J Cancer*. 2003;89:1620–6.
49. L.A. Dehesa, J. Vilar–Alejo, P. Valerón–Almazán y G. Carretero. Experiencia en el tratamiento de satelitosis y metástasis cutáneas en tránsito de melanoma con

- interleucina 2 intralesional. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100:571-85
50. Narayan R, Nguyen H, Bentow JJ, Moy L, Lee DK, Greger S, Haskell J, Vanchinathan V, Chang PL, Tsui S, Konishi T, Comin-Anduix B, Dauphine C, Vargas HI, Economou JS, Ribas A, Bruhn KW, Craft N. Immunomodulation by imiquimod in patients with high-risk primary melanoma. *J Invest Dermatol.* 2012 Jan;132(1):163-9. doi: 10.1038/jid.2011.247.
51. Wong JG, Toole JW, Demers AA, Musto G, Wiseman MC. Topical 5% imiquimod in the treatment of lentigo maligna. *J Cutan Med Surg.* 2012 Jul-Aug;16(4):245-9.
52. D.S. Green, M.D. Bodman-Smith, A.G. Dalglish and M.D. Fischer. Phase I/II study of topical imiquimod and intralesional interleukin-2 in the treatment of accessible metastases in malignant melanoma. *British Journal of Dermatology* 2007 156, pp337- 345.
53. Wong SL, Faries MB, Kennedy EB, Agarwala S, et al. Sentinel lymph node biopsy and management of regional lymph nodes in melanoma: American society of clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 36:399-413
54. G.V. Long, D. Stroyakovskiy, H. Gogas. Et al. Combined BRAF and MEK Inhibition versus BRAF Inhibition Alone in Melanoma. *N Engl J Med* 2014;371:1877-88.
55. J. Weber, M. Mandala, M. Del Vecchio et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1824-35.
56. Alexander M.M. Eggermont, M.D., Ph.D., Christian U. Blank, M.D., Ph.D., Mario Mandala, M.D. et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med* 2018;378:1789-801.

