

histona aparecen en más del 95% de los casos de LES inducido por fármacos, sin embargo, también pueden observarse hasta en el 50-70% de los pacientes con LES no inducido por fármacos. En nuestra paciente, los anticuerpos antihistona fueron negativos, dato que nos orienta hacia la sospecha clínica inicial, una erupción fototóxica.

En conclusión, pensamos que ante pacientes con características similares al caso descrito, dentro del diagnóstico diferencial deberían incluirse las erupciones fotosensibles por fármacos, sobre todo tras el inicio de tratamientos, como en este caso, con leflunomida. La realización de pruebas complementarias es fundamental para alcanzar un diagnóstico adecuado, considerando las pruebas epicutáneas (y fotoparche) como una de ellas.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Fischer TW, Bauer HI, Graefe T, Barta U, Elsner P. Erythema multiforme-like drug eruption with oral involvement after intake of leflunomide. *Dermatology*. 2003;207:386–9.
- Schmutz JL, Barbaud A, Tréchet P. Leflunomide and Lyell syndrome. *Ann Dermatol Venereol*. 2009;136:395.
- Pinto B, Dhir V, Krishnan S, Nada R. Leflunomide-induced DRESS syndrome with renal involvement and vasculitis. *Clin Rheumatol*. 2013;32:689–93.
- Sues A, Sticherling M. Leflunomide in subacute cutaneous lupus erythematosus - two sides of a coin. *Int J Dermatol*. 2008;47:83–6.
- Marzano AV, Ramoni S, Del Papa N, Barbaresi M, Alessi E. Leflunomide-induced subacute cutaneous lupus erythematosus with erythema multiforme-like lesions. *Lupus*. 2008;17:329–31.
- Zeitouni NC, Funaro D, Cloutier RA, Gagné E, Claveau L. Redefining Rowell's syndrome. *Br J Dermatol*. 2000;142:343–6.
- Srivastava M, Rencic A, Diglio G, Santana H, Bonitz P, Watson R, et al. Drug-induced Ro/SSA-positive cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol*. 2003;139:45–9.

F.J. Navarro-Triviño^{a,*}, N. Lucas-Collado^b
y J. Salvatierra-Ossorio^b

^a Servicio de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología. Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

^b Servicio de Reumatología. Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fntmed@gmail.com
(F.J. Navarro-Triviño).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.05.011>

0001-7310/ © 2021 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

El índice mitótico como factor pronóstico y sus implicancias en el manejo del melanoma



Mitotic Rate as a Prognostic Factor in Melanoma: Implications for Disease Management

Sr. Director:

La afectación del ganglio centinela (GC) es el factor pronóstico más importante en el melanoma no metastásico. Factores predictores de afectación ganglionar son el índice de Breslow (IBr), la ulceración y el índice mitótico (IM), entre otros¹.

La octava edición de estadificación del melanoma del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC-8) desestimó al IM como factor predictor por su baja reproductibilidad, con baja correlación intra e interobservador². En cambio, la *National Comprehensive Cancer Network* (versión 1.2018) sugiere considerar la realización de BSGC en melanomas T1a (< 0,8 mm, no ulcerados) con > 2 mitosis/mm², especialmente en pacientes jóvenes. Existe abundante evidencia del IM como predictor de GC positivo (tabla 1). En melanomas delgados, un estudio europeo multicéntrico (n=4.249, IBr < 1 mm) encontró que el GC positivo era el factor pronóstico más importante, y que un IM > 2 mitosis/mm² era el único

factor predictor de GC positivo. Los T1a presentaban globalmente un riesgo de GC positivo del 3,4% (1,2% si el IM=0 mitosis/mm²), pero aumentaba a 20% en IM > 2 mitosis/mm², superando a los T1b (riesgo del 8%)³. En pacientes reclasificados a T1a según la AJCC-8 la supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 3 años fue del 95%; sin embargo, con un IM > 3 mitosis/mm² era del 80%, porcentaje significativamente menor⁴. Un estudio norteamericano con 17.204 pacientes con melanoma (IBr 0,01-1 mm) encontró una relación lineal entre el IM y la afectación del GC. Tras ajustar por factores pronósticos conocidos, aquellos con IM > 1 mitosis/mm² tenían el doble de probabilidad de GC positivo que los < 1 mitosis/mm². Con 1 mitosis/mm² el riesgo de GC positivo era del 7,9%, pero con 5 o > 10 mitosis/mm² aumentaba al 21,8 y al 44,5%, respectivamente⁵. Un reciente estudio europeo que incluyó una amplia cohorte para el diseño (n=3.666) y validación (n=4.227) de un nomograma predictivo de afectación del GC en melanomas con IBr < 1 mm mostró que la edad, el IBr, el IM > 1 mitosis/mm², la presencia de ulceración, la invasión linfovascular y la regresión > 75% eran factores predictivos significativamente asociados. El nomograma resultante discriminaba mejor que las recomendaciones internacionales actuales a qué pacientes con melanomas delgados someter a BSGC, y mostraba que a mayor número de mitosis, mayor probabilidad de afectación del GC⁶. Basados en estos estudios, recomendamos evaluar rigurosamente a pacientes con melanomas delgados e IM elevados, siempre considerando la realización de BSGC.

Tabla 1 Índice mitótico como factor pronóstico en el melanoma

En melanomas con índice de Breslow < 1 mm

Un IM > 2 mitosis/mm² sería el único factor de riesgo de GC positivo³

Asociación lineal entre el número de mitosis y el riesgo de GC positivo (riesgo de 5,4% con 0 mitosis/mm², 21,8% con 5 mitosis/mm², 38,3% con 10 mitosis/mm²)⁵

Melanomas T1a con IM > 2 mitosis/mm² tienen un riesgo de GC positivo mayor que los T1b (20% versus 8%, respectivamente)³

Menor SLE a 3 años si IM > 3 mitosis/mm²⁴

Los pacientes con >10 mitosis/mm² presentaban casi 7 veces mayor riesgo de mortalidad que aquellos con 0-3 mitosis/mm²¹⁰

El riesgo de mortalidad aumentó un 23% por cada mitosis¹⁰

En melanomas con Índice de Breslow >1mm

El IM predice la positividad del GC (un 34,4% de los pacientes con mitosis presentaban GC positivo versus un 12,8% de los sin mitosis)⁷

Un IM ≥ 3 mitosis/mm² se asocia a una significativamente menor SLE y supervivencia global^{7,a}

Un alto IM ayudaría a explicar la peor sobrevida de los melanomas estadio IIC frente a los IIIA⁹

Existe una asociación lineal entre el IM y la SLE al utilizar puntos de corte de 0-3, 4-10 y > 10 mitosis/mm²¹⁰

El riesgo de mortalidad aumentó el 5% por cada mitosis en el estadio II y el 3% en el estadio III¹⁰

GC: ganglio centinela; IM: índice mitótico; SLE: supervivencia libre de enfermedad.

^a En otro estudio con un número menor de pacientes (n = 141), un IM ≥ 2 mitosis/mm² se asoció a una significativamente menor SLE y supervivencia global.

El valor del IM no se limita a melanomas delgados: un estudio italiano con 1.524 pacientes con melanoma (IBr > 1 mm) encontró una asociación significativa entre el IM y la afectación del GC. Un IM > 1 mitosis/mm² se asociaba a una peor SLE (HR 1,82; IC 95%: 1,02-3,24; p=0,043)⁷. Resultados similares se obtuvieron en un estudio canadiense (n=1.072): un IM > 1 mitosis/mm² se asoció a GC positivo solo en melanomas con IBr 1,01 a 2,0mm¹. Un estudio español en 141 individuos (IBr promedio: 2,6 mm) encontró que ≥ 2 mitosis/mm² se asociaron a menores SLE y supervivencia global⁸. En un estudio (n = 128) que intentaba explicar la paradójica peor supervivencia de los melanoma IIC frente a los IIIA encontró que una edad > 55 años y un IM > 5 mitosis/mm² eran factores predictores independientes de supervivencia global. Los autores sugieren que estos melanomas serían biológicamente distintos y que el IM debe ser considerado en este subgrupo de tumores⁹. Un amplio estudio norteamericano con 71.235 pacientes con melanoma que utilizó 3 puntos de corte para el IM (0-3, 4-10 y > 10 mitosis/mm²) encontró una asociación lineal entre el IM y la supervivencia específica por enfermedad (SEE) en los estadios I, II y III. En el estadio I la SEE a 5 años disminuyó del 98,3% (0-3 mitosis/mm²) al 79,7% (> 10 mitosis); en los estadios II disminuyó del 86,1% (0-3 mitosis) al 72,9% (> 10 mitosis/mm²), y en los estadios III, del 72,5% (0-3 mitosis/mm²) al 49,7% (> 10 mitosis/mm²). El riesgo de mortalidad aumentó el 23% por cada mitosis en estadio I, el 5% en estadio II y el 3% en estadio III. Los estadios I con > 10 mitosis/mm² presentaban casi 7 veces mayor riesgo de mortalidad que aquellos con 0-3 mitosis/mm²¹⁰. En cuanto a la población infantil y adolescente, en un reciente estudio australiano en menores de 20 años (n = 156, mediana de IBr 1 mm) el IM fue un factor pronóstico superior al IBr, y el único factor pronóstico independiente de supervivencia libre de recurrencia¹¹.

El IM es un factor pronóstico importante en el melanoma. Recomendamos individualizar el manejo de pacientes con alto IM: considerar la realización de BSGC en individuos con melanomas delgados, y estudios de extensión y seguimiento

más estrecho en los casos con melanomas con IBr > 1 mm. Además, es necesario optimizar los procedimientos diagnósticos para aumentar la reproductibilidad del IM.

Conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Wat H, Senthilselvan A, Salopek TG. A retrospective, multicenter analysis of the predictive value of mitotic rate for sentinel lymph node (SLN) positivity in thin melanomas. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74:94–101.
2. Garbe C, Eigentler TK, Bauer J, Blödorn-Schlicht N, Cerroni L, Fend F, et al. Mitotic rate in primary melanoma: Interobserver and intraobserver reliability, analyzed using H&E sections and immunohistochemistry. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016;14:910–5.
3. Tejera-Vaquero A, Ribero S, Puig S, Boada A, Paradelo S, Moreno-Ramírez D, et al. Survival analysis and sentinel lymph node status in thin cutaneous melanoma: A multicenter observational study. *Cancer Med.* 2019;8:4235–44.
4. Von Schuckmann LA, Hughes MCB, Lee R, Lorigan P, Khosrotehrani K, Smithers BM, et al. Survival of patients with early invasive melanoma down-staged under the new eighth edition of the American Joint Committee on Cancer staging system. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:272–4.
5. Wheless L, Isom CA, Hooks MA, Kauffmann RM. Mitotic rate is associated with positive lymph nodes in patients with thin melanomas. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78:935–41.
6. Maurichi A, Miceli R, Eriksson H, Newton-Bishop J, Nsengimana J, Chan M, et al. Factors affecting sentinel node metastasis in thin (T1) cutaneous melanomas: Development and external validation of a predictive nomogram. *J Clin Oncol.* 2020. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.19.01902>.
7. Mandalà M, Galli F, Cattaneo L, Merelli B, Rulli E, Ribero S, et al. Mitotic rate correlates with sentinel lymph node status and outcome in cutaneous melanoma greater than 1 millimeter in thickness: A multi-institutional study of 1524 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:264–73.e2.

8. Piñero-Madrona A, Ruiz-Merino G, Cerezuela Fuentes P, Martínez-Barba E, Rodríguez-López JN, Cabezas-Herrera J. Mitotic rate as an important prognostic factor in cutaneous malignant melanoma. *Clin Transl Oncol*. 2019;21:1348–56.
9. Tan SY, Najita J, Li X, Strazzulla LC, Dunbar H, Lee M-Y, et al. Clinicopathologic features correlated with paradoxical outcomes in stage IIC versus IIIA melanoma patients. *Melanoma Res*. 2019;29:70–6.
10. Evans JL, Vidri RJ, MacGillivray DC, Fitzgerald TL. Tumor mitotic rate is an independent predictor of survival for nonmetastatic melanoma. *Surgery*. 2018;164:589–93.
11. Ipenburg NA, Lo SN, Vilain RE, Holtkamp LHJ, Wilmott JS, Nieweg OE, et al. The prognostic value of tumor mitotic rate in children and adolescents with cutaneous melanoma: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:910–9.

M.C. Bois^a, D. Morgado-Carrasco^{b,*}, P.J. Barba^c
y S. Puig^{b,d}

^a *Departamento de Dermatología, Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich, Buenos Aires, Argentina*

^b *Departamento de Dermatología, Melanoma Group IDIBAPS, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona, España*

^c *Departamento de Dermatología, HIGA Prof. Dr. Rodolfo Rossi, La Plata, Argentina*

^d *Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III, Barcelona, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: morgadodaniel8@gmail.com
(D. Morgado-Carrasco).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.05.010>

0001-7310/ © 2021 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Factores de riesgo para melanoma en una población latinoamericana: estudio de casos y controles



Risk Factors for Melanoma in a Latin American Population: A Case-Control Study

Sr. Director:

La incidencia del melanoma continúa aumentando en todo el mundo, afectando a diferentes poblaciones y grupos étnicos¹⁻³. Los datos epidemiológicos y los factores de riesgo conocidos provienen en su mayoría de estudios realizados en poblaciones de Estados Unidos (EU), Australia y otros países de Europa, siendo pocos los datos poblacionales en Latinoamérica o comunidades hispanas⁴.

Latinoamérica se caracteriza por su gran diversidad étnica, la cual es el resultado de un proceso de mestizaje que varía de un país a otro dependiendo de su población e historia migratoria. Específicamente, la población colombiana es el resultado del mestizaje entre indígenas/nativos, españoles y africanos, siendo los mestizos el principal grupo étnico en este país. El objetivo de este estudio fue identificar posibles factores de riesgo para melanoma cutáneo en una población colombiana, en la ciudad de Medellín, Colombia.

Se realizó un estudio de casos y controles retrospectivo, con apareamiento por frecuencia utilizando las variables género y edad. Los casos fueron definidos como pacientes con diagnóstico de melanoma, in situ o invasivo, confirmado por histopatología. Los controles elegidos de forma aleatoria fueron pacientes sin antecedente personal de melanoma que consultaban por cualquier causa dermatológica. La relación caso:control fue de 1:2. Se incluyeron las historias clínicas de pacientes mayores de 18 años que consultaron al servicio de Dermatología de Aurora Centro Especializado en Cáncer de Piel en la ciudad de Medellín, Colombia, entre mayo del

2014 y octubre del 2017. Se incluyó a pacientes incidentes (diagnosticados durante el periodo del estudio) y prevalentes (diagnosticados antes del periodo de estudio y valorados en consulta durante el periodo de estudio). Se estimó una muestra de 62 casos y 125 controles. Para su cálculo se utilizó un error alfa del 5%, un error beta del 20% (confianza del 95%, potencia del 80%) y una odds ratio (OR) de 3 asociado a múltiples nevos melanocíticos como principal factor de riesgo de melanoma. Se utilizó el programa estadístico Epi InfoTM para la estimación del tamaño muestral.

Se evaluaron un total de 187 historias clínicas (62 casos, 125 controles). Las características fenotípicas, sociodemográficas y de exposición solar se describen en la [tabla 1](#). Las características de los pacientes con melanoma se describen en la [tabla 2](#). Los hallazgos del análisis bivariado y multivariado se describen en la [tabla 3](#).

Comparable con lo reportado en la literatura, el análisis multivariado de nuestro estudio demostró que los pacientes con melanoma tenían mayor probabilidad de haber presentado exposición solar recreacional o intermitente (OR = 4,2, IC del 95%, 1,8-9,6) e historia de quemadura solar a lo largo de la vida (OR = 5,6, IC del 95%, 2,2-14,6), sugiriendo que estas son exposiciones de riesgo para melanoma en la población de estudio⁵⁻⁷. Por su parte, el uso de 2 o más medidas de fotoprotección física demostró ser un factor protector (OR = 0,2, IC 95%, 0,1-0,5). No se logró demostrar, a diferencia de otros estudios, que el número de nevos comunes o de nevos atípicos estuviera asociado con el riesgo de melanoma en la población de estudio^{5,8}. El antecedente personal de carcinoma basocelular (CBC) aparece como factor protector. Lo anterior podría explicarse por la población fuente de la cual se seleccionaron los controles, la cual es una institución donde predominan pacientes con cáncer de piel y, por lo tanto, no es infrecuente encontrar el antecedente personal de CBC.

Entre las limitaciones del estudio se encuentran: 1) la población fuente que se utilizó para la selección de controles fue una institución de referencia para cáncer de piel, lo cual puede no ser una verdadera representación de las tasas de