

# Guías de Diagnóstico y Tratamiento en Oncología

## MELANOMA CUTANEO

### **Autores:**

**Cirugía:** Dr. Lorenzo Anasagasti, Dr. Abel Monzón, Dr. Erasmo Gómez, Dr. Andrés Pio Noriega, Dr. Rafael Matos Borges, Dr. Jorge L. González

**Oncología Médica:** Dr. Elías Gracia, Dra. Martha Osorio

**Radioterapia:** Dr. Ramón del Castillo

**Anatomía Patológica:** Dr. Joan Figueroa

1. Esp. II Grado en Oncología. Prof. Auxiliar. Investigador Agregado. Servicio Tumores Periféricos. INOR
2. Esp. I Grado Cirugía General. Prof. Instructor. Jefe Servicio Tumores Periféricos. INOR
3. Esp. I Grado en Oncología. Prof. Instructor. Investigador Aspirante. Servicio de Quimioterapia Experimental. INOR
4. Esp. II Grado en Oncología. Prof. Asistente. Investigador Auxiliar. Servicio Tumores Periféricos. INOR.
5. Esp. II Grado Oncología. Prof. Consultante. Servicio Tumores Periféricos. INOR
6. Esp. I Grado en Dermatología. Servicio Tumores Periféricos. INOR
7. Esp. I Grado en Anatomía Patológica. Dpto. Anatomía Patológica. INOR
8. Esp. II grado en Oncología. Prof. Asistente. Investigador Auxiliar. Jefe del Servicio de Quimioterapia Experimental. INOR
9. Esp. I Grado en Oncología. Dpto. de Radioterapia. INOR
10. Esp. I Grado Oncología. Servicio Tumores Periféricos.

### **AREA QUE CUBRE LA GUIA.:**

Melanoma de piel.

### **A QUIEN VA DIRIGIDA:**

A especialistas en Dermatología, Cirugía Maxilofacial. Cirugía General y Oncólogos.

### **GUIA ABREVIADA**

#### **Diagnóstico y Estadiamiento**

- Anamnesis
- Examen físico detallando la lesión primaria y buscando signos de diseminación regional y a distancia.
- Biopsia exéresica de la lesión primaria. Evaluación y clasificación de por anatomía patológica
- Estudios imagenológicos en dependencia de la clínica del paciente

#### **Melanoma localizado con bajo riesgo: (incluye el melanoma in-situ)**

- a) Escisión quirúrgica de la lesión primaria con margen adecuado y observación

#### **Melanoma localizado con riesgo intermedio o alto:**

- a) Escisión quirúrgica de la lesión primaria con margen adecuado.
- b) En dependencia del riesgo incluir en ensayo clínico u observación

### **Melanoma extensión a ganglios regionales**

- a) Escisión quirúrgica de la lesión primaria con margen adecuado.
- b) Disección ganglionar radical.
- c) Tratamiento adyuvante con Interferón alfa-2b o incluir en ensayo clínico. Si invasión extracapsular radioterapia sobre el lecho quirúrgico de la disección ganglionar.

### **Melanoma diseminado**

Si la extensión a distancia es limitada.

- a) Escisión quirúrgica de la lesión primaria con margen adecuado y valorar la resección quirúrgica de la metástasis.
- b) Tratamiento adyuvante con interferón alfa-2b u observación

Si diseminación

- a) Tratar de incluir a la paciente en un ensayo clínico
- b) Tratamiento sistémico con regimenes de quimioterapia a base de Dacarbacina.
- c) Mejor tratamiento de soporte.

## **INTRODUCCIÓN**

El melanoma cutáneo es el responsable de más del 90% de las muertes por cáncer de la piel. Es uno de los tumores maligno que ha aumentado su incidencia en los últimos años a nivel mundial. No obstante, en Cuba la incidencia del melanoma maligno cutáneo se ha mantenido estable a través de los últimos 20 años. En el 2002 se reportaron 137 casos nuevos, lo que representó el 0.5% del total de las neoplasias malignas en ambos sexos. Para el sexo femenino se reportó una tasa cruda de 0.94 x 100 000 habitantes y para el masculino de 1.31 x 100 000 habitantes.

En cuanto a la mortalidad, diferente de lo que ocurre en los países desarrollados, en Cuba esta se ha incrementado discretamente. Así en el año 2005 fallecieron 49 casos para una tasa de x 100 000 habitantes variación significativa y una tasa cruda de 0.56 para el sexo femenino y 0.61 para el sexo masculino, lo que representa el 0,3% de todas las defunciones por neoplasias malignas.

Un aspecto muy importante en el manejo de esta entidad es la prevención, tanto primaria como secundaria. Para lo anterior deben modificarse hábitos de vida relacionados con exposición prolongada a los rayos ultravioleta (principal factor de riesgo asociado) y realizar correcta y oportunamente el tratamiento profiláctico que consiste en la exéresis de aquellas lesiones pigmentadas consideradas pre- o potencialmente malignas.

Estudios de factores de riesgo en la aparición del melanoma cutáneo son desarrollados actualmente e incluyen el análisis de factores genéticos en síndromes hereditarios tales como el de Li Fraumeni, Xeroderma Pigmentoso, Síndrome del Nevo Displástico o B-K Mole, y el estudio de la expresión de genes relacionados a la predisposición al Melanoma.

Si bien el diagnóstico y tratamiento del melanoma cutáneo en sus estadios iniciales utilizando la cirugía produce tasas de supervivencias elevadas (mayor de 90% a 5 años para la etapa I), no ocurre así para los casos avanzados donde la enfermedad tiene casi siempre un curso fatal.

Es también el melanoma uno de las patologías donde se centran esfuerzos en la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas y en el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento, presentándose como uno de los modelos por antonomasia para el desarrollo de la inmunoterapia en cáncer.

## SISTEMATICA DIAGNOSTICA:

### A. Anámnesis:

1. Antecedentes patológicos familiares (antecedentes de melanoma en familiares de primera línea)
2. Antecedentes patológicos personales (lesiones pigmentadas previas)
3. Presencia de síntomas (prurito, dolor, sangramiento, síntomas inflamatorios a nivel de la lesión pigmentada, aumento de tamaño de una lesión pigmentada pre-existente, hiperpigmentación o despigmentación de una lesión previa, aparición de adenopatías regionales y cualquiera de los anteriores si se presentan durante la pubertad o el embarazo). Precisar secuencia y tiempo de aparición de los mismos

### B. Examen físico:

1. Examen de la lesión primaria, precisando:
  - Diámetro (en cm)
  - Forma (precisar bordes)
  - Pigmentación
  - Presencia de áreas de despigmentación y/o ulceración.
  - Existencia de nódulos "satélites" (pigmentados o no)
  - Linfadenopatías locoregionales
  - Exámen exhaustivo de la piel, de ser posible con aplicación de talco en los dedos, para facilitar la localización de nódulos cutáneos o subcutáneos.

*De ser posible la lesión debe ser fotografiada*

Para esto es importante seguir el recurso del análisis de los factores ABCDE que son los siguientes:

**A:** Asimetría

**B:** Bordes irregulares.

**C:** Cambio de coloración o pigmentación.

**D:** Diámetro casi siempre mayor a 6 mm.

**E:** *Elongement*: Crecimiento de la lesión.(no es sugerida por todos los autores)

Formas clínicas más comunes del melanoma cutáneo.

- Melanoma de extensión superficial (ES).
- Léntigo maligno ( LM)
- Melanoma nodular (MN)
- Melanoma léntigo-acral (LA).

Realizar diagnóstico diferencial con lesiones pigmentadas no tumorales:

- Mancha mongólica.
- Léntigo.
- Efélide.
- Queratosis pigmentada.

2. Examen físico general y por aparatos (evaluación del estado general e identificación de la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales y/o a distancia)

### C. Exámenes complementarios de laboratorio Clínico:

- Estudios de hematología y de hemoquímica habituales. (evaluación de función hepática)
- Dosificación de niveles séricos de Deshidrogenada láctica (LDH). Valor en el pronóstico y en el estadiamiento sobre todo de los casos de melanoma diseminado.

#### D. Estudios Imagenológicos:

La realización de estudios imagenológicos se realizará de acuerdo al resultado de la biopsia teniendo en cuenta el sitio de la lesión primaria y la frecuencia de aparición de metástasis regionales y a distancia en relación con el índice de infiltración, así como características clínicas que sugieran la presencia de metástasis a distancia.

- Rx de Tórax (valoración pre-operatoria y evaluación de la presencia de metástasis a distancia)
- TAC de abdomen (presencia de metástasis hepática, adenopatías intrabdominales)
- US de las regiones ganglionares.
- Rx de Huesos (sospecha de lesión ósea)
- Endoscopias (sospecha de lesiones en las vías digestivas)

#### ESTADIAMIENTO

Para la estadificación usando la clasificación TNM de la AJCC es necesario:

- Tener un estudio de biopsia del tumor primario
- Evaluación clínico y/o histológica de los ganglios regionales
- Evaluación de la posible diseminación a distancia

#### TERAPEUTICA:

Antes de desarrollar los aspectos de la terapéutica nos referiremos a algunas consideraciones necesarias para el manejo del melanoma maligno cutáneo.

##### Consideraciones Generales:

##### *Manejo de lesión pigmentada y su biopsia*

1. No se recomienda utilizar laserterapia, ni electrocoagulación, ni criocirugía ante una lesión pigmentada, pues impide la evaluación de anatomía patológica.
2. Los pacientes operados de lesiones pigmentadas de piel sospechosas de melanoma deberán ser seguidos estrictamente hasta obtener el resultado de la biopsia.
3. Las biopsias de lesiones pigmentadas de piel sospechosas de melanoma deben estar informadas en un plazo máximo de 7 días.
4. Las biopsias de melanoma deberán ser informadas por patólogos con experiencia en el diagnóstico de este tipo de tumor, siguiendo el protocolo recomendado para el informe de anatomía patológica. Ver anexo.

##### *Tratamiento*

1. El arma terapéutica mas eficaz para el manejo del melanoma es la cirugía, por lo que se recomienda siempre que sea posible se debe realizar la exéresis quirúrgica de las lesiones.
2. Los pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo deberán ser tratados en centros especializados en marco de grupos multidisciplinarios con experiencia en el manejo de esta entidad.
3. Se recomienda que los pacientes con diagnóstico de melanoma sean incluidos para su tratamiento en el marco de protocolos de investigación.

##### Tratamiento adyuvante

1. El interferón alfa-2b a altas dosis mostró en numerosos estudios aleatorizados aumentar significativamente el intervalo libre de recaída en los pacientes con melanoma localizado de riesgo elevado y en el melanoma con extensión a linfáticos regionales. Los resultados sobre su impacto en la supervivencia son contradictorios.

2. El uso de otros tratamientos en el escenario de la adyuvancia se recomienda realizarlo solo en el marco de protocolos de investigación.

#### Tratamiento sistémico en el melanoma metastásico

1. Se recomienda que estos pacientes sean tratados en el marco de ensayos clínicos.
2. La quimioterapia basada en dacarbacina (DTIC) es el tratamiento sistémico estándar para el melanoma diseminado. Esta aporta hasta un 20% de respuestas objetivas.
3. Las combinaciones de otros fármacos citotóxicos y de la inmunoterapia con la DTIC producen un incremento en la tasa de respuestas pero no de la supervivencia y si una mayor toxicidad.

### I. Conducta a seguir ante una lesión pigmentada de la piel.

Quirúrgico:

**Escisión simple:** Exéresis de la lesión con margen de seguridad no inferior a 0,5 cm. Puede realizarse bajo el uso de anestesia general o local. Si se utiliza esta última, deberá evitarse la infiltración del anestésico directamente sobre la lesión pigmentada. Se recomienda infiltrar a una distancia entre 1-2 cm del borde de la lesión.

La biopsia debe ser preferiblemente exéretica. Solo se recomienda biopsia incisional o el uso de una biopsia por ponche en lesiones ulceradas, muy grandes o localizadas en la cara o dedos de manos y pies donde la terapéutica definitiva conlleve a una gran deformación o amputación de algún dedo o artejo.

### II. Conducta a seguir ante un melanoma cutáneo

**Reescisión (escisión amplia):** Cuando un diagnóstico de melanoma es establecido posterior a la biopsia de una lesión pigmentada, se procederá a realizar una reescisión sobre el área de la lesión primaria si los márgenes de escisión no fueron adecuados en relación con nivel de infiltración de Breslow. (vea la tabla 1)

La exéresis de la cicatriz y del área residual postquirúrgica dependen del grado de infiltración, se recomienda realizar la resección tridimensional con inclusión de la aponeurosis subyacente.

<b>Tabla No 1: Márgenes de escisión recomendados a partir del grado de profundidad de la lesión</b>	
<b>Grosor del tumor</b>	<b>Márgenes recomendados</b>
In situ	0.5 cm
Menos de 1 mm	1.0 cm
1 a 2 mm	1.0 a 2.0 cm
2 a 4 mm	2.0 cm
Más de 4 mm	mínimo 2.0 cm

**Amputación:** Si el melanoma está en un dedo del pie o de la mano, el tratamiento requiere la amputación de ese dedo. Anteriormente, se trataban algunos melanomas de los brazos y las piernas mediante amputación, pero esto ya no se realiza. Los estudios han demostrado que la escisión amplia de los melanomas del brazo y de la pierna es tan eficaz como la amputación, a no ser que exista toma del paquete neurovascular o infiltración articular.

**Posterior a la escisión ampliada sobre el sitio primario se procederá a establecer el estadiamiento del tumor y en base al mismo se tomará la conducta terapéutica.**

### **I- Melanoma localizado.**

En este grupo los factores pronósticos están relacionados a la lesión primaria y son: el grosor de profundidad (Breslow), la presencia o no de ulceración y el nivel de Clark que solo tiene valor en los melanomas de menos de 1 mm de infiltración. Otros factores pronósticos como el sitio del tumor primario.

#### **Etapa 0, IA y IB**

En este grupo de pacientes se considera que la escisión sola con margen adecuado logra un control óptimo de la enfermedad. La supervivencia reportada en este grupo es de hasta 90% a largo plazo. Ver en tabla No 1 márgenes recomendados.

Para los tumores con invasión  $\leq 1$  mm la escisión como único tratamiento esta sostenida sobre un nivel de evidencia 1 y con categoría de recomendación para el NCCN 1

En este grupo de pacientes no se recomienda ningún tratamiento adyuvante. Estos pacientes deberán ser seguidos solo con observación. (ver recomendaciones para el seguimiento)

#### **Etapa IIA, IIB y IIC**

La supervivencia reportada en este grupo varía desde un 60% hasta 90% a más de 5 años. En el mismo además de la escisión quirúrgica con los márgenes recomendados se deben tener en cuenta aspectos que adicionan riesgo intermedio o alto de recaída y diseminación regional.

- a) presencia de ulceración.
- b) Tumor con  $\geq 4$  mm de infiltración.

En el grupo de pacientes con infiltración entre 1 y 4 mm sin factores pronósticos adversos (ulceración) se recomienda posterior a la reescisión quirúrgica solo observar.

Para el grupo de pacientes con infiltración entre 1 y 4 mm que además presentan ulceración y para el grupo que presenta infiltración mayor de 4 mm se recomienda una de las siguientes opciones.

- a) Incluir en ensayo clínico
- b) Observación
- c) Interferon alfa-2b a altas dosis (ver anexo esquemas de tratamiento)

***En este último grupo se recomienda internacionalmente realizar la técnica de ganglio centinela en caso de no existir evidencia clínica de afección ganglionar regional debido a la elevada probabilidad de la presencia de metástasis regional en este grupo de pacientes. En nuestro medio no se dispone de dicha técnica.***

### **II- Melanoma con extensión regional**

En este grupo los factores pronósticos determinantes son: el número de ganglios afectados, la toma macroscópica (clínica) o microscópica (subclínica\*) ganglionar, la presencia de extensión extraganglionar hacia las partes blandas y la presencia de ulceración en el tumor primario. En este grupo de pacientes la supervivencia a 5 años disminuye a tasas de entre un 10% hasta un 50% en dependencia de los factores asociados

***\* Al no disponer en nuestro medio de la técnica del ganglio centinela, el manejo de la enfermedad regional estará orientado por la clínica. Si existen elementos clínicos que hagan sospechar la extensión de la enfermedad a ganglios linfáticos regionales, estará indicada la realización de una biopsia por aguja fina***

***(BAAF) o en su lugar una biopsia exéretica y de comprobarse la presencia de metástasis se realizará la disección ganglionar radical del grupo afectado.***

### **Etapa III**

Esta etapa se caracteriza por la invasión a ganglios linfáticos regionales y/o la presencia de metástasis en transito. Por lo que además de la escisión del sitio primario se debe realizar el tratamiento sobre el grupo linfático afectado. Así el tratamiento recomendado es:

- a) Disección radical ganglionar.

En estos pacientes se considerará el tratamiento adyuvante.

- a) Inclusión en ensayo clínico
- b) Interferón alfa-2b a altas dosis
- c) Observación

Se deberá considerar el uso de radioterapia sobre el lecho quirúrgico de la disección ganglionar en los estadios IIIC donde existen múltiples adenopatías involucradas y/o se diagnóstica extensión extraganglionar hacia las partes blandas.

### **Etapa IIIC metástasis en transito**

La metástasis en transito deberá ser evidenciada preferiblemente por BAAF o biopsia escisional. El tratamiento de la misma se realiza con la escisión quirúrgica completa en continuidad con la lesión primaria, con márgenes libres, siempre que sea posible. Estos pacientes también pueden ser incluidos en el marco de ensayos clínicos.

En el paciente libre de enfermedad se recomienda:

- a) inclusión en ensayo clínico
- b) Interferón alfa-2b a altas dosis
- c) Observación

***El uso de Radioterapia, quimioterapia sistémica o la inyección intralesional de interferon alfa-2b o BCG se discutirá en cada caso particular.***

### **III- Melanoma diseminado**

En los individuos con melanoma diseminado los factores pronósticos que se relacionan a la supervivencia son: el sitio de la metástasis y el número de estas. La mediana de esta en los pacientes con diseminación a piel, tejido celular subcutáneo y ganglios linfáticos distantes es de aproximadamente 14 meses, para aquellos con localización pulmonar es de 12 meses y para el resto de las localizaciones viscerales es inferior a 6 meses. En el caso de la diseminación múltiple la mediana de supervivencia es también aproximadamente 6 meses. Cuando se analiza de forma global la supervivencia en este grupo a 5 años es inferior a un 10%.

### **Etapa IV**

Enfermedad metastásica limitada: En este grupo de pacientes se recomienda además de la escisión quirúrgica de la lesión primaria:

- a) Resección quirúrgica de la lesión metastásica siempre que sea posible.
- b) De no ser posible la resección quirúrgica, se realizará terapia sistémica como en la enfermedad diseminada. Ver tratamiento sistémico.

Si se logra resecar completamente la enfermedad metastásica y no existe evidencia de enfermedad se recomienda:

- a) Incluir en ensayos clínicos
- b) Interferón alfa-2b a altas dosis
- c) Observación

Enfermedad diseminada: Este grupo de pacientes se recomienda sean tratados en el marco de ensayos clínicos.

- a) Uso de tratamiento sistémico con quimioterapia o quimioinmunoterapia. (ver anexo referido al tratamiento sistémico).
- b) Mejor tratamiento de soporte.

Un aspecto importante a tener en cuenta son los efectos secundarios del interferón los que ocasionan frecuentemente la interrupción del tratamiento. Los más frecuentes son la fiebre, los escalofríos, las mialgias y la astenia marcada todos estos síntomas enmarcados en lo que se ha llamado el *flu like syndrome*. Otro evento frecuente es la modificación de los valores de las enzimas hepáticas por lo que se hace necesario durante el tratamiento el monitoreo de las mismas.

**Terapia con vacunas:** El uso de las vacunas terapéuticas en el tratamiento del melanoma es un campo prometedor con un amplio desarrollo en el mundo. En nuestro país se ha desarrollado un preparado vacunal (NglicolilGM3/VSSP) que aun se encuentra en fase de investigación clínica. Solo se recomienda el estas terapias en el marco de ensayos clínicos.

#### **Melanoma recurrente:**

El tratamiento del melanoma recurrente depende esta en dependencia de la etapa del melanoma original, del tratamiento inicial y del tipo de recurrencia.

La recurrencia local (en la piel) se trata con la resección quirúrgica de la lesión. En este caso el margen recomendado no deberá ser inferior a 0.5 cm.

La recurrencia en los ganglios linfáticos se trata mediante resección radical del grupo ganglionar implicado.

Los pacientes con recurrencia a distancia tienen las mismas opciones de tratamiento que los pacientes con melanoma en etapa IV.

#### **Seguimiento:**

Para el seguimiento del paciente con el diagnóstico de un melanoma cutáneo se recomienda la siguiente frecuencia:

- Cada 6 semanas el 1er año
- Cada 3 meses el 2do año.
- Cada 6 meses durante 3 años
- Anual a partir de los 5 años

Un aspecto importante en el seguimiento es la práctica por el paciente del auto examen de la piel y de las zonas ganglionares, con el objetivo de detectar precozmente alguna recaída.

La realización de estudios imagenológicos estarán regidos por la clínica

Fecha de última actualización: 11/2006

#### **Referencias Bibliográfica.**

1. Houghton AN, Coit DG, Daud A, et al. Melanoma. Clinical Practice Guidelines in Oncology. JNCCN. 2006;4:666-84
2. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual, 6th ed. New York: Springer-Verlag, 2002.
3. Balch CM, Soong S-J, Gershenwald JE, 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



4. Balch CM, Soong SJ, Bartolucci AA, et al. Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1 to 4 mm thick melanomas for patients 60 years of age and younger. *Ann Surg* 1996;224:255-263.
5. Balch CM, Soong SJ, Bartolucci AA, et al. Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1 to 4 mm thick melanomas for patients 60 years of age and younger. *Ann Surg* 1996;224:255-263.
6. Wang TS, Johnson TM, Cascade PN, et al. Evaluation of staging chest radiographs and serum lactate dehydrogenase for localized melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:399-405.
7. Kuvshinoff BW, Kurtz C, Coit DG. Computed tomography in evaluation of patients with stage III melanoma. *Ann Surg Oncol* 1997;4:252-258.
8. Buzaid AC, Sandler AB, Mani S, et al. Role of computed tomography in the staging of primary melanoma. *J Clin Oncol* 1993;11:638-643.
9. Johnson TM, Fader DJ, Chang AE, et al. Computed tomography in staging patients with melanoma metastatic to regional nodes. *Ann Surg Oncol* 1997;4:396-402.
10. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: The Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST-1684. *J Clin Oncol* 1996;14:7-17.
11. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E 1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000;18:2444-2458.
12. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA, et al. High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801. *J Clin Oncol* 2001;19:2370-2380.
13. Lens MB, Dawes M. Interferon alpha therapy for malignant melanoma: A systematic review of randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2002;20:1818-1825.
14. Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J, et al. A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clin Cancer Res* 2004;10:1670-1677.
15. Allen PJ, Coit DG. The surgical management of metastatic melanoma. *Ann Surg Oncol*, 2002;9:762-770. 35.
16. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000;18:158-166.
17. Eggermont AM, Suci S, MacKie R, et al. Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa 2b versus observation in patients with stage IIb/III melanoma (EORTC 18952): randomised controlled trial. *The Lancet* 2005;366:1189-1196.
18. Basseres N, Grob JJ, Richard MA, et al. Cost-effectiveness of surveillance of stage I melanoma. *Dermatology* 1995;191:199-203.
19. Weiss M, Loprinzi CL, Greagan ET, et al. Utility of follow-up tests for detecting recurrent disease in patients with malignant melanoma. *JAMA* 1995;274:1703-1705.
20. Legha SS, Ring S, Eton O, et al. Development of a biochemotherapy regimen with concurrent administration of cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interferon alfa, and interleukin-2 for patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1998;16:1752-1759.
21. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2745-2751.
22. Eggermon AMM, Kirkwood JM. Re-evaluating the role of dacarbazine in metastatic melanoma: what have we learnt in 30 years. *Eur J Cancer* 2004;40:1825-36
23. Huncharec M, et al. Single agent DTIC versus combination chemotherapy with or without immunotherapy in metastatic melanoma: a meta-analysis of 3273 patients from 20 randomized trials. *Melanoma Res* 2001;11:75-81

24. Eton O, et al Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from phase III randomized trial. J Clin Oncol 2002;20 :2045-52

## Anexo No 1 Clasificación TNM de la AJCC

### Definiciones pTNM (melanoma)

#### **Tumor primario (T)**

- TX: No puede evaluarse el tumor primario (p. ej., biopsia de raspado o melanoma que ha regresado)
- T0: No hay evidencia de tumor primario
- Tis: Melanoma *in situ*
- T1: Tumor mide 1,0 mm o menos de grosor con ulceración o sin esta
  - § T1a: Tumor  $\leq$  1,0 mm sin ulceración y nivel II/III de Clark
  - § T1b: Tumor  $\leq$  1,0 mm con ulceración y nivel IV/V de Clark
- T2: Tumor mide más de 1,0 mm pero no más de 2,0 mm de grosor
  - § T2a: 1.01-2.0 mm; sin ulceración
  - § T2b: 1.01-2.0 mm; con ulceración
- T3: Tumor mide más de 2,0 mm pero no más de 4 mm de grosor
  - § T3a: 2.01-4.0 mm; sin ulceración
  - § T3b: 2.01-4.0 mm; con ulceración
- T4: Tumor mide más de 4,0 mm de grosor.
  - § T4a:  $>$  4.0 mm; sin ulceración
  - § T4b:  $>$  4.0 mm; con ulceración

#### **Ganglios linfáticos regionales (N)**

- NX: No pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales
- N0: No hay metástasis de los ganglios linfáticos regionales
- N1: Metástasis a un solo ganglio linfático
  - § N1a: Metástasis (microscópica) clínicamente oculta
  - § N1b: Metástasis (macroscópica) clínicamente obvia
- N2: Metástasis a 2 ó 3 ganglios regionales o metástasis regional intralinfática sin metástasis nodal
  - § N2a: Metástasis (microscópica) clínicamente oculta
  - § N2b: Metástasis (macroscópica) clínicamente obvia
  - § N2c: Metástasis satélite o en tránsito *sin* metástasis a los ganglios linfáticos
- N3: Metástasis en 4 o más ganglios regionales, ganglios filtrados o metástasis en tránsito o metástasis satélite(s) *con* ganglios regionales metastásicos  
[Nota: La micrometástasis se diagnostica después de una linfadenectomía electiva o centinela; la macrometástasis se define como metástasis ganglionar clínicamente detectable y confirmada mediante linfadenectomía terapéutica, o cuando cualquier metástasis a los ganglios linfáticos exhiben una masiva extensión extracapsular.]

#### **Metástasis a distancia (M)**

- MX: No puede evaluarse la metástasis a distancia
- M0: No hay metástasis a distancia
- M1: Metástasis a distancia
  - § M1a: Metástasis a la piel, tejidos subcutáneos, o ganglios linfáticos distantes
  - § M1b: Metástasis pulmonar
  - § M1c: Metástasis a otros sitios viscerales o metástasis a distancia a cualquier sitio relacionado con dehidrogenasa láctica (LDH) elevada

### Clasificación clínica

La clasificación clínica incluye microclasificación del melanoma primario o evaluación radiológica o clínica para la metástasis. Por convención esta debe asignarse después de una escisión completa del melanoma primario con evaluación clínica para la metástasis distante y regional.

### Clasificación patológica

Con la excepción del estadio clínico 0 o estadio clínico 1A (entre pacientes que tienen un riesgo bajo de complicación linfática y que no requieren evaluación patológica de sus ganglios linfáticos) la clasificación patológica incluye una microclasificación del melanoma primario e información patológica sobre los ganglios linfáticos regionales después de una biopsia centinela, y si se indica una linfadenectomía completa.

#### Agrupación por estadios del AJCC

<b>Estadio 0</b>	Tis, N0, M0
<b>Estadio IA</b>	T1a, N0, M0
<b>Estadio IB</b>	T1b, N0, M0 T2a, N0, M0
<b>Estadio IIA</b>	T2b, N0, M0 T3a, N0, M0
<b>Estadio IIB</b>	T3b, N0, M0 T4a, N0, M0
<b>Estadio IIC</b>	T4b, N0, M0
<b>Estadio IIIA</b>	T1-4a, N1a, M0 T1-4a, N2a, M0
<b>Estadio IIIB</b>	T1-4b, N1a, M0 T1-4b, N2a, M0 T1-4a, N1b, M0 T1-4a, N2b, M0 T1-4a/b, N2c, M0
<b>Estadio IIIC</b>	T1-4b, N1b, M0 T1-4b, N2b, M0 T1-4b, N2c, M0 Cualquier T, N3, M0
<b>Estadio IV</b>	Cualquier T, cualquier N, M1

#### Anexo No 2. Clasificación Histológica

##### HISTOPATOLOGIA:

Clasificación histológica de los tumores malignos y lesiones pigmentadas no tumorales del sistema melanógeno.

##### Malignos:

Melanoma in situ  
Melanoma Maligno, NOS  
Melanoma de extensión superficial  
Melanoma nodular  
Melanoma lentigo maligno  
Melanoma lentiginoso acral

Melanoma desmoplásico  
Melanoma de células epiteloideas  
Melanoma de células fusiformes  
Melanoma de células balon  
Melanoma maligno originado de nevo azul  
Melanoma maligno originado en nevo pigmentado gigante

### **Clasificación de Clark (grados de infiltración)**

- Grado I: Lesiones que sólo complican a la epidermis (melanoma in situ); no es una lesión invasora.
- Grado II: Infiltración de la dermis papilar, pero no alcanza la interfase papilar reticular de la dermis.
- Grado III: Infiltración ocupa y expande la dermis papilar, pero no penetra la dermis reticular.
- Grado IV: Infiltración en la dermis reticular pero no en el tejido subcutáneo.
- Grado V: Infiltración a través de la dermis reticular en el tejido subcutáneo.

El Comité Estadounidense Conjunto sobre el Cáncer (AJCC, por sus siglas en inglés), ha designado los estadios mediante clasificación TNM, para definir el melanoma.

## **NORMATIVAS EN EL INFORME DE BIOPSIA PARA MELANOMAS MALIGNOS**

### **A.- ASPECTOS GENERALES**

(Idéntico al de Carcinomas Cutáneos)

### **B.- EXAMEN MACROSCOPICO**

1.- Idéntico al de Carcinomas Cutáneos.

2.- De la lesión pigmentada.

- a) Tipo de lesión elemental primaria: Mácula, Mácula-papula, Nódulo, Nódulo-placa, tumor.
- b) Largo x ancho, bordes (regulares o irregulares), color (uniforme, multicolor, variegado)
- c) Diámetro del nódulo dominante y/o del componente maculo-papular circundante
- d) Ulceración o integridad de la piel que cubre el nódulo dominante.
- e) Medida de la distancia mínima entre el extremo de la lesión y el margen quirúrgico más cercano.
- f) Si otras lesiones pigmentadas aparecen, utilizar igual normativa añadiendo su distancia con la lesión principal y el borde de sección quirúrgica.
- g) Describir cualquier otra lesión presente (Ej: cicatrices, áreas de vitiligo, etc)

### **C.- EVALUACION MICROSCOPICA (Etapas I y II)**

1. Establecer si la lesión es primaria, recurrente local o metastásica en el sitio (si la lesión no es primaria y se sitúa en la unión dermo-hipodérmica, en el área del tumor primario, esto significa:
  - Melanoma persistente en continuidad con el tumor primero o su cicatriz.
  - Satelitosis no en continuidad con el tumor primario o su cicatriz.
2. Medir el espesor del componente invasivo del tumor en la fase de crecimiento vertical con un ocular milimetrado, en milímetros y decimas de milímetros, según el método de Breslow.
3. Ulceración : presente o ausente.

4. Señalar la profundidad de penetración del tumor en la dermis por planos histológicos según el nivel de Clark.
5. Clasificación según subtipo histológico (ver arriba)
6. Identificar el número de mitosis x mm<sup>2</sup> en la fase de crecimiento vertical.
7. Regresión tumoral en la fase de crecimiento radial.
  - Presente (señalar porcentaje del área en regresión)
  - Ausente
8. Densidad y distribución del infiltrado inflamatorio en el tumor.
  - Activo: Dentro y alrededor de la fase vertical de crecimiento.
  - No activo: Alrededor de la fase vertical de crecimiento.
  - Nulo: Ausencia de infiltrado inflamatorio
9. Vascularidad tumoral.
  - Ausente
  - Ligera
  - Moderada
  - Prominente
10. Invasión linfática-vascular: Presente o ausente
11. Invasión perineural: Presente o ausente
12. Características opcionales:
  - Grado de pigmentación
  - Tipo de célula tumoral predominante (epitelioide, fusiforme, apitzoide, nevoide, balonada)
  - Nevo contiguo adyacente o subyacente al melanoma (común adquirido, común congénito, displásico, de Spitz, azul común, azul celular, azul combinado, etc.)
  - Presencia de necrosis (focal aislada, multicelular)

#### D.- EVALUACION MICROSCOPICA (Etapa III)

- 1.- Satelitosis
  - \_ Ausente
  - \_ Presente (medir la distancia con relación al tumor primario)
- 2.- Establecer el sitio anatómico del vaciamiento ganglionar y lado del cuerpo del cual deriva.
- 3.- Enumerar la cantidad de ganglios linfáticos disecados.
- 4.- Enumerar el número de grupos linfáticos que contienen tumor al exámen histológico e inmunohistoquímico.
- 5.- Indicar si el tumor está presente como micrometástasis y/o macrometástasis.
- 6.- Características opcionales
  - a) Establecer si hay evidencias de invasión extracapsular a la grasa periganglionar.
  - b) Describir el tipo de célula tumoral predominante, grado de pigmentación, unitosis/mm<sup>2</sup> y porcentaje de necrosis.
  - c) Describir estado anatómico del resto de los ganglios linfáticos no metastásicos (hiperplasia folicular reactiva, histiocitosis reactiva, adenitis dermatopática, metaplasia adiposa, etc)

### Anexo No. 3 Regimenes de tratamiento sistémico

#### Interferón alfa-2b a altas dosis

Interferón alfa-2b	20 MU/m <sup>2</sup>	EV (o IM) 5 días a la semana por 4 semanas
	10 MU/m <sup>2</sup>	SC 3 veces por semana durante 48 semanas

#### Quimioterapia con agente único

Dacarbazina	800-1000 mg/m <sup>2</sup>	EV (infusión corta)	Día 1
<i>Repetir cada 3 semanas</i>			

Dacarbazina	250 mg/m <sup>2</sup>	EV (infusión corta)	Día 1 al 5
-------------	-----------------------	---------------------	------------

*Repetir cada 3 semanas*

### Quimioterapia con múltiples agentes

#### Esquema CVD

Dacarbazina	800 mg/m <sup>2</sup>	EV	Día 1
Cisplatino	20 mg/m <sup>2</sup>	EV	Día 1 al 4
Vinblastina	2 mg/m <sup>2</sup>	EV	Día 1 al 4

*Repetir cada 3 semanas*

#### Esquema CD

Dacarbazina	800 mg/m <sup>2</sup>	EV	Día 1
Cisplatino	25 mg/m <sup>2</sup>	EV	Día 1 al 4
o Carboplatino	6 AUC	EV	Día 1

*Repetir cada 3 semanas*

### Inmunoquimioterapia

Dacarbazina	800 mg/m <sup>2</sup>	EV	Día 1
Cisplatino	20 mg/m <sup>2</sup>	EV	Día 1 al 4
Interferón alfa-2b	5 MU/m <sup>2</sup>	SC	Día 6,8,10,13,15

*Repetir cada 3 semanas*

Dacarbazina	500 mg/m <sup>2</sup>	EV	Día 1
Carboplatino	6 AUC	EV	Día 1
Interferón alfa-2b	5 MU/m <sup>2</sup>	SC	3 veces por semana

*Repetir cada 3 semanas*