

Guía de Prevención y Tratamiento del Melanoma



GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT



Guía de Prevención y Tratamiento del Melanoma



GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT

Responsables de la edición: Oficina del Plan del Cáncer.

Dirección General de Salud Pública

Con la colaboración: Servicio de Protocolización e Integración Asistencial.

Dirección General de Asistencia Sanitaria

Para cualquier consulta pueden dirigirse a:

Oficina del Plan del Cáncer

Dirección General de Salud Pública

Consellería de Sanitat

e-mail: pcancer_val@gva.es

Telf: 96 196 14 68

Fax: 96 196 14 91

C/Micer Mascó, 31-33

46010 VALENCIA

Edita:

Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat

© Generalitat Valenciana

ISBN: 84-7579-425-4

Depósito legal: V-5234-2006

Diseño e Impresión: Grafimar Coop. V.

La Guía de Prevención y Tratamiento del Melanoma se ha realizado dentro del marco del Plan Oncológico de la Comunidad Valenciana. Los autores, profesionales de la Consellería de Sanitat de la Generalitat Valenciana, declaran no tener conflicto de interés en la redacción de este documento.

COMITÉ EDITORIAL

Dra. Dolores Salas Trejo	Dirección General de Salud Pública
Dra. Dolores Cuevas Cuerda	Dirección General de Asistencia Sanitaria
Dra. Araceli Málaga López	Dirección General de Salud Pública
Dr. Eduardo Nagore Enguádanos	Servicio de Dermatología. Fundación Instituto Valenciano de Oncología.
Dra. Rosario Pac Sa	Dirección General de Salud Pública
Dra. Isabel Pinazo Canales	Servicio de Dermatología. Hospital Clínico de Valencia
Dr. Pablo Rodríguez Martínez	Dirección General de Asistencia Sanitaria

RELACIÓN DE AUTORES

Dr. Manuel Asin Llorca	Asociación Prevención del Melanoma. Alicante
Dr. José Bañuls Roca	Servicio de Dermatología. Hospital General de Alicante
Dr. Alfonso Berrocal Jaime	Servicio de Oncología. Hospital General de Valencia
Dra. Julia Giménez Climent	Servicio de Cirugía. Fundación Instituto Valenciano de Oncología
Dr. Miguel González Nebreda	Asociación Prevención del Melanoma. Alicante
Dr. Carlos Guillen Barona	Servicio de Dermatología. Fundación Instituto Valenciano de Oncología
Dra. Araceli Málaga López	Dirección General de Salud Pública
Dr. Carlos Monteagudo Castro	Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico de Valencia
Dr. Manuel Moragón Gordón	Servicio de Dermatología. Hospital San Juan de Alicante

Dr. Eduardo Nagore Enguídanos	Servicio de Dermatología. Fundación Instituto Valenciano de Oncología
Dr. Vicente Oliver Martínez	Servicio de Dermatología. Hospital General de Valencia
Dra. Rosario Pac Sa	Dirección General de Salud Pública
Dra. Alicia Peris Tomás	Asociación Prevención del Melanoma. Valencia
Dra. Isabel Pinazo Canales	Servicio de Dermatología. Hospital Clínico de Valencia
Dra. Dolores Salas Trejo	Dirección General de Salud Pública
Dra. Francisca Valcuende Cavero	Servicio de Dermatología. Hospital La Plana (Vila-real). Castellón
Dr. Juan José Vilata Corell	Servicio de Dermatología. Hospital General de Valencia

REVISORES EXTERNOS

Dra. Rosa María Martí i Laborda	Servicio de Dermatología. Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida
Dr. Salvio Serrano Ortega	Servicio de Dermatología. Hospital Clínico San Cecilio de Granada

Instituto Médico Valenciano

PRESENTACIÓN

En los países desarrollados, el cáncer se ha convertido en una de las enfermedades que, junto con los accidentes y las enfermedades cardiovasculares, mayores problemas de salud causan entre los ciudadanos. La Comunidad Valenciana no es un excepción. Y aún cuando todos desearíamos evitarlo, el cáncer constituye la segunda causa de muerte en nuestra Comunidad.

La importancia de esta lucha contra el cáncer queda patente en la numerosa bibliografía científica publicada al respecto, y en el gran esfuerzo profesional, que tanto organismos internacionales como instituciones de todo el mundo desarrollan para combatir esta enfermedad. Mientras se continúa investigando sobre su etiología y nuevos tratamientos, es necesario incrementar los esfuerzos en el campo de la prevención, pues está demostrado que con la detección de tumores en fases iniciales se obtienen mayor supervivencia y calidad de vida para el paciente.

La Consellería de Sanitat ha establecido cuatro ejes sobre los que asentar la política sanitaria de la Comunidad Valenciana: la prevención, la humanización, la generación de infraestructuras y la potenciación de las investigaciones. Al considerar

que el cáncer es un problema de salud de primer orden en nuestra sociedad, y siguiendo los objetivos del Plan de Salud de la Comunidad Valenciana, desde esta Consellería se puso en marcha el Plan Oncológico de la Comunidad Valenciana. Dentro de este Plan se establecen las grandes estrategias de actuación encaminadas a mejorar las condiciones de bienestar para aquellas personas que sufren o han podido sufrir algún tipo de cáncer. Las grandes áreas de actuación son la generalización de los sistemas de información, el fomento de las actividades de prevención, la asistencia sanitaria y la formación e investigación de los profesionales de la sanidad en este campo.

Este Plan Oncológico propone, entre las actividades de prevención, la realización de programas específicos de detección precoz para reducir los índices de incidencia y mortalidad por enfermedad. Una de sus acciones prioritarias incluye el incrementar las actuaciones de prevención primaria y secundaria frente al melanoma.

Por otra parte, con el fin de garantizar y mejorar la atención que se presta en el sistema sanitario público valenciano, el Plan Oncológico plantea objetivos y acciones que contribuyen a la integración de los diferentes niveles asistenciales y a la atención multidisciplinar. Una de las herramientas para conseguir estos objetivos es la elaboración de “Guías de práctica clínica para el abordaje de pacientes con cáncer”, también llamadas Oncoguías. Éstas se definen como el conjunto de recomendaciones desarrolladas de manera sistemática con el objetivo de guiar a los profesionales y a los pacientes en el proceso de la toma de decisiones sobre qué intervenciones sanitarias son más adecuadas en el abordaje de una condición clínica específica, en circunstancias sanitarias concretas.

Estas guías ayudan a los profesionales a asimilar, evaluar e implantar la cada vez mayor cantidad de evidencia científica disponible y las opiniones basadas en la mejor práctica clínica; y permiten a su vez orientar la gestión de los procesos asistenciales oncológicos, abarcando desde prevención y sospecha diagnóstica hasta el tratamiento.

En este marco, se elaboró la Oncoguía del cáncer de mama de la Comunidad Valenciana, y siguiendo esta línea se edita la segunda: “Guía de Prevención y Tratamiento del Melanoma”, con el propósito de continuar mejorando la calidad de la asistencia sanitaria que reciben los ciudadanos y así poder alcanzar una sanidad más cercana, profesionalmente en la vanguardia y humanizada tanto por parte del profesional como por parte del usuario.

Rafael Blasco Castany

Conseller de Sanitat

PRÓLOGO

La aparición del cáncer de piel se relaciona con la exposición a los rayos solares durante largos períodos de tiempo y también con exposiciones intermitentes e intensas que causan quemaduras. De los diferentes tipos de tumores de piel, es el melanoma la forma más peligrosa, ya que si no se trata su pronóstico es grave.

Se trata de un tipo de cáncer en el que lo más importante es la prevención, evitando que los rayos solares dañen la piel, especialmente en el período de la infancia. Además, es accesible a la vista, siendo su diagnóstico y tratamiento precoz fundamentales para su curación y para evitar la mortalidad por esta causa.

El Melanoma precisa ser abordado por el sistema sanitario de forma integral, con un enfoque multidisciplinar, y una actuación de diferentes profesionales sanitarios. Así, el propósito de esta Guía es disminuir la variabilidad y la incertidumbre que acompaña a la toma de decisiones clínicas, y ofrecer tanto a los profesionales de los equipos de atención Primaria como de Atención Especializada, unas recomendaciones explícitas para influir en la práctica clínica, y constituir un referente en la práctica diaria con el que poder compararse.

Esta Guía de Práctica Clínica, promovida y oordinada desde la Consellería de Sanitat, forma parte de la serie de oncoguías que la Consellería de Sanitat tiene previsto editar, con el fin de mejorar la calidad de la atención sanitaria dispensada a los enfermos con cáncer. Su objetivo, no es otro que intentar ser una herramienta de ayuda a la hora de tomar decisiones clínicas, teniendo en cuenta que no pretende dar respuesta a todas las preguntas que se presentan en la práctica diaria; y que la decisión final tomada en cada uno de los procedimientos diagnósticos ó terapéuticos dependerá del paciente concreto y de su situación particular. El hecho de ser una guía elaborada por profesionales de nuestro sistema sanitario pretende garantizar que el documento se adapte a nuestro contexto al trasladar el conocimiento existente.

Para la elaboración de esta oncoguía, el Comité de redacción ha contado con un grupo de profesionales de diferentes especialidades médicas que incluye Dermatólogos, Oncólogos, Cirujanos, Patólogos y expertos en salud pública, de la Comunidad Valenciana, Este comité determinó la estructura de la guía y la gradación del nivel de evidencia en que se basan las recomendaciones. Los profesionales han contribuido a la recogida y análisis de la información, al consenso y a la redacción de recomendaciones, aportando para ello su experiencia clínica, en la elaboración y aplicación del protocolo. El Comité editorial ha dado soporte a los grupos de profesionales, supervisando y coordinando los diferentes apartados de la guía. Se solicita además una revisión por dos revisores externos, profesionales de prestigio de otras Comunidades Autónomas, y por el Instituto Médico Valenciano. Todos los profesionales implicados han participado de forma desinteresada en su elaboración.

Esta Guía de Prevención y Tratamiento del melanoma está estructurada en diferentes capítulos que contemplan desde una perspectiva epidemiológica la situación a nivel mundial, en España y por último en nuestra Comunidad, abarcando entre otros, temas como: los factores de riesgo, las variantes clínico-patológicas del melanoma, la prevención primaria, la prevención secundaria, la confirmación diagnóstica y estadificación, el tratamiento y seguimiento de estos pacientes. Las recomendaciones de la guía están graduadas a partir del nivel de evidencia disponible.

Finalmente, se incluye un apartado de anexos donde se especifican aspectos metodológicos propuestos para la elaboración de esta guía tales como una descripción de la búsqueda sistemática de la evidencia científica empleada, la clasificación de los niveles de evidencia así como el grado de recomendación utilizados; y los diversos protocolos propuestos.

Por último, y de forma sencilla, se presenta un resumen con las diferentes recomendaciones que convendría recordar.

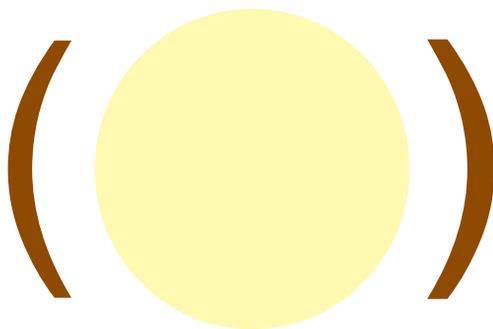
Manuel Escolano Puig

Director General de Salud Pública

1. INTRODUCCIÓN	19
2. EPIDEMIOLOGÍA	25
a. Situación mundial	27
b. Situación en Europa	29
c. Situación en España	30
3. FACTORES DE RIESGO	35
3.1. Fenotipo cutáneo	37
3.1.1. Fototipo	37
3.1.2. Color del pelo y de los ojos	37
3.1.3. Presencia de múltiples nevos comunes	38
3.1.4. Presencia de nevos atípicos	38
3.1.5. Síndrome del nevo atípico	39
3.2. Antecedentes familiares	39
3.2.1. Antecedentes familiares de melanoma	39
3.2.2. Antecedentes familiares de otros cánceres	40
3.3. Factores ambientales: exposición solar	40
3.4. Antecedentes personales de melanoma o de otros cánceres cutáneos	41
4. PREVENCIÓN PRIMARIA	45
4.1. Generalidades	47
4.2. Fotoprotección	48
4.2.1. Medidas de protección física	48
4.2.2. Fotoprotectores tópicos	49
4.3. Normativa Europea	50
5. PREVENCIÓN SECUNDARIA	53
5.1. Generalidades	55
5.2. Situación actual del cribado	55
5.3. Estrategias de diagnóstico precoz del melanoma	59
5.3.1. Población general	59
• Autoexploración	59
• Signos de alarma	59

- Criterios ABCDE	60
- Lista de los 7 puntos de Glasgow	61
- Otros criterios de interés	62
5.3.2. Grupos de riesgo	62
6. TIPOS DE MELANOMA	65
6.1. Principales variantes clínico-patológicas de melanoma	67
6.1.1. Melanoma de extensión superficial	67
6.1.2. Melanoma nodular	67
6.1.3. Melanoma sobre léntigo maligno	68
6.1.4. Melanoma lentiginoso acral	68
6.2. Otras variedades clínico-patológicas de melanoma	69
6.2.1. Melanoma desmoplásico	69
6.2.2. Melanoma maligno de las mucosas	69
6.3. Situaciones clínicas especiales	70
6.3.1. Melanoma en la infancia	70
6.3.2. Melanoma y embarazo	70
6.3.3. Recaída local	71
7. CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA Y ESTADIFICACIÓN	79
7.1. Confirmación diagnóstica	81
7.1.1. Obtención de la muestra	81
7.1.2. Estudio histológico.....	81
7.2. Estadificación	82
7.2.1. Exploración física	82
7.2.2. Otros exámenes.....	82
7.2.3. Ganglio centinela.....	83
7.2.4. Clasificación TNM	84
7.3. Actividades en los diferentes niveles asistenciales y otras estructuras	
7.4. Algoritmo de actuación	
8. TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO DEL MELANOMA	91
8.1. Enfermedad localizada	93

8.1.1. Melanoma in situ (Estadio 0).....	93
8.1.2. Estadios I y II	93
8.2. Enfermedad locorregional (Estadio III)	95
8.3. Metástasis a distancia (Estadio IV)	97
9. SEGUIMIENTO: RECOMENDACIONES	103
10. ANEXOS	109
• Anexo I: Descripción de la revisión sistemática de la evidencia científica utilizada para la elaboración de la guía	111
• Anexo II : Niveles de evidencia y grado de recomendación	113
• Anexo III: Protocolo para los informes histológicos	114
• Anexo IV: Protocolo del Ganglio centinela	115
• Anexo V: TNM y Estadificación	118
11. CONCLUSIONES	121
12. BIBLIOGRAFÍA	125



1. Introducción

1.- INTRODUCCIÓN

El melanoma es un tumor maligno originado a partir de los melanocitos epidérmicos. Los melanocitos son células que durante el desarrollo embrionario, migraron desde la cresta neural hasta diversos tejidos de origen ectodérmico donde producen la melanina. Por este motivo, aunque este tumor suele desarrollarse en la piel, en raras ocasiones puede hacerlo en otras localizaciones como los epitelios de las mucosas, en la retina o las leptomeninges. Los melanocitos no siguen un patrón de tejido como el resto de las células epidérmicas y no poseen estructuras de contacto intercelular como ellas, por lo que muestran tendencia a separarse después de la mitosis; esta característica biológica podría explicar al menos en parte, una cierta tendencia a la diseminación precoz de las células tumorales.

A diferencia de otros tipos de cáncer cutáneo, el melanoma es un tumor que muestra una marcada tendencia a producir metástasis linfáticas o hemáticas, en ocasiones precozmente.

Su incidencia y mortalidad ha ido aumentando de forma progresiva durante las últimas décadas. El porcentaje de enfermos que desarrollaran metástasis, depende en gran medida del espesor tumoral que, de forma más o menos variable, depende asimismo del tiempo de curación de la lesión. Por esta razón, una detección temprana y un tratamiento precoz son fundamentales ya que en fases iniciales se consiguen tasas de curación del 90 % .

Epidemiológicamente, se ha demostrado la importancia de la predisposición genética y de la exposición solar, en el desarrollo del melanoma. Se han descrito distintas alteraciones genéticas en al menos 6 cromosomas y se ha comprobado que genes localizados en los cromosomas 1, 6, 7 y 9 pueden desempeñar una función esencial en la malignización de los melanocitos. Además de estos genes que inducen o favorecen la proliferación celular hay también genes supresores que actúan inhibiendo la función celular y favorecen también la transformación tumoral del melanocito. No obstante, está comprobado que en el melanoma los factores ambientales tienen un papel muy relevante en la etiopatogenia, fundamentalmente las diferentes formas

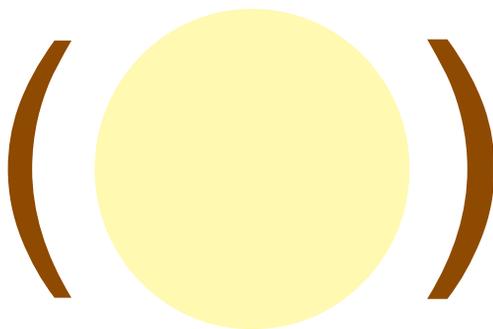
de exposición solar. Por ello, es un tumor susceptible de ser objeto de campañas de sensibilización en la población general, que han demostrado ser útiles para disminuir la incidencia y mortalidad. Por lo tanto, es preciso resaltar la importancia de las medidas preventivas, tanto primarias (identificando y eliminando los factores que favorecen el desarrollo del tumor) como secundarias (detección precoz) en la que intervenirían profesionales sanitarios con diversos métodos de diagnóstico, así como la propia población general mediante técnicas de autoexploración.

Según los datos epidemiológicos actuales, la incidencia del melanoma aumenta claramente de forma progresiva, tanto por la mejoría de las técnicas de diagnóstico como por el envejecimiento de la población, pero hay factores externos, fundamentalmente la radiación solar, que son claramente determinantes. Sin embargo, este aumento de incidencia no se corresponde con un aumento de la mortalidad, lo que refleja un diagnóstico más precoz en la actualidad y una mejora en los métodos terapéuticos. Por ello, es fundamental la información y educación a la población general sobre los factores de riesgo que puedan propiciar este tumor.

La cirugía es el pilar fundamental del tratamiento del melanoma ya que el resto de tratamientos adyuvantes son de dudosa eficacia y será de gran importancia que ésta pueda llevarse a cabo en las primeras fases de la enfermedad

Un avance muy significativo ha sido la realización del estudio del ganglio centinela en el tratamiento del melanoma, lo que permite un mejor estadificación de los enfermos con grupos de riesgo más susceptibles de recibir tratamientos adyuvantes y evita las innecesarias disecciones profilácticas que se realizaban anteriormente.

Aunque se ha avanzado mucho en el conocimiento de este tumor todavía quedan muchas preguntas sin respuesta y se necesitan aún estudios que supongan un considerable esfuerzo de estandarización y de colaboración multidisciplinar entre los diferentes profesionales que intervienen en el diagnóstico y tratamiento de este tumor, como son los dermatólogos, los patólogos, los cirujanos, los médicos de Atención Primaria y los oncólogos.



2. Epidemiología del melanoma

2.- EPIDEMIOLOGÍA DEL MELANOMA

El melanoma cutáneo es un tumor relativamente raro. Dentro de los tumores de piel es menos común que el carcinoma espinocelular y el basocelular, pero tiene un peor pronóstico (1); representa 6 de cada 7 muertes por cáncer de piel (2). **A nivel mundial** ocupa el decimosexto lugar en incidencia tanto en hombres como en mujeres. Es un tumor emergente, con un incremento en la incidencia desde mitad de siglo, sobre todo en poblaciones de origen caucásico (3) y se estima que las tasas se duplican cada 10-20 años con un incremento anual de entre el 3-7% (3, 4). Según datos de la Internacional Agency for Research on Cáncer (IARC) (5), en el año 2002 se registraron 160.167 casos nuevos (79.032 en hombres y 81.135 en mujeres).

Las tasas de incidencia, crudas y estandarizadas para hombres y mujeres quedan recogidas en la siguiente tabla:

Tabla 1

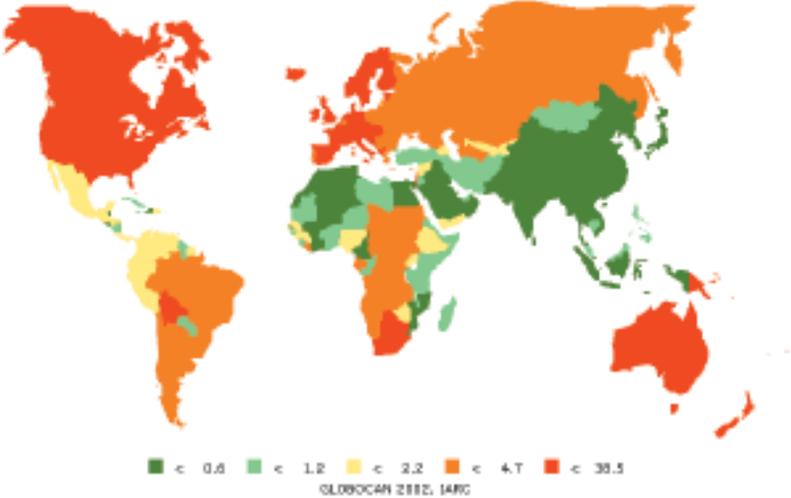
	hombres		mujeres	
	cruda	ASR-W	cruda	ASR-W
Regiones desarrolladas	11,2	8,3	10,8	7,5
Regiones subdesarrolladas	0,6	0,7	0,6	0,7
General	2,5	2,8	2,6	2,6

Tasas de incidencia crudas y estandarizadas (ASR-W) por población mundial por 100.000 habitantes. Fuente: GLOBOCAN 2002. IARC

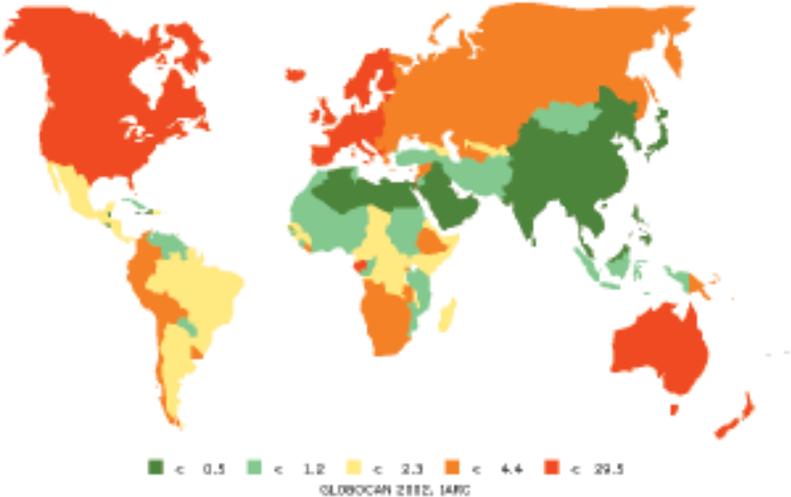
En cuanto a la *incidencia por continentes* (5) destaca en primer lugar Oceanía, pues en Australia y Nueva Zelanda las tasas estandarizadas de incidencia fueron de 37,8 y 29,4 por 100.000 hombres y mujeres respectivamente en el 2002. En estos países el melanoma es el cuarto cáncer más frecuente en los hombres (en éstos supone el 3,4% de todas las muertes tumorales) y el tercero en las mujeres. El 2º lugar lo ocupa América del Norte con tasas estandarizadas de incidencia por 100.000 habitantes de 16,4 y 11,7 en hombres y mujeres. Europa del Norte está en tercer lugar con tasas estandarizadas de incidencia de 8,4 por 100.000 hombres y de 10,0 por 100.000 mujeres. Los

siguientes mapas muestran las variaciones en la incidencia por continentes (5):

Melanoma de piel. Hombres
Tasa de incidencia estandarizada por 100.000



Melanoma de piel. Mujeres
Tasa de incidencia estandarizada por 100.000



El impacto de este tumor en la mortalidad general es relativamente bajo, aunque el número de muertes ha aumentado de forma progresiva en la población blanca durante las últimas décadas, tanto en los adultos jóvenes (20-44 años) como de edad media (45-64 años) en la mayor parte de los países europeos, América del Norte, Australia y Nueva Zelanda con un incremento del 2-4% anual (6). La IARC estimó en el año 2002, 40.777 muertes. Las tasas crudas y estandarizadas de mortalidad se muestran en la siguiente tabla (5):

Tabla 2

	hombres		mujeres	
	cruda	ASR-W	cruda	ASR-W
Regiones desarrolladas	2,6	1,8	1,9	1,2
Regiones subdesarrolladas	0,3	0,3	0,3	0,3
General	0,7	0,8	0,6	0,6

Tasas de mortalidad crudas y estandarizadas (ASR-W) por población mundial por 100.000 habitantes. Fuente: GLOBOCAN 2002. IARC

En Europa, la situación es similar a la observada a nivel mundial. Desde 1970 la incidencia se ha duplicado cada 10-20 años (1). Aunque el melanoma cutáneo en general es un tumor cuya frecuencia de aparición aumenta con la proximidad al ecuador, en Europa se observa un “patrón inverso”, mayor frecuencia de aparición en los países del norte que del sur. Esto es probablemente debido a la interacción entre las características constitucionales y ambientales de las diferentes poblaciones. Sí que se ha podido constatar este gradiente norte sur dentro de una misma población, tal y como ocurre en los países nórdicos (1). En el año 2002, según estimaciones de la IARC (5) se registraron 62.367 casos nuevos (26.368 en hombres y 35.999 en mujeres).

El impacto en la mortalidad no es muy elevado. Según datos de la IARC (5) el número de muertes en el año 2002 fue de 16.663 casos. Los países con mayores tasas de mortalidad fueron los del norte de Europa. Los resultados se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 3

	hombres		mujeres	
	cruda	ASR-W	cruda	ASR-W
Europa Norte	3,4	2,2	2,8	1,6
Europa Oeste	2,8	1,8	2,4	1,3
Europa Sur	2,3	1,6	1,9	1,1
Eutopa Central y este	2,0	1,6	1,9	1,2

Tasas de mortalidad crudas y estandarizadas (ASR-W) por población mundial por 100.000 habitantes. Fuente: GLOBOCAN 2002. IARC

La supervivencia estimada según resultados del programa EUROCORE-III (7) para tumores diagnosticados entre 1990-1994 es del 92,5% y 95% al año en hombres y en mujeres respectivamente (intervalo de confianza al 95%: 91,4% a 93,6% para hombres, y de 94,5% a 95,9% en mujeres). A los 5 años la supervivencia esperada es del 74,8% y 84,3% en hombres y mujeres (intervalo de confianza al 95% en hombres: 72,7% a 77,7%; mujeres intervalo de confianza al 95%: 83,1% a 85,6%).

En España el melanoma de piel está considerado uno de los tumores emergentes en la población de raza blanca. Según un informe del Ministerio de Sanidad y Consumo (8), se observó entre 1970 y 1990 un incremento de la mortalidad de manera más intensa que en el resto de los países europeos, con aumentos de la mortalidad entre los años 1991 y 2000 próximos al 2% anual en ambos sexos (3% en varones y 1,8% en mujeres). Ocupa el decimosexto lugar en orden de frecuencia tumoral en varones, y el décimo en las mujeres. Las tasas estandarizadas por población mundial por 100.000 habitantes fueron para hombres y mujeres de 5,3 y 5,5 respectivamente (5).

Las tasas crudas y estandarizadas de incidencia en los diferentes registros españoles se muestran en las siguientes tablas:

Tabla 4. Hombres

	1983-1986			1987-1991			1992-1996		
	Casos	Cruda	ASR-W	Casos	Cruda	ASR-W	Casos	Cruda	ASR-W
Granada	34	2,9	2,4	76	3,9	3,3	98	5,0	4,0
Murcia	56	2,3	2,0	89	3,5	2,9	108	5,1	4,1
Navarra	42	3,3	2,6	55	4,3	3,0	82	6,3	4,5
Tarragona	44	3,4	2,6	65	4,8	3,4	104	7,3	5,3
Zaragoza	65	3,2	2,4	70	3,4	2,3	99	4,8	3,1

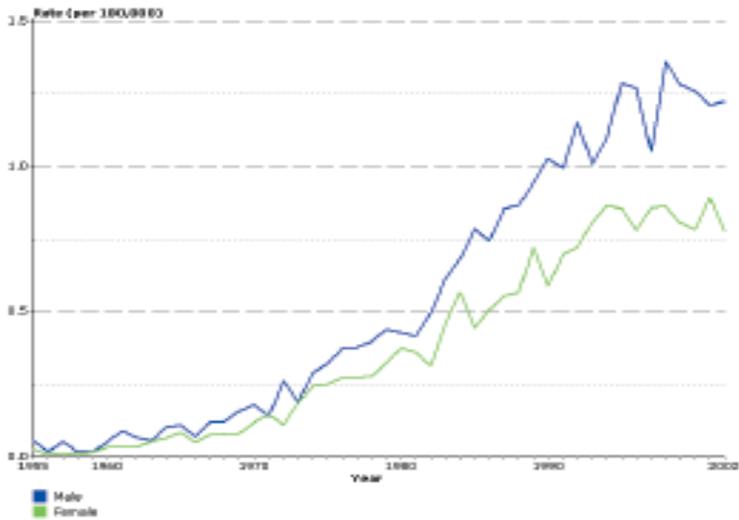
Tasas de incidencia crudas y estandarizadas (ASR-W) por población mundial por 100.000 habitantes. Fuente: GLOBOCAN 2002. IARC

Tabla 5. Mujeres

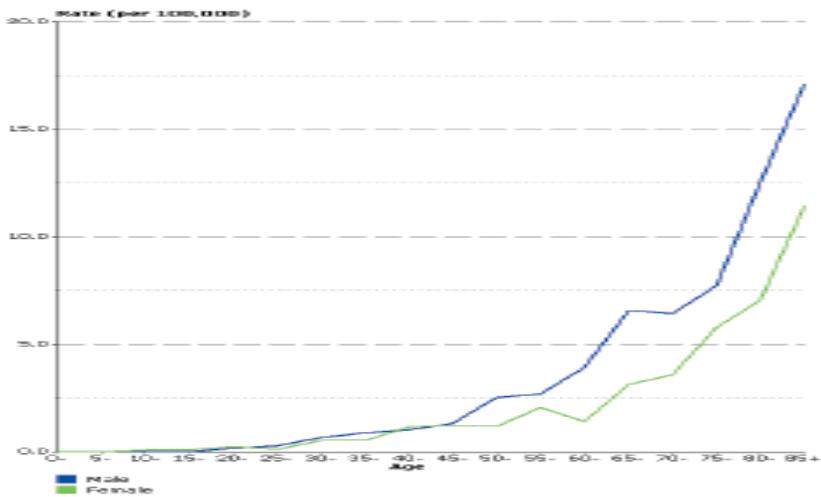
	1983-1986			1987-1991			1992-1996		
	Casos	Cruda	ASR-W	Casos	Cruda	ASR-W	Casos	Cruda	ASR-W
Granada	43	3,6	3,0	100	5,0	4,2	169	8,2	6,2
Murcia	77	3,0	2,4	149	5,7	4,4	161	7,4	5,4
Navarra	69	5,4	3,9	70	5,3	3,8	114	8,7	5,8
Tarragona	59	4,4	4,0	66	4,8	3,3	112	7,8	5,5
Zaragoza	67	3,2	2,3	123	5,8	2,8	112	5,2	3,4

Tasas de incidencia crudas y estandarizadas (ASR-W) por población mundial por 100.000 habitantes. Fuente: GLOBOCAN 2002. IARC

La mortalidad registrada por este tumor según datos del Centro Nacional de Epidemiología (9) para el año 2004 refleja unas tasas estandarizadas de mortalidad por población mundial de 1,20 y 0,80 por 100.000 habitantes en hombres y mujeres respectivamente; con una edad promedio de defunción de 64,01 años en varones y de 64,98 años en mujeres. En las siguientes gráficas se observa la evolución de las tasas de mortalidad desde el año 1955 hasta el año 2002, así como la tasa de mortalidad por edad:



Tasa estandarizada de mortalidad ASR-W. España

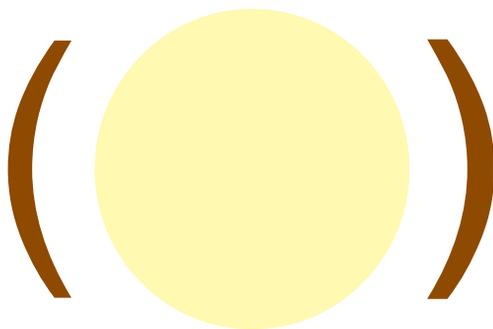


Tasa de mortalidad por edad . España

La supervivencia del melanoma maligno de piel es alta. Según datos del programa EUROCARE- III (7) para tumores diagnosticados en adultos entre 1990 y 1994 la supervivencia estimada al año y a los 5 años es la observada en la siguiente tabla:

Tabla 6

AÑOS	Supervivencia observada	
	Hombres	Mujeres
1 año	90,2% IC95% (87,4-93,2)	97,5% IC95% (96,0-99,0)
5 años	73,9% IC95% (69,9-79,1)	89,8% IC95% (86,5-93,2)



3. Factores de riesgo

3. FACTORES DE RIESGO

En la población general es importante identificar aquellos subgrupos con riesgo elevado de padecer una enfermedad por dos razones: por una parte, se podrían aplicar medidas preventivas encaminadas a la detección temprana de la enfermedad; y por otra parte, si identificamos a estos subgrupos de la población, podremos conocer aquellas características o factores específicos que los ponen en riesgo, y así intentar modificarlos. Estos factores de riesgo se pueden clasificar en dos tipos: modificables, y no modificables (10). Así, dentro del melanoma cutáneo podemos distinguir los siguientes:

3.1. FENOTIPO CUTÁNEO

3.1.1. Fototipo

El fototipo define la tendencia, determinada genéticamente, que tiene la piel a la quemadura solar y la capacidad de adquirir bronceado tras la exposición a la radiación ultravioleta. La clasificación más usada y aceptada en la actualidad es la de Fitzpatrick (Tabla 7) (11).

Las pieles claras con tendencia a quemarse por el sol (fototipos I y II) presentan un mayor riesgo de desarrollar un melanoma. En un metanálisis reciente se ha estimado que estos fototipos tendrían un riesgo relativo (RR) de 2,99 respecto a fototipos altos (12) (*NE Ia/A*). Recientemente se ha visto cómo esto es debido a que el color está determinado, al menos en parte, por diferentes polimorfismos en el gen del receptor de la melanocortina (MC1R) de forma que pieles más claras y, en particular, los pelirrojos, presentan una mayor cantidad de feomelanina (13). Este tipo de melanina no sólo protege peor el Ácido desoxirribonucleico (ADN) del poder mutagénico de la radiación ultravioleta sino que incluso lo acentúa mediante la producción de radicales libres.

3.1.2. Color del pelo y de los ojos

El pelo rubio (RR = 1,96 respecto al castaño o negro) y, especialmente, el pelirrojo (RR = 3,64 respecto al castaño o negro), el color claro de los ojos (RR = 1,54 respecto al oscuro), así como la tendencia a desarrollar efélides (RR = 2,10), parecen asociar un mayor riesgo de desarrollar un melanoma (12) (*NE Ia/A*).

3.1.3. Presencia de múltiples nevus comunes

De acuerdo con la definición de la International Agency for Research on Cancer (IARC), los nevus comunes, se definen como “máculas o pápulas pigmentadas de color marrón o negro que están razonablemente bien definidas y que son más oscuras en color que la piel circundante”; además, “no tienen las características de las pecas, los léntigos solares, las queratosis seborreicas, las manchas café con leche ni otras lesiones no melanocíticas”.

Son un marcador de riesgo de padecer melanoma. Se considera que la presencia de más de 50 nevus adquiridos de más de 2 mm confiere un riesgo relativo de 3 respecto a tener menos de 15. Este riesgo aumenta hasta el 6,9 si se consideran los que tienen más de 100 nevus comunes (14) (*NE Ia/A*). Dado que contar todos los nevus totales puede ser un proceso tedioso y complicado, se pueden evaluar para hacer una estimación del riesgo los nevus de los brazos. Así, se encuentra que tener entre 5 y 10 nevus en los brazos representa un riesgo de 2,5 respecto a no tener ningún nevus, riesgo que aumenta hasta el 4,8 si se tienen más de 10 (14) (*NE Ia/A*). Parece que este riesgo asociado a los nevus podría explicarse porque el número de nevus está condicionado tanto por una predisposición genética (“facilidad para desarrollar lesiones melanocíticas”) (15) como por las exposiciones intermitentes al sol durante la infancia (16).

3.1.4. Presencia de nevus atípicos

La IARC propone el uso de la siguiente definición de nevus atípico: debe existir un componente maculoso al menos en un área y, además, tres de los siguientes criterios: contorno mal definido, tamaño de al menos 5 mm, color variado, contorno irregular y presencia de eritema. La prevalencia estimada de nevus atípicos varía desde un 2 a un 18% (14,17,18). La prevalencia es, además, mayor en pacientes jóvenes (menores de 30-40 años) que en pacientes mayores (19). Los nevus atípicos tienen una mayor predilección por localizarse en las áreas de piel que se exponen de forma intermitente al sol, especialmente en el tronco, y se asocian de forma positiva con antecedentes de quemaduras severas (con ampollas o dolor de más de dos días) (16) Su mera presencia, independientemente de la historia familiar, confiere un riesgo aumentado de padecer un melanoma. Se ha observado que la presencia de nevus atípicos asocia un riesgo relativo de 10,12 de desarrollar un melanoma (14) (*NE Ia/A*),

en especial en el contexto del síndrome del nevus atípico (ver el siguiente punto) con antecedentes familiares de melanoma. El riesgo aumenta conforme hay una mayor cantidad de nevus atípicos. Su papel como lesión precursora es más controvertido.

3.1.5. Síndrome del nevus atípico

Se han utilizado diferentes sistemas para definir este síndrome. Uno de los más prácticos es el propuesto por Newton y colaboradores. que se basa en un sistema de 4 criterios y que define el síndrome si un paciente tiene 3 ó más de los siguientes: más de 100 nevus comunes si la persona tiene entre 20 y 50 años ó más de 50 nevus en los demás casos, más de 1 nevus atípico, presencia de más de 1 nevus en las nalgas o el dorso del pie y la presencia de nevus en la cara anterior del cuero cabelludo (20). Además, los pacientes que tienen este fenotipo pueden clasificarse según sus antecedentes personales o familiares de melanoma para lo que se puede utilizar la clasificación de Rigel (Tabla 8) (21). Según esta clasificación se pueden observar los siguientes riesgos de desarrollar un melanoma a 25 años: grupo 0, 6%; grupo I, 10%, grupo II, 15%, grupo III, 50%, comparado con un 1% de la población general en EEUU (22) (*NE IIb/B*). Riesgo relativo: grupo 0, 2-92; grupo I, 8-127; grupo II, 33-444; grupo III, 85-1269 (23) (*NE IIb/B*).

3.2. ANTECEDENTES FAMILIARES

3.2.1. Antecedentes familiares de melanoma

La presencia de familiares con melanoma es un factor bien conocido de predisposición a padecer un melanoma. Se estima que el 8-12% de los melanomas presentan antecedentes familiares de melanoma. No existe, sin embargo, una definición precisa del melanoma familiar como existe en otros cánceres familiares. En relación con el mayor riesgo, se ha estimado que es de 1,74 para los familiares de primer grado en un metanálisis reciente (12) (*NE Ia/A*). Este riesgo podría ser diferente según existan o no alteraciones genéticas familiares. En relación con esta afirmación, se han encontrado mutaciones germinales en el gen supresor CDKN2A (que codifica para p14 y p16) en el 20% de las familias estudiadas, y en el 50% de los casos ligados a la región 9p21 (13). La presencia de mutaciones en este gen condiciona la aparición de melanomas a una edad más temprana y parece asociar una mayor presencia de nevus melanocíticos comunes y atípicos. La penetrancia parece, además, estar modi-

ficada por otros genes, entre los que se encuentra el gen del receptor de la melancortina, el fenotipo cutáneo, el área geográfica y la exposición solar (13, 24, 25).

3.2.2. Antecedentes familiares de otros cánceres

Los antecedentes de cáncer de páncreas y de cáncer de mama en familiares de primer grado podrían representar un factor de riesgo, aunque en la actualidad no está cuantificado de forma definitiva (26, 27).

3.3. FACTORES AMBIENTALES

La exposición solar es el único factor exógeno causal actualmente reconocido para el desarrollo de un melanoma cutáneo en la población blanca (28)

3.3.1. Exposición solar

Existen diferentes formas de exposición solar que se pueden dividir de forma general en dos: intermitente o crónica. Se define como exposición solar intermitente la que se origina de exposiciones solares relativamente severas como las que tienen lugar durante algunas actividades de ocio (deportes acuáticos y de aire libre) o durante las vacaciones en lugares soleados. El término exposición solar crónica indica un patrón continuo de exposición al sol y generalmente hace referencia a la exposición ocupacional. Por otra parte, las quemaduras solares indican una respuesta inflamatoria que sigue a una exposición aguda de la piel a la radiación solar intensa. Se consideran quemaduras solares intensas aquellas que producen ampollas o dolor en la piel durante al menos 48 horas. El riesgo de desarrollar un melanoma es 1,61 para la exposición solar intermitente y de 2,03 para los antecedentes de quemaduras solares (29) (*NE la/A*). La exposición solar crónica demostró valores dispares según los estudios y, considerado en el conjunto de melanomas, parece incluso demostrar un valor protector (riesgo relativo de 0,95), aunque esto debe ser matizado (29). De hecho, la forma de exposición solar parece determinar la variedad clínico-patológica de melanoma a la que se está predispuesto. Así, la exposición solar intermitente o las quemaduras solares predisponen a padecer melanomas de extensión superficial o nodulares. Por el contrario, la exposición crónica acumulada aunque predispone al léntigo maligno melanoma, parece representar un factor de protección para padecer las dos variedades anteriores. El melanoma lentiginoso acral no parece estar relacionado con la exposición solar. Las evidencias epidemiológicas que implican a la exposición solar

como factor etiológico en el melanoma se sustentan en la demostración biológica de que la radiación ultravioleta produce daño celular, especialmente daño del ADN, lo que parece jugar un papel primordial en la carcinogénesis.

3.4. ANTECEDENTES PERSONALES DE MELANOMA U OTROS CÁNCERES CUTÁNEOS

Los pacientes que tienen un melanoma tienen un mayor riesgo que la población general de desarrollar otro melanoma. Este riesgo hace que un 3-6% de los pacientes tengan un segundo melanoma a lo largo de su vida. Se han encontrado mutaciones en el gen supresor CDKN2A en pacientes con melanomas múltiples lo que demuestra la existencia de una cierta susceptibilidad genética además de la persistencia de otros factores ambientales (30). Esto justifica que se deba hacer un seguimiento cutáneo de por vida a los pacientes con melanoma, independientemente del pronóstico. Se ha demostrado que esta actitud condiciona que los siguientes melanomas se detecten en fases precoces con espesores muy bajos y una alta frecuencia de melanomas *in situ*.

La presencia de otros cánceres cutáneos, que se considera indicativa de un daño cutáneo actínico, confiere un riesgo de 4,28 respecto a su ausencia (12) (*NE Ia/A*).

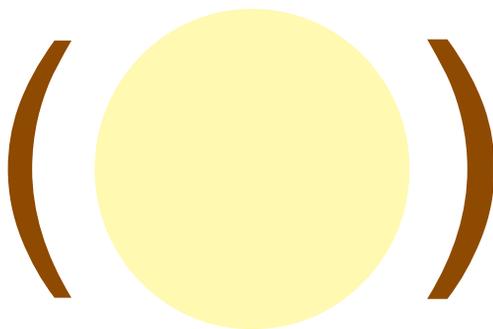
Tabla 7. Clasificación de Fitzpatrick del fototipo cutáneo

Fototipo	Quemadura solar	Bronceado	Descripción
I	Con facilidad	Nunca	Piel muy blanca, de tipo céltico.
II	Con facilidad	Mínimo	Piel blanca que tras mucha exposición solar adquiere un ligero tono café con leche.
III	Con cierta facilidad	Sí	Mucha población española tiene este fototipo. Con las primeras exposiciones solares se producen quemaduras pero en cuestión de una o dos semanas se adquiere un bronceado completo
IV	Requiere exposición intensa y mantenida	Con facilidad	Junto con el fototipo III representan la mayoría de la población mediterránea y, por lo tanto, la española. Similar al III aun que el bronceado se adquiere en unos pocos días.
V	La intensidad de la exposición ha de ser muy intensa	Muy fácilmente	Población con un cierto tono oscuro natural. Es la piel que tienen los indígenas americanos.
VI	Nunca	Siempre	Población de raza negra.

Tabla 8. Clasificación de Rigel para el síndrome del nevus atípico

Grupo	Puntuación*
0	0
I	1
II	2
III	3+

**La puntuación se basa en un sistema de puntos que asigna: 1 punto por tener una historia personal de melanoma; 2 puntos por cada miembro de la familia con un melanoma.*



4. Prevención primaria del melanoma

4. PREVENCIÓN PRIMARIA DEL MELANOMA

4.1. GENERALIDADES

La radiación solar que llega a la tierra está formada básicamente por radiación infrarroja (56%), radiación visible (39%), y la radiación ultravioleta (UVR 5%). Esta última se descompone en los siguientes rangos de longitudes de onda (31, 32)

- UVC (270-290 nm): filtrados por la capa de ozono en la estratosfera, y no llegan a la Tierra.
- UVB (290-320 nm): comprenden el 3,5% de los rayos ultravioleta (UV).
- UVA : a su vez se subdividen en UVA 2 (320-340 nm) y UVA1 (340-400 nm). Suponen el 96,5% de los rayos UVR

La cantidad de radiación solar UVA y UVB que alcanza la superficie de la Tierra depende de la latitud, la altitud (mayor irradiación con la proximidad al Ecuador, y a alturas elevadas), de la estación del año, la hora del día (mayor intensidad entre las 10:00 horas y las 16:00 horas) (31, 32) (*NE Ila/B*), la nubosidad y de la capa de ozono. La proporción UVA/UVB en la superficie de la Tierra es de 20:1. Debido a la mayor longitud de onda de los rayos UVA con respecto a los UVB, éstos son menos afectados por la altitud y las condiciones atmosféricas (31-33).

Se ha establecido un sistema para cuantificar la cantidad de radiación ultravioleta que llega a un área geográfica determinada. Este sistema obtiene una estimación promediada de la radiación ultravioleta (UV) solar máxima y, proporciona el índice de radiación ultravioleta, también conocido como UVI, de las siglas en inglés. Se suele expresar como una predicción de la cantidad máxima de radiación ultravioleta perjudicial para la piel que incidirá en la superficie de la Tierra al mediodía solar. Los valores que adopta van desde cero en adelante, y cuanto mayor es el índice, mayor será la probabilidad de que la exposición a los rayos ultravioleta dañe la piel y los ojos. En muchos países próximos al ecuador, el UVI puede llegar a un valor de 20 en verano. En Europa, el índice no suele ser superior a 8 durante el verano, aunque puede rebasar este valor especialmente en las playas. El UVI puede clasificarse en las siguientes categorías según el grado de intensidad:

- Exposición UV baja (valores de 1 a 3)
- Exposición media (valores de 4 a 6)
- Exposición alta (valores de 7 a 9)
- Exposición extrema (valores superiores a 10)

La radiación UV produce una serie de cambios fisiológicos sobre la piel que van encaminados a la protección de las capas basales de la epidermis de la propia radiación. Los dos efectos principales son el aumento del espesor cutáneo (sobre todo debido a los UVB) y de la pigmentación (bronceado). Este aumento de la pigmentación ocurre en dos fases, una primera precoz que es consecuencia fundamentalmente de los rayos UVA, transitoria y fundamentalmente debida a la liberación de melanina preformada, y una tardía que es consecuencia de los UVB en la que existe formación de melanina. La radiación UV también puede producir efectos nocivos sobre las células de la piel. Estos son debidos a la capacidad que tiene este tipo de radiación de producir mutaciones en el ADN celular que puede producir células neoplásicas. Además, la radiación UV produce un cierto efecto inmunosupresor sobre el sistema inmune cutáneo que puede crear un entorno favorable para el desarrollo de neoplasias (31, 32).

4.2. FOTOPROTECCIÓN

La fotoprotección se puede conseguir mediante diferentes estrategias, que no son incompatibles entre sí, y que se pueden dividir en dos grandes grupos: las medidas físicas y los fotoprotectores

4.2.1. Medidas de protección física: entre estas se encuentran las siguientes:

- 1.- Sombreros: proporcionan una protección variable para cabeza y cuello según la anchura del ala del sombrero, del material, y del tejido, tal como se expone en la siguiente tabla (31):

Tabla 9

Anchura del ala del sombrero	*FPS en cabeza y cuello			
	Nariz	Mejillas	Cuello	Barbilla
>7,5 cm	7	3	5	2
2,5-7,5 cm	3	2	2	0
<2,5 cm	1,5	-	-	-

*FPS: Nivel de factor de protección solar

2.-Maquillaje:

El maquillaje hidratante proporciona un FPS de 3 a 4 como resultado de su contenido en pigmentos. Éstos disminuyen gradualmente su capacidad protectora, 4 horas tras la aplicación a causa de la migración del maquillaje a los dermatoglifos y a su acúmulo en los ostia foliculares . Además, esta disminución es más rápida con la producción sebácea o, las lágrimas. Se recomienda el uso de maquillaje con un alto FPS, y si se realizan actividades que aumenten la sudoración hay que aplicar de nuevo el maquillaje cada 2 horas (31, 34).

3.- Ropas:

La ropa es un excelente fotoprotector. La radiación UVB es más dispersada por un tejido que la radiación UVA. La capacidad de protección que proporcionan los tejidos tiene un sistema de medida diferente al de los fotoprotectores (ver más adelante) que se expresa como UPF (Factor de protección de la radiación ultravioleta, y se valora in vitro para la medición de la transmisión de los rayos UVA y UVB a través de los distintos tejidos por medio de un espectrofotómetro. A su vez, se determina también la dosis mínima eritematosa de la piel protegida, con un tejido localizado en un lado de la espalda (31, 32)

El Comité Europeo de Normalización y de Estandarización recomienda utilizar tejidos con UPF mayor de 30. Los factores que afectan al UPF son los siguientes (31, 35): Hechura o composición de los tejidos, su espesor, el lavado e hidratación, el tratamiento químico de los tejidos, el color, y la distancia de éstos a la piel.

4.2.2. Fotoprotectores tópicos:

Los fotoprotectores tópicos aplicados sobre la piel actúan absorbiendo y/o dispersando la radiación ultravioleta. Existen 16 sustancias fotoprotectoras reguladas por la FDA (*Food and Drug Administration*) en Estados Unidos. Dentro de éstos, se distingue entre filtros orgánicos o químicos, y filtros físicos o inorgánicos (dióxido de titanio y óxido de cinc) (31). El uso de filtros físicos es imprescindible en condiciones ambientales con intensidades de radiación solar elevadas, tales como la exposición solar en la playa o en la nieve.

La eficacia de los fotoprotectores frente a la radiación ultravioleta se mide principalmente con el Factor de Protección Solar (FPS). Éste se define como la ratio de dosis

de radiación ultravioleta requerida para producir una dosis mínima eritematosa (MED) en piel protegida (tras la aplicación de 2mg/cm² de fotoprotector) con respecto a la dosis requerida para producir una dosis mínima eritematosa en piel no protegida (31, 32).

$$\text{FPS} = \frac{\text{MED con protección}}{\text{MED sin protección}}$$

Este FPS refleja la protección frente al eritema, un efecto biológico mayor de los rayos UVB.

Se ha comprobado que los fotoprotectores con FPS de 15 filtran al 94% de la radiación UVB, y aquellos con FPS de 30 filtran hasta el 97% de la radiación UVB.

Los factores que afectan a la eficacia de los fotoprotectores son, por un lado, la fotoestabilidad del fotoprotector que depende a su vez de su composición química, solventes utilizados etc.. (un fotoprotector ideal debería ser fotoquímicamente estable, de fácil dispersión, y duradero ó permanente); y por otro lado, de la cantidad aplicada y su modo de utilización. Así se recomienda aplicar una cantidad de al menos 2mg/cm² sobre la piel, unos 20 minutos antes de la exposición solar, repitiendo la aplicación cada 2-3 horas (tras la natación ó con sudor); y de forma diaria (el uso de fotoprotectores diariamente es más efectivo que si se usa de forma intermitente) (31). Además, en la infancia los fotoprotectores no se recomiendan hasta transcurridos los seis meses de edad por la falta de madurez de los sistemas fisiológicos de metabolismo y excreción.

Los fotoprotectores presentan también efectos colaterales entre los que destacan: mutagenicidad del Ácido para-amino benzoico (PABA) y sus derivados, reacciones alérgicas, irritantes y de contacto; alteraciones en la síntesis de vitamina D; y algunos efectos endocrinos, todos ellos en controversia (31)

4.3. NORMATIVA EUROPEA

Desde Marzo del año 2006, la normativa europea prohíbe comercializar productos cosméticos sin un nuevo símbolo, un tarrito con una tapa abierta y un número en el envase. Esa es la cifra que indica los meses tras la apertura del envase durante los

que se puede utilizar el producto con una eficacia garantizada.

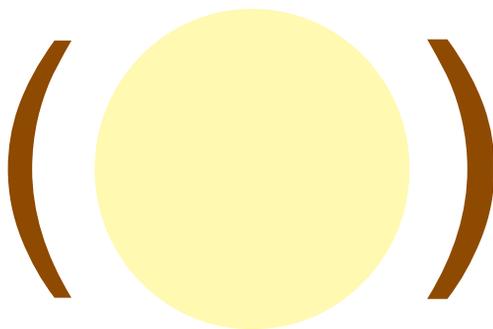
A partir de este año, la recomendación de European Cosmetic and Toiletry and Perfumery Association (COLIPA) es que todos los productos incluyan junto con el FPS la clasificación de protección. Se recomiendan dos opciones para clasificar el FPS de un producto. En una de las dos opciones los productos se dividen en:

- protección ligera (de factor 6 al 14)
- media (del 15 al 29)
- fuerte (del 30 al 59)
- muy fuerte (más del 60, aunque en el envase figuraría 50+)

La otra opción sólo tiene tres categorías (de 6 a 14; de 15 a 29; y más de 30).

Conclusiones:

- Durante el período estival, procurar estar a la sombra desde las 12:00 horas hasta las 17:00 horas
- Aplicarse siempre crema con factor de protección solar 15 o más alto, extenderla 20 minutos antes de estar al sol, volver a aplicarla cada 2-3 horas, y después de sudar mucho o bañarse.
- Proteger la cabeza, el cuerpo y los ojos, con gorras, camisetas y gafas de sol.
- El bronceado con rayos UVA también puede lesionar tu piel.



5. Prevención secundaria

5. PREVENCIÓN SECUNDARIA

5.1. GENERALIDADES

El término detección precoz de la enfermedad significa detectar una enfermedad en una fase anterior a la que suele detectarse en la práctica clínica habitual. La finalidad básica de la prevención secundaria a través del cribado es la disminución de la incidencia de complicaciones derivadas de una determinada patología.

La OMS define el cribado o despistaje (en inglés, screening) como “la identificación presuntiva, con la ayuda de pruebas, exámenes u otras técnicas susceptibles de aplicación rápida, de los sujetos afectados de una determinada enfermedad o por una anomalía que hasta entonces había pasado desapercibida” (36).

El cribado de una enfermedad en la población general requiere de unas condiciones determinadas que incluyen (37-39)

- La enfermedad constituye un problema de salud pública en la población considerando morbilidad y mortalidad, letalidad y complicaciones.
- Existe una fase preclínica de la historia natural de la enfermedad, detectable pero sin expresión clínica para ser diagnosticada. Significa que serán detectados los casos en estadios precoces.
- La validez de la prueba de cribado, con una alta sensibilidad y especificidad en la detección de casos, así como, su fiabilidad o reproducibilidad tiene que ser elevada.
- Prevalencia de la fase preclínica de la enfermedad en una proporción suficiente para obtener un valor predictivo adecuado.
- Pruebas aceptadas por la población y que sean seguras y no complicadas.
- Garantizar la confirmación del diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad que reduce morbilidad, mortalidad, complicaciones, letalidad y mejora de la calidad de vida.

5.2. SITUACIÓN ACTUAL DEL CRIBADO DEL MELANOMA

Hasta la fecha no hay consenso sobre la utilización del cribado del melanoma en la población general (38, 40). No se disponen aún de ensayos clínicos sobre su validez para la reducción de la mortalidad, que supone la detección y tratamiento precoz, y

para la mejora de la calidad de vida de los pacientes (41). Ya que la incidencia de melanoma en la población general de nuestro país es baja (entre 3,1-5,3 por 100.000 habitantes para hombres y 3,4-6,2 por 100.000 habitantes para mujeres según los registros de tumores españoles), y no disponemos de datos sobre su prevalencia, se precisa un número muy elevado de personas para la detección de casos. Existen algunos ensayos clínicos en marcha en países como Australia con poblaciones de hasta 600.000 sujetos, pero en este país la incidencia de melanoma es la más elevada del mundo (29,4 y 37,8 por 100.000 habitantes para hombres y mujeres), y sus resultados no estarán disponibles en los próximos 5 años. Se estima que para prevenir una muerte por melanoma sería necesario estudiar 21.000 personas (39). Sin embargo, y en contraste con la prevención secundaria de otros tumores malignos como son los tumores de mama o de colon, el cribado del melanoma requiere una inspección visual por personal entrenado y no son necesarios procedimientos especiales (42), aunque hay que tener en cuenta que las lesiones sospechosas precisarían de su confirmación por biopsia, y su posterior tratamiento. En este contexto, las posibilidades de actuación incluyen identificar poblaciones de alto riesgo donde la frecuencia (prevalencia y/o incidencia) de melanoma pueda ser elevada, formar a los profesionales sanitarios, sobre todo a los médicos generales con respecto a las características de los programas de cribado (43), y aumentar los conocimientos de la población general sobre los factores de riesgo para facilitar la detección precoz (40). Los estudios sobre factores de riesgo de melanoma se han desarrollado en los últimos años en países anglosajones, principalmente, y a partir de ellos se identifican poblaciones de alto riesgo. De forma resumida (12,14,29,38,42) los factores con mayor riesgo relativo derivarían de factores genéticos y ambientales, en una enfermedad que se considera multifactorial, y que correspondería a una herencia genética, unas características fenotípicas y una exposición, principalmente de origen solar, además de otros factores, como la edad a partir de 50 años, el sexo varón y la inmunosupresión. Si bien, sería de interés considerar la prevalencia de estos factores en las poblaciones de nuestro medio y su riesgo atribuible para objetivar futuras intervenciones.

Diferentes estudios de cribado del melanoma han sido resumidos por Helfand et al (41). Las prevalencias de melanoma sospechoso detectadas en estos estudios varió

entre el 0 y 9 por 100 personas examinadas sobre distintas poblaciones en su mayoría autoseleccionadas como de alto riesgo de melanoma, y la prevalencia de casos confirmados de 1 a 4 por 1000 personas examinadas (US; Preventive Services Task Forces 2001) si bien, en un estudio en Estados Unidos sobre más de 200.000 personas de la población general, la prevalencia fue del 0,3% (44). La sensibilidad y especificidad del cribado de melanoma se suponen elevadas, y en algún estudio fueron respectivamente del 94% y del 98%, respectivamente (45). No obstante, se presentaron variaciones en la sensibilidad entre el 50%-97%, y en menor grado en la especificidad del 96% -99%, cuando el examen lo realizaron médicos generales o dermatólogos (46). En cinco de estos estudios, los valores predictivos se encontraron entre 17% y 58%, y las tasas de confirmación por biopsia entre el 36% y 94%.

En cuanto a las actividades de prevención sobre la población general, hay consenso en la educación sobre los factores de riesgo en escuelas infantiles y en lugares de recreo para los adultos. El auto-examen de la piel de forma regular ha sido recomendado por la Sociedad Americana del Cáncer pero no hay consenso al respecto (40). Otros aspectos no desdeñables del cribado son los potenciales efectos adversos como los falsos positivos o negativos o los tratamientos innecesarios, y los efectos de ansiedad o miedo que puede generar.

Con relación a la validez del diagnóstico precoz, se ha estimado en un estudio que hasta un 40% y un 25% de casos de melanoma podían ser no diagnosticados por los médicos generales y por los dermatólogos, respectivamente (47). Así, la importancia de la formación de los médicos generales ha sido indicada (38,40) para lograr avances significativos.

Las Preventive Services Task Forces de los Estados Unidos y Canadá (48) consideran que la evidencia es insuficiente para recomendar el cribado de rutina usando el examen total de la piel para la detección precoz del melanoma, y se subraya la importancia de los médicos generales para el diagnóstico precoz del melanoma en poblaciones de riesgo que incluyen personas mayores de 65 años, pacientes con lunares atípicos, y con más de 50 lunares.

La siguiente tabla (41) resume la situación de la evidencia para el cribado de cáncer de piel:

Tabla 10. Evidencia actual del cribado de cáncer de piel.

Trabajo Analítico	Evidencia	Calidad de la evidencia
1a. Validez examen piel total. del cuerpo detección cáncer piel	II-2: Cohorte// Caso-control	Suficiente pero existe un conocimiento limitado de la aplicación a población general.
1b. Validez cuestionario de alto riesgo de cáncer piel.	II-2: Cohorte// Caso-control	Suficiente pero no hay estudios de riesgo estratificado.
1c. Efectos del cribado en el conocimiento y conducta del paciente	II-2: Cohorte// Caso-control	Insuficiente conocimiento.
2. Efectos adversos del examen	III: Descriptivo. Expertos	No evaluados
3. Efectividad del cribado	II-3: Series temporales. Ensayos no controlados.	No hay estudios directos de reducción mortalidad o morbilidad
4a. Efectividad del tratamiento de cáncer de piel no melanoma detectado por cribado.	III: Descriptivo Expertos	No estudiado
4b. Efectividad del tratamiento del melanoma detectado por cribado.	II-1: Ensayos controlados no aleatorios.	Suficiente pero faltan ensayos controlados.

Helfand et al (2001): Am J Prev Med 2001; 20 (suppl 3):47-58.

Conclusiones:

1. Actualmente, no hay consenso sobre el empleo del cribado de melanoma en población general.
2. Sobre poblaciones de alto riesgo de incidencia de melanoma, algunos autores indican la validez del cribado
3. Estudios para determinar poblaciones de alto riesgo en nuestro medio parecen indicados con el fin de realizar actuaciones de mayor eficiencia.
4. Reforzar el conocimiento de los médicos generales para el diagnóstico precoz del melanoma ha sido recomendado.
- 5 La educación de la población general respecto a los factores de riesgo de melanoma son de importancia en el esfuerzo de prevención de la enfermedad.

5.3. ESTRATEGIAS DE DIAGNÓSTICO PRECOZ DEL MELANOMA

5.3.1. Dirigidas a la población general

a) Autoexploración

El primer paso para el diagnóstico precoz de melanoma es la inspección de la piel. Esta tarea que incumbe a todo el personal sanitario resulta de difícil cumplimiento. Por lo tanto, la responsabilidad recae sobre los propios pacientes que deben ser instruidos sobre la necesidad de una autoexploración periódica (49) *(NE IIb/B)* que ha demostrado ser útil para detectar melanomas en estadios precoces entre la población adulta (50) *(NE IIb/B)*. Como en ocasiones, es difícil tanto para el paciente como para el médico, identificar precozmente un melanoma entre varios lunares, algunos atípicos, un seguimiento con fotografías corporales resulta de gran utilidad. De hecho se ha comprobado que la autoexploración asistida con fotografías ayuda a detectar lesiones nuevas y cambios sutiles (51, 52) *(NE IIb/B)*.

La autoexploración periódica de los lunares cutáneos de todo el cuerpo se realiza con un espejo de cuerpo entero y un espejo de mano:

- El examen del cuerpo se realiza con los brazos en alto, de frente, de cada lado y de espaldas.
- Luego se examinan los brazos, antebrazos y palmas de la mano.
- Se repasa la parte posterior de las piernas, los espacios entre los dedos y plantas de los pies.
- Con ayuda de un espejo de mano se examina la parte posterior del cuello, el cuero cabelludo y después la parte inferior de la espalda, nalgas y genitales.

b) Signos de alarma

Después de mirar, como hemos visto, es importante ver y reconocer un melanoma potencial. Con este fin, las campañas de información y prevención del melanoma han divulgado las señales de alarma que pretenden ser un instrumento de fácil manejo para el público en general y que lo incite a consultar cuando observe una lesión pigmentada sospechosa. Existen dos sistemas basados en criterios para ayudar a la identificación de una lesión como sospechosa, los criterios ABCDE y la lista de los 7 puntos de Glasgow (53, 54) *(NE IIb/B)*.

b.1-. Criterios ABCDE:

- A- Asimetría
- B- Bordes irregulares
- C- Color no homogéneo
- D- Diámetro superior a 6 mm
- E- Evolución (cambio de tamaño, forma, color, relieve, síntomas).

Con el acrónimo ABCDE se incluyen las características clínicas más relevantes que pueden ayudar a distinguir qué lesiones cutáneas pueden ser sospechosas y, por lo tanto, susceptibles de ser evaluadas por un especialista y, eventualmente, extirpadas para su estudio histológico.

Con la (A) se hace referencia a la asimetría. Esta asimetría puede ser tanto del contorno como de la distribución del color o de la presencia de áreas sobreelevadas en la lesión.

Con la (B) se recuerda que un signo de sospecha es la presencia de bordes irregulares. A diferencia de la mayoría de las lesiones benignas, muchos melanoma tienen unos bordes irregulares, festoneados o policíclicos.

El tercer signo (C) se refiere a la presencia de una mezcla de matices en el color que pueden incluir desde varias tonalidades de marrón, hasta el negro, el azul o el blanco.

Se supone que las lesiones malignas se han originado de una célula y, por lo tanto, han tenido que ser pequeñas en algún momento de su evolución. Sin embargo, se incluye el tamaño de la lesión como un dato que nos puede ayudar a discriminar un melanoma entre un montón de lesiones pigmentadas que, en ocasiones, tienen muchos pacientes. Así, con la (D) se recuerda como un dato adicional que una lesión puede ser sospechosa si tiene un diámetro de más de 6 mm. En los casos en que la lesión pigmentada sospechosa tenga menos de este tamaño se debe tener en consideración que la precisión diagnóstica aumenta cuando las señales de alarma del ABCDE son utilizadas en combinación (ABC; A+C...). (54) (*NE IIb/B*).

Estos criterios publicados durante dos décadas son útiles y fáciles de recordar pero fallan en la detección precoz de algunos subtipos de melanoma. Tal es el caso del melanoma nodular que es típicamente simétrico con bordes regulares y a menudo tiene un solo color (negro, azul, negro o rosa) y si se deja evolucionar puede alcan-

zar un tamaño superior a 6 mm. Tampoco contempla el melanoma amelanótico que no cumple con el criterio (C) de variación en el color y los melanomas con un tamaño inferior a 6mm.

Para suplir estas deficiencias se ha introducido recientemente la E de evolución que se refiere al cambio que puede sufrir un nevus de tamaño, de forma, de color o de relieve. El picor y el sangrado son igualmente posibles cuando una lesión progresa. En la actualidad ha quedado claro que la señal de alarma más importante para la detección precoz del melanoma entre la población adulta es la presencia de una lesión nueva o que ha cambiado, cumpla o no los criterios ABCD (53,54) (NE III/B).

b.2.-La lista de los 7 puntos de Glasgow

Esta es una lista de síntomas y signos utilizada en las campañas de educación sanitaria en el Reino Unido y consta de 7 criterios, 3 mayores y 4 menores. A cada uno de los criterios mayores se les asignan 2 puntos y a cada uno de los criterios menores se les asigna 1 punto. Se considera que una lesión es sospechosa si tiene 3 ó más puntos (53) (NE IIb/B)

Criterios mayores.

1. Cambio de tamaño / lunar nuevo.
2. Cambio de forma.
3. Cambio de color.

Criterios menores:

4. Diámetro superior o igual a 7 mm.
5. Inflamación
6. Sangrado.
7. Cambios en la sensibilidad (picor, dolor).

Esta lista está basada en las características dinámicas de una lesión pigmentada, las señales de alarma insisten sobre la noción de CAMBIO porque es la señal de alarma mayoritariamente percibida por el público en general (pacientes y profesionales de la Salud no dermatólogos). Este mensaje faltaba en el acrónimo ABCD hasta que se amplió con la E de evolución (= cambio).

Algunos estudios han demostrado que un cambio en un lunar puede ser el signo más precoz de melanoma, sin otras características de los criterios ABCD (53,54).

b.3.- Otros criterios de interés

Aunque no estén reflejados en los libros o se encuentren valorados en estudios adecuados, se utilizan como recordatorio algunas reglas nemotécnicas que pueden resultar muy útiles para el diagnóstico. La más conocida y útil de ellas es el signo del “patito feo”. En general, las personas tienen uno o dos tipos de nevus que tienen una morfología similar, aunque puedan tener unas ciertas diferencias de tamaño. Con este signo se hace referencia a la aparición de una lesión que es diferente a las que ya se tienen. Esta lesión puede ser una lesión más negra, o una lesión más roja, o cualquier aspecto que simplemente la haga diferente a las demás.

5.3.2. En grupos de riesgo: Monitorización de pacientes de alto riesgo en Servicios de Dermatología:

La detección de pacientes con un mayor riesgo para desarrollar un melanoma se consigue con una historia clínica completa y una exploración de todo el tegumento cutáneo. Una vez obtenidos los datos se recogen los marcadores epidemiológicos de riesgo de melanoma que se han expuesto en el apartado correspondiente. Según los factores de riesgo que tenga el paciente se le puede incluir en un grupo de riesgo (alto, medio, bajo).

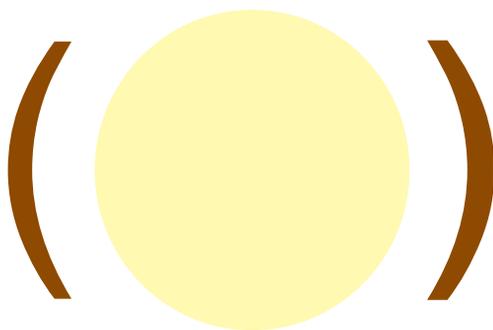
En todos los casos, se recomiendan una serie de medidas que consisten en:

- Información sobre las medidas de fotoprotección.
- Adiestramiento para la realización de la autoexploración cutánea que la persona debe de realizar por lo menos una vez al mes. En este adiestramiento se incluye el conocimiento de las señales de alarma.
- Fotografías corporales dobles, unas fotografías las tendrá el paciente como ayuda en la autoexploración y las otras quedarán en la historia para el examen clínico que se realiza en cada visita.
- Control dermatológico con mapas corporales por dermatoscopia digital.
- Utilización de un dermatoscopio manual durante el examen cutáneo.

La **tabla 11** muestra los diferentes grupos de riesgo y periodicidad de visitas clínicas:

Tabla 11

Grupo de Riesgo	Incluye	Intervalo visitas clínicas
Bajo	Paciente con antecedente personal de melanoma ó con un familiar de primer grado con melanoma y que no tenga ninguna de las siguientes características: <ul style="list-style-type: none">- Más de 50 nevus- Presencia de nevus atípicos- Presencia de daño sola- Presencia fototipo claro/ pelirrojo	Anual
Intermedio	<ul style="list-style-type: none">- Paciente con antecedente personal de melanoma ó con un familiar de primer grado con melanoma y que tenga alguna de las características mencionadas en el grupo anterior.- Pacientes con un número de nevus comprendido entre 50-100	Cada 6 meses
Alto Riesgo	Pacientes que presenta alguna de estas dos características: <ul style="list-style-type: none">- Más de 100 nevus- Múltiples nevus atípicos	Cada 3-4 meses



6. Tipos de melanoma

6. TIPOS DE MELANOMA

6.1. PRINCIPALES VARIANTES CLÍNICO-PATOLÓGICAS DE MELANOMA

La gran mayoría de melanomas se pueden encuadrar en cuatro tipos de variantes clínico-patológicas de melanoma. La diferenciación entre ellas no es sólo académica sino que tiene implicaciones diagnósticas, epidemiológicas, patogénicas e incluso pronósticas. La heterogeneidad clínica del melanoma se explica por la existencia de diferentes subtipos genéticos de melanomas con diferente susceptibilidad a la luz solar (55,56)

6.1.1. Melanoma de extensión superficial (MES):

Es la forma de melanoma más frecuente en la raza blanca (60-70 % de todos los melanomas en los pacientes con esta raza) (57). Suele aparecer en la 4ª ó 5ª década de la vida. En su patogenia parece jugar un importante papel la exposición intermitente a la radiación solar. Así, aunque puede aparecer en cualquier localización, el MES es más frecuente en las áreas corporales que se exponen al sol de manera ocasional, como la espalda en el varón y las piernas en la mujer.

Se suele presentar como una mácula de color marrón oscuro o negro que aparece bien sobre un nevus preexistente (50 % de los casos) (57), o bien sobre la piel normal. Esta lesión crece de forma lenta y asimétrica (en cuestión de unos meses o incluso años) y adquiere progresivamente unos bordes irregulares, diferentes tonalidades de color, generalmente distribuido de forma asimétrica. Durante las primeras fases el MES es puramente intraepidérmico; es el denominado melanoma "in situ". La progresión del MES se manifiesta clínicamente con el desarrollo de un área nodular, generalmente asimétrico. Durante esta progresión se puede observar ulceración o sangrado de la lesión.

6.1.2. Melanoma nodular (MN):

Es la segunda forma de melanoma en frecuencia en la raza blanca (10-15 %) (57). Es más frecuente en los varones y en el tronco. Se presenta habitualmente como un nódulo sobreelevado o una lesión polipoide de crecimiento rápido (semanas o unos pocos meses). El MN puede ser muy oscuro, aunque no es infrecuente que el pigmento sea escaso (con frecuencia restringido a un anillo periférico) o incluso esté ausente (melanoma amelanótico). En este último caso presenta un tono rojizo que

se puede confundir con cierta facilidad con una lesión vascular banal. El sangrado y la ulceración son frecuentes y aparecen de forma relativamente precoz.

6.1.3. Melanoma sobre léntigo maligno (LMM):

Comprende el 5-10% de todos los melanomas en la raza blanca (57). Afecta con más frecuencia a personas en la 7ª - 8ª década de la vida. A diferencia de las dos variedades anteriores se relaciona especialmente con la exposición solar crónica, por lo que suele desarrollarse en las áreas fotoexpuestas (las mejillas, la frente o la sien). Inicialmente la lesión comienza como una mácula hiperpigmentada (mucho menos frecuentemente rojiza), de bordes irregulares, de crecimiento muy lento (a lo largo de muchos años o décadas), esta fase de melanoma "in situ", que característicamente se prolonga durante años, se denomina léntigo maligno, e histológicamente se caracteriza por presencia de una atrofia epidérmica y la elastosis solar. Es muy importante en esta variedad de melanoma la tendencia de los melanocitos atípicos a invadir el epitelio folicular, ya que el tratamiento debe tener en cuenta que las lesiones profundizan mucho más en la piel de lo que puede parecer en un primer momento al observar una lesión pigmentada maculosa. Después de ese periodo de tiempo prolongado los melanocitos atípicos invaden la dermis; en esta fase se denomina melanoma invasor sobre léntigo maligno.

6.1.4. Melanoma lentiginoso acral (MLA):

Comprende el 10% de todos los melanomas en la raza blanca pero es el melanoma más frecuente de la raza negra (50 % de todos los casos) y orientales (57) También esta variedad es más frecuente entre sujetos de piel oscura no negros (hispanos). Suele afectar a personas de la 6ª década de la vida. Comienza siendo una lesión macular mal delimitada, situada en las palmas o las plantas, que se corresponde con una proliferación lentiginosa de melanocitos. En esta fase de crecimiento radial la lesión apenas se sobreeleva probablemente amortiguada por el gran grosor de la capa córnea en esta zona anatómica (58). Posteriormente, la aparición de un nódulo en la lesión, que sangra y se ulcera, indica la fase de crecimiento vertical. Estas lesiones se diagnostican tarde porque son zonas (sobre todo las plantares) de difícil observación. Existe otra variedad de MLA que semiológicamente es diferente y es el melanoma del lecho y de la matriz ungueal. Aparece como una banda pigmentada en la uña. Estas lesiones tienen que ser diferenciadas de las lesiones melanocíticas

benignas de la uña (nevus melanocíticos) y de las lesiones pigmentadas no proliferativas que se dan con frecuencia en pacientes de razas oscuras (pigmentación constitucional). Son características indicativas de que probablemente se trata de un melanoma, la presencia de un borde irregular, la existencia de una pigmentación no uniforme, una anchura de la banda pigmentada de más de 3 milímetros y que se afecte el pliegue ungueal proximal (signo de Hutchinson). El diagnóstico diferencial más importante hay que hacerlo con el hematoma subungueal postraumático.

6.2. OTRAS VARIEDADES CLÍNICO-PATOLÓGICAS DE MELANOMA

6.2.1. Melanoma desmoplásico (MD):

Habitualmente menos del 1% de los melanomas son desmoplásicos. El 75 % de los MD se localizan en la cabeza o el cuello. Tienen habitualmente una apariencia clínica diferente al melanoma clásico, se presenta como una placa o un nódulo a menudo no pigmentado. Esta variedad de melanoma es negativa frecuentemente para HMB-45, lo cual no sorprende ya que es un antígeno relacionado con la producción de los melanosomas. El problema principal de este tumor son las recaídas locales (46 %), muy posiblemente relacionado con el neurotropismo que se observa con frecuencia y las metástasis hematógenas (30%) particularmente a pulmón (59). Estas características van a ser determinantes para que el tratamiento quirúrgico deba ser más agresivo que con otros melanomas y pueda ser recomendable utilizar técnicas especiales como la cirugía de Mohs (60).

6.2.2. Melanoma maligno de las mucosas (MMM):

Son raros. Se localizan con más frecuencia en la cavidad nasal, la cavidad oral, la conjuntiva ocular, la mucosa genital y el área perianal. La característica clínica más frecuente en estos melanomas es la presencia de una hiperpigmentación macular extensa e irregular plana, en ocasiones moteada, que se extiende durante años, antes de elevarse. Estas lesiones deben ser biopsiadas sin demora aunque puedan parecer benignas. En la cavidad nasal el MMM suele debutar con clínica de epistaxis u obstrucción nasal, aunque puede cursar de forma asintomática. Dentro de la cavidad oral las localizaciones más frecuentes son el paladar y la encía maxilar (61). La causa más frecuente de muerte en esta localización es la recaída local seguida de diseminación (cuando se descubren las metástasis la recaída local está presente en el

90 % de los casos) (62). En general, los melanomas de la mucosa oral o nasal tienen una supervivencia de sólo un 10-25% a los 5 años. El melanoma del tracto genital femenino representa el 3% de todos los melanomas diagnosticados en la mujer y sobre todo se localiza en la vulva, especialmente en los labios menores (80%) y, en menor medida, en los labios mayores (13%) y el clítoris (7%). Esta distribución es diferente al del carcinoma espinocelular, tumor más frecuente en esta localización, que en el 65% de los casos afecta a los labios mayores. El principal síntoma de presentación es el sangrado y prurito, algunas pacientes refieren hiperpigmentación pero a otras se les detecta el melanoma en una revisión ginecológica de rutina. La supervivencia del melanoma vulvar es de 25-54% a los 5 años según los estudios. Finalmente, el melanoma anorrectal representa menos del 1% de todos los melanomas y de todos los tumores malignos de esta localización (63). El síntoma más común es el sangrado rectal y, no infrecuentemente la sensación de masa dolorosa que recuerda al de unas hemorroides. Las metástasis ganglionares inguinales son muy frecuentes y marcan un pronóstico negativo. El 83% de los pacientes mueren de melanoma metastático con una supervivencia media de 17 meses (63).

6.3. SITUACIONES CLÍNICAS ESPECIALES:

6.3.1. Melanoma en la infancia:

Son extremadamente raros antes de la pubertad. La mitad de todos los melanomas aparecen sobre nevos melanocíticos congénitos gigantes y se considera que de un 5 a un 20 % de estos nevos desarrollan un melanoma a lo largo de la vida (64); sin embargo el mayor riesgo de malignización de estos nevos aparece antes de los 10 años de vida. También están predispuestos los pacientes con xeroderma pigmentoso, inmunosupresión o historia de melanoma familiar. Sin embargo, muchos niños no tienen ningún factor predisponente y el melanoma aparece “de novo” (65). El melanoma en la infancia tiene el mismo pronóstico que en el adulto.

6.3.2. Melanoma y embarazo:

Durante el embarazo los niveles de hormonas estimulantes de los melanocitos están elevadas, con lo que se experimenta un aumento de pigmentación en algunas mujeres y en un 10% de los casos notan que se oscurecen su nevos melanocíticos (66). Sin embargo no se ha demostrado una asociación entre los cambios hormonales

durante el embarazo y el desarrollo de melanomas o el empeoramiento del pronóstico de un melanoma preexistente (67). Tampoco hay estudios que demuestren que la contracepción hormonal tenga un efecto negativo sobre el pronóstico de un melanoma. Finalmente, es importante saber que se han descrito metástasis transplacentarias de melanoma.

6.3.3. Recaída local:

Se define como la reaparición del melanoma en los 2 centímetros de donde se extirpó el melanoma primario. Puede ser en forma de placa o un nódulo marrón azulado. Son factores de riesgo de recaída local el grosor del melanoma mayor de 3 mm de Breslow, lesiones ulceradas, las localizaciones de cabeza y cuello, y en las piernas (68). Puede darse por extensión en contiguidad de un melanoma no extirpado en su totalidad o por vía intralinfática. La recaída local se asocia fuertemente con la presencia de otras formas de recaída como las metástasis en tránsito, las metástasis ganglionares, y las metástasis a distancia. El 40% aparecen 5 o más años después de la extirpación del melanoma primario (69) La recaída local se asocia con una alta mortalidad, con una supervivencia a 5 años de sólo un 9% comparado con un 86% de supervivencia para los pacientes que no hayan tenido una recaída local ($p < 0.0001$) (69).

En las páginas siguientes se presentan de forma resumida en una tabla, las características más importantes de cada una de las variantes clínico-patológicas de melanoma, así como diferentes fotografías ilustrativas.

Tabla 12. Tipos clínico-patológicos de melanoma

Tipo de melanoma	Frecuencia en raza blanca	Frecuencia en otras razas	Edad media (década de la vida)	Área corporal preferente	Crecimiento radial	Factores ambientales predisponentes	Particularidades
Melanoma de extensión superficial	70%	NE	4 ^a -5 ^a	♀ - Miembros inferiores ♂ - Espalda	Sí	Exposición solar intermitente	Es el melanoma más frecuente
Melanoma nodular	10-15%	NE	6 ^a	Tronco, cabeza y cuello	No	Probable relación exposición solar	Los amelanóticos se confunden con lesiones banales
Melanoma sobre léntigo maligno	5-10%	NE	7 ^a -8 ^a	Cara	Sí	Exposición solar crónica	Muy lento crecimiento
Melanoma lentiginoso acral	5-10%	> 70% en negros ≅ 45% en asiáticos	7 ^a	Palmas, plantas y subungueal	Sí	No relación exposición solar	Tardan en ulcerarse por la gruesa capa córnea
Melanoma desmoplásico	1%	NE	6 ^a -7 ^a	Cabeza y cuello	No significativo	Probable relación exposición solar	Mejor pronóstico respecto a otro MM de igual grosor Gran número de recidivas y neurotropismo Difícil diagnóstico
Melanoma de mucosas	< 1%	Probablemente más frecuente que en la raza blanca	7 ^a	Cavidad nasal, cavidad oral, conjuntiva ocular, mucosa genital y área perianal	Sí	No relación exposición solar	Difícil diagnóstico Muy mal pronóstico



1. Melanoma sobre léntigo maligno de ala nasal



2. Melanoma sobre léntigo maligno



3. Melanoma sobre léntigo maligno



4. Melanoma acrolentiginoso variedad subungueal estadio avanzado



5. Melanoma acrolentiginoso variedad subungueal estadio inicial



6. Melanoma conjuntival



7. Melanoma extensión superficial con apariencia nevoide



8. Melanoma extensión superficial en fase de crecimiento vertical



9. Melanoma en cuero cabelludo con satelitosis



10. Melanoma extensión superficial en ingle con fase de crecimiento horizontal



11. Melanoma lentiginoso acral variedad plantar



12. Melanoma nodular amelanótico variedad botriomicoide



13. Melanoma nodular amelanótico



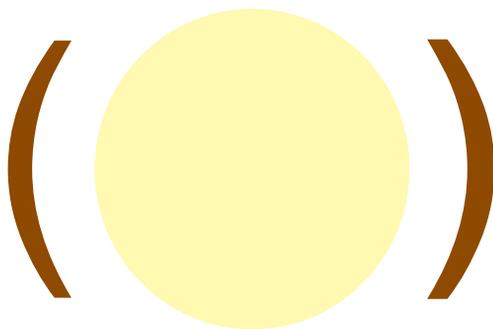
14. Melanoma nodular pigmentado



15. Recidiva de melanoma amelanótico



16. Recidiva de melanoma pigmentado



7. Confirmación diagnóstica y estadificación

7. CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA Y ESTADIFICACIÓN

7.1. CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA

Este proceso incluye tanto el procedimiento de obtención de la muestra, como el examen anatomopatológico de la pieza completa

7.1.1. Obtención de la muestra

Debe realizarse sin demora. Sólo se ha documentado que la extirpación del melanoma con menos de 14 días después del diagnóstico clínico no empeora el pronóstico (70) (*NE IIb/B*). En el melanoma cutáneo está desaconsejada la realización de Punción Aspiración con Aguja fina (PAAF). La biopsia debe ser escisional, incluyendo la totalidad de la lesión. Debe efectuarse con márgenes ajustados (1 ó 2 mm) (2) (*NE IIb/B*) y sin procedimientos de reconstrucción distintos de la sutura directa, pues la transposición de tejidos (plastias, colgajos, injertos), interfiere con las actuaciones consiguientes aconsejadas sobre el lecho del tumor. Para las extirpaciones simples se debe tener presente la dirección de los trayectos linfáticos para que la cicatriz dificulte lo menos posible el drenaje linfático e interfiera lo mínimo en la eventual biopsia selectiva del ganglio centinela (BSCG). Las biopsias parciales sólo se consideran cuando el tamaño, en una localización determinada, convierta en excesivamente cruenta la exéresis completa de la lesión sospechosa. En este caso se debe biopsiar la zona que a la inspección clínica sugiera mayor infiltración (71) (*NE IIb/B*).

7.1.2. Estudio histológico Se recomienda el examen anatomopatológico de la pieza completa.(2, 71) (*NE IIb/B*).

- Valoración diagnóstica sobre laminillas con hematoxilina-eosina y tinciones. En caso necesario se completará con estudio inmunohistoquímico (S-100, HMB45, Melan-A, Ki67)
- Discordancias clínico-patológicas: En estos casos deben considerarse conjuntamente en la sesión clínico-patológica que se realizaran al menos con periodicidad quincenal.
- Diagnóstico anatomopatológico dudoso: Existen ocasionalmente lesiones melano-cíticas en las que resulta extremadamente difícil, y excepcionalmente imposible, establecer de forma concluyente la benignidad o malignidad del proceso, provocando discrepancias en su interpretación entre distintos patólogos. Para estos

casos debe considerarse el nombramiento de servicios o patólogos de referencia que permitan la interconsulta rápida de las sospechas de melanoma maligno. El informe anatómo-patológico debe incluir (ver protocolo adjunto ANEXO III): tipo histológico, Breslow (máximo espesor en milímetros-únicamente en melanomas invasores), fase de crecimiento (radial/vertical), ulceración, nivel de Clark, afectación o no de bordes de resección, invasión vascular y/o perineural, presencia y densidad de infiltrado linfocitario peri e intratumoral, satelitosis microscópica, signos de regresión, asociación o no con nevus melanocítico común, displásico, congénito, o de otro tipo. Es asimismo recomendable indicar además otras características como nº de mitosis por mm², presencia de elastosis actínica dérmica, o el tipo celular predominante (epiteloide, fusocelular, Spitzoide/nevoide, globoide, pleomórfico).

7.2. ESTADIFICACIÓN:

7.2.1. Exploración física: Debe incluir la inspección y la palpación de toda la superficie cutánea a fin de detectar satelitosis u otras lesiones sospechosas. Se deben explorar todos los territorios ganglionares accesibles, y por último realizar una palpación abdominal en busca de visceromegalias.

7.2.2. Otros exámenes: (72, 73) (NE IV/C)

- a.1). Análítica sanguínea: Se recomienda realizar hemograma y bioquímica con función renal y hepática, incluida la deshidrogenada láctica (LDH, por sus siglas en inglés). Existen otros marcadores serológicos cuyo valor pronóstico no está demostrado, pero podrían ser útiles si se dispone de ellos (por ejemplo BS100).
- a.2) Radiografía de tórax: Se recomienda como prueba basal de imagen en todos los casos.
- a.3). Ecografía abdominal.
- a.4). Tomografía axial computarizada (TAC) torácica, abdominal y/ó pélvica.
- a.5). Ecografía ganglionar
- a.6). Resonancia magnética cerebral, de cabeza y cuello.
- a.7). Tomografía por emisión de positrones (PET): Al ser una prueba un poco especial conviene seguir las recomendaciones aprobadas por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) del Ministerio de Sanidad y Consumo en noviembre de 2001 en Melanoma, cuyas indicaciones son las siguientes:

- Estadificación inicial de Melanomas Malignos de alto riesgo (Índice de Breslow >4mm)
- Detección de recaída tumoral ante sospecha clínica ó analítica siendo las técnicas de imagen convencionales no concluyentes ó negativas.
- Capacidad de determinar si la intervención quirúrgica sería efectiva en el tratamiento del paciente con sospecha de recaída operable.

7.2.3. Ganglio centinela: En todos los casos, se considera la realización de esta técnica si no existe evidencia clínica o pruebas de imagen sugestivas de metástasis. La biopsia selectiva del ganglio centinela (BSCG) está indicada para los pacientes que cumplan los siguientes criterios (consenso del grupo de trabajo de esta guía clínica):

- Melanoma cutáneo primario localizado con estadios clínicos IIA y IIB (74) (*NE IV/C*).
- Melanoma con estadio clínico IA si existe regresión extensa (>75% del tumor), invasión vascular y satelitosis microscópica o afectación del margen profundo en la pieza de exéresis (Tx) (75) (*NE IIb/B*).
- Melanoma con estadio clínico IIC en pacientes con buen estado general (75) (*NE IIb/B*).

El momento idóneo para la realización de la BSCG es durante la ampliación quirúrgica de los márgenes. Así, el mapeo linfático se hace sobre un área de piel próxima a donde se situaba el melanoma. Si esto no es posible se realizará en primer lugar la BSCG, y en segundo lugar la ampliación de márgenes. Es preferible reservar la BSCG a melanomas extirpados con márgenes ajustados. Para efectuarla es necesaria la máxima coordinación entre los servicios de Dermatología, Cirugía, Medicina Nuclear y Anatomía Patológica, y es imprescindible la creación e implantación de un protocolo de remisión rápida, entre los servicios o entre los hospitales, según disponibilidad de las infraestructuras. Su eficacia sobre la supervivencia se sugiere en algún trabajo reciente (76) (*NE Ib/A*), aunque no se ha demostrado de forma concluyente (77), pero es incuestionable que añade información pronóstica importante (76-79) (*NEIb/A*), para ayudar a seleccionar a los pacientes que se pueden beneficiar del vaciamiento ganglionar o de la terapia adyuvante (76, 80) (*NE Ib/A*), (81) (*NE IIa/B*). Es importante recalcar que la realización de la BSCG no aumenta la probabilidad de metástasis cutáneas locorregionales (76).

En la siguiente tabla se expone la planificación del tratamiento quirúrgico, y la realización de la Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela, según el estadio clínico.

Tabla 13. -Planificación del tratamiento quirúrgico y BSGC según estadio clínico

Estadio	0	IA	IB	IIA	IIB	IIC
Márgenes quirúrgicos	0,5 cm	1cm	1cm	2cm	2cm	2-3cm
Inclusión de fascia muscular	no	no	no	no	no	opcional
Indicación de BSCG	no	Sólo si factores de riesgo*	sí	sí	sí	opcional

*Se consideran factores de riesgo:

- Satelitosis microscópica
- Invasión vascular
- Ulceración
- Clark>III
- Regresión>75%
- Extirpación incompleta con margen profundo afecto

7.2.4. Clasificación TNM y Estadificación (82) (NE IV/C).(Ver anexo V)

Un esquema de las pruebas a practicar según la estadificación del paciente se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 14. Estadificación - Exploraciones solicitadas.

Exploraciones	0	IA	IB	IIA	IIB	IIC	III	IV
Exploración física (1)	+	+	+	+	+	+	+	+
Analítica (incluye LDH) (2)	+	+	+	+	+	+	+	+
Rx Tórax	+	+	+	+	-	-	-	-
Ecografía abdominal	+	+	+	+	-	-	-	-
Ecografía ganglionar (territorio de drenaje) (3)	-	-	+	+	+	+	+	+
TAC toraco-abdominopélvico (4)	-	-	-	-	+	+	+	+
PET (5)	-	-	-	-	+	+	+	+

+ : significa indicación de realización

- : significa indicación de no realización

(1)-Exploración física: la valoración clínica del paciente debe incluir:

- Una minuciosa anamnesis por aparatos.
- Una exploración física que incluya:
 - Examen cutáneo de toda la superficie corporal.
 - Palpación de todos los territorios ganglionares accesibles y de la piel: desde la cicatriz hasta el territorio ganglionar correspondiente.
 - Palpación abdominal (para valorar la presencia de visceromegalias)

(2)-Analítica: Debe incluir el perfil hepático con la determinación de la LDH, pues conviene recordar que es un parámetro que se debe evaluar para una adecuada estadificación según directrices de la AJCC (*American Joint Comité on Cáncer 2002*). Son opcionales otras determinaciones como marcadores tumorales (BetaS100).

(3)-Ecografía ganglionar: Se puede complementar la palpación de los ganglios locoregionales con una ecografía.

(4)- TAC: Se recomienda incluir en la TAC el territorio cervical en los melanomas localizados en la cabeza ó en el cuello, y el territorio pélvico en los melanomas localizados por debajo de la cintura.

(5)-PET: Se siguen las recomendaciones dictadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo que están explicitadas en el apartado correspondiente.

La realización de otras pruebas complementarias (RMN cerebral ó de columna, rastreo óseo etc...) están indicadas de acuerdo con la sintomatología del paciente.

7.3. ACTUACIÓN EN LOS DIFERENTES NIVELES ASISTENCIALES Y OTRAS ESTRUCTURAS

Las actividades en relación con el melanoma se pueden resumir en las siguientes líneas de actuación:

1. Prevención primaria: Información y educación sanitaria a la población general, para evitar la exposición a factores de riesgo y para fomentar la autoexploración para detectar lesiones precoces.

La información y educación sanitaria es una actividad multidisciplinar, que se puede y debe realizar en la escuela, centro de trabajo, municipio, etc. En la época de verano, realizar actividades informativas y educativas en las playas, permite aprovechar un momento de mayor riesgo y mayor receptividad de la población para captar los mensajes educativos.

2. Detección precoz: Formación de los profesionales sanitarios para la detección precoz de esta enfermedad. Este tipo de actividades estarán dirigidas tanto a los profesionales sanitarios de Atención Primaria como a los profesionales sanitarios que desarrollan su actividad en el ámbito laboral, especialmente si lo hacen en sectores de riesgo (agricultores, pescadores, construcción,...)

3. Atención sanitaria: Desde la sospecha a la confirmación diagnóstica y el tratamiento.

Dentro de ésta podemos distinguir las siguientes líneas de actuación:

a) Atención Primaria:

Cuando se planteen sospechas ante una lesión pigmentada que se encuentre en localización visible, la actitud aconsejable es que el ciudadano acuda al médico.

Las actividades a realizar por los profesionales de Atención Primaria se pueden resumir en los siguientes puntos:

- Información y educación sanitaria
- Detección precoz y derivación si procede al especialista de Dermatología
- Inspección clínica: Remisión al dermatólogo de toda lesión pigmentada de naturaleza melánica o dudosa, que cumpla criterios ABCDE (tal como se ha descrito en el capítulo de diagnóstico precoz del melanoma)

No se ha demostrado que la priorización de las lesiones remitidas desde el médico de Atención Primaria produzca un diagnóstico de melanoma maligno en un estadio más incipiente (83) (*NE IIa*).

b) Médicos de otras especialidades:

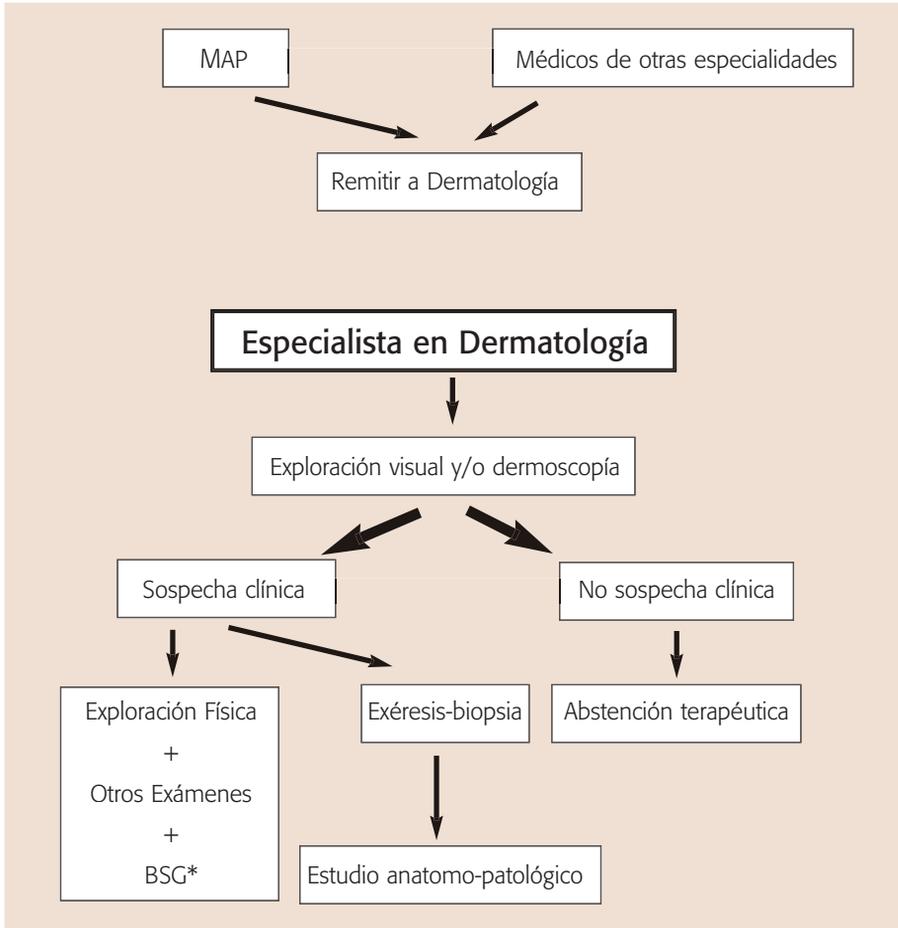
Su actuación no ha de diferenciarse de la del médico de Atención Primaria, remitiendo de igual modo al especialista en Dermatología, ante toda lesión pigmentada de naturaleza melánica o dudosa que cumpla los criterios ABCDE.

c) Atención especializada:

Esta atención es realizada por el especialista en Dermatología, y se realizará como se ha detallado en los capítulos de Diagnóstico precoz y de confirmación diagnóstica, anteriormente descritos.

7.4. ALGORITMO DE ACTUACIÓN

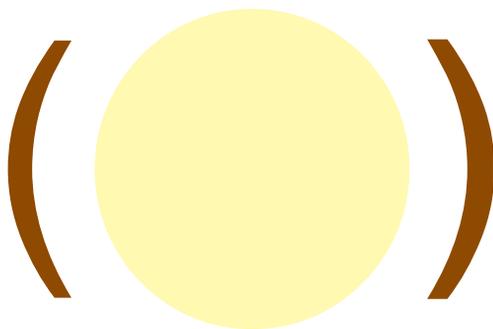
ACTUACIÓN ANTE LA SOSPECHA DIAGNÓSTICA DE MELANOMA



MAP: Médico de Atención Primaria

* Indicada en:

- Estadios IIA y IIB
- Estadio IA si existe: satelitosis microscópica, invasión vascular, Clark>III, regresión>75%, ó extirpación incompleta con margen profundo afecto.
- Estadio IIC en pacientes con buen estado general.



8. Tratamiento y pronóstico del melanoma

8. TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO DEL MELANOMA

El tratamiento y pronóstico del melanoma está condicionado por el estadio. Las indicaciones en cada uno de estos casos son las siguientes:

8.1. ENFERMEDAD LOCALIZADA:

8.1.1. Melanoma in situ (Estadio 0)

Cirugía:

Aunque no existen estudios aleatorizados para este estadio, se recomiendan márgenes de excisión de 0,5 cms. En algunas situaciones como en el léntigo maligno o en localizaciones comprometidas puede ser de especial utilidad la exéresis mediante cirugía de Mohs.

Radioterapia:

Indicada en léntigos malignos en los cuales está contraindicada la cirugía.

8.1.2. Estadios I y II

Cirugía:

Se puede realizar una biopsia incisional previa si existe una duda diagnóstica o cuando las lesiones son demasiado grandes o en localizaciones especiales como ocurre con el aparato ungueal (74). La biopsia incisional previa no altera el pronóstico (84, 85) (*NE IIb/B*).

En las últimas décadas los márgenes quirúrgicos del melanoma han disminuido considerablemente, ya que diversos estudios aleatorizados propiciaron este cambio (68, 86-91) (*NE Ib/A*). Actualmente, la mayoría de los centros hospitalarios siguen las recomendaciones siguientes (74,92) para estos estadios:

IA y IB : márgenes de 1cm hasta fascia sin incluirla.

IIA y IIB: márgenes de 2cm hasta fascia sin incluirla.

IIC: márgenes de 2-3 cm; se puede incluir la fascia muscular, pero su valor terapéutico está en discusión y no hay estudios serios que comparen la exéresis de la fascia con la extirpación exclusiva de la grasa subcutánea (64).

En general, todas las recomendaciones deben aplicarse teniendo en cuenta las características anatómicas donde asientan los melanomas. Es el caso de los melanomas de la cara donde existen estructuras de gran importancia funcional y estética que implica que

en algunos casos se tenga que reducir el margen de exéresis. En esta localización la cirugía micrográfica de Mohs puede ser una opción terapéutica interesante.

Aunque la linfadenectomía profiláctica podría ser beneficiosa en un subgrupo de pacientes (melanomas no ulcerados de entre 1-4 mm) (93) (*NE IV*); no se recomienda su práctica rutinaria (94-97) (*NE Ib/A*), que ha sido sustituida por la extirpación del ganglio centinela. La finalidad es doble, por un lado, una estadificación más exacta, y por otro lado, la identificación de pacientes con enfermedad ganglionar oculta que pudieran beneficiarse de una linfadenectomía regional total y posterior terapia adyuvante.

Tratamiento adyuvante:

El único tratamiento formalmente aceptado es el interferón-alfa según esquema de Kirwood: éste consiste en la utilización de interferon-alfa 2b a dosis altas de 20 millones/m²/día, por vía intravenosa 5 días por semana durante un mes, seguido de 10 millones/m²/día por vía intramuscular 3 días por semana durante 11 meses consecutivos (98) (*NE Ib/A*). Sin embargo, su uso es controvertido pues sólo se ha demostrado útil en alargar el período libre de enfermedad sin afectar ni modificar la supervivencia global, y además su tolerancia es mala porque presenta con frecuencia importantes efectos secundarios entre ellos un cuadro pseudogripal, además de mielosupresión, neurotoxicidad y hepatotoxicidad. Estos efectos tóxicos obligan con frecuencia a la disminución de la dosis e incluso al abandono del tratamiento.

En general, se ha establecido que el inicio del tratamiento con interferón-alfa sea ocho semanas después del tratamiento quirúrgico.

Recaída local:

Se define como tal la presencia junto a la cicatriz de un nódulo tumoral. Por otro lado, se consideran metástasis en tránsito a las que aparecen entre el margen de 2cm, medido desde la cicatriz y los ganglios linfáticos regionales sin llegar a alcanzar a estos. Hay pocos datos acerca de los márgenes apropiados a la hora de extirpar las recurrencias de melanoma. El valor de los estudios prospectivos es limitado porque sólo el 10% de los pacientes sobrevive más de 5 años. Se recomiendan márgenes de seguridad de 2cms; y también hay que reconsiderar la posibilidad de reestadificar al paciente con biopsia selectiva del ganglio centinela independientemente de que se hubiera realizado con anterioridad.

Pronóstico:

En general, la supervivencia media para los estadios I y II es superior al 79%. Lógicamente las variaciones son relevantes según la estadificación, y oscilan entre el 95% en el estadio IA y el 45% en el estadio IIC (99).

8.2. ENFERMEDAD LOCORREGIONAL (ESTADIO III)

El estadio III del melanoma viene definido por la presencia de metástasis linfáticas locorregionales. Estas pueden ser cutáneas (en tránsito o satelitosis), ganglionares, ya sea en forma de micrometástasis detectadas por la técnica del ganglio centinela o metástasis ganglionares clínicamente detectables. El pronóstico en esta situación depende fundamentalmente del número de metástasis ganglionares y de si se detectaron clínicamente o de forma microscópica (100-105), en el estudio histológico del ganglio centinela. Así la supervivencia a cinco años es de 40%, 25%, y 15% para los pacientes con un ganglio afecto, 2-4 ó >4, respectivamente.

En los casos en que la cirugía no es factible los tratamientos serán los mismos que en el caso de la enfermedad metastásica.

Cirugía:

El tratamiento de la enfermedad regional debe ser la cirugía siempre que esta sea posible, y si existen adenopatías palpables ó ganglio centinela positivo, se debe realizar linfadenectomía terapéutica.

Si existen metástasis cutáneas regionales (satelitosis ó metástasis en tránsito) y son resecables se procede a su extirpación con márgenes de seguridad.

En los casos en que la cirugía no es factible los tratamientos serán los mismos que en el caso de la enfermedad metastásica.

Radioterapia:

Indicada en:

- Metástasis cutáneas locorregionales irresecables ó con progresión rápida tras la cirugía.
- Tras linfadenectomía cervical, si hay más de 3 ganglios afectados (estadio IIIC) ó metástasis ganglionar con rotura capsular.

Perfusión regional hipertérmica de la extremidad:

Indicada en metástasis cutáneas en tránsito irresecables por su gran extensión ó que progresan rápidamente y que se localizan en las extremidades. Estas lesiones tienen

un 75% de posibilidades de desarrollar enfermedad metastásica distante en los próximos 3 años pero aún así en los casos de lesiones múltiples o voluminosas está clara su indicación como la única forma de salvar el miembro afecto.

Esta técnica consiste en perfundir mediante circulación extracorpórea la extremidad afecta con dosis altas de citostáticos, con el fin de evitar que pasen a la circulación general. Una vez que la extremidad ha sido aislada, es calentada con hipertermia moderada (38,5-40°C) y posteriormente el quimioterápico es administrado a altas concentraciones durante 60-90 minutos.

La perfusión se puede hacer con quimioterapia con melfalán, con factor de necrosis tumoral o con ambos (106-111) (*NE IIb/B*). Los resultados son equiparables aunque parece que el factor de necrosis tumoral es mucho más efectivo en el caso de enfermedad muy voluminosa. La tasa global de respuesta puede ser hasta del 95% con un 69% de respuestas completas.

La infusión de miembro aislado es una alternativa menos costosa que la perfusión de miembro aislado. Ha sido desarrollada fundamentalmente en Reino Unido y consiste en la colocación de un catéter venoso y uno arterial a la vez que un torniquete proximal durante la infusión (112) (*NE IIb/B*).

En los casos de enfermedad en tránsito no resecable fuera de las extremidades el tratamiento será el mismo que en los pacientes con estadio IV.

Tratamiento adyuvante con Interferón-alfa:

Los pacientes con afección ganglionar resecada así como los pacientes del estadio IIb tienen un riesgo elevado de recaída por lo que se han ensayado en ellos tratamientos adyuvantes para prevenir esta recaída.

El interferón a dosis altas, según el esquema de Kirwood es el único tratamiento que ha demostrado en los diferentes ensayos clínicos (ECOG 1684, ECOG 1690, ECOG 1694, y uno del North Central Cáncer Treatment Group), un beneficio en la supervivencia libre de enfermedad. Su supervivencia global está muy en entredicho (98, 113-117) (*NE Ia/A*). Estos hechos se analizan y corroboran en gran medida en un metaanálisis publicado recientemente (118) (*NE Ia/A*).

La toxicidad de este tratamiento que provoca la aparición de toxicidades de grado III y IV en aproximadamente un tercio de los pacientes, a pesar de ser rápidamente reversible con el cese o producción del tratamiento limita en gran medida su uso en muchos pacientes.

Recientemente se ha observado que la aparición de fenómenos de autoinmunidad durante el tratamiento con interferón predice una buena respuesta al mismo, y los pacientes que la desarrollan tienen una supervivencia mayor (119).

Inmunoterapia:

Vacunas en casos muy individualizados y en el contexto de ensayos clínicos.

8.3. METÁSTASIS A DISTANCIA (ESTADIO IV)

La selección del tratamiento en los pacientes con estadio IV de melanoma va a estar influenciada por el estado general del enfermo, el grado y las características de la enfermedad metastásica. En general, salvo en aquellos casos en que es factible la cirugía de las metástasis, el tratamiento va a ser paliativo.

8.3.1. Factores pronósticos

Los factores pronósticos son: el nivel de LDH en suero, la localización de las metástasis y el número de ellas. La investigación en factores pronósticos biológicos y moleculares del tumor es muy extensa y posiblemente se incorporen en un futuro próximo diversos patrones de expresión genética.

La LDH se identificó inicialmente como marcador de metástasis hepáticas aunque se ha reconocido su valor como un marcador pronóstico independiente (120). Por su valor pronóstico este marcador se ha incorporado a la clasificación por estadios de la AJCC desde el año 2002 (121,122). Otros marcadores séricos como la proteína S100 están en estudio pero han demostrado menor valor que la LDH (123-125)

La supervivencia y la posibilidad de respuesta al tratamiento quimioterápico va a depender de la localización de las metástasis (99,126,127). Las metástasis con mejor pronóstico y mejores posibilidades de respuesta son las metástasis subcutáneas o ganglionares cuya supervivencia al año y a los 5 años es del 59% y del 19% respectivamente. En un lugar intermedio están las metástasis pulmonares nodulares que también responden a la quimioterapia y tienen una supervivencia del 57% y del 7% al año y cinco años respectivamente. Finalmente, otras localizaciones viscerales como el hígado, el hueso o el cerebro tienen una menor respuesta al tratamiento y supervivencias de alrededor del 40% al año.

8.3.2. Selección del tratamiento

Las modalidades terapéuticas en el melanoma estadio IV incluyen la cirugía, la radio-

terapia, la quimioterapia y la inmunoterapia. En algunos casos no sintomáticos con una importante comorbilidad o una edad muy avanzada se puede aceptar plenamente la abstención terapéutica. En los demás casos, dado que se trata de una enfermedad infrecuente lo recomendable es su inclusión en esquemas terapéuticos en el contexto de ensayos clínicos.

Cirugía

La cirugía es el tratamiento de elección en los pacientes que se presentan con metástasis únicas o en pequeño número. En ciertas localizaciones se asocia a supervivencias de hasta 10 años (128-131).

Radioterapia

La radioterapia es un tratamiento paliativo aceptado en las metástasis. Así, en los casos con metástasis óseas dolorosas es el tratamiento de elección, al igual que en las metástasis cerebrales múltiples (132-134) (*NE IIb/B*). Las mejores respuestas a la radioterapia se obtienen en las metástasis subcutáneas y ganglionares.

Una forma específica de administración es la radiocirugía estereotáxica que puede ser una alternativa terapéutica a la cirugía en los casos de metástasis cerebral única o en número inferior a tres (135, 136).

Quimioterapia

La quimioterapia está indicada en los pacientes con metástasis múltiples, especialmente si éstas son sintomáticas. La combinación de agentes citostáticos entre sí o su asociación con agentes biológicos no ha demostrado tener mayor eficacia que la utilización de uno sólo. En algunos pacientes jóvenes muy sintomáticos el tratamiento combinado puede aumentar las posibilidades de respuesta (137-141) (*NE Ia/A*).

El Ditiocarbacina (DTIC) tiene unas tasas de respuesta de un 15 a 20% con unas respuestas completas del 5% y una supervivencia libre de progresión de unos 6 meses por lo que se considera el tratamiento estándar y está aprobado por la FDA para el uso en esta indicación (142) (*NE Ia/A*).

La temozolomida y la fotemustina se han comparado con el DTIC en ensayos aleatorizados fase III y han demostrado la misma eficacia terapéutica con un beneficio adicional en el tratamiento y prevención de las metástasis cerebrales dado el paso importante de estos dos agentes al sistema nervioso central (143,144). Por otra parte la temozolomida tiene la ventaja adicional de su administración por vía oral y una toxicidad baja.

En los casos de metástasis hepáticas aisladas se ha utilizado la quimioembolización con cisplatino con respuestas cercanas al 50% (145,146).

Agentes biológicos e inmunoterapia

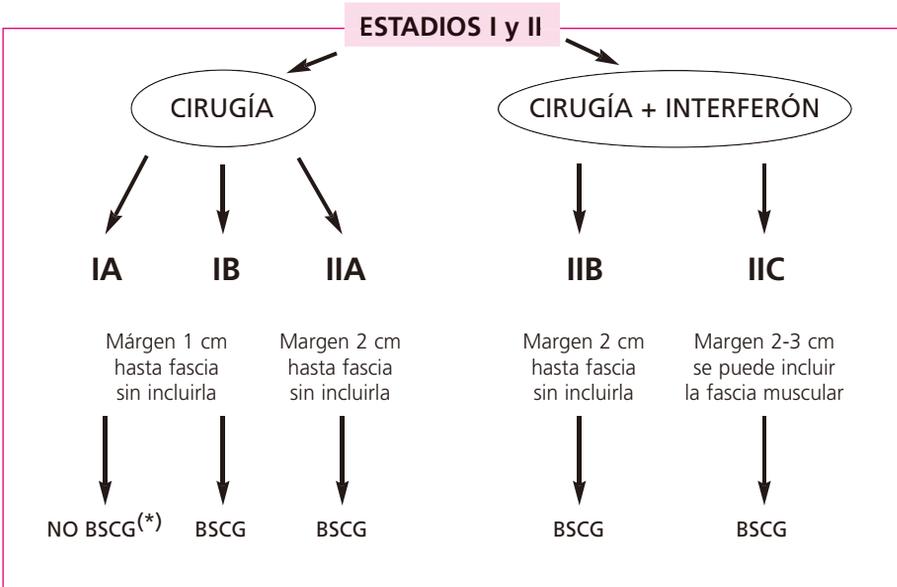
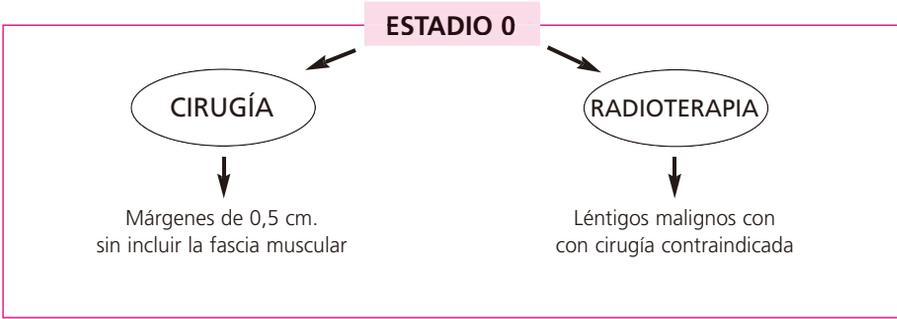
Diversos agentes biológicos han sido probados en el melanoma metastásico y han demostrado actividad antitumoral tanto administrados de forma sistémica como intralesional en el caso de metástasis localizadas.

Los diversos tipos de interferón especialmente el interferón alfa, ofrecen unas respuestas en torno al 15% de los pacientes, por lo que no se consideran como una indicación terapéutica actual excepto en casos muy seleccionados (147).

La interleucina-2 administrada de forma intravenosa ha demostrado unas respuestas en el mismo rango del 15%. Sin embargo un 5% de los pacientes presentan remisiones prolongadas de la enfermedad, motivo por el que la FDA ha aceptado su uso en esta situación (148). El problema para la generalización de este tratamiento es la elevadísima toxicidad en forma de síndrome de permeabilidad capilar que obliga a cuidados intensivos para la administración (149,150). La administración subcutánea de interleucina no ha conseguido reproducir los resultados del tratamiento intravenoso (151,152).

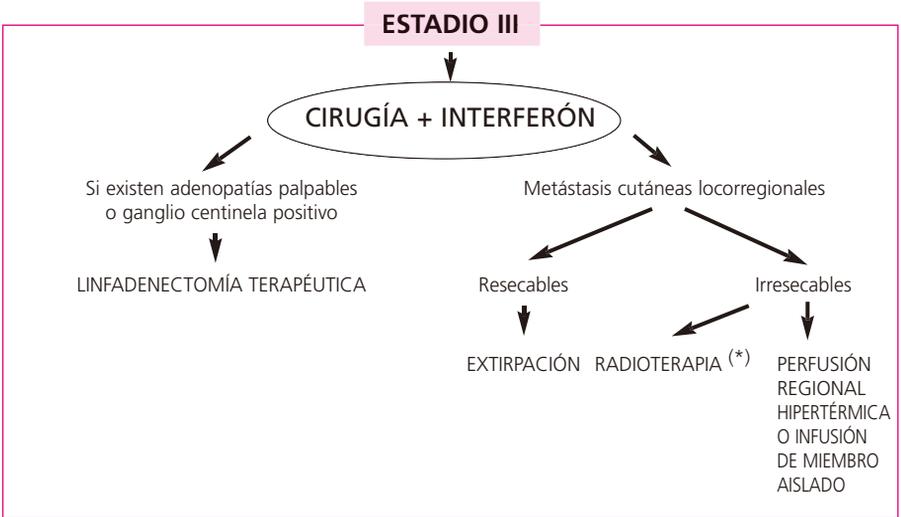
Las vacunas constituyen un atractivo campo de investigación. A partir de lisados celulares a diversos antígenos purificados o a productos génicos se pueden obtener vacunas contra células autólogas o alogénicas (153,154). En general con ellas se obtienen unas elevadas respuestas inmunes frente al melanoma con una mucho menor actividad citotóxica que otros tratamientos (155,156). Se puede considerar su uso en pacientes seleccionados, y en el contexto de ensayos clínicos (157-159).

En las páginas siguientes se presentan de forma resumida los tratamientos indicados para cada uno de los estadios clínicos.

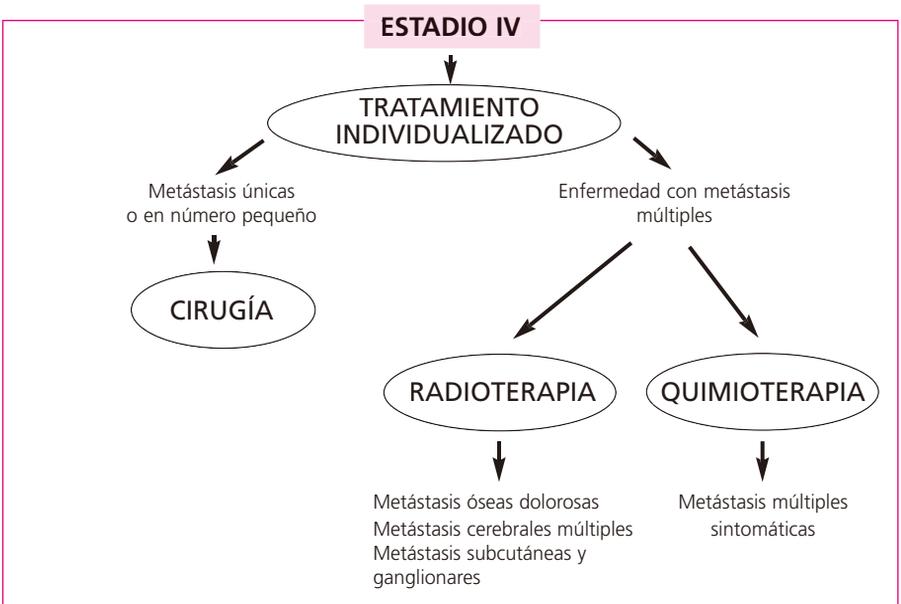


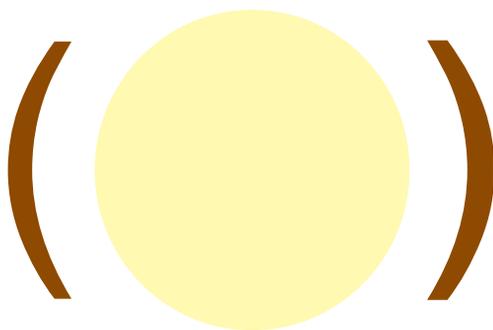
(*) *Indicada si:*

Regresión extensa (>75% tumor) invasión vascular y satelitosis microscópica, afectación del margen profundo en la pieza de exéresis, Clark>III, ulceración.



(*) Indicada también tras linfadenectomía cervical si existen 3 ó más ganglios afectados o metástasis ganglionar con rotura capsular.





9. PAUTAS DE SEGUIMIENTO

Los avances actuales en los métodos de exploración así como las nuevas medidas terapéuticas que van apareciendo justifican el seguimientos de estos enfermos después del tratamiento, bien para facilitar el diagnóstico precoz de posibles metástasis o bien para descartar la aparición de un segundo melanoma en los pacientes de riesgo. Debe tenerse en todo momento presente que la elección de cada una de las exploraciones solicitadas debe tener una finalidad terapéutica capaz de modificar el pronóstico de los enfermos

Lo deseable sería la existencia de unos protocolos o pautas concretas de seguimiento en el melanoma pero hasta el momento actual no hay un consenso general sobre dichas pautas de seguimiento.

La anamnesis y el examen físico son fundamentales para la detección de las recaídas pero en cuanto a las pruebas de exploración, tanto analíticas como de imagen, la frecuencia de realización y hasta cuándo deben efectuarse, es motivo de gran controversia. La relación coste-beneficio cuestiona la utilidad de la realización de estas exploraciones durante el período de seguimiento. Por otra parte, la mayoría de los estudios realizados sobre el tema son retrospectivos y cada uno realiza además una pauta de seguimiento diferente, tanto en cuanto al tiempo de vigilancia de los enfermos como respecto a las exploraciones realizadas, por lo que estos estudios proporcionan un bajo nivel de evidencia.

Recientes trabajos concluyen que sólo la anamnesis y el examen físico proporcionan una buena relación coste-beneficio y también el estudio mediante ecografía de los ganglios linfáticos regionales parece un método de detección eficaz pero el beneficio en cuanto a la supervivencia no está todavía demostrado (160)

La pauta de seguimiento dependerá del estadio clínico-patológico en que se encuentre el paciente. Actualmente en el melanoma la estadificación clínico-patológica se sigue según la clasificación TNM (82) (ver anexo V).

Un esquema del seguimiento propuesto en pacientes con melanoma se expone en la siguiente tabla.

(2, 72, 161).

Tabla 15. Seguimiento de los pacientes con melanoma

Estadio	Año tras el diagnóstico	Intervalo de examen clínico	Pruebas complementarias
0	De por vida	12 meses	No solicitar
IA	1-3	6 meses	Analítica (1) , Radiografía de tórax, Ecografía abdominal y ganglionar. Cada 12 meses
	4-5	12 meses	
	>5	12 meses	No solicitar
IB+IIA	1-3	3-6 meses	Radiografía de tórax, ecografía abdominal y ganglionar. Cada 6 meses
	3-5	6-12 meses	Radiografía de tórax, ecografía abdominal y ganglionar. Cada 12 meses
	>5	12 meses	No solicitar
IIB+IIC+III	1-3	3-6 meses	TAC (2) toracoabdominal. Cada 6 meses
	3-5	4-12 meses	TAC (2) toracoabdominal. Cada 12 meses
	>5	12 meses	No solicitar
IV	Individualizado (3)		

En el seguimiento de los pacientes con melanoma la exploración física debe realizarse tal como se ha detallado en el apartado de estadificación y, sólo cabría añadido que una de las finalidades de la exploración cutánea es la detección de otros melanomas primarios, la periodicidad de ésta vendría determinada por otros factores de riesgo que pueda presentar el paciente.

En lo referente a las pruebas complementarias a solicitar cabe destacar los siguiente:

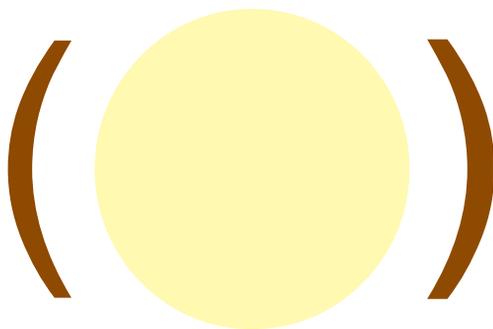
(1) - Analítica: su periodicidad viene determinada también por otros factores de riesgo que presente el enfermo.

Las elevaciones de la LDH sólo deben ser consideradas si se confirman con una segunda determinación realizada transcurridas más de 24 horas tras la primera determinación.

Si se realiza la determinación de β S100 también se recomienda confirmarla con una segunda muestra separada con un intervalo de un mes.

(2) -TAC: Para el seguimiento es suficiente con la valoración toracoabdominal en todos los casos.

(3) - Pacientes metastásicos: La exploración y las pruebas complementarias están marcadas de forma individual según la sintomatología y el tratamiento realizado. Se puede considerar una actuación multidisciplinar que, generalmente, encuentra su “ámbito” en el Comité de Tumores de cada Hospital.



10. Anexos

ANEXO I:

DESCRIPCIÓN DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA PARA LA ELABORACIÓN DE LA GUÍA

Para la realización de la Guía de Prevención y Tratamiento del Melanoma se ha llevado a cabo una búsqueda de la literatura científica que incluía diferentes tipos de estudios. metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados, estudios prospectivos controlados, observacionales, u opiniones de expertos.

Las búsquedas se realizaron en bases de datos electrónicas, búsquedas manuales en revistas, reuniones de consenso, otras guías clínicas... Los términos de búsqueda empleados, así como el rango de fechas para cada uno de los capítulos de la guía se describen en el siguiente cuadro:

BASES DE DATOS ELECTRÓNICAS

Apartado	Base	Términos de la búsqueda	Rango de fechas
Epidemiología	Medline	Epidemiology and melanoma/ Epidemiology of Skin Cancer	2000-2006
Factores de riesgo	Medline	Risk Factors and melanoma	1988-2006
Prevención	Medline	Melanoma, early diagnosis/ skin self-examination/ cutaneous photography/ Screening and melanoma	1985-2006
Confirmación diagnóstica y estadificación	Medline	Melanoma or cutaneous melanoma and dermatoscopy/	1996-2006
		Melanoma or cutaneous melanoma and management, biopsy and deep, punch, sentinel lymph node, guidelines	2000-2006
Tratamiento	Medline	Treatment of melanoma	1980-2006
Seguimiento	Medline	ESMO follow-up melanoma NCC follow-up melanoma	2004-2006

BASES DE DATOS DE REVISIONES SISTEMÁTICAS

Apartado	Base	Términos de la búsqueda	Rango de fechas
Tratamiento	Cochrane	Revisión de tratamientos para el melanoma cutáneo metastásico	2000

BÚSQUEDA MANUAL EN REVISTAS

Apartado	Base	Términos de la búsqueda	Rango de fechas
Prevención	J Am Acad Dermatol	Photoprotection	2000-2006
Seguimiento	J Clin Oncol Dermatology	Follow-up melanoma Follow-up melanoma	2000-2006 2000-2006

REVISIÓN DE COMUNICACIONES/RECOMENDACIONES DE CONGRESOS/ REUNIONES DE CONSENSO

Apartado	Congreso/reunión	Términos de la búsqueda	Rango de fechas
Seguimiento	V Curso de avances en melanoma. Pamplona 27-28 febrero	Seguimiento del melanoma (libro de la reunión)	2004

OTRAS GUÍAS CLÍNICAS

Apartado	Otras guías clínicas	Términos de la búsqueda	Rango de fechas
Tratamiento	National Guidelines Clearinhouse	melanoma	2000-2006

OTROS

Apartado
Epidemiología http://www-dep.iarc.fr/globocan2002 http://cne.isciii.es/htdocs/cancer1.html http://www.guideline.gov

ANEXO II:

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Para la valoración de la evidencia científica y la indicación del grado de recomendación, se ha utilizado la clasificación propuesta por la *Agency for Healthcare research and Quality* (AHRQ) de los Estados Unidos que establece 4 niveles de evidencia (de 1 a 4) y 3 grados de recomendación (de A a C):

El *grado de recomendación A*, el más alto, el más recomendable se corresponde con estudios de nivel I. El *grado de recomendación B*, se entiende como una recomendación favorable, se corresponde con estudios de nivel II o III. El *grado de recomendación C* se corresponde con estudios de nivel 4, que ni recomienda ni desaprueba la intervención a realizar.

Esta guía refleja el estado del conocimiento sobre el tema en la fecha de su edición; se prevé su revisión y, en su caso, actualización en un plazo no superior a cinco años.

Niveles de evidencia científica y grado de recomendación

Nivel	Tipos de evidencia científica	Grado de recomendación	Abreviaturas utilizadas
Ia	La evidencia científica procede de metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados	A	NEIa/A
Ib	La evidencia científica procede de al menos un ensayo clínico aleatorizado		NEIb/A
IIa	La evidencia científica procede de al menos un estudio prospectivo controlado sin aleatorización y bien diseñado	B	NEIIa/B
IIb	La evidencia científica procede de al menos un estudio cuasiexperimental bien diseñado		NEIIb/B
III	La evidencia científica procede de estudios observacionales bien diseñados		NEIII/B
IV	La evidencia científica procede de documentos u opiniones de comités de expertos y/o de autoridades de prestigio	C	NEIV/C

Utilizados por la Agency for Healthcare research and Quality (AHRQ) de los Estados Unidos.

Diseñado por la Universidad de Aberdeen-Health Services Research Unit

ANEXO III:

PROTOCOLO DE INFORMES HISTOLÓGICOS

Protocolo histológico para el melanoma cutáneo.				
NHª Clínica:	N. Biopsia:			
Nombre:				
Apellidos:				
Sexo:.....	Edad:.....	Localización:.....	Tipo de muestra:	
1. Melanoma	In situ Invasor			
2. Tipo histológico:	<ul style="list-style-type: none"> - de extensión superficial - tipo/sobre lentigo maligno - nodular - lentiginoso acral - de mucosas - desmoplásico- - otros:..... 			
3. Fase de crecimiento:	Radial	No	Sí	intraepitelial invasor
	Vertical	No	Sí	
4. Máximo espesor tumoral (índice de Breslow): mm			
5. Nivel de Clark:				
6. Ulceración:	No	Sí mm	
7. Nº mitosis/mm² (*):				
8. Regresión:	No	Sí:	<50%	>50%
9. Infiltrado linfocitario:	Peritumoral:	ausente	discontinuo	denso
	Intratumoral:	ausente	débil/moderado	intenso
10. Invasión vascular:	No	Sí		
11. Invasión perineural:	No	Sí		
12. Satelitosis microscópica:	No	Sí		
13. Lesión melanocítica asociada:	Ninguna Nevus melanocítico común Nevus displásico Nevus melanocítico congénito Otra:.....			
14. Tipo celular predominante:	Epitelioide Fusocelular Spitzoide/nevoide Globoide (balonizado) Otras:.....			
15. Elastosis actínica en la dermis de la piel sana peritumoral:	No	Sí		
16. ¿Es completa la resección del melanoma?	Sí		lateralmente en profundidad ambos	
	No:			
[*: depende del microscopio pero se acepta el recuento sobre 5 campos a 400 aumentos]				

ANEXO IV:

PROTOCOLO DE GANGLIO CENTINELA

Las recomendaciones actuales incluyen la realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela. Esta consiste en la inyección sobre la cicatriz de la biopsia-exéresis, de un radiofármaco (Tc 99 sulfuro coloidal) cuyas vías de drenaje son seguidas por linfogammagrafía. Ya en quirófano se inyecta vía intradérmica un colorante vital (azul de isosulfán) con un volumen en función del tamaño de la lesión o cicatriz, entre 0,5 y 1 ml. Mediante sonda portátil detectora de radiación gamma, y/o con la visualización del ganglio o del linfático aferente teñido de azul, se aísla el o los ganglios linfáticos que se remiten para el estudio histopatológico. Para dicho estudio se incluye todo el ganglio y se realizan secciones seriadas de 4 micras de espesor, separadas entre sí por 250 micras de material no analizado. En cada nivel se realizan 4 cortes, 2 para tinción con hematoxilina-eosina, y 2 para tinción inmunohistoquímica (se suelen utilizar el HMB-45, la S-100 o el MART-1/Melan-A).

Merece la pena realizar algunas precisiones sobre el papel de la BSCG en las siguientes circunstancias:

a).-BSGC en pacientes con Breslow ≤ 1 mm

La indicación de la BSGC en los melanomas con espesor de Breslow menor de 1 mm es controvertida, porque la tasa de afectación del ganglio centinela es solo del 1,4-8,3% (162,163). Pero aunque el riesgo de metástasis está relacionado directamente con el espesor de Breslow, otros factores como la ulceración (82, 99, 164-166), nivel de Clark mayor de III (75, 82, 99, 167) la edad (99,168), el sexo (99,164,165), la localización del tumor primario (99,165-167), la fase de crecimiento vertical (164,165,169), la presencia de fenómenos de regresión (167) mitótico (164,168), también se asocian con un incremento de metástasis ganglionares y peor pronóstico en los pacientes de este grupo.

La clasificación TNM 6ª edición (82) ya incorpora en los pacientes T1 como factores pronósticos el nivel de Clark $> IV-V$ y la ulceración, dividiéndolos en dos subgrupos de riesgo: T1a (Breslow ≤ 1 mm sin ulceración y con nivel de Clark II-III) y T1b (Breslow ≤ 1 mm, con ulceración y nivel de Clark IV-V)

En los últimos años, y con la puesta en marcha de programas de detección

precoz, muchos melanomas se están diagnosticando en estadios iniciales y, aunque la nueva estadificación de la American Joint Comité on Cáncer 2002 (AJCC) selecciona muy bien a los pacientes con melanomas de bajo espesor para la indicación de BSGC (170) deberá valorarse la incorporación de nuevos factores pronósticos en aquellos melanomas de espesor ≤ 1 mm, habida cuenta que es posible que la detección de micrometástasis y su tratamiento inmediato muestre una mejoría en la supervivencia como en otros casos (76). Mientras tanto, el criterio para la indicación de la técnica en estos pacientes debe ser personalizado asumiendo como más importantes la ulceración y el nivel de Clark pero valorando, en ausencia de éstos, todos los demás.

b).-BSGC en pacientes con Breslow >4mm

La indicación de BSGC en melanomas de Breslow > 4 mm tampoco está bien establecida. El papel de la linfadenectomía en estos pacientes es también más controvertido debido al alto riesgo de metástasis a distancia. Por otro lado, todos los estudios randomizados que analizan la eficacia de la linfadenectomía profiláctica en melanomas, excluyen a este grupo (76, 97, 171, 172)

Tras la incorporación en 1992 de la BSGC (173), algunos autores han analizado retrospectivamente esta técnica con el fin de establecer el valor pronóstico del estado del ganglio centinela, con resultados algo dispares. Mientras que para Gershenwald et al (174) y Caracó et al (175) el estado del ganglio centinela fue el factor pronóstico más importante para la supervivencia global pero no para el intervalo libre de enfermedad, para Essner et al (176) lo fue para el intervalo libre de enfermedad pero no para la supervivencia global y concluye que el papel del ganglio centinela en los pacientes con Breslow ≥ 4 mm no está claramente definido. Sin embargo, otros autores como Thompson et al (177) y Carlson et al (178) consideran, según los resultados de su revisión, que el estado del ganglio centinela es el factor pronóstico más importante tanto del intervalo libre de enfermedad como de supervivencia global en los pacientes con melanomas de más de 4 mm de espesor.

Estos resultados ponen de manifiesto que la realización de la BSGC a estos pacientes puede aportar tanto datos pronósticos como información importante para establecer el riesgo individual. También puede ayudar a seleccionar a los pacientes para tratamientos adyuvantes más o menos agresivos. Asimismo, no hay que olvidar

la importancia del valor pronóstico de la ulceración sola o asociada con el estado del ganglio centinela, factor que, para alguna de las series analizadas, (174) es el parámetro de mayor significación para el intervalo libre de enfermedad.

c).-BSGC en el paciente pediátrico

Otro aspecto controvertido de la BSGC es su indicación en melanomas en la infancia, puesto que esta patología es muy poco frecuente en los niños, existen pocas referencias en la literatura y con poca casuística. Según se observa en la literatura aunque la incidencia de ganglio centinela positivo en el paciente pediátrico es más alta, el porcentaje de recaídas es menor, por lo que el estado del ganglio centinela parece no tener un valor pronóstico (179). Por otra parte, se ha observado que los pacientes más jóvenes toleran mejor los tratamientos adyuvantes (180) y necesitan con menor frecuencia modificaciones terapéuticas secundarias a toxicidad (181). Por lo tanto, y aunque el valor del ganglio centinela en el paciente pediátrico todavía no está bien establecido, pensamos que la BSGC al menos puede seleccionar grupos de alto riesgo subsidiarios de estos tratamientos más agresivos.

ANEXO V:

CLASIFICACIÓN TNM Y ESTADIFICACIÓN

Clasificación TNM del Melanoma Maligno

Tumor (T)

T0	Sin evidencia de tumor	
Tis	Tumor in situ	
T1	≤1.0 mm	a: Sin ulceración y nivel II/III de Clark b: Con ulceración o nivel IV /V de Clark
T2	1.01-2mm	a: Sin ulceración b: Con ulceración
T3	2.01-4 mm	a: Sin ulceración b: Con ulceración
T4	>4 mm	a: Sin ulceración b: Con ulceración

Ganglios linfáticos (N)

N0	Ganglios negativos	
N1	1 ganglio	a: Micrometástasis* b: Macrometástasis**
N2	2 ó 3 ganglios	a: Micrometástasis b: Macrometástasis c: Metástasis en tránsito / satelitosis sin afectación ganglionar
N3	≥4 ganglios o combinación de metástasis en tránsito/ satelitosis o melanoma ulcerado y ganglios afectados	

Metástasis (M)

M0	Sin metástasis	
M1	Metástasis cutánea a distancia, subcutáneas o ganglionares	LDH normal
M2	Metástasis pulmonares	LDH normal
M3	Otras metástasis viscerales	LDH normal
	Cualquier metástasis	LDH elevada

* *Micrometástasis: son diagnosticadas después de cirugía electiva ó linfadenectomía del ganglio centinela*

***Macrometástasis: nódulos linfáticos detectables clínicamente confirmado por linfadenectomía terapéutica ó cualquier nódulo linfático metastásico con extensión extracapsular*

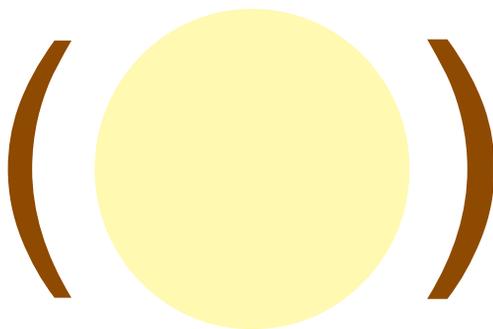
ESTADIFICACIÓN CLÍNICA

0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
IIA	T2a	N0	M0
	T2b	N0	M0
IIB	T3a	N0	M0
	T3b	N0	M0
IIC	T4a	N0	M0
	T4b	N0	M0
III	Cualquier T	N1,N2,N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

American Joint Committee on Cancer Staging System for Cutaneous Melanoma (AJCC 2002)

ESTADIFICACIÓN PATOLÓGICA

0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
IIA	T2a	N0	M0
	T2b	N0	M0
IIB	T3a	N0	M0
	T3b	N0	M0
IIC	T4a	N0	M0
	T4b	N0	M0
IIIA	cualquier Ta	N1a,N2a	M0
IIIB	cualquier Tb	N1a,N2a	M0
	cualquier Ta	N1b,N2b	M0
	cualquier T	N2c	M0
IIIC	cualquier Tb	N1b,N2b,N3	M0
IV	cualquier T	cualquier N	cualquier M



11. Conclusiones

CONCLUSIONES

PREVENCIÓN PRIMARIA

- Evitar la exposición solar en los niños menores de 3 años.
- Evitar las quemaduras solares sobre todo durante la infancia y adolescencia.
- Utilizar fotoprotectores solares y medidas físicas para disminuir el riesgo de quemaduras: el factor de protección mínimo recomendado es de 15, aunque es variable según el fototipo y el grado de exposición.

PREVENCIÓN SECUNDARIA

- Todas las personas deben incluir en su rutina de exploración toda la superficie cutánea cada 1 ó 2 meses.
- Se debe consultar a un especialista cuando se observen lesiones pigmentadas o antiguas que cambian de aspecto, o que sean diferentes a las demás del cuerpo.
- Los pacientes que pertenecen a alguno de los grupos de riesgo deben ponerse en programas específicos de seguimiento por especialistas en Dermatología.

DIAGNÓSTICO:

- Para el diagnóstico es fundamental la extirpación quirúrgica con márgenes ajustados (1-2 mm) de toda la lesión. Si esto no es posible se puede realizar una biopsia incisional que incluye la zona más sobreelevada para una correcta valoración del Breslow.
- Es fundamental en todo informe histológico de un melanoma, la inclusión de los parámetros que son relevantes para la estadificación y el tratamiento.
- Para la estadificación de un melanoma se realiza la biopsia selectiva del ganglio centinela que está indicado en determinados melanomas.
- La biopsia del ganglio centinela se realiza a la vez que la ampliación de márgenes, o si esto no es posible antes.
- Las pruebas complementarias varían según el estadio clínico.

TRATAMIENTO

- El margen necesario en la ampliación varía según el estadio clínico.
- Se realizará linfadenectomía en los pacientes con ganglio centinela positivo o con adenopatías palpables. No se realiza de forma profiláctica en ningún caso.
- La radioterapia puede ser útil en algunos casos con enfermedad locorregional o metastásica.
- La enfermedad metastásica requiere un manejo multidisciplinar e individualizado.

SEGUIMIENTO

- Para el seguimiento es imprescindible la exploración cutánea periódica de por vida por un especialista en Dermatología por el riesgo de un segundo melanoma.
- La exploración física y la anamnesis por aparatos son los pilares del seguimiento, aunque algunas pruebas complementarias, variable según el estadio, pueden ser útiles.

12. Bibliografía

BIBLIOGRAFIA

1. de Vries E, Coebergh JW. Cutaneous malignant melanoma in Europe. *Eur J Cancer* 2004;40(16):2355-66.
2. Lang PG. Current concepts in the management of patients with melanoma. *Am J Clin Dermatol* 2002;3(6):401-26.
3. Garbe C, McLeod GR, Buettner PG. Time trends of cutaneous melanoma in Queensland, Australia and Central Europe. *Cancer* 2000;89(6):1269-78.
4. Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol* 2002;146 Suppl 61:1-6.
5. IARC. En: Disponible en internet: <http://www-dep.iarc.fr/globocan>; 2002.
6. Lens MB, Dawes M. Global perspectives of contemporary epidemiological trends of cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol* 2004;150(2):179-85.
7. Sant M, Aareleid T, Berrino F, Bielska Lasota M, Carli PM, Faivre J, et al. EURO-CARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94—results and commentary. *Ann Oncol* 2003;14 Suppl 5:v61-118.
8. Centro de Nacional de Epidemiología. La situación del cáncer en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo.; 2005.
9. Centro de Nacional de Epidemiología En: Disponible en internet: <http://cne.isciii.es/htdocs/cancer1.htm>.
10. Gordis L. Epidemiología. 3ª ed. Madrid: Elsevier; 2005.
11. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol* 1988;124(6):869-71.
12. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer* 2005;41(14):2040-59.
13. Pho L, Grossman D, Leachman SA. Melanoma genetics: a review of genetic factors and clinical phenotypes in familial melanoma. *Curr Opin Oncol* 2006;18(2):173-9.
14. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer* 2005;41(1):28-44.

15. Whiteman DC, Watt P, Purdie DM, Hughes MC, Hayward NK, Green AC. Melanocytic nevi, solar keratoses, and divergent pathways to cutaneous melanoma. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(11):806-12.
16. Stierner U, Augustsson A, Rosdahl I, Suurkula M. Regional distribution of common and dysplastic naevi in relation to melanoma site and sun exposure. A case-control study. *Melanoma Res* 1992;1(5-6):367-75.
17. Halpern AC, Guerry Dt, Elder DE, Clark WH, Jr., Synnestvedt M, Norman S, et al. Dysplastic nevi as risk markers of sporadic (nonfamilial) melanoma. A case-control study. *Arch Dermatol* 1991;127(7):995-9.
18. Augustsson A, Stierner U, Rosdahl I, Suurkula M. Common and dysplastic naevi as risk factors for cutaneous malignant melanoma in a Swedish population. *Acta Derm Venereol* 1991;71(6):518-24.
19. Halpern AC GD, Elder DE, Trock B, Synnestved M, Humphreys T. Natural history of dysplastic nevi. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:51-7.
20. Newton JA. Familial melanoma. *Clin Exp Dermatol* 1993;18(1):5-11.
21. Rigel DS, Rivers JK, Friedman RJ, Kopf AW. Risk gradient for malignant melanoma in individuals with dysplastic naevi. *Lancet* 1988;1(8581):352-3.
22. Rigel DS, Rivers JK, Kopf AW, Friedman RJ, Vinokur AF, Heilman ER, et al. Dysplastic nevi. Markers for increased risk for melanoma. *Cancer* 1989;63(2):386-9.
23. Slade J, Marghoob AA, Salopek TG, Rigel DS, Kopf AW, Bart RS. Atypical mole syndrome: risk factor for cutaneous malignant melanoma and implications for management. *J Am Acad Dermatol* 1995;32(3):479-94.
24. Goldstein AM, Struewing JP, Chidambaram A, Fraser MC, Tucker MA. Genotype-phenotype relationships in U.S. melanoma-prone families with CDKN2A and CDK4 mutations. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(12):1006-10.
25. Goldstein AM, Landi MT, Tsang S, Fraser MC, Munroe DJ, Tucker MA. Association of MC1R variants and risk of melanoma in melanoma-prone families with CDKN2A mutations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(9):2208-12.
26. Goggins W, Gao W, Tsao H. Association between female breast cancer and cutaneous melanoma. *Int J Cancer* 2004;111(5):792-4.

27. Rulyak SJ, Brentnall TA, Lynch HT, Austin MA. Characterization of the neoplastic phenotype in the familial atypical multiple-mole melanoma-pancreatic carcinoma syndrome. *Cancer* 2003;98(4):798-804.
28. National Institutes of Health summary of the Consensus Development Conference on Sunlight, Ultraviolet Radiation, and the Skin. Bethesda, Maryland, May 8-10,1989. Consensus Development Panel. *J Am Acad Dermatol* 1991;24(4):608-12.
29. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer* 2005;41(1):45-60.
30. Puig S, Malvehy J, Badenas C, Ruiz A, Jimenez D, Cuellar F, et al. Role of the CDKN2A locus in patients with multiple primary melanomas. *J Clin Oncol* 2005;23(13):3043-51.
31. Kullavanijaya P, Lim HW. Photoprotection. *J Am Acad Dermatol* 2005;52(6):937-58; quiz 959-62.
32. IARC.Handbooks of Cancer Prevention Vol 10. Sunscreens. Lyon: IARC Press; 2001.
33. Milne E, English DR, Cross D, Corti B, Costa C, Johnston R. Evaluation of an intervention to reduce sun exposure in children: design and baseline results. *Am J Epidemiol* 1999;150(2):164-73.
34. Stenberg C, Larko O. Sunscreen application and its importance for the sun protection factor. *Arch Dermatol* 1985;121(11):1400-2.
35. Harrison SL, Buettner PG, MacLennan R. The North Queensland "Sun-Safe Clothing" study: design and baseline results of a randomized trial to determine the effectiveness of sun-protective clothing in preventing melanocytic nevi. *Am J Epidemiol* 2005;161(6):536-45.
36. Delgado M. Aspectos generales del cribado. En:Cerdá T, Ascunce N. Implantación Evaluación de Programas Poblacionales de Cribado. Madrid; Sociedad Española de Epidemiología; 2006.p 9-28
37. Consellería de Sanitat. Programa de prevención de cáncer de mama en la Comunidad Valenciana. Valencia: Generalitat Valenciana. Consellería de Sanitat; 1998. Monografía Sanitaria Serie E Núm 25

38. Edman RL, Wolfe JT. Prevention and early detection of malignant melanoma. *Am Fam Physician* 2000;62(10):2277-85.
39. Elwood JM. Screening for melanoma and options for its evaluation [see comment]. *J Med Screen* 1994;1(1):22-38.
40. Rager EL, Bridgeford EP, Ollila DW. Cutaneous melanoma: update on prevention, screening, diagnosis, and treatment. *Am Fam Physician* 2005;72(2):269-76.
41. Helfand M, Mahon SM, Eden KB, Frame PS, Orleans CT. Screening for skin cancer. *Am J Prev Med* 2001;20(3 Suppl):47-58.
42. MacKie RM. Risk factors for the development of primary cutaneous malignant melanoma. *Dermatol Clin* 2002;20(4):597-600.
43. Geller AC, Sober AJ, Zhang Z, Brooks DR, Miller DR, Halpern A, et al. Strategies for improving melanoma education and screening for men age \geq 50 years: findings from the American Academy of Dermatological National Skin Cancer Screening Program. *Cancer* 2002;95(7):1554-61.
44. Koh HK, Norton LA, Geller AC, Sun T, Rigel DS, Miller DR, et al. Evaluation of the American Academy of Dermatology's National Skin Cancer Early Detection and Screening Program. *J Am Acad Dermatol* 1996;34(6):971-8.
45. Rampen FH, Casparie-van Velsen JI, van Huystee BE, Kiemeneij LA, Schouten LJ. False-negative findings in skin cancer and melanoma screening. *J Am Acad Dermatol* 1995;33(1):59-63.
46. Federman DG, Concato J, Kirsner RS. Comparison of dermatologic diagnoses by primary care practitioners and dermatologists. A review of the literature. *Arch Fam Med* 1999;8(2):170-2.
47. Gerbert B, Maurer T, Berger T, Pantilat S, McPhee SJ, Wolff M, et al. Primary care physicians as gatekeepers in managed care. Primary care physicians' and dermatologists' skills at secondary prevention of skin cancer. *Arch Dermatol* 1996;132(9):1030-8.
48. US Preventive Services Task Force USPSTF. Screening for skin cancer: recommendations and rationale. *Am J Prev Med* 2001;20(3S).
49. Robinson JK, Fisher SG, Turrisi RJ. Predictors of skin self-examination performance. *Cancer* 2002;95(1):135-46.

50. Carli P, De Giorgi V, Palli D, Maurichi A, Mulas P, Orlandi C, et al. Dermatologist detection and skin self-examination are associated with thinner melanomas: results from a survey of the Italian Multidisciplinary Group on Melanoma. *Arch Dermatol* 2003;139(5):607-12.
51. Feit NE, Dusza SW, Marghoob AA. Melanomas detected with the aid of total cutaneous photography. *Br J Dermatol* 2004;150(4):706-14.
52. Oliveria SA, Chau D, Christos PJ, Charles CA, Mushlin AI, Halpern AC. Diagnostic accuracy of patients in performing skin self-examination and the impact of photography. *Arch Dermatol* 2004;140(1):57-62.
53. Liu W, Hill D, Gibbs AF, Tempany M, Howe C, Borland R, et al. What features do patients notice that help to distinguish between benign pigmented lesions and melanomas?: the ABCD(E) rule versus the seven-point checklist. *Melanoma Res* 2005;15(6):549-54.
54. Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS, Friedman RJ, McCarthy WH, Osman I, et al. Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria. *Jama* 2004;292(22):2771-6.
55. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 2005;353(20):2135-47.
56. Bastian BC, Olshen AB, LeBoit PE, Pinkel D. Classifying melanocytic tumors based on DNA copy number changes. *Am J Pathol* 2003;163(5):1765-70.
57. Mackie RM. Disorders of the cutaneous melanocyte. In: En Burns T BS, Cox N, Griffiths C, eds, editor. *Rook's Textbook of Dermatology*. 7^a ed ed. Oxford: Blacell Publishing; 2004. p. 381-389.
58. Saida T. Malignant melanoma on the sole: how to detect the early lesions efficiently. *Pigment Cell Res* 2000;13 Suppl 8:135-9.
59. Jaroszewski DE, Pockaj BA, DiCaudo DJ, Bite U. The clinical behavior of desmoplastic melanoma. *Am J Surg* 2001;182(6):590-5.
60. Fisher SR, O'Brien CJ. Head and neck melanomas. In: Balch CM, Houghton AN, Sorber AJ, Soong SJ, editors. *Cutaneous melanoma*. 4th ed. St. Louis: Quality Medical Publishing, Inc.; 2003. p. 275-296.
61. Hicks MJ, Flaitz CM. Oral mucosal melanoma: epidemiology and pathobiology. *Oral Oncol* 2000;36(2):152-69.

62. Stern SJ, Guillaumondegui OM. Mucosal melanoma of the head and neck. *Head Neck* 1991;13(1):22-7.
63. Ross MI SS. Mucosal melanomas. In: Quality Medical Publishing ISL, editor. *Cutaneous melanoma*; 2003. p. 297-308.
64. Kanzler MH, Mraz-Gernhard S. Primary cutaneous malignant melanoma and its precursor lesions: diagnostic and therapeutic overview. *J Am Acad Dermatol* 2001;45(2):260-76.
65. Jafarian F, Powell J, Kokta V, Champagne M, Hatami A, McCuaig C, et al. Malignant melanoma in childhood and adolescence: report of 13 cases. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(5):816-22.
66. Sanchez JL, Figueroa LD, Rodriguez E. Behavior of melanocytic nevi during pregnancy. *Am J Dermatopathol* 1984;6 Suppl:89-91.
67. MacKie RM. Pregnancy and exogenous hormones in patients with cutaneous malignant melanoma. *Curr Opin Oncol* 1999;11(2):129-31.
68. Balch CM, Soong SJ, Smith T, Ross MI, Urist MM, Karakousis CP, et al. Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2 cm vs. 4 cm excision margins for 740 patients with 1-4 mm melanomas. *Ann Surg Oncol* 2001;8(2):101-8.
69. Karakousis CP, Balch CM, Urist MM, Ross MM, Smith TJ, Bartolucci AA. Local recurrence in malignant melanoma: long-term results of the multiinstitutional randomized surgical trial. *Ann Surg Oncol* 1996;3(5):446-52.
70. O'Meara AT, Cress R, Xing G, Danielsen B, Smith LH. Malignant melanoma in pregnancy. A population-based evaluation. *Cancer* 2005;103(6):1217-26.
71. NG Pamela C, Barzilai DA, Ismail SA, Averitte RL, Jr., Gilliam AC. Evaluating invasive cutaneous melanoma: is the initial biopsy representative of the final depth? *J Am Acad Dermatol* 2003;48(3):420-4.
72. Jost LM, Jelic S, Purkalne G. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of cutaneous malignant melanoma. *Ann Oncol* 2005;16 Suppl 1:i66-8.
73. Melanoma Treatment Guidelines for Patients Version III. Disponible en internet:http://www.ncc.org/patients/patients_gls/_english/_melanoma/contents_as_p;2005.

74. Sober AJ, Chuang TY, Duvic M, Farmer ER, Grichnik JM, Halpern AC, et al. Guidelines of care for primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2001;45(4):579-86.
75. Corsetti RL, Allen HM, Wanebo HJ. Thin < or = 1 mm level III and IV melanomas are higher risk lesions for regional failure and warrant sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2000;7(6):456-60.
76. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006;355(13):1307-17.
77. Balch CM, Cascinelli N. Sentinel-node biopsy in melanoma. *N Engl J Med* 2006;355(13):1370-1.
78. Stenius Muller MG, VLP, de Lange-de Klerk ESM et al. The sentinel lymph node status is an important factor for predicting clinical outcome in patients with stage I or II cutaneous melanoma. *Cancer* 2001;91:2041-8.
79. van Akkooi AC, de Wilt JH, Verhoef C, Graveland WJ, van Geel AN, Kliffen M, et al. High positive sentinel node identification rate by EORTC melanoma group protocol. Prognostic indicators of metastatic patterns after sentinel node biopsy in melanoma. *Eur J Cancer* 2006;42(3):372-80.
80. Balch CM, Soong S, Ross MI, Urist MM, Karakousis CP, Temple WJ, et al. Long-term results of a multi-institutional randomized trial comparing prognostic factors and surgical results for intermediate thickness melanomas (1.0 to 4.0 mm). Intergroup Melanoma Surgical Trial. *Ann Surg Oncol* 2000;7(2):87-97.
81. Rex J, Paradelo C, Mangas C, Hilari JM, Fernandez-Figueras MT, Fraile M, et al. Single-institution experience in the management of patients with clinical stage I and II cutaneous melanoma: results of sentinel lymph node biopsy in 240 cases. *Dermatol Surg* 2005;31(11 Pt 1):1385-93.
82. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001;19(16):3635-48.
83. Webb JB, Khanna A. Can we rely on a general practitioner's referral letter to a skin lesion clinic to prioritize appointments and does it make a difference to the patient's prognosis? *Ann R Coll Surg Engl* 2006;88(1):40-5.

84. Lederman JS, Sober AJ. Does biopsy type influence survival in clinical stage I cutaneous melanoma? *J Am Acad Dermatol* 1985;13(6):983-7.
85. Martin RC, 2nd, Scoggins CR, Ross MI, Reintgen DS, Noyes RD, Edwards MJ, et al. Is incisional biopsy of melanoma harmful? *Am J Surg* 2005;190(6):913-7.
86. Banzet P TA, Vuillermin E,. Wide versus narrow surgical excision in thin (<2mm)stage I primary cutaneous malignant melanoma: Long term results of a French multicentric prospective randomized trial on 319 patients. In: *Proc Assoc Clin Oncol*; 1993; 1993. p. 387.
87. Ringborg U, Andersson R, Eldh J, Glaumann B, Hafstrom L, Jacobsson S, et al. Resection margins of 2 versus 5 cm for cutaneous malignant melanoma with a tumor thickness of 0.8 to 2.0 mm: randomized study by the Swedish Melanoma Study Group. *Cancer* 1996;77(9):1809-14.
88. Veronesi U, Cascinelli N, Adamus J, Balch C, Bandiera D, Barchuk A, et al. Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 cm. *N Engl J Med* 1988;318(18):1159-62.
89. Cascinelli N. Margin of resection in the management of primary melanoma. *Semin Surg Oncol* 1998;14(4):272-5.
90. Balch CM, Urist MM, Karakousis CP, Smith TJ, Temple WJ, Drzewiecki K, et al. Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1 to 4 mm). Results of a multi-institutional randomized surgical trial. *Ann Surg* 1993;218(3):262-7; discussion 267-9.
91. Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R, Coombes G, Timmons M, Evans J, et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med* 2004;350(8):757-66.
92. NIH. Consensus conference. Diagnosis and treatment of early melanoma. *JAMA* 1992;268:1314.
93. Cole DJ, Baron PL. Surgical management of patients with intermediate thickness melanoma: current role of elective lymph node dissection. *Semin Oncol* 1996;23(6):719-24.
94. Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, Brennhovd IO, Caceres E, Cascinelli N, et al. Inefficacy of immediate node dissection in stage 1 melanoma of the limbs. *N Engl J Med* 1977;297(12):627-30.

95. Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, Brennhovd O, Caceres E, Cascinelli N, et al. Delayed regional lymph node dissection in stage I melanoma of the skin of the lower extremities. *Cancer* 1982;49(11):2420-30.
96. Sim FH, Taylor WF, Pritchard DJ, Soule EH. Lymphadenectomy in the management of stage I malignant melanoma: a prospective randomized study. *Mayo Clin Proc* 1986;61(9):697-705.
97. Balch CM, Soong SJ, Bartolucci AA, Urist MM, Karakousis CP, Smith TJ, 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(3):255-63; discussion 263-6.
98. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996;14(1):7-17.
99. 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(16):3622-34.
100. Konstadoulakis MM, Messaris E, Zografos G, Ricaniadis N, Androulakis G, Karakousis C. Common prognostic factors for stage III melanoma patients and for stage I and II melanoma patients with recurrence to their regional lymph nodes. *Melanoma Res* 2002;12(4):357-64.
101. Strobbe LJ, Jonk A, Hart AA, Nieweg OE, Kroon BB. Positive iliac and obturator nodes in melanoma: survival and prognostic factors. *Ann Surg Oncol* 1999;6(3):255-62.
102. Coit DG, Rogatko A, Brennan MF. Prognostic factors in patients with melanoma metastatic to axillary or inguinal lymph nodes. A multivariate analysis. *Ann Surg* 1991;214(5):627-36.
103. Morton DL, Wanek L, Nizze JA, Elashoff RM, Wong JH. Improved long-term survival after lymphadenectomy of melanoma metastatic to regional nodes. Analysis of prognostic factors in 1134 patients from the John Wayne Cancer Clinic. *Ann Surg* 1991;214(4):491-9; discussion 499-501.

104. Singletary SE, Shallenberger R, Guinee VF, McBride CM. Melanoma with metastasis to regional axillary or inguinal lymph nodes: prognostic factors and results of surgical treatment in 714 patients. *South Med J* 1988;81(1):5-9.
105. Callery C, Cochran AJ, Roe DJ, Rees W, Nathanson SD, Benedetti JK, et al. Factors prognostic for survival in patients with malignant melanoma spread to the regional lymph nodes. *Ann Surg* 1982;196(1):69-75.
106. Eggermont AM, van Geel AN, de Wilt JH, ten Hagen TL. The role of isolated limb perfusion for melanoma confined to the extremities. *Surg Clin North Am* 2003;83(2):371-84, ix.
107. Eggermont AM, ten Hagen TL. Tumor necrosis factor-based isolated limb perfusion for soft tissue sarcoma and melanoma: ten years of successful antivasculuar therapy. *Curr Oncol Rep* 2003;5(2):79-80.
108. Eggermont AM, Brunstein F, Grunhagen D, ten Hagen TL. Regional treatment of metastasis: role of regional perfusion. State of the art isolated limb perfusion for limb salvage. *Ann Oncol* 2004;15 Suppl 4:iv107-12.
109. Eggermont AM. TNF alpha in isolated perfusion systems: success in the limb, developments for the liver credits, debits and future perspectives. *Anticancer Res* 1998;18(5D):3899-905.
110. Knorr C, Meyer T, Janssen T, Goehl J, Hohenberger W. Hyperthermic isolated limb perfusion (HILP) in malignant melanoma. Experience with 101 patients. *Eur J Surg Oncol* 2006;32(2):224-7.
111. Hayes AJ, Neuhaus SJ, Clark MA, Thomas JM. Isolated Limb Perfusion With Melphalan and Tumor Necrosis Factor alpha for Advanced Melanoma and Soft-Tissue Sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2006.
112. Thompson JF, Kam PC. Isolated limb infusion for melanoma: a simple but effective alternative to isolated limb perfusion. *J Surg Oncol* 2004;88(1):1-3.
113. Agarwala SS, Kirkwood JM. Adjuvant therapy of melanoma. *Semin Surg Oncol* 1998;14(4):302-10.
114. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, Richards J, Flaherty LE, Ernstoff MS, et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000;18(12):2444-58.
115. Kirkwood JM, Richards T, Zarour HM, Sosman J, Ernstoff M, Whiteside TL, et al.

- Immunomodulatory effects of high-dose and low-dose interferon alpha2b in patients with high-risk resected melanoma: the E2690 laboratory corollary of intergroup adjuvant trial E1690. *Cancer* 2002;95(5):1101-12.
116. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA, Sondak VK, Agarwala SS, Ernstoff MS, 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(9):2370-80.
 117. Kirkwood JM. Studies of interferons in the therapy of melanoma. *Semin Oncol* 1991;18(5 Suppl 7):83-90.
 118. Wheatley K, Ives N, Hancock B, Gore M, Eggermont A, Suci S. Does adjuvant interferon-alpha for high-risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta-analysis of the randomised trials. *Cancer Treat Rev* 2003;29(4):241-52.
 119. Gogas H, Ioannovich J, Dafni U, Stavropoulou-Giokas C, Frangia K, Tsoutsos D, et al. Prognostic significance of autoimmunity during treatment of melanoma with interferon. *N Engl J Med* 2006;354(7):709-18.
 120. Manola J, Atkins M, Ibrahim J, Kirkwood J. Prognostic factors in metastatic melanoma: a pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials. *J Clin Oncol* 2000;18(22):3782-93.
 121. Retsas S, Henry K, Mohammed MQ, MacRae K. Prognostic factors of cutaneous melanoma and a new staging system proposed by the American Joint Committee on Cancer (AJCC): validation in a cohort of 1284 patients. *Eur J Cancer* 2002;38(4):511-6.
 122. Eton O, Legha SS, Moon TE, Buzaid AC, Papadopoulos NE, Plager C, et al. Prognostic factors for survival of patients treated systemically for disseminated melanoma. *J Clin Oncol* 1998;16(3):1103-11.
 123. Ortiz B, Vazquez C, Martinez C, Gimenez J, Sanmartin O, de los Dolores V, et al. [S100 protein as tumoral marker in melanoma patients. Comparative study with sentinel node biopsy and whole body FDG-PET]. *Rev Esp Med Nucl* 2003;22(2):87-96.
 124. Banfalvi T, Gergye M, Beczassy E, Gilde K, Otto S. [Role of S100B protein in neoplasms and other diseases]. *Magy Onkol* 2004;48(1):71-4.

125. Banfalvi T, Boldizsar M, Gergye M, Gilde K, Kremmer T, Otto S. Comparison of prognostic significance of serum 5-S-Cysteinyl-dopa, LDH and S-100B protein in Stage III-IV malignant melanoma. *Pathol Oncol Res* 2002;8(3):183-7.
126. Balch CM, Soong SJ, Murad TM, Ingalls AL, Maddox WA. A multifactorial analysis of melanoma: III. Prognostic factors in melanoma patients with lymph node metastases (stage II). *Ann Surg* 1981;193(3):377-88.
127. Balch CM, Soong SJ, Murad TM, Smith JW, Maddox WA, Durant JR. A multifactorial analysis of melanoma. IV. Prognostic factors in 200 melanoma patients with distant metastases (stage III). *J Clin Oncol* 1983;1(2):126-34.
128. Gutman H, Hess KR, Kokotsakis JA, Ross MI, Guinee VF, Balch CM. Surgery for abdominal metastases of cutaneous melanoma. *World J Surg* 2001;25(6):750-8.
129. Konstadoulakis MM, Messaris E, Zografos G, Androulakis G, Karakousis C. Prognostic factors in malignant melanoma patients with solitary or multiple brain metastases. Is there a role for surgery? *J Neurosurg Sci* 2000;44(4):211-8; discussion 219.
130. Koodziejski L, Goralczyk J, Dyczek S, Duda K, Nabiaek T. The role of surgery in lung metastases. *Eur J Surg Oncol* 1999;25(4):410-7.
131. Morone G, Meriggi F, Forni E. [The surgery of lung metastases of melanoma]. *Ann Ital Chir* 1998;69(4):461-4.
132. Ballo MT, Ang KK. Radiotherapy for cutaneous malignant melanoma: rationale and indications. *Oncology (Williston Park)* 2004;18(1):99-107; discussion 107-10, 113-4.
133. Stevens G, McKay MJ. Dispelling the myths surrounding radiotherapy for treatment of cutaneous melanoma. *Lancet Oncol* 2006;7(7):575-83.
134. Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Altendorf-Hofmann A, Urban A, Schell H, Hohenberger W, et al. Palliative radiotherapy for recurrent and metastatic malignant melanoma: prognostic factors for tumor response and long-term outcome: a 20-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44(3):607-18.
135. Rao G, Klimo P, Jr., Thompson CJ, Samlowski W, Wang M, Watson G, et al. Stereotactic radiosurgery as therapy for melanoma, renal carcinoma, and sarcoma brain metastases: Impact of added surgical resection and whole-brain radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(4 Suppl):S20-5.

136. Gaudy-Marqueste C, Regis JM, Muracciole X, Laurans R, Richard MA, Bonerandi JJ, et al. Gamma-Knife radiosurgery in the management of melanoma patients with brain metastases: a series of 106 patients without whole-brain radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(3):809-16.
137. Flaherty KT. Chemotherapy and targeted therapy combinations in advanced melanoma. *Clin Cancer Res* 2006;12(7 Pt 2):2366s-2370s.
138. Atkins MB. Cytokine-based therapy and biochemotherapy for advanced melanoma. *Clin Cancer Res* 2006;12(7 Pt 2):2353s-2358s.
139. Mandara M, Nortilli R, Sava T, Cetto GL. Chemotherapy for metastatic melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006;6(1):121-30.
140. Eton O. Chemotherapy, cytokines, and biochemotherapy for melanoma. *Cancer Chemother Biol Response Modif* 2005;22:739-48.
141. Keilholz U. Biochemotherapy of melanoma. *Forum (Genova)* 2003;13(2):158-65; quiz 189.
142. Huncharek M, Caubet JF, McGarry R. 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(1):75-81.
143. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S, 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(1):158-66.
144. Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, Hauschild A, Mohr P, Bonerandi JJ, et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol* 2004;22(6):1118-25.
145. Vogl T, Eichler K, Zangos S, Herzog C, Hammerstingl R, Balzer J, et al. Preliminary experience with transarterial chemoembolization (TACE) in liver metastases of uveal malignant melanoma: local tumor control and survival. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006.
146. Soulen MC. Chemoembolization of hepatic malignancies. *Oncology (Williston Park)* 1994;8(4):77-84; discussion 84, 89-90 passim.
147. Lens MB, Dawes M. Interferon alfa therapy for malignant melanoma: a syste-

- matic review of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2002;20(7):1818-25.
148. Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, Fisher RI, Weiss G, Margolin K, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol* 1999;17(7):2105-16.
 149. White RL, Jr., Schwartzentruber DJ, Guleria A, MacFarlane MP, White DE, Tucker E, et al. Cardiopulmonary toxicity of treatment with high dose interleukin-2 in 199 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell carcinoma. *Cancer* 1994;74(12):3212-22.
 150. Margolin KA, Rayner AA, Hawkins MJ, Atkins MB, Dutcher JP, Fisher RI, et al. Interleukin-2 and lymphokine-activated killer cell therapy of solid tumors: analysis of toxicity and management guidelines. *J Clin Oncol* 1989;7(4):486-98.
 151. Aulitzky WE, Schuler M, Peschel C, Huber C. Interleukins. Clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1994;48(5):667-77.
 152. Sparano JA, Fisher RI, Sunderland M, Margolin K, Ernest ML, Sznol M, et al. Randomized phase III trial of treatment with high-dose interleukin-2 either alone or in combination with interferon alfa-2a in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 1993;11(10):1969-77.
 153. Sondak VK, Sabel MS, Mule JJ. Allogeneic and autologous melanoma vaccines: where have we been and where are we going? *Clin Cancer Res* 2006;12(7 Pt 2):2337s-2341s.
 154. Schmittel A, Scheibenbogen C, Letsch A, Asemissen AM, Thiel E, Keilholz U. Malignant melanoma—clinical development of peptide-based melanoma vaccines. *Front Radiat Ther Oncol* 2006;39:171-80.
 155. Keilholz U, Martus P, Scheibenbogen C. Immune monitoring of T-cell responses in cancer vaccine development. *Clin Cancer Res* 2006;12(7 Pt 2):2346s-2352s.
 156. Anichini A, Vegetti C, Mortarini R. The paradox of T-cell-mediated antitumor immunity in spite of poor clinical outcome in human melanoma. *Cancer Immunol Immunother* 2004;53(10):855-64.
 157. Pilla L, Valenti R, Marrari A, Patuzzo R, Santinami M, Parmiani G, et al. Vaccination: role in metastatic melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006;6(8):1305-18.

158. Slingluff CL, Jr., Engelhard VH, Ferrone S. Peptide and dendritic cell vaccines. *Clin Cancer Res* 2006;12(7 Pt 2):2342s-2345s.
159. Faries MB, Morton DL. Therapeutic vaccines for melanoma: current status. *BioDrugs* 2005;19(4):247-60.
160. Francken AB, Bastiaannet E, Hoekstra HJ. Follow-up in patients with localised primary cutaneous melanoma. *Lancet Oncol* 2005;6(8):608-21.
161. Dummer R, Bosch U, Panizzon R, Bloch PH, Burg G. Swiss guidelines for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma. *Dermatology* 2001;203(1):75-80.
162. Agnese DM, Abdessalam SF, Burak WE, Jr., Magro CM, Pozderac RV, Walker MJ. Cost-effectiveness of sentinel lymph node biopsy in thin melanomas. *Surgery* 2003;134(4):542-7; discussion 547-8.
163. Nahabedian MY, Tufaro AP, Manson PN. Sentinel lymph node biopsy for the T1 (thin) melanoma: is it necessary? *Ann Plast Surg* 2003;50(6):601-6.
164. Karakousis GC, Gimotty PA, Botbyl JD, Kesmodel SB, Elder DE, Elenitsas R, et al. Predictors of regional nodal disease in patients with thin melanomas. *Ann Surg Oncol* 2006;13(4):533-41.
165. Gimotty 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(18):3668-76.
166. Rousseau DL, Jr., Ross MI, Johnson MM, Prieto VG, Lee JE, Mansfield PF, et al. Revised American Joint Committee on Cancer staging criteria accurately predict sentinel lymph node positivity in clinically node-negative melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2003;10(5):569-74.
167. Slingluff CL, Jr., Vollmer RT, Reintgen DS, Seigler HF. Lethal "thin" malignant melanoma. Identifying patients at risk. *Ann Surg* 1988;208(2):150-61.
168. Sondak VK, Taylor JM, Sabel MS, Wang Y, Lowe L, Grover AC, et al. Mitotic rate and younger age are predictors of sentinel lymph node positivity: lessons learned from the generation of a probabilistic model. *Ann Surg Oncol* 2004;11(3):247-58.
169. Bedrosian I, Faries MB, Guerry Dt, Elenitsas R, Schuchter L, Mick R, et al.

- Incidence of sentinel node metastasis in patients with thin primary melanoma (< or = 1 mm) with vertical growth phase. *Ann Surg Oncol* 2000;7(4):262-7.
170. Vaquerano J, Kraybill WG, Driscoll DL, Cheney R, Kane JM, 3rd. American Joint Committee on Cancer clinical stage as a selection criterion for sentinel lymph node biopsy in thin melanoma. *Ann Surg Oncol* 2006;13(2):198-204.
 171. Sim FH, Taylor WF, Ivins JC, Pritchard DJ, Soule EH. A prospective randomized study of the efficacy of routine elective lymphadenectomy in management of malignant melanoma. Preliminary results. *Cancer* 1978;41(3):948-56.
 172. Cascinelli N, Morabito A, Santinami M, MacKie RM, Belli F. Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomised trial. WHO Melanoma Programme. *Lancet* 1998;351(9105):793-6.
 173. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127(4):392-9.
 174. Gershenwald JE, Mansfield PF, Lee JE, Ross MI. Role for lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with thick (> or = 4 mm) primary melanoma. *Ann Surg Oncol* 2000;7(2):160-5.
 175. Caraco C, Celentano E, Lastoria S, Botti G, Ascierto PA, Mozzillo N. Sentinel lymph node biopsy does not change melanoma-specific survival among patients with Breslow thickness greater than four millimeters. *Ann Surg Oncol* 2004;11(3 Suppl):198S-202S.
 176. Essner R, Chung MH, Bleicher R, Hsueh E, Wanek L, Morton DL. Prognostic implications of thick (>or=4-mm) melanoma in the era of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg Oncol* 2002;9(8):754-61.
 177. Thompson JF, Shaw HM. The prognosis of patients with thick primary melanomas: is regional lymph node status relevant, and does removing positive regional nodes influence outcome? *Ann Surg Oncol* 2002;9(8):719-22.
 178. Carlson GW, Murray DR, Hestley A, Staley CA, Lyles RH, Cohen C. Sentinel lymph node mapping for thick (>or=4-mm) melanoma: should we be doing it? *Ann Surg Oncol* 2003;10(4):408-15.
 179. Roaten JB, Partrick DA, Bensard D, Pearlman N, Gonzalez R, Fitzpatrick J, et al.

- Survival in sentinel lymph node-positive pediatric melanoma. *J Pediatr Surg* 2005;40(6):988-92; discussion 992.
180. Navid F, Furman WL, Fleming M, Rao BN, Kovach S, Billups CA, et al. The feasibility of adjuvant interferon alpha-2b in children with high-risk melanoma. *Cancer* 2005;103(4):780-7.
181. Chao MM, Schwartz JL, Wechsler DS, Thornburg CD, Griffith KA, Williams JA. High-risk surgically resected pediatric melanoma and adjuvant interferon therapy. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44(5):441-8.



GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT