



# ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at  
[www.elsevier.es/ad](http://www.elsevier.es/ad)



## NOVEDADES EN DERMATOLOGÍA

### Factores pronósticos en el melanoma cutáneo primario no incluidos en la clasificación de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC)

A. Tejera-Vaquerizo<sup>a,\*</sup>, E. Solís-García<sup>b</sup>, J.J. Ríos-Martín<sup>c</sup> y D. Moreno-Ramírez<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Dermatología, Hospital Infanta Margarita, Cabra, Córdoba, España

<sup>b</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Infanta Margarita, Cabra, Córdoba, España

<sup>c</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

<sup>d</sup> Unidad de Gestión Clínica de Dermatología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

Recibido el 22 de septiembre de 2010; aceptado el 27 de enero de 2011

#### PALABRAS CLAVE

Melanoma;  
Pronóstico;  
Histología

#### KEYWORDS

Melanoma;  
Prognosis;  
Histology

**Resumen** En un informe rutinario dermatopatológico sobre un melanoma se recoge una significativa información pronóstica para el manejo de estos pacientes y que actualmente es empleada en la estadificación de la *American Joint Committee on Cancer* como el grosor tumoral, la presencia de ulceración, el número de mitosis y la presencia o no de microsateletosis. Sin embargo, existen múltiples factores que si bien no están incluidos en esta clasificación, han demostrado tener un impacto pronóstico en diversos estudios y que son objeto del presente texto.

© 2010 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

#### Primary Cutaneous Melanoma: Prognostic Factors Not Included in the Classification of the American Joint Committee on Cancer

**Abstract** Skin histopathology reports of melanoma routinely include important prognostic information used in the staging system of the American Joint Committee on Cancer (AJCC). This information, which influences disease management, includes tumor depth, presence of ulceration, number of mitotic figures, and presence or absence of microsateletites. However, numerous studies have found many other factors that are not included in the AJCC classification but that are nevertheless of prognostic significance. We discuss these factors in this paper.

© 2010 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [antoniotejera@aedv.es](mailto:antoniotejera@aedv.es)  
(A. Tejera-Vaquerizo).

La estadificación del melanoma publicada por la *American Joint Committee on Cancer* recientemente<sup>1</sup> puede considerarse, probablemente, como la mejor dentro de las distintas estadificaciones tumorales. Es un sistema de estadiaje que recoge datos de más de 50.000 pacientes con melanoma pertenecientes a grandes centros de referencia de tres continentes distintos.

Pese a los grandes esfuerzos que se han realizado en las últimas décadas en la identificación de factores pronósticos en el melanoma cutáneo para el estadio localizado (estadio I y II), la estadificación de la AJCC recoge únicamente el grosor tumoral, la ulceración y el número de mitosis (este último, sólo incluido para los melanomas finos [T1]) como los factores pronósticos que mejor discriminan las curvas de supervivencia de esta gran base de datos.

Sin embargo, se hace necesario seguir investigando otros factores pronósticos que expliquen mejor el comportamiento de los melanomas y, por tanto, las curvas de supervivencia de estos. En el siguiente texto se revisan los distintos factores pronósticos que pueden ser recogidos en un informe dermatopatológico de un melanoma, así como diversos factores clínicos que han demostrado significación estadística como determinantes pronósticos en estudios previos.

## Género

En la mayoría de las series sobre población caucásica la incidencia de melanoma es superior en las mujeres. Sin embargo, en las últimas décadas la incidencia en hombres ha experimentado un gran aumento, relativamente superior al de las mujeres<sup>2,3</sup>.

Existen múltiples estudios epidemiológicos que demuestran una clara ventaja en la supervivencia de las mujeres con un melanoma primario<sup>4-6</sup>. Por este motivo, en un primer momento, se sugirió que el melanoma pudiera tener una relación estrógeno dependiente. Sin embargo, la evidencia actual basada en la ausencia de receptores estrogénicos o la falta de respuesta a antiestrógenos permite descartar esta posibilidad<sup>7,8</sup>. Este efecto positivo sobre la supervivencia del género femenino se observa en otras neoplasias internas, como el carcinoma de pulmón, colorrectal, gástrico, esofágico y los sarcomas de tejidos blandos<sup>9</sup>. En el caso del melanoma hay que añadir que otros factores, como el grosor o la localización, pudieran ser los responsables de esta diferencia en la supervivencia. De esta forma, las mujeres tienden a presentar melanomas más finos<sup>10,11</sup> y con más frecuencia localizados en las extremidades, mientras que, por el contrario, son más frecuentes en el tronco en los hombres, localización que tiene un peor pronóstico. El género muestra en general un beneficio en la supervivencia a los 5 y 10 años entre un 10-20% más para las mujeres en la mayoría de los estudios<sup>12,13</sup>. Esta ventaja podría desaparecer después de los 65 años<sup>14</sup>.

## Localización

La localización del melanoma primario ha demostrado ser un factor pronóstico independiente de la supervivencia<sup>15</sup>. En general, los pacientes con melanomas ubicados en las extremidades, salvo la localización en manos y pies, han

demostrado tener una mayor supervivencia que la de los de localización axial<sup>15</sup>. En el caso del melanoma localizado se observó un 90% de supervivencia a los 10 años en los casos de melanomas en las extremidades, frente a un 70% de supervivencia en los de localización axial<sup>16</sup>. Clásicamente se identificaban las denominadas áreas BANS (espalda [back], cara posterior del brazo [arm], cara posterior del cuello [neck], cuero cabelludo [scalp]) que implican un peor pronóstico para los melanomas ubicados en estas áreas<sup>17</sup>. Dentro de estas 4 áreas los pacientes que muestran una menor supervivencia son aquellos en los que su melanoma se ubica en el cuero cabelludo seguido del cuello, la espalda y los brazos<sup>18</sup>.

Estudios de áreas más concretas ponen de manifiesto que los pacientes con melanomas localizados en el antebrazo y en la zona anterior del brazo tienen mejor pronóstico que los localizados en las manos o la zona posterior del brazo<sup>19</sup>, o bien que existe un peor pronóstico para los pacientes con melanomas localizados en la zona media e inferior de la espalda y la zona mamaria y supramamaria<sup>20</sup>.

Una explicación del peor pronóstico que tienen los pacientes con melanomas ubicados en el tronco con respecto a las extremidades puede deberse a las diferencias en el drenaje linfático entre estas áreas. Para el tronco no sólo existe la posibilidad de drenaje a las áreas axilares o inguinales, sino también la posibilidad de drenaje hacia el mediastino y a los ganglios de localización paraórtica<sup>21</sup>, lo que justificaría la existencia de un patrón de diseminación diferente entre estas áreas con respecto a los localizados en las extremidades con un menor porcentaje de diseminación sistémica y, por tanto, unas mejores curvas de supervivencia<sup>22,23</sup>.

## Edad

La edad avanzada se ha relacionado con el diagnóstico de melanomas con un fenotipo más agresivo, principalmente un mayor grosor y la presencia de ulceración, hecho constatado en múltiples estudios<sup>24-27</sup>. Algunos estudios han evidenciado que la edad avanzada es un factor pronóstico independiente de la supervivencia global<sup>28</sup>.

Este fenotipo más agresivo en este grupo de edad tiene varias justificaciones. Por un lado, estos pacientes le dan menos importancia a los cambios cutáneos que se observan. Además, realizan menos autoexploraciones que las personas más jóvenes<sup>29</sup>. Por último, es más frecuente la aparición de melanomas nodulares (MN), que a diferencia del melanoma de extensión superficial (MES) o el melanoma lentigo maligno (MLM) no se relaciona con los signos y síntomas precoces del melanoma<sup>30</sup>.

En el mayor estudio que hace referencia a la supervivencia por grupos de edad, tomando como datos censurados los pacientes perdidos o los fallecidos por otra causa, se observó que por debajo de los 40 años los pacientes presentan una supervivencia a los 10 años superior al 77%, mientras que esta va disminuyendo con cada década. De esta forma presentan un 69, 63 y 56% de supervivencia a los 10 años los pacientes de la sexta, séptima y octava décadas de la vida. Los ancianos mayores de 80 años presentan un 43% de supervivencia en el mismo periodo<sup>31</sup>.

Este peor pronóstico se ha explicado también a través de mecanismos de inmunosenescencia<sup>32</sup>, que resulta en una alteración de la reparación del daño en el ADN o una disminución en la capacidad de responder a estos tumores. Es un fenómeno poco conocido aún<sup>33</sup>.

En el caso del melanoma pediátrico parece que la edad de aparición es un factor importante; en una serie publicada los pacientes menores de 10 años de edad tienen una supervivencia libre de enfermedad a los 5 años superior a los mayores de 10 años (90 vs 47%)<sup>34</sup>. Esta diferencia no puede atribuirse al grosor tumoral, por lo que los melanomas en los niños más jóvenes podrían tener un comportamiento biológico diferente a los melanomas del adulto. El hecho de que la muestra en este estudio conste tan sólo de 33 pacientes condiciona que estos hallazgos deban valorarse con cautela.

## Tipo histológico

Desde hace 40 años se describen 4 tipos clinicopatológicos principales: tres descritos inicialmente que corresponden al MES, el MLM y el MN<sup>35</sup>, a los que se unió años más tarde el melanoma lentiginoso acral (MLA)<sup>36,37</sup>. Estos subtipos pueden clasificarse en función de la presencia o no de fase previa de crecimiento radial (el MN carece de ella), y en caso de tenerla se diferencian en función del componente intraepidérmico. Este puede ser pagetoide (MES) o lentiginoso (MLM y MLA).

Estas diferentes variantes se han relacionado con el tipo de exposición solar, circunstancia apoyada por la expresión de BRAF o N-RAS en melanomas de zonas con exposición solar intermitente<sup>38</sup>. Por otro lado, los MLA se han relacionado con una mayor expresión de c-Kit<sup>39</sup>.

Se ha planteado la hipótesis de que estas formas histológicas tuvieran su origen en las células madre del folículo (en el caso del LMM), de la dermis (el MN) o de la capa basal de la epidermis (MES) en función de los hallazgos dermatoscópicos de cada uno<sup>40</sup>.

Sin embargo, hoy en día algunos autores son muy críticos con esta clasificación. Para ello se basan en que no son pocos los casos en los que se observa un solapamiento de los hallazgos histopatológicos clásicos, y además no tiene utilidad pronóstica más allá de la que se produce por la propia localización del melanoma, por lo que ven poco útil el seguir empleando estos términos<sup>41,42</sup>. Por el contrario, parece más probable que en el futuro se acaben estableciendo clasificaciones que permitan clasificar el melanoma a partir de alteraciones moleculares de mayor trascendencia pronóstica y terapéutica<sup>43</sup>.

Existen otras variantes menos frecuentes de melanoma; cabe destacar el melanoma desmoplásico constituido por células fusiformes en un estroma fibrótico. En algunos estudios se han considerado dos subvariantes: la forma de presentación "pura", cuando la lesión es completamente desmoplásica, y "combinada" cuando existen en la misma lesión otras áreas en las que se observan otras estructuras de melanoma convencional<sup>44</sup>. La evidencia disponible permite sugerir que los melanomas desmoplásicos "puros" tendrían un mejor pronóstico que los de la variante combinada<sup>45</sup>. El melanoma desmoplásico suele iniciarse con un grosor tres veces superior a cualquier otro. La implicación que esto tiene en la supervivencia es contradictoria; mientras que

en algunos estudios se concluye que los pacientes con estos melanomas muestran una supervivencia bastante mayor que los melanomas convencionales de grosor equiparable<sup>46</sup>, en otros se ha demostrado que cuando se ajustan por el grosor tumoral la supervivencia es similar<sup>47</sup>.

Existen otras series cortas de tipos histológicos muy poco frecuentes, como es el caso del melanoma tipo animal, una variante que se caracteriza por una intensa pigmentación marrón o negra y que puede aparecer en cualquier localización, incluidas las mucosas. El melanoma animal tiene una mayor propensión a las metástasis regionales. Sin embargo, parece que presenta una menor capacidad para el desarrollo de metástasis sistémicas<sup>48</sup>. En otras variantes de melanoma, como los nevoides, spitzoides, angiotrópicos o el nevus azul maligno su baja frecuencia impide conocer su impacto pronóstico<sup>49</sup>.

## Fase de progresión tumoral

Se consideran dos fases de progresión o de crecimiento, la fase radial y la vertical. Se habla de fase radial cuando los melanomas sólo muestran un componente intraepidérmico, es decir, un melanoma *in situ*, o aquellos que también presentan células en la dermis papilar, pero que bien son células aisladas, bien son teclas que tienen un menor tamaño que las que se encuentran en la epidermis y siempre en ausencia de mitosis (fig. 1). La fase de crecimiento vertical, por el contrario, muestra la presencia de mitosis o de nidos de células de mayor tamaño que en la epidermis<sup>50</sup>. Clark et al sugirieron por primera vez que aquellos melanomas que estaban en fase de crecimiento vertical presentaban un peor pronóstico, mientras que los que presentaban una fase de crecimiento radial tenían una supervivencia cercana al 100%<sup>15</sup>. En estudios de supervivencia multivariantes posteriores no se ha demostrado que la fase de progresión tumoral sea un factor pronóstico independiente<sup>51</sup>.

Sin embargo, los melanomas en fase radial no presentan metástasis en el ganglio centinela, por lo que este factor podría considerarse como criterio de exclusión para la realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela<sup>52</sup>. Por el



**Figura 1** Crecimiento radial del melanoma. Se observan teclas en la dermis de menor tamaño que en la epidermis y ausencia de mitosis (H-E, x 200).

contrario, la presencia de fase vertical en los melanomas es un factor de riesgo para la diseminación en el ganglio centinela, incluso en los melanomas finos menores de 1 mm. Este aumento del riesgo está condicionado por la presencia de mitosis y en menor medida por el género masculino<sup>53</sup>.

### Regresión histológica

Pese a que está presente entre un 10 y un 35% de los casos de melanoma, probablemente sea, entre los factores pronósticos clásicos, el que adolece de una mayor falta de consenso a todos los niveles, tanto en su descripción como en su utilidad pronóstica<sup>54</sup>.

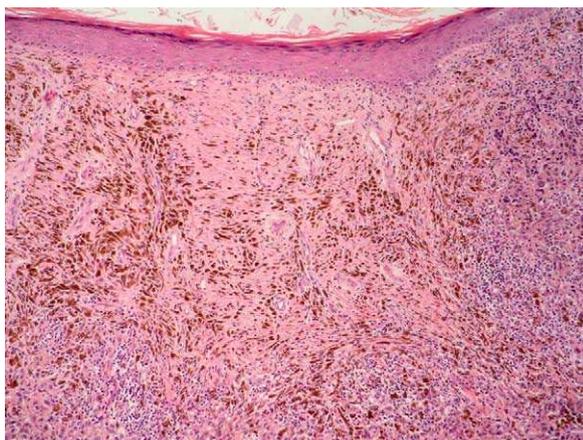
En la regresión histológica existe una disminución o desaparición de la porción dérmica del melanoma que es sustituido por fibrosis, apareciendo melanofagia y vasos neoformados que suelen disponerse perpendiculares a la epidermis (fig. 2)<sup>55</sup>.

La presencia de regresión se ha considerado clásicamente como un factor de mal pronóstico<sup>15</sup>, especialmente para los tumores delgados en los que se evidenciaba una extensión de la regresión mayor del 75% del tumor<sup>56</sup>. En un estudio sobre más de 9.500 pacientes la presencia de regresión mayor del 75% estaba presente en todos los casos es melanoma finos (< 0,8 mm) que presentaban metástasis linfáticas regionales<sup>57</sup>. Se ha demostrado su mal pronóstico también cuando se ha considerado una extensión mayor o igual al 50% del tumor<sup>58</sup>. Sin embargo, otros autores no han podido demostrar este peor pronóstico<sup>59,60</sup>.

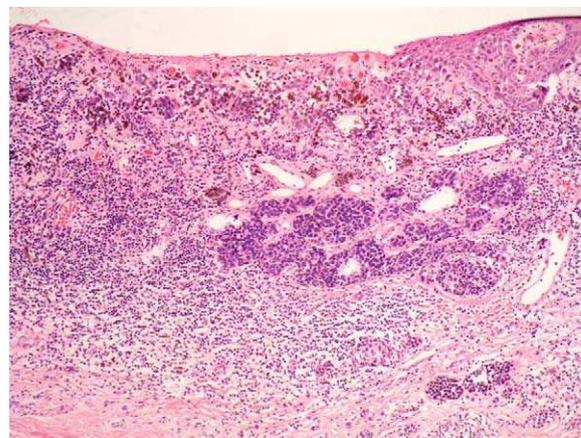
### Infiltrado inflamatorio

Se piensa que el sistema inmune desempeña un importante papel en el control del crecimiento del melanoma. Por este motivo el infiltrado inflamatorio asociado al tumor (*tumor infiltrating lymphocytes* [TIL]) se ha considerado una respuesta inmune del huésped hacia el melanoma. Sin embargo, su papel inmunológico, así como su implicación pronóstica aún son controvertidos.

De acuerdo con la descripción de Clark et al<sup>15</sup> se debe considerar como TIL los linfocitos que bordean la fase de



**Figura 2** Regresión del melanoma con sustitución del tumor por fibrosis, intensa melanofagia y vasos neoformados perpendiculares a la epidermis (H-E, x 100).



**Figura 3** Infiltrado inflamatorio intenso intratumoral (H-E, x 100).

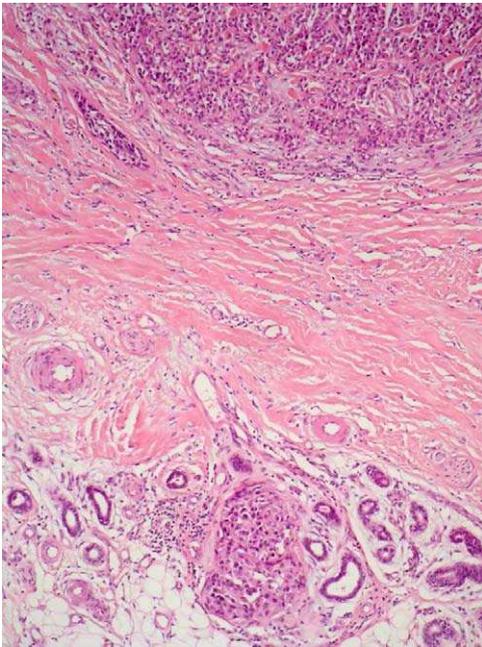
crecimiento vertical del melanoma o que la infiltran. Se considera que este infiltrado es intenso si infiltra todo el componente invasivo del tumor, o si rodea el margen profundo de la fase vertical (fig. 3). Se define como no intenso si el infiltrado es focal. Por último, se define como ausente si no existe, o si está presente pero no infiltra el tumor. En este estudio inicial la supervivencia global a los 8 años para los pacientes con melanoma en fase vertical fue del 88% para los pacientes con melanomas con TIL intensos, 75% para los pacientes con TIL no intenso y 59% para los pacientes con TIL ausentes. Con posterioridad se han publicado trabajos con resultados similares<sup>61</sup>, e incluso en un estudio la supervivencia fue del 100% a los 5 años (93% a los 10 años) en los pacientes con TIL intenso<sup>62</sup>. Por el contrario, otros autores no encontraron un beneficio en la supervivencia en cuanto al infiltrado. En el estudio de Barnhill et al<sup>51</sup> sobre 548 pacientes la supervivencia a los 5 años fue de 86% para el grupo de TIL presente vs del 91% para los del grupo de TIL ausentes. Sin embargo, en este estudio se incluyeron los melanomas con fase radial y vertical, y además sólo un 25% de los casos tenía más de 1,7 mm de espesor. Estas discrepancias podrían atribuirse en parte a las diferencias poblacionales de los diversos estudios. Por ejemplo, el ya comentado 25% de melanomas mayores de 1,7 mm de Barnhill et al contrasta con el 82% en el de Clemente et al<sup>61</sup> o el 74% en el trabajo de Turthill et al<sup>62</sup>.

La ausencia de TIL ha demostrado ser un factor pronóstico independiente predictivo de metástasis en el ganglio centinela, así como de recidivas regionales. Sin embargo, no se ha evidenciado que la supervivencia sea peor que en presencia de TIL<sup>63</sup>.

### Satelitosis microscópica (microsatélites)

Es un término empleado por primera vez por Day et al en 1981<sup>64</sup>. Se refiere a la existencia de nidos de células de melanoma de un tamaño mayor de 0,05 mm separados claramente de la masa tumoral por una capa de colágeno o grasa subcutánea de al menos 0,3 mm (fig. 4).

Aunque la AJCC incluye la presencia de microsatelitosis en la categoría N2c de la clasificación TNM, lo que implica un estadio III<sup>1</sup> y por tanto no debería ser objeto de revisión



**Figura 4** Microsatelitosis. Se observa un nido tumoral en la parte inferior mayor de 0,05 mm separado de la masa tumoral en la parte superior por un espacio mayor de 0,3 mm (H-E, x 40).

en este trabajo, los propios autores admiten que esta decisión se ha basado en los resultados de múltiples estudios de supervivencia que han demostrado una supervivencia similar a los pacientes con satelitosis macroscópicas<sup>65-67</sup>. Además, la inclusión en esta categoría se debe en parte a que se asume que las microsatelitosis representan una etapa previa en el desarrollo de las metástasis linfáticas.

### Linfangiogénesis tumoral

Hoy en día existe evidencia de que el melanoma puede inducir la formación de nuevos vasos linfáticos y de que esta linfangiogénesis está relacionada con una mayor incidencia de metástasis en el ganglio centinela y con una menor supervivencia libre de enfermedad. Por tanto, la linfangiogénesis en el melanoma podría ser en el futuro un nuevo factor pronóstico.

El factor de crecimiento vascular endotelial-C (VEGF, por *Vascular Endothelial Growth Factor-C*), liberado por las células del melanoma y por los macrófagos asociados al tumor, probablemente representa el mayor factor linfangiogénico no sólo en el melanoma, sino también en muchos otros tumores<sup>68</sup> conjuntamente con otros factores de crecimiento como el VEGF-D y el VEGF-A<sup>69,70</sup>.

La mayoría de los melanomas cutáneos metastatizan a través de los ganglios linfáticos regionales como primera localización metastásica<sup>22,23</sup>. Se sabe que la linfangiogénesis inducida por el tumor desempeña un papel activo en la génesis de las metástasis linfáticas regionales. El proceso se produce a través de la formación de un "nicho premetastásico" inducido por la expresión de VEGF en el melanoma primario<sup>69</sup>. Se ha correlacionado la extensión de la linfangiogénesis en el melanoma primario con la presencia

de metástasis en el ganglio centinela en el momento de la cirugía<sup>71</sup>. De hecho, en un análisis multivariante la linfangiogénesis tumoral fue el factor pronóstico independiente con una mayor capacidad para predecir la positividad del ganglio centinela, incluso por delante del grosor tumoral<sup>72</sup>. También se ha correlacionado inversamente la linfangiogénesis con la supervivencia libre de enfermedad y con la supervivencia global<sup>73</sup>.

### Invasión vascular

Se considera que existe invasión vascular en el melanoma cuando se observan inequívocamente células de melanoma en la luz vascular, siendo un factor pronóstico independiente de mal pronóstico<sup>74,75</sup>. La presencia de invasión vascular es infrecuente para melanomas menores de 1,5 mm, aumentando su frecuencia con el grosor<sup>75</sup>.

Se ha descrito también el concepto de "invasión vascular incierta", en el que se observan células de melanoma adyacentes al endotelio vascular sin invadir la luz vascular<sup>75</sup>. El pronóstico para este grupo de pacientes es similar al del grupo con una "invasión vascular inequívoca". El hecho de que la media de aparición de las recidivas sea algo superior en el patrón de invasión incierta lleva a pensar que este patrón es, en definitiva, un paso previo en la progresión del melanoma<sup>75</sup>.

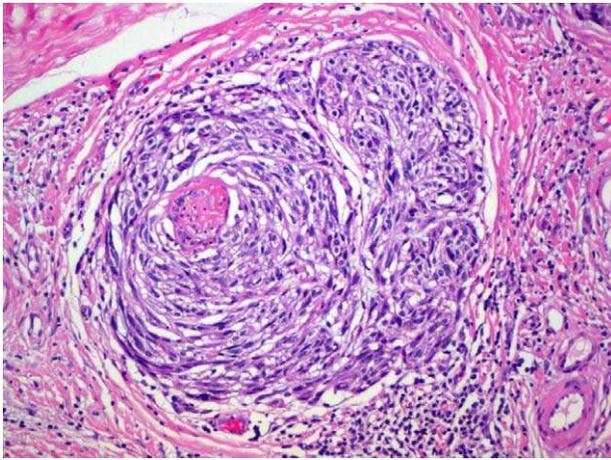
El uso de marcadores inmunohistoquímicos vasculares no parece que aumente el diagnóstico de casos con invasión vascular comparado con la tinción de hematoxilina-eosina<sup>75,76</sup>.

Otro concepto descrito ha sido el de "angiotropismo". Al igual que las células del melanoma pueden migrar por la periferia de estructuras, como los nervios o los anejos, también es posible que puedan migrar a través de la superficie externa de los vasos sanguíneos. El angiotropismo se observa principalmente en los pequeños vasos de los extremos del melanoma, y se ha propuesto como un nuevo mecanismo de metastatización extravascular<sup>77</sup>, siendo su observación más frecuente que la invasión vascular. Se ha relacionado con una mayor frecuencia de recidivas locales y de metástasis en tránsito<sup>78</sup>.

### Neurotropismo

Se define como la infiltración neoplásica de las fibras nerviosas con la subsecuente extensión del tumor a través de estos nervios (fig. 5). La presencia de neurotropismo determina la variante de melanoma desmoplásico neurotrópico (MND) dentro de los melanomas desmoplásicos (MD), ya que el melanoma neurotrópico sin desmoplasia es una entidad muy poco frecuente<sup>79</sup>.

En cuanto al pronóstico, en un estudio que contó con 190 pacientes con MD y 90 pacientes con MND no se encontraron diferencias significativas en lo que respecta a la supervivencia de ambos grupos comparadas con otras formas anatomoclínicas. La variante de MND se relacionó con una mayor frecuencia de recurrencias locales<sup>80</sup>. En un estudio más reciente se han publicado unas tasas de recurrencias locales más bajas. Es posible que esta diferencia se deba a la aplicación de unos márgenes de resección más adecuados<sup>81</sup>.



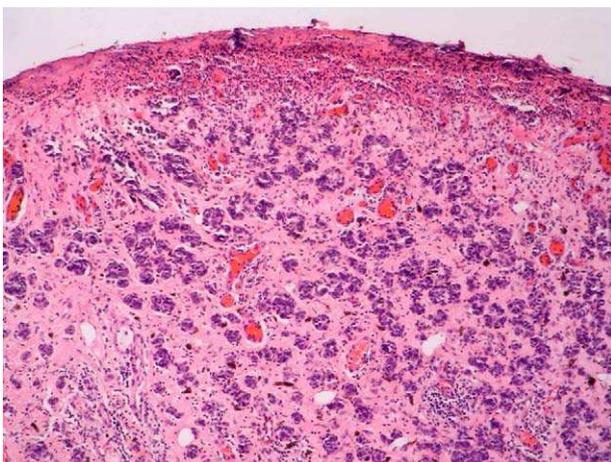
**Figura 5** Neurotropismo. Se observa infiltración neoplásica de un nervio en la dermis (H-E, x 100).

### Atipia celular

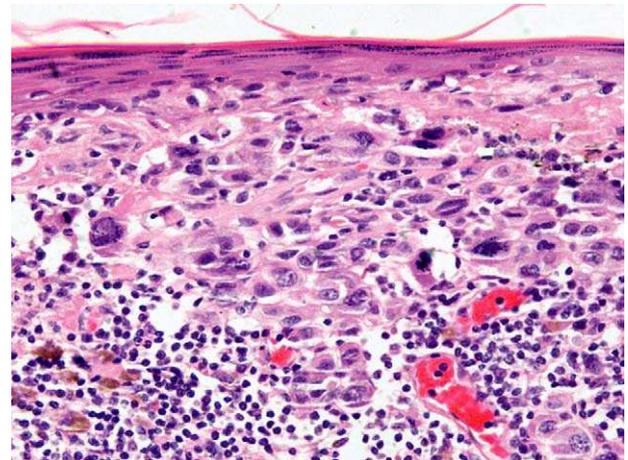
Existen escasos estudios que han evaluado la atipia celular como factor pronóstico (fig. 6). En un estudio sobre 669 pacientes se encontró que los pacientes con melanoma con una marcada atipia presentaban una supervivencia del 40% a los 10 años, comparada con el 60% para los melanomas con una atipia moderada y del 80% para el grupo con una atipia ligera<sup>82</sup>. En una serie de casos 11 de 12 casos que presentaron una atipia celular severa evolucionaron a enfermedad metastásica<sup>83</sup>.

### Asociación con un nevus melanocítico previo

La presencia de un nevus en el estudio histológico de un melanoma ocurre en el 25% de los casos aproximadamente. En un estudio clásico de hace casi tres décadas Friedman et al determinaron sobre 557 pacientes un beneficio en la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años en aquellos melanomas con presencia de nevus asociado (91 vs 78%). En un estudio más reciente también se evidenció que la presen-



**Figura 6** Melanoma de células pequeñas. Se observan nidos compactos con células de núcleo hiper cromático y escaso citoplasma (H-E, x 100).



**Figura 7** Marcada atípica celular con presencia de mitosis (H-E, x 200).

cia de nevus previo se relacionaba con una menor proporción de metástasis<sup>84</sup>, aunque no es un hecho que se haya podido corroborar en otros estudios<sup>85-87</sup>. Sin embargo, una historia previa de melanoma sobre nevus aporta 9 veces más riesgo para un segundo melanoma sobre nevus en estos pacientes<sup>88</sup>.

### Tipo celular

El melanoma se presenta con una variedad celular amplia. No existen estudios que se hayan ocupado del valor pronóstico del tipo celular de una forma sistemática. En general, los melanomas con un tipo celular epiteliode son más susceptibles de desarrollar metástasis. Por el contrario, el tipo celular fusiforme le confiere un mejor pronóstico.

En un estudio la variedad de células pequeñas (fig. 7) se ha descrito como un factor pronóstico independiente, junto con la ulceración en el hallazgo de metástasis en el ganglio centinela<sup>89</sup>.

### Hiperplasia epidérmica paratumoral

La hiperplasia epidérmica paratumoral hace referencia a los cambios que se producen en la epidermis adyacente al melanoma. Se define como la diferencia entre la penetración epidérmica paratumoral más profunda y el grosor de la epidermis normal. Se ha puesto de manifiesto que la presencia de hiperplasia epidérmica paratumoral, en especial si es mayor de 1 mm, tiene un efecto protector en los melanomas gruesos<sup>84</sup>.

### Índice de crecimiento del melanoma

Este índice hace referencia a la velocidad con la que está creciendo un melanoma. La velocidad con la que crece un melanoma sería su volumen por unidad de tiempo. Sin embargo, no es posible en la mayoría de las ocasiones conocer el volumen real de un melanoma. Por este motivo, Grob et al en 2002 crearon este índice tomando el grosor tumoral (índice de Breslow) como valor subrogado del volumen y como medida de tiempo, el tiempo de evolución que los pacientes referían tener la lesión en los casos de

*novo*, o bien el tiempo de evolución desde que se notaban cambios sobre una lesión melanocítica previa<sup>90</sup>, midiendo este índice en milímetros por mes. Posteriormente, se ha publicado que este índice se relaciona con un fenotipo de melanoma más agresivo, como el MN, un mayor índice mitótico, la presencia de ulceración y la amelanosis, así como una edad más elevada y el sexo masculino<sup>91</sup>. Recientemente se ha evidenciado que los melanomas que presentan un índice de crecimiento mayor de 0,4 mm/mes tienen un peor pronóstico<sup>92</sup>.

En conclusión, los diferentes grupos de riesgo de los pacientes con melanoma que determinan los distintos estadios recogidos en la nueva versión de la AJCC se basan en tan sólo tres factores, que son el grosor tumoral, la ulceración y el número de mitosis. Sin embargo, son muchos más datos los que se pueden obtener del estudio histológico del tumor primario, que junto con diversas características clínicas ayudan a explicar las diferencias pronósticas que tienen los pacientes con idéntica estadificación. Por tanto, es recomendable reflejar en los informes dermatopatológicos la mayor cantidad posible de información en relación con estos factores pronósticos, ya que en el futuro pudieran ser de ayuda en el manejo y seguimiento de estos pacientes.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009;27:6199–206.
- MacKie RM, Bray C, Vestey J, Doherty V, Evans A, Thomson D, et al. Melanoma incidence and mortality in Scotland 1979-2003. *Br J Cancer*. 2007;96:1772–7.
- Lasithiotakis KG, Leiter U, Gorkiewicz R, Eigentler T, Breuninger H, Metzler G, et al. The incidence and mortality of cutaneous melanoma in Southern Germany: trends by anatomic site and pathologic characteristics, 1976 to 2003. *Cancer*. 2006;107:1331–9.
- MacKie RM, Hole D, Hunter JA, Rankin R, Evans A, McLaren K, et al. Cutaneous malignant melanoma in Scotland: incidence, survival, and mortality, 1979-94. The Scottish Melanoma Group. *BMJ*. 1997;315:1117–21.
- Lindholm C, Andersson R, Dufmats M, Hansson J, Ingvar C, Möller T, et al. Invasive cutaneous malignant melanoma in Sweden, 1990-1999. A prospective, population-based study of survival and prognostic factors. *Cancer*. 2004;101:2067–78.
- Levi F, Randimbison L, La Vecchia C, Te VC, Franceschi S. Prognostic factors for cutaneous malignant melanoma in Vaud, Switzerland. *Int J Cancer*. 1998;78:315–9.
- Travers RL, Sober AJ, Berwick M, Mihm MCJ, Barnhill RL, Duncan LM, et al. Increased thickness of pregnancy-associated melanoma. *Br J Dermatol*. 1995;132:876–83.
- Agarwala S, Ferri W, Gooding W, Kirkwood J. A phase III randomized trial of dacarbazine and carboplatin with and without tamoxifen in the treatment of patients with metastatic melanoma. *Cancer*. 1999;85:1979–84.
- Molife R, Lorigan P, MacNeil S. Gender and survival in malignant tumours. *Cancer Treat Rev*. 2001;27:201–9.
- Timothy PA, Guerry D, Ming ME, Elenitsas R, Xu X, Czerniecki B, et al. Thin primary cutaneous malignant melanoma: a prognostic tree for 10-year metastasis is more accurate than American Joint Committee on Cancer staging. *J Clin Oncol*. 2004;22:3668–76.
- Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK, Garbe C. Prognostic factors of thin cutaneous melanoma: an analysis of the central malignant melanoma registry of the German dermatological society. *J Clin Oncol*. 2004;22:3660–7.
- Miller JG, Mac Neil S. Gender and cutaneous melanoma. *Br J Dermatol*. 1997;136:657–65.
- Garbe C, Büttner P, Bertz J, Burg G, d'Hoedt B, Drepper H, et al. Primary cutaneous melanoma. Prognostic classification of anatomic location. *Cancer*. 1995;75:2492–8.
- Lasithiotakis K, Leiter U, Meier F, Eigentler T, Metzler G, Moehle M, et al. Age and gender are significant independent predictors of survival in primary cutaneous melanoma. *Cancer*. 2008;112:1795–804.
- Clark Jr WH, Elder DE, Guerry 4th D, Braitman LE, Trock BJ, Schultz D. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. *J Natl Cancer Inst*. 1989;81:1893–904.
- Schuchter L, Schultz DJ, Synnestvedt M, Trock BJ, Guerry D, Elder DE, et al. A prognostic model for predicting 10-year survival in patients with primary melanoma. The pigmented lesions group. *Ann Int Med*. 1996;125:369–75.
- Weinstock MA, Morris BT, Lederman JS, Bleicher P, Fitzpatrick TB, Sober AJ. Effect of BANS location on the prognosis of clinical stage I melanoma: new data and metaanalysis. *Br J Dermatol*. 1988;119:559–65.
- Law MM, Wong JH. Evaluation of the prognostic significance of the site of origin of cutaneous melanoma. *Am Surg*. 1994;60:362–6.
- Day Jr CL, Sober AJ, Kopf AW, Lew RA, Mihm Jr MC, Hennessey P, et al. A prognostic model for stage I melanoma of the upper extremity: the importance of anatomic subsites in predicting recurrent disease. *Ann Surg*. 1981;193:436–40.
- Gillgren P, Brattström G, Frisell J, Persson JO, Ringborg U, Hansson J. Effect of primary site on prognosis in patients with cutaneous malignant melanoma. A study using a new model to analyse anatomical locations. *Melanoma Res*. 2005;15:125–32.
- Lai DT, Thompson JF, Quinn MJ, Ingvar C, Uren R, Howman-Giles R. New route for metastatic spread of melanoma? *Lancet*. 1993;341:302.
- Meier F, Will S, Ellwanger U, Schlagenhaupt B, Schitteck B, Rassner G, et al. Metastatic pathways and time course in the orderly progression of cutaneous melanoma. *Br J Dermatol*. 2002;147:62–70.
- Tejera-Vaquerizo A, Barrera-Vigo MV, Fernández-Canedo I, Blazquez-Sánchez N, Mendiola-Fernández M, Fernández-Orland A, et al. Estudio temporal de los diferentes patrones metastásicos en la progresión del melanoma cutáneo. *Actas Dermosifiliogr*. 2007;98:531–8.
- Murray CS, Stokon DL, Doherty VR. Thick melanoma: the challenge persists. *Br J Dermatol*. 2005;152:104–9.
- Demierre MF, Chung C, Miller DR, Geller AC. Early detection of thick melanomas in the United States: beware of the nodular subtype. *Arch Dermatol*. 2005;141:745–50.
- Chamberlain AJ, Fritschi L, Kelly JW. Nodular melanoma: patient' perceptions of presenting feature and implications for earlier detection. *Australia Arch Dermatol*. 2003;48:694–701.
- Tejera-Vaquerizo A, Mendiola-Fernández M, Fernández-Orland A, Herrera-Ceballos E. Thick melanoma: the problem continues. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22:575–9.
- Austin PF, Cruse CW, Lyman G, Schroer K, Glass F, Reintgen DS. Age as a prognostic factor in the malignant melanoma population. *Ann Surg Oncol*. 1994;1:487–94.
- Oliveria SA, Christos PJ, Halpern AC, Fine JA, Barnhill RL, Berwick M. Evaluation of factors associated

- with skin self-examination. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999;8:971–8.
30. Christos PJ, Oliveria SA, Berwick M, Guerry D4th, Elder DE, Synnestvedt M, et al. Signs and symptoms of melanoma in older populations. *J Clin Epidemiol*. 2000;53:1044–53.
  31. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, 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;19:3622–34.
  32. Hegde UP, Chakraborty N, Kerr P, Grant-Kels JM. Melanoma in the elderly patient: relevance of the aging immune system. *Clin Dermatol*. 2009;27:537–44.
  33. Chao C, Martin RC, 2nd, Ross MI, Reintgen DS, Edwards MJ, Noyes RD, et al. Correlation between prognostic factors and increasing age in melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2004;11:259–64.
  34. Ferrari A, Bono A, Baldi M, Collini P, Casanova M, Pennacchioli E, et al. Does melanoma behave differently in younger children than in adults? A retrospective study of 33 cases of childhood melanoma from a single institution. *Pediatrics*. 2005;115:649–54.
  35. Clark Jr WH, From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res*. 1969;29:705–27.
  36. Arrington JH, Reed RJ, Ichinose H, Krementz ET. Plantar lentiginous melanoma. A distinctive variant of cutaneous malignant melanoma. *Am J Surg Pathol*. 1977;1:131–43.
  37. Clark WH, Bernardino EA, Read RJ, Kopt AW. Acral lentiginous melanoma. En: Golmand LI, Mastrangelo LJ, Clark WH, editors. *Human malignant melanomas*. New York: Grune & Stratton; 1979. p. 109–24.
  38. Curtin JA, Friedlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med*. 2005;353:2135–47.
  39. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, Bastian BC. Somatic activation of Kit in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol*. 2006;24:4340–6.
  40. Zalaudek I, Marghoob AA, Scope A, Leinweber B, Ferrara G, Hofmann-Wellenhof R, et al. Three roots of melanoma. *Arch Dermatol*. 2008;144:1375–8.
  41. Hurt MA. Types of melanoma? *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:1059–60.
  42. Sánchez-Yus E, Herrera M, Simón RS, Requena L. Pero. ¿hubo alguna vez una clasificación de Clack de los melanomas? *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101:19–30.
  43. Botella-Estrada R, Sanmartín O. Diferentes alteraciones genéticas causan diferentes melanomas y nuevas posibilidades terapéuticas. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101:394.
  44. de Almeida LS, Requena L, Rütten A, Kutzner H, Garbe C, Pestana D, et al. Desmoplastic malignant melanoma: a clinicopathologic analysis of 113 cases. *Am J Dermatopathol*. 2008;30:207–15.
  45. Hawkins WG, Busam KJ, Ben-Porat L, Panageas KS, Coit DG, Gyorki DE, et al. Desmoplastic melanoma: a pathologically and clinically distinct form of cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2005;12:207–13.
  46. Crowson AN, Magro CM, Mihm MC. Prognosticators of melanoma, the melanoma report, and the sentinel lymph node. *Mod Pathol*. 2006;19 Suppl2:S71–87.
  47. Livestro DP, Muzikansky A, Kaine EM, Flotte TJ, Sober AJ, Mihm Jr MC, et al. Biology of desmoplastic melanoma: a case-control comparison with other melanomas. *J Clin Oncol*. 2005;23:6739–46.
  48. Ludgate MW, Fullen DR, Lee J, Rees R, Sabel MS, Wong SL, et al. Animal-type melanoma: a clinical and histopathological study of 22 cases from a single institution. *Br J Dermatol*. 2010;162:129–36.
  49. Barnhill RL, Gupta K. Unusual variant of malignant melanoma. *Clin Dermatol*. 2009;27:564–87.
  50. Elder D. Tumor progression, early diagnosis and prognosis of melanoma. *Acta Oncol*. 1999;38:535–47.
  51. Barnhill RL, Fine JA, Roush GC, Berwick M. Predicting five-year outcome for patients with cutaneous melanoma in a population-based study. *Cancer*. 1996;78:427–32.
  52. Bedrosian I, Faries MB, Guerry D, 4th, Elenitsas R, Schuchter L, Mick R, et al. Incidence of sentinel node metastases in patients with thin primary melanoma (< or = 1 mm) with vertical growth phase. *Ann Surg Oncol*. 2000;7:251–2.
  53. Kesmodel SB, Karakousis GC, Botbyl JD, Canter RJ, Lewis RT, Wahl PM, et al. Mitotic rate as a predictor of sentinel lymph node positivity in patients with thin melanomas. *Ann Surg Oncol*. 2005;12:449–58.
  54. Requena C, Botella-Estrada R, Traves V, Nagore E, Almenar S, Guillén C. Regresión en el melanoma: problemas en su definición e implicación pronóstica. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100:759–66.
  55. Kang S, Barnhill RL, Mihm Jr MC, Sober AJ. Histologic regression in malignant melanoma: an interobserver concordance study. *J Cutan Pathol*. 1993;46:126–9.
  56. Ronan SG, Eng AM, Briele HA, Shioura NN, Das Gupta TK. Thin melanoma with regression and metastases. *Arch Dermatol*. 1987;123:1326–30.
  57. Shaw HM, Rivers JK, McCarthy SW, McCarthy WH. Cutaneous melanomas exhibiting unusual biologic behavior. *World J Surg*. 1992;16:196–202.
  58. Guitar J, Lowe L, Piepkorn M, Prieto VG, Rabkin MS, Ronan SG, et al. Histological characteristics of metastasizing thin melanomas: a case-control study of 43 cases. *Arch Dermatol*. 2002;138:603–8.
  59. Kelly JW, Sagebiel RW, Blois MS. Regression in malignant melanoma. A histological feature without independent prognostic significance. *Cancer*. 1985;56:2287–91.
  60. McGovern VJ, Shaw HM, Milton GW. Prognosis in patients with thin malignant melanoma: influence of regression. *Histopathology*. 1983;7:673–80.
  61. Clemente CG, Mihm Jr MC, Bufalino R, Zurrida S, Colline P, Cascinelli N. Prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes in the vertical growth phase of primary cutaneous melanoma. *Cancer*. 1996;77:1303–10.
  62. Tuthill RJ, Unger JM, Liu PY, Flaherty LE, Sondak VK. Risk assessment in localized primary cutaneous melanoma: a Southeast Oncology Group study evaluating nine factors and a test of the Clark logistic regression prediction model. *Am J Clin Pathol*. 2002;118:504–11.
  63. Taylor RC, Patel A, Panageas KS, Busam KJ, Brady MS. Tumor-infiltrating lymphocytes predict sentinel lymph node positivity in patients with cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*. 2007;25:869–75.
  64. Day CL, Harris TJ, Gorstein F, Sober AJ, Lew RA, Friedman RJ, et al. Malignant melanoma. Prognostic significance of “microscopic satellites” in the reticular dermis and subcutaneous fat. *Ann Surg*. 1981;194:108–12.
  65. Kimsey TF, Cohen T, Patel A, Busam KJ, Brady MS. Microscopic satellitosis in patients with primary cutaneous melanoma: implications for nodal basin staging. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:1176–83.
  66. Rao UN, Ibrahim J, Flaherty LE, Richards J, Kirkwood JM. Implications of microscopic satellites of the primary and extracapsular lymph node spread in patients with high-risk melanoma: pathologic corollary of Eastern Cooperative Oncology Group Trial E1690. *J Clin Oncol*. 2002;20:2053–7.
  67. Shaikh L, Sagebiel RW, Ferreira CM, Nosrati M, Miller 3rd JR, Kashani-Sabet M. The role of microsattellites as a prognostic factor in primary malignant melanoma. *Arch Dermatol*. 2005;141:739–42.

68. Skobe M, Hawighorst T, Jackson DG, Prevo R, Janes L, Velasco P, et al. Induction of tumor lymphangiogenesis by VEGF-C promotes breast cancer metastasis. *Nat Med.* 2001;7:192–8.
69. Rinderknecht M, Detmar M. Tumor lymphangiogenesis and melanoma metastasis. *J Cell Physiol.* 2008;216:347–54.
70. Stacker SA, Caesar C, Baldwin ME, Thornton GE, Williams RA, Prevo R, et al. VEGF-D promotes the metastatic spread of tumor cells via the lymphatics. *Nat Med.* 2001;7:186–91.
71. Massi D, Puig S, Franchi A, Malvey J, Vidal-Sicart S, González-Cao M, et al. Tumour lymphangiogenesis is a possible predictor of sentinel lymph node status in cutaneous melanoma: a case-control study. *J Clin Pathol.* 2006;59:166–73.
72. Dadras SS, Lange-Asschenfeldt B, Velasco P, Nguyen L, Vora A, Muzikansky A, et al. Tumor lymphangiogenesis predicts melanoma metastasis to sentinel lymph nodes. *Mol Pathol.* 2005;18:1232–42.
73. Dadras SS, Paul T, Bertoncini J, Brown LF, Muzikansky A, Jackson DG, et al. Tumor lymphangiogenesis: a novel prognosis indicator for cutaneous melanoma metastasis and survival. *Am J Pathol.* 2003;162:1951–60.
74. Thorn M, Ponten F, Bergstrom R, Sparen P, Adami HO. Clinical and histopathologic predictors of survival in patients with malignant melanoma: a population-based study in Sweden. *J Natl Cancer Ins.* 1994;86:761–9.
75. Kashani-Sabet M, Sagebiel RW, Ferreira CM, Nosrati M, Miller 3rd JR. Vascular involvement in the prognosis of primary cutaneous melanoma. *Arch Dermatol.* 2001;137:1169–73.
76. Straume O, Akslen LA. Independent prognostic importance of vascular invasion in nodular melanomas. *Cancer.* 1996;78:1211–9.
77. Barnhill R, Dy K, Lugassy C. Angiotropism in cutaneous melanoma: a prognostic factor strongly predicting risk for metastasis. *J Invest Dermatol.* 2002;119:705–6.
78. Van Es SL, Colman M, Thompson JF, McCarthy SW, Scolyer RA. Angiotropism is an independent predictor of local recurrence and in-transit metastasis in primary cutaneous melanoma. *Am J Surg Pathol.* 2008;32:1396–403.
79. Newlin HE, Morris CG, Amdur RJ, Medenhall WM. Neurotropic melanoma of the head and neck with clinical perineural invasion. *Am J Clin Oncol.* 2005;28:399–402.
80. Quinn MJ, Crotty KA, Thompson JF, Coates AS, O'Brien CJ, McCarthy WH. Desmoplastic and desmoplastic neurotropic melanoma. *Cancer.* 1998;83:1128–35.
81. Chen JY, Hruby G, Scolyer RA, Murali R, Hong A, Fitzgerald P, et al. Desmoplastic neurotropic melanoma: a clinicopathologic analysis of 128 cases. *Cancer.* 2008;113:2770–8.
82. Larsen TE, Grude TH. A retrospective histological study of 669 cases of primary cutaneous malignant melanoma in clinical stage I. 2. The relation of cell type, pigmentation, atypia and mitotic count to histological type and prognosis. *Acta Pathol Microbiol Scand A.* 1978;86A:513–22.
83. Schmoeckel C, Bockelbrink A, Bockelbrink H, Koutsis J, Braun-Falco O. Low- and high-risk malignant melanoma-I. Evaluation of clinical and histological prognosticators in 585 cases. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1983;19:227–35.
84. Drunkenmolle E, Marsch W, Lubbe D, Helmbold P. Paratumoral epidermal hyperplasia: a novel prognostic factor in thick primary melanoma of the skin? *Am J Pathol.* 2005;27:482–8.
85. Masback A, Olsson H, Wester Dahl J, Ingvar C, Jonsson N. Prognostic factors in invasive cutaneous malignant melanoma: a population-based study and review. *Melanoma Res.* 2001;11:435–45.
86. McKie RM, Aitchison T, Sirel JM, McLaren K, Watt DC. Prognostic models for subgroups of melanoma patients from the Scottish Melanoma Group database 1979-86, and their subsequent validation. *Br J Cancer.* 1995;71:173–6.
87. Kaddu S, Smolle J, Zenahlik P, Hofmann-Wellenhof R, Kerl H. Melanoma with benign melanocytic naevus components: reappraisal of clinicopathological features and prognosis. *Melanoma Res.* 2002;12:271–8.
88. Echeverría B, Botella-Estrada R, Serra-Guillén C, Martorell A, Traves V, Requena C, et al. Riesgo aumentado del desarrollo de un segundo melanoma cutáneo primario sobre un nevo en pacientes diagnosticados previamente de un melanoma cutáneo primario sobre nevo. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101:710–6.
89. Cuéllar FA, Vilalta A, Rull R, Vidal-Sicart S, Palou J, Ventura PJ, et al. Small cell melanoma and ulceration as predictors of positive sentinel lymph node in malignant melanoma patients. *Melanoma Res.* 2004;14:277–82.
90. Grob JJ, Richard MA, Gouvernet J, Avril MF, Delaunay M, Wolkenstein P. The kinetics of the visible growth of a primary melanoma reflects the tumor aggressiveness and is an independent prognostic marker: a prospective study. *Int J Cancer.* 2002;102:34–8.
91. Liu W, Dowling JP, Murray WK, McArthur GA, Thompson JF, Wolfe R, et al. Rate of growth in melanomas: characteristics and associations of rapidly growing melanomas. *Arch Dermatol.* 2006;142:1551–8.
92. Tejera-Vaquero A, Barrera-Vigo MV, López-Navarro N, Herrera-Ceballos E. Growth rate as a prognostic factor in localized invasive cutaneous melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24:147–56.