

MELANOMA CUTÁNEO, PERSPECTIVAS ACTUALES EN TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

LUIS J SOLÓRZANO PEÑA, YIHAD KHALEK MÉNDEZ

SERVICIO DE SARCOMAS Y MELANOMAS. SERVICIO ONCOLÓGICO HOSPITALARIO-IVSS. CARACAS, VENEZUELA.

RESUMEN

El melanoma cutáneo es una patología que experimentó un incremento significativo en incidencia a lo largo de los últimos 50 años del siglo XX, en la actualidad y según la Sociedad Americana del Cáncer, se ha estabilizado. El diagnóstico precoz y tratamiento oportuno de los pacientes con esta patología es fundamental para alcanzar la curación y evitar tratamientos quirúrgicos más extensos que repercutan en la calidad de vida. En las últimas décadas han aparecido nuevos medicamentos en el mercado, que han modificado la evolución de la enfermedad avanzada locoregional o a distancia, impactando en la supervivencia de pacientes afectados por la enfermedad, esto es evidente en países donde hay acceso público a este tipo de terapias. La presente revisión pretende destacar los conceptos actuales en el diagnóstico y tratamiento quirúrgico de esta patología.

PALABRAS CLAVE: Melanoma, incidencia, tratamiento quirúrgico, perspectivas.

SUMMARY

The cutaneous melanoma is a pathology that experienced a significant increase in incidence throughout the last 50 years of the 20th century; currently, and according to the American Cancer Society, it has stabilized. The early diagnosis and the timely treatment of the patients with this pathology is essential to achieve a cure and avoid more extensive surgical treatments that impact the quality of life. In recent decades, new medications have appeared on the market, which have modified the evolution of the advanced locoregional or distant disease, impacting the survival of the patients affected by the disease. This is evident in the countries where there is public access to this type of medicine therapies. The present review aims to highlight the current concepts in the diagnosis and in the surgical treatment of this pathology.

KEY WORDS: Melanoma, incidence, surgical treatment, perspectives.

Recibido: 10/09/2024 Revisado: 15/10/2024

Aceptado para publicación: 09/01/2025

Correspondencia: Dr. Luis Javier Solórzano Peña.

Servicio Oncológico Hospitalario-IVSS.

Tel: 0412.8037113

E-mail: ljsolorzanop@gmail.com

Esta obra está bajo una Licencia *Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International* Licens.

INTRODUCCIÓN

El melanoma cutáneo es una entidad nosológica que experimentó un incremento significativo en incidencia a lo largo de los últimos 50 años del siglo XX, actualmente y según el último boletín de la Sociedad Americana del Cáncer para 2024, estas cifras se han estabilizado, este fenómeno es debido quizás a la incorporación de nuevas moléculas al arsenal terapéutico que han modificado positivamente la evolución natural de la enfermedad.

La tasa de supervivencia relativa a 5 años para todos los cánceres combinados ha aumentado de 49 % para la década de los 70, a 69 % entre 2013 y 2019. La supervivencia actual para el melanoma, al menos en EE.UU alcanza el 94 %, esto va directamente relacionado con la aparición de estas nuevas terapias, ya mencionadas, que han revolucionado el tratamiento del melanoma metastásico, incluidas las inmunoterapias de primera y segunda generación como los anti-CTLA4, anti PD-1 y los inhibidores específicos tales como el *BRAF* y del *MEK* ⁽¹⁾.

En Venezuela para el año 2022, según el Observatorio Global del Cáncer (GLOBOCAN), el melanoma ocupó el lugar número 22 en incidencia con 62 947 casos y el lugar número 25 en mortalidad con 31 737 defunciones ⁽³⁾.

Al profundizar en la incidencia, se observó que la tasa estandarizada por edad publicada en GLOBOCAN para Venezuela es de 1,5, en comparación, las tasas estandarizadas de EE.UU y Australia fueron de 16,5 y 37,0 respectivamente, siendo sustancialmente más baja en Venezuela ⁽³⁾. Apesar de no ser un problema público en nuestro país, debemos estar actualizados en su manejo y asegurar una mejor evolución del paciente afectado.

Sin dejar pasar por alto los avances tecnológicos recientes en el análisis genético de los

tumores, que permiten estudiar las mutaciones a gran escala, como las mutaciones del BRAFV600, el estándar en el diagnóstico del melanoma sigue siendo la evaluación clínica, dermatoscópica e histopatológica con hallazgos que incluyen asimetría, celularidad marcada, bordes mal delimitados y a estudios de inmunohistoquímica que permiten la confirmación diagnóstica; por supuesto, es fundamental un patólogo o dermatopatólogo con experiencia ⁽⁴⁾. La información patológica es fundamental para el clínico a la hora de ofrecer al paciente las opciones terapéuticas disponibles, ya que las características histopatológicas reportadas por el anatomopatólogo permiten estadificar la lesión adecuadamente y predecir su comportamiento biológico.

Si bien el descubrimiento de nuevas moléculas y terapias *target* o específicas, han revolucionado la manera en la que se trata el melanoma tal como ya lo indicaba Khalek en el 2008 ⁽²⁾, el tratamiento quirúrgico no ha sufrido grandes variaciones y sigue siendo el estándar de oro en su manejo ⁽⁵⁾.

MANEJO DE LESIONES SOSPECHOSAS

Toda lesión pigmentada con sospecha clínica de melanoma debe researse con un margen clínico de al menos 2 mm por lado, incluyendo tejido celular subcutáneo. Si su ubicación anatómica implica que la biopsia excisional dificulta la síntesis de la herida o compromete la armonía de las facciones de la persona o su estética, es mejor optar por una biopsia incisional. La idea es no producir modificaciones en la anatomía local, y por tanto, del drenaje linfático garantizando más certeza en la biopsia de ganglio centinela, de ser el caso ⁽⁵⁾.

Al momento del diagnóstico, mediante biopsias incisionales, es importante guiar las biopsias de lesiones sospechosas a través de dermatoscopia, para identificar la parte más maligna de la lesión y evitar el subestadiaje

de la misma. Es importante destacar que el riesgo de metástasis a ganglios linfáticos o la supervivencia global no se han visto afectadas cuando se comparan las biopsias excisionales, incisionales o por afeitado ⁽⁵⁾.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO LOCAL

La extensión de la resección en el melanoma invasivo debe abarcar piel y tejido celular subcutáneo, pero sin incluir la fascia, el periostio o pericondrio de tejidos vecinos. Los márgenes de resección se estiman en función del nivel de Breslow reportado por el patólogo en la biopsia diagnóstica.

El margen recomendado para la cirugía definitiva se basa en los trabajos clásicos ⁽⁶⁻⁹⁾ que demostraron que grandes márgenes no equivalen a mejor supervivencia, o control local de la enfermedad. Es así que los márgenes mínimos recomendados con base en el Breslow según la NCCN son:

- In situ*: 0,5 a 1 cm de margen
- ≤ 1,0 mm 1 cm de margen
- >1,0-2,0 mm 1 a 2 cm de margen
- >2,0-4,0 mm 2 cm de margen
- > 4 mm 2 cm de margen.

BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA

La biopsia de ganglio centinela (BCG) fue desarrollada para identificar metástasis no evidentes clínica o imagenológicamente, evitando así linfadenectomías innecesarias. Las indicaciones de la misma siguen manejándose bajo los mismos criterios desarrollados por Morton D y col. ⁽¹⁰⁾, en 1990 al exponer sus primeros resultados en un congreso oncológico y que ha sido referente en el uso de la técnica primero en melanoma y luego en otros tipos de cáncer, publicado finalmente en 1992 ⁽¹¹⁾.

El ganglio centinela (GC) positivo se ha identificado en aproximadamente el 5,2 % de los melanomas delgados (≤1 mm) y en el 8 % de los

melanomas mayores de 0,8 mm. La ulceración se asocia con mayor riesgo para ganglio centinela positivo, no así el número de mitosis. Por tal motivo, la BGC debe ofrecerse para lesiones a partir de T1b (0,8 mm-1,0 mm) o lesiones de 0,8 mm o menos con ulceración u otro factor de riesgo histológico asociado ^(5,12).

Estos criterios fueron establecidos a raíz de numerosos estudios, entre los que mencionaremos, particularmente tres: *El MSLT-I*, *MSLT-II* y el estudio *DeCOG-SLT*. En el año 2014, Morton y col., publicaron los resultados del ensayo *MSLT-I* en donde se comparaba la realización de la BGC con linfadenectomía en caso de GC positivo vs., la resección del melanoma sin BGC seguido de observación. Es importante destacar que en este ensayo se describen como melanomas de grosor intermedio aquellos con Breslow entre 1,2 mm y 3,5 mm, y melanomas de mayor espesor como aquellos con Breslow mayor de 3,5 mm ⁽¹²⁾.

Cuando evaluamos el grupo de grosor intermedio y BGC positivo a los que se realizó linfadenectomía, la tasa de supervivencia melanoma específica a 10 años fue de 62,1 ± 4,8 % vs. 41,5 ± 5,6 % para aquellos en los que se realizó solo observación con una P estadísticamente significativa (0,006); sin embargo, esta diferencia no se observó en el grupo de pacientes con melanomas de mayor espesor ⁽¹²⁾.

A la luz de estos resultados se confirmó que al menos en los melanomas de grosor intermedio, la detección precoz de las metástasis mediante BGC seguido de linfadenectomía mejora la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia específica para melanoma ⁽¹²⁾.

Posterior a la publicación del estudio surgieron algunas críticas en cómo se desarrolló el mismo: los grupos no se aleatorizaron desde el principio, por lo que pudiera existir un sesgo de selección, ya que en el análisis se estarían comparando dos grupos totalmente diferentes, uno en el que se valora enfermedad microscópica (aquel en el que se realizó BGC con posterior linfadenectomía)

y otro con enfermedad macroscópica con peor pronóstico (aquel en el que se realizaba observación y posterior linfadenectomía cuando se presentaba la metástasis clínicamente). Además, la clasificación del melanoma de grosor intermedio fue una división arbitraria ya que no seguía los parámetros recomendados por las guías clínicas del momento. Por último, pero no menos importante, no se informó acerca de los resultados de los melanomas con Breslow menor de 1,2 mm, argumentando que se trataba de un grupo muy pequeño ⁽¹²⁾.

Analizando los problemas que desde el punto de vista estructural tuvo el *MSLT-I*, se llevaron a cabo otros estudios cuyo objetivo era demostrar que la linfadenectomía en pacientes con GC positivo no impactaba de forma importante en la supervivencia.

Uno de los estudios más reconocidos es el ensayo del grupo alemán, llamado *DeCOG-SLT*, publicado en *The Lancet* en el 2016, donde se incluyeron 1 269 pacientes con metástasis detectada mediante BGC. En este estudio se excluyeron pacientes con melanoma localizados en cabeza y cuello, el Breslow era de al menos 1 mm, y el GC tenía micro metástasis o células tumorales aisladas (CTA), descartándose aquellos pacientes con microsatelitosis, metástasis en tránsito y macrometástasis en el GC. Cabe destacar que en esta oportunidad se comienzan a utilizar los criterios de Rotterdam para el cálculo del volumen tumoral en el ganglio linfático ⁽¹³⁾.

En el *DeCOG-SLT* los pacientes se aleatorizaron antes de la cirugía para realizar seguimiento estrecho en un grupo vs., linfadenectomía en el otro grupo. Del total de pacientes solo se aleatorizaron 483, ya que un gran número de pacientes no quiso participar, quedando 241 pacientes en el brazo de observación y 242 en el grupo de linfadenectomía. El estudio cerró antes de alcanzar la cantidad de pacientes estimada desde el inicio ⁽¹³⁾. El objetivo principal del estudio fue la supervivencia libre de metástasis a distancia

que finalmente fue similar en ambos grupos 77 % para el grupo de observación vs. 74,9 % en el grupo de linfadenectomía ($P=0,87$). Tampoco se observó diferencias en la supervivencia global (SG) a 3 años, ni en supervivencia libre de recaída a 3 años. Sin embargo, si se logró evidenciar una mejoría discreta en el control regional de la enfermedad con un 8 % de recaídas en el grupo de linfadenectomía vs. 15 % en el grupo de observación ⁽¹³⁾.

Un punto importante del *DeCOG-SLT* fueron los eventos adversos relacionados con la cirugía, que como se esperaba, fueron mayores en el brazo de linfadenectomía con el hallazgo de dolor crónico en 89 % y linfedema en el 8 % de los casos. Otros eventos adversos descritos fueron: la infección del sitio quirúrgico, hematomas, seromas, y daño nervioso que impactó negativamente en la calidad de vida de los pacientes ⁽⁷⁾. Uno de los aspectos en contra de los resultados del estudio es que el bajo número de pacientes reclutados, además del sesgo de selección que supuso no incluir pacientes mayores de 75 años, ni los melanomas de cabeza y cuello, y de aquellos GC con alta carga tumoral (mayor de 5 mm) y por último la limitante de no contar con un servicio de anatomía patológica que centralizara la evaluación de los especímenes ⁽¹³⁾.

Apesar de todo lo anterior el estudio *DeCOG-SLT* nos deja que, en aquellos pacientes menores de 75 años, con diagnóstico de melanoma de tronco y extremidades, Breslow de grosor intermedio, con metástasis en el GC menor de 1 mm, la linfadenectomía no parece aportar ningún beneficio frente a la vigilancia estrecha ⁽¹³⁾.

Posteriormente en el año 2017 fue publicado el estudio *MSLT-II* en el *New England Journal of Medicine* que también buscaba establecer el valor de la linfadenectomía en aquellos pacientes con metástasis ganglionar tras la realización de la BGC. Este ensayo incluyó 3 531 pacientes durante 9 años y finalmente

se pudieron aleatorizar 1 939, de los cuales 971 se asignaron al brazo de linfadenectomía y 968 al brazo de observación. Los controles se realizaron cada 4 meses durante 2 años, cada 6 meses durante 3 años y posteriormente anual⁽⁸⁾. A diferencia del estudio *DeCOG*, en este ensayo se incluyeron melanomas de cabeza y cuello y pacientes con macrometástasis (33,2 % en el grupo de linfadenectomía y 34,5 % en el grupo de observación)⁽¹⁴⁾.

Después de una media de seguimiento de 3 años no se encontró diferencias significativas en la tasa media de supervivencia específica para melanoma entre ambos grupos ($P=0,42$). En el análisis de subgrupos, según el volumen tumoral del GC no se apreció ningún grupo que se beneficiara de linfadenectomía. También se pudo observar que el GC positivo que se detecta por reacción en cadena de polimerasa, no por hematoxilina y eosina (micrometástasis), que constituye el 12 %, no parece afectar la supervivencia por lo que es similar a la de los pacientes con GC negativo. Cuando se analiza la supervivencia libre de enfermedad, fue ligeramente mayor en el grupo de linfadenectomía frente a la del grupo de observación ($P=0,05$), esto debido a que el grupo de observación presentó mayores tasas de recaídas regionales. Es importante destacar que no hubo diferencias significativas en la supervivencia libre de metástasis a distancia entre ambos grupos. Este estudio también evaluó los eventos adversos relacionados con cirugía siendo más frecuentes en el grupo de linfadenectomía, se destaca el linfedema como la mayor complicación, reportada en el 24,1 % de los casos⁽¹⁴⁾.

Hay que tener en cuenta que el *MSLT-II* excluyó pacientes de alto riesgo, aquellos con extensión extracapsular presente en el GC, aquellos con microsateletosis, cuando existían más de 3 ganglios comprometidos y aquellos pacientes inmunosuprimidos⁽¹⁴⁾.

A la luz de la evidencia actual y estos estudios que hemos analizado podríamos decir que la linfadenectomía en pacientes con melanoma y GC positivo no mejora la supervivencia específica para melanoma frente a la observación y vigilancia estrecha. Sin embargo, estas conclusiones deben analizarse cuidadosamente ya que más de 65 % de los pacientes presentaron metástasis de 1 mm o menos y no se disponen de estudios donde la población con macrometástasis tenga mayor representación. No obstante, se sabe que la evaluación y el conocimiento del estatus ganglionar en estos pacientes es fundamental en la toma de decisiones terapéuticas que permitan modificar el tratamiento adyuvante.

En el caso de realizar seguimiento estrecho, en vez de linfadenectomías, se debe tener en cuenta que las recaídas regionales fueron mayores en los grupos donde se decidió realizar esta conducta; por lo que los pacientes deben estar debidamente informados y garantizar el cumplimiento de los controles y la adherencia a los mismos.

NUEVOS TRAZADORES

En los últimos años, la introducción de nuevos colorantes como el verde indocianina en el mapeo para la identificación del ganglio centinela en combinación con los radiotrazadores convencionales como el ^{99m}Tc , han demostrado buena tasa de identificación y en el futuro pudiera representar la disminución de costos y exposición a radiación, con los mismos resultados desde el punto de vista de seguridad en la localización del ganglio⁽¹⁵⁾.

Se han desarrollado también, nuevos y prometedores trazadores, aunque hasta la fecha son pocos los estudios que avalan su uso. Las partículas de óxido de hierro superparamagnético (SPIO) ha demostrado ser una alternativa no inferior en el mapeo del GC en otras neoplasias como cáncer de mama, y aunque son pocas las investigaciones sobre el uso de SPIO y la

resonancia magnética preoperatoria parece ser una alternativa prometedora para la identificación del GC en pacientes con melanoma ⁽¹⁶⁾.

RECOMENDACIONES EN NUESTRA REALIDAD

En nuestro país, la falta de acceso a las nuevas terapias inmunológicas con inhibidores de *checkpoint* como anti PD-1, anti CTLA-4, inhibidores BRAF/MEK entre otros, obliga a los clínicos a realizar diagnósticos precoces que se beneficien de un tratamiento quirúrgico temprano y oportuno antes de la extensión de la enfermedad regional o a distancia.

Hacer énfasis que la observación es una opción en pacientes con GC positivo y micrometástasis, pero se debe disponer de: anatomopatólogos entrenados en esta patología y familiarizados con la clasificación de metástasis ganglionares, la posibilidad de realizar seguimiento estricto y la disponibilidad de radiólogos confiables para seguir al paciente con ecasonografía regional, además del examen clínico.

Concluimos en que caso de GC positivo con metástasis menor de 1 mm, la observación está contemplada como opción, siempre y cuando sea posible el seguimiento clínico y ultrasonográfico estricto.

Se debe mantener la linfadenectomía reglada para los pacientes que presenten metástasis en el ganglio centinela > 1 mm, aquellos que no se adhieran al seguimiento clínico estricto, que no tengan acceso a estudios de ultrasonido confiable, que tengan metástasis en GC con invasión extracapsular, que presenten más de 3 GC positivos, pacientes inmunosuprimidos, con microsatelitosis e invasión del espacio linfovascular.

REFERENCIAS

1. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(1):12-49.
2. Khalek Y. Perspectivas en melanoma maligno. Estado actual. *Rev Venez Oncol.* 2008;20(2):111-113.
3. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-263.
4. Bobos M. Histopathologic classification and prognostic factors of melanoma: A 2021 update. *Ital J Dermatol Venereol.* 2021;156:300-321.
5. Falk A, Zommorodi S, Falk Delgado A. Sentinel lymph node biopsy and complete lymph node dissection for melanoma. *Curr Oncol Rep.* 2019;21(6):54.
6. Banzet P, Thomas A, Vuillemin E. Wide versus narrow surgical excision in thin (≤ 2 mm) stage I primary cutaneous melanoma: Long term results of a French multicentric prospective randomized trial on 319 patients. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1993;12:387.
7. Veronesi U, Cascinelli N. Narrow excision (1-cm margin). A safe procedure for thin cutaneous melanoma. *Arch Surg.* 1991;126(4):438-441.
8. Balch CM, Urist MM, Karakousis CP, Smith TJ, Temple WJ, Drzewiecki K, et al. Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1 to 4 mm). Results of a multi-institutional randomized surgical trial. *Ann Surg.* 1993;218(3):262-267.
9. Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R, Coombes G, Timmons M, Evans J, et al. Excision margins in high-risk melanoma. *N Engl J Med.* 2004;350:757-766.
10. Morton DL, Cagle L, Wong J. Intraoperative lymphatic mapping and selective lymphadenectomy: Technical details of a new procedure for clinical stage I melanoma. Presented at the 42nd Annual Meeting of the Society of Surgical Oncology, Washington DC; 1990.
11. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.* 1992;127(4):392-399.
12. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy *versus* nodal observation in melanoma. *N Engl J Med.* 2014;370(7):599-609.
13. Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer N, Berking C, et al. Complete lymph node dissection *versus* no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma

-
- (DeCOG-SLT): A multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):757-767.
14. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med.* 2017;376(23):2211-2222.
 15. Kwizera A, Obaid A, Tran D, Rubarth C, Preskitt JT. Use of indocyanine green for sentinel lymph node biopsy in melanoma. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2022;36(2):201-204.
 16. Aldenhoven L, Frotscher C, Körver-Steeman R, Martens MH, Kuburic D, Janssen A, et al. Sentinel lymph node mapping with superparamagnetic iron oxide for melanoma: A pilot study in healthy participants to establish an optimal MRI workflow protocol. *BMC Cancer.* 2022;22(1):1062.