

Estudio temporal de los diferentes patrones metastásicos en la progresión del melanoma cutáneo

A. Tejera-Vaquerizo^a, M.V. Barrera-Vigo^a, I. Fernández-Canedo^b, N. Blázquez-Sánchez^b, M. Mendiola-Fernández^a, A. Fernández-Orland^a, R. Bosch-García^a, M. de Troya-Martín^b y E. Herrera-Ceballos^a

^aServicio de Dermatología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. España.

^bServicio de Dermatología. Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga. España.

Introducción. El melanoma es uno de los tumores que más ha aumentado en las últimas décadas y posee un elevado potencial de diseminación. Cuando metastatiza, hasta en dos tercios de las ocasiones lo hace a los ganglios linfáticos regionales y aproximadamente en un tercio de los casos a nivel sistémico. Existen, sin embargo, pocos estudios en la literatura que hayan analizado los diferentes patrones metastásicos en el contexto de la historia natural del melanoma. El objetivo principal del presente estudio es analizar las diferentes vías y patrones metastásicos y el tiempo de evolución en el desarrollo de metástasis en el melanoma cutáneo.

Material y métodos. Se realizó un estudio retrospectivo en una serie de 575 pacientes con melanoma primario como primera presentación entre los años 1990 y 2004. En el seguimiento, 67 pacientes desarrollaron metástasis. Se establecieron y evaluaron diferentes vías de diseminación. También se establecieron cuatro rutas de diseminación dependiendo del patrón de diseminación en la progresión del melanoma. Se evaluó el curso temporal de las metástasis. Por último, se analizaron aquellos melanomas con recurrencia locoregional comparando los melanomas con y sin progresión sistémica.

Resultados. Las metástasis linfáticas regionales constituyen la primera vía de diseminación de los melanomas (55,2%). Las metástasis sistémicas aparecieron como primera vía metastásica en el 14,9% de los casos. La localización anatómica y el grosor tumoral influyen en las diferentes vías metastásicas. Las metástasis a distancia aparecieron con una media de 25 meses, independientemente de la ruta de diseminación.

Conclusiones. La aparición de metástasis a distancia es un evento con un curso temporal constante. Surgen al mismo tiempo independientemente de la ruta metastásica del melanoma. Esto podría explicar el beneficio limitado de la biopsia del ganglio centinela sobre la supervivencia global de los pacientes con melanoma.

Palabras clave: melanoma, vías metastásicas, historia natural, factores pronóstico, tiempo de evolución.

LONGITUDINAL STUDY OF DIFFERENT METASTATIC PATTERNS IN THE PROGRESSION OF CUTANEOUS MELANOMA

Abstract. Introduction. Compared with other tumors, melanoma has displayed one of the largest increases in incidence in recent years, and it is known to have a high metastatic potential. In cases of metastasis, approximately two-thirds of patients have lymph-node metastases and one-third develop systemic metastases. However, few studies have been reported that analyzed different metastatic patterns according to the natural history of melanoma. The main aim of this study was to analyze the different metastatic pathways and patterns and to assess the time course of development of metastases from cutaneous melanoma.

Material and methods. A retrospective study was performed in 575 patients with onset of primary melanoma between 1990 and 2004. During follow-up, 67 patients developed metastases. Different pathways for metastasis were established and evaluated. We identified 4 metastatic pathways according to the metastatic

Correspondencia:

Antonio Tejera Vaquerizo.

Servicio de Dermatología.

Hospital Universitario Virgen de la Victoria.

Campus Universitario Teatinos. 29010 Málaga. España.

antoniotejera@aedv.es

Aceptado el 12 de marzo de 2007.

pattern during progression of the melanoma. The time course of metastases was also evaluated. Finally, we analyzed melanomas with local recurrence in terms of whether or not systemic progression occurred.

Results. Melanoma metastases first occurred in local lymph nodes in 55.2% of the patients. Initial metastasis was systemic in 14.9% of the patients. The anatomical location and tumor thickness influenced which metastatic pathway was followed. Distant metastases occurred after a mean of 25 months regardless of the pathway followed

Conclusions. The development of distant metastases displays a constant time course and the time to onset is independent of the metastatic pathway. This observation may explain why sentinel lymph node biopsy has a limited impact on overall survival of melanoma patients.

Key words: melanoma, metastatic pathways, natural history, prognostic factors, time course.

El melanoma cutáneo (MC) es uno de los tumores que ha experimentado mayor aumento tanto en su incidencia como en su mortalidad en las últimas décadas en Europa¹. Sin embargo, se comienzan a publicar estudios que sugieren una disminución de la mortalidad a partir de la década de los noventa en algunos países de la Unión Europea², entre los que se encuentra España³. Nuestro país cuenta con una de las tasas de mortalidad más bajas de Europa⁴.

Es bien conocido el potencial maligno del MC. Aproximadamente la mitad de los casos que metastatizan lo hacen a los ganglios linfáticos regionales⁵. Este hecho ha favorecido el desarrollo de la técnica conocida como biopsia selectiva del ganglio centinela, técnica ampliamente usada hoy en día, pero que sigue siendo de utilidad controvertida en el manejo del MC^{6,7}. Existen pocos datos sobre su impacto real en la supervivencia de los pacientes con MC, al menos hasta que se publiquen los resultados de los ensayos actualmente en marcha⁸. Por otro lado, del resto de recidivas del MC, en torno al 20% lo hacen directamente como metástasis sistémicas, y alrededor del 30% restante como satelitosis o metástasis en tránsito, definidas, respectivamente, según ocurran a menos de 2 cm del tumor primario o en el área anterior al ganglio linfático de drenaje, pero a más de 2 cm del tumor primario.

Los factores que condicionan uno u otros tipos de recidiva son, en la actualidad, escasamente conocidos. Existen pocos estudios que hayan profundizado en la historia natural del MC, en particular atendiendo al tiempo de evolución de las distintas localizaciones metastásicas y si influye de alguna forma el tiempo de aparición de metástasis sistémicas con el surgimiento previo o no de satelitosis/metástasis en tránsito y/o metástasis linfáticas regionales que suelen ocurrir en la progresión del MC. Conocer estos aspectos sería muy útil para la elaboración de protocolos diagnósticos, terapéuticos y de seguimiento.

El objetivo principal del presente estudio ha sido analizar las distintas vías de diseminación metastásicas del MC (divididas en satelitosis/metástasis en tránsito, metástasis

linfáticas regionales y metástasis sistémicas), haciendo especial hincapié en evaluar el tiempo de aparición de las metástasis y de su progresión hacia distintas rutas de los casos de melanoma de los servicios de Dermatología de los hospitales incluidos. Otros objetivos han sido analizar las frecuencias de aparición de estas metástasis y comparar una serie de características clínicas e histopatológicas del tumor primario de aquellos melanomas que desarrollaron en su evolución como primera localización metastásica una satelitosis/metástasis en tránsito, o una metástasis linfática regional, y que en su seguimiento desarrollaron o no metástasis sistémicas.

Material y métodos

Entre los años 1990 y 2004 el Servicio de Dermatología del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga atendió 480 casos de melanoma. De los casos diagnosticados inicialmente como enfermedad limitada, 56 desarrollaron algún tipo de metástasis en su evolución. De igual modo, el Servicio de Dermatología del Hospital Costa del Sol de Marbella entre los años 2001 y 2004, de un total de 95 pacientes atendidos con MC, 11 pacientes, diagnosticados igualmente como enfermedad limitada, desarrollaron metástasis en su evolución posterior. En total se incluyeron en el estudio 67 pacientes de los 575 atendidos con melanoma.

El protocolo de seguimiento de estos pacientes fue similar en ambos centros. Se realizaron revisiones cada 3 meses durante los 2 primeros años tras el diagnóstico, y cada 6 meses hasta los 5 años. A partir de entonces se realizaron exploraciones anualmente. El protocolo incluía en cada control exploración física de toda la piel, áreas ganglionares y abdomen, y analítica de sangre, incluyendo lactato deshidrogenasa (LDH). El estudio radiográfico de tórax y la ecografía abdominal se realizaron al inicio, cada 6 meses los dos primeros años y anualmente hasta los 5 años. Estudios de imagen, tales como tomografía axial computarizada o resonancia magnética nuclear, tan sólo se realizaron ante

la sospecha de posible presencia de metástasis detectada en los controles periódicos.

En primer lugar, se analizaron las distintas vías metastásicas en la progresión del MC. Se consideró vía metastásica a la primera vía de diseminación en su progresión. De esta forma se categorizó en tres grupos: satelitosis/metástasis en tránsito, metástasis linfáticas regionales y metástasis sistémicas. Se determinaron las frecuencias de cada una de ellas en función de la localización y el grosor.

Por otro lado, la implicación de una, dos o las tres vías de diseminación en aquellos melanomas con progresión sistémica condiciona distintos patrones de diseminación, a los que se denominó rutas metastásicas. Se consideraron cuatro rutas principales de diseminación progresiva, tal y como fueron descritas en un trabajo anterior⁹: *a*) ruta 1: desarrollo de satelitosis/metástasis en tránsito seguido de la aparición de metástasis linfáticas regionales y metástasis sistémicas; *b*) ruta 2: desarrollo de satelitosis/metástasis en tránsito seguidas de metástasis a distancia; *c*) ruta 3: desarrollo de metástasis linfáticas seguidas de metástasis sistémicas, y *d*) ruta 4: desarrollo de metástasis a distancia como primera recurrencia del tumor.

Por último, dentro de los grupos de pacientes que progresaron como primera vía metastásica a satelitosis/metástasis en tránsito o a metástasis linfáticas regionales, se compararon una serie de características clínicas e histopatológicas entre los casos que progresaron a enfermedad sistémica y los que no progresaron.

Las variables estudiadas para este análisis comparativo incluyeron una estratificación de la localización anatómica del tumor primario en cuatro grupos: cabeza y cuello (CyC), tronco, miembros superiores (MMSS) y miembros inferiores (MMII). También se valoró la edad y el sexo de los pacientes. Como tipos anatomoclínicos se consideraron las formas tradicionales de MC: melanoma lentigo maligno (MLM), melanoma de extensión superficial (MES), melanoma nodular (MN) y melanoma lentiginoso acral (MLA). El grosor tumoral se dividió en cuatro grupos según la clasificación TNM de la *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*¹⁰: ≤ 1 mm, 1,01-2 mm, 2,01-4 mm y > 4 mm. El nivel de invasión se clasificó según el sistema descrito por Clark et al¹¹. Se tuvo en cuenta la presencia o no de ulceración y el número de mitosis por cada 10 campos de gran aumento (400 \times). Finalmente, el tiempo de evolución de la primera metástasis se categorizó en: < 12 meses, 12-24 meses y > 24 meses.

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el sistema SPSS 12.0 para Windows. Las diferencias entre las distribuciones se evaluaron mediante la Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher, según fuera necesario. La comparación entre variables cuantitativas se realizó con la *t* de Student. La probabilidad de metástasis en la comparación de grupos se realizó por el método de Kaplan-Meier. Las diferencias estadísticas se consideraron positivas con una $p < 0,05$.

Resultados

Del total de 67 pacientes con melanoma atendidos en estadio localizado y que posteriormente desarrollaron algún tipo de recidiva, la media de seguimiento fue de 64 meses. En la tabla 1 se describe la muestra estudiada. Los hombres predominaban sobre las mujeres (58 % frente al 42 %). La edad media fue de 55,7 años. La forma anatomoclínica más frecuente fue el MES (41,8 %), seguido del MN (34,3 %). Los menos frecuentes, el MLA (10,4 %) y el MLM (9 %). La localización anatómica más frecuente ocurrió en los MMII (40,3 %), seguida de CyC (22,4 %), tronco (22,4 %) y MMSS (14,9 %).

El 40,2 % de los MC tenían un índice de Breslow superior a 4 mm. El 28,3 % tuvo un grosor entre 2,01-4 mm, el 23,8 %, entre 1,01-2, y el 7,4 % midió menos de 1 mm. Más de la mitad de los casos presentaron ulceración (52,2 %).

Tabla 1. Características de la población de pacientes con melanoma metastásico (n = 67)

MES: melanoma de extensión superficial; MLA: melanoma lentiginoso acral; MLM: melanoma lentigo maligno; MN: melanoma nodular.

Tabla 2. Distribución de la primera vía metastásica en relación con la localización y el grosor del tumor primario



L: metástasis regional linfática; M: metástasis a distancia; ST: satelitosis/metástasis en tránsito.

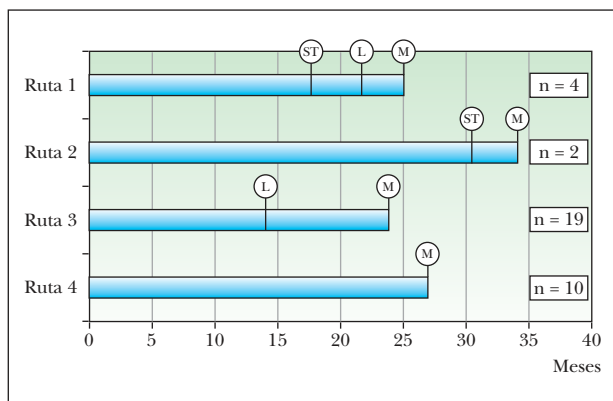


Figura 1. Representación gráfica del curso temporal de las distintas rutas metastásicas en la progresión desde el diagnóstico del melanoma primario. L: metástasis linfática regional; M: metástasis sistémica; ST: satelitosis/metástasis en tránsito.

El estudio de la primera vía metastásica en relación con la localización del tumor primario mostró que más de la mitad de las recidivas primarias fueron linfáticas (55,2%) (tabla 2), siendo esta vía el tipo más frecuente de metástasis en cualquier localización, en especial los MC de localización en el tronco (66,7%). La localización en ambas extremidades, MMSS y MMII, mostró una distribución similar, con un porcentaje de satelitosis/metástasis en tránsito en torno al 30%. El menor porcentaje de desarrollar directamente metástasis sistémicas se dio en el caso de los

MC localizados en los MMII (7,4%). Para los pacientes con melanoma localizado en CyC el porcentaje de satelitosis/metástasis en tránsito y de metástasis linfáticas regionales fue del 40% en ambas.

Cuando la primera vía metastásica se relacionó con el grosor tumoral (tabla 2) se observó que para los melanomas menores de 2 mm la frecuencia de aparición de una satelitosis/metástasis en tránsito y una metástasis regional linfática estaba en torno al 50% aproximadamente. Este porcentaje, en el caso de la vía satelitosis/metástasis en tránsito, se redujo de forma importante cuando el grosor del tumor era mayor (21,1% para grosor entre 2,01-4 mm y 22,2% para un grosor > 4 mm). Sin embargo, es reseñable la mayor frecuencia de metástasis regionales linfáticas para tumores con un grosor comprendido entre 2,01-4 mm (63,2%). Por último, el porcentaje de metástasis sistémicas como primera vía metastásica aumentó correlativamente con el grosor tumoral hasta un 22,2%, con un índice de Breslow mayor de 4 mm.

El análisis de las rutas metastásicas aparece gráficamente en la figura 1. La ruta que con más frecuencia siguieron los MC en su progresión fue la 3 (desarrollo de metástasis linfáticas seguidas de metástasis sistémicas) con 19 pacientes, seguida de la ruta 4 (desarrollo de metástasis a distancia como primera recurrencia del tumor) con 14 pacientes. La más infrecuente fue la ruta 2 (desarrollo de satelitosis/metástasis en tránsito seguidas de metástasis a distancia) con solo 2 pacientes. La aparición de satelitosis/metástasis en tránsito fue muy diferente dependiendo de la ruta metastásica. De este modo, en la ruta 1 la media de aparición fue de 17 meses y en la ruta 2 de 31 meses. La media de aparición de metástasis linfáticas regionales en la ruta 3 fue de 14 meses. Estas mismas metástasis tuvieron en la ruta 1 una media de aparición de 22 meses.

Un dato destacable fue que la ruta 4 mostró una media de aparición de metástasis sistémicas de 26 meses, que se aproximaba a las medias de aparición de las metástasis sistémicas en las rutas 1 y 3, con 25 y 24 meses, respectivamente. La ruta 2 mostró una media de aparición de las metástasis sistémicas de 34 meses.

Dentro del estudio de comparación de casos con recidiva inicial como satelitosis/metástasis en tránsito o metástasis linfática regional con y sin diseminación sistémica posterior, las metástasis linfáticas regionales del grupo de pacientes con evolución posterior a metástasis sistémicas se manifestaron antes que las metástasis linfáticas regionales del grupo de pacientes que no desarrollaron metástasis sistémicas en su evolución (fig. 2), aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística ($p = 0,14$). Cuando se categorizó el tiempo de evolución, las metástasis linfáticas con progresión sistémica fueron más frecuentes en el intervalo de menos de 12 meses con respecto a los casos que recidivaron como metástasis linfáticas regionales sin progresión sistémica (63,2% frente al

16,7%). Este resultado alcanzó significación estadística ($p = 0,014$) (tabla 3). Las variables sexo, edad, localización de la lesión primaria, forma anatomoclínica, índice de Breslow, nivel de Clark y número de mitosis mostraron homogeneidad en ambos grupos. La presencia de ulceración fue superior en el grupo que evolucionó a metástasis sistémicas (58,8% frente al 29,4%), acercándose a la significación estadística ($p = 0,08$). El grupo de MC con desarrollo de satelitos/metástasis en tránsito que progresaron a metástasis sistémicas también fue algo más precoz en su aparición que el grupo de satelitos/metástasis en tránsito que no progresaron (fig. 3), aunque sin ser estadísticamente significativo ($p = 0,52$). La comparación de las distintas variables en estos dos grupos no mostró diferencias reseñables.

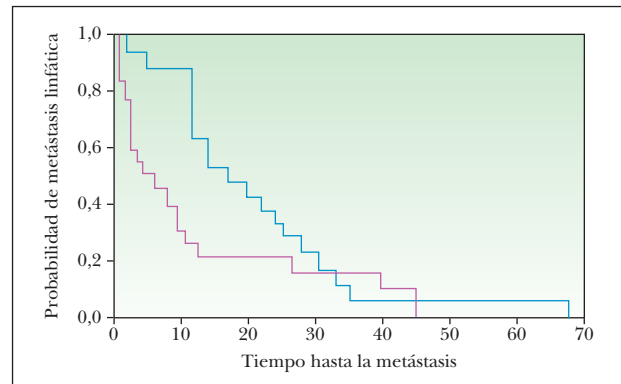


Figura 2. Tiempo de evolución hasta la aparición de metástasis linfática regional para melanomas con progresión a enfermedad sistémica (rojo) y sin progresión posterior (azul) ($p = 0,14$).

Tabla 3. Correlación clinicopatológica de melanomas con recidiva locorregional con y sin progresión sistémica

Variable	Con progresión sistémica	Sin progresión sistémica	p
Sexo			
Edad			
Localización de la lesión primaria			
Forma anatomoclínica			
Índice de Breslow			
Nivel de Clark			
Número de mitosis			
Presencia de ulceración	58,8%	29,4%	0,08
Desarrollo de satelitos/metástasis en tránsito			
Progresión a metástasis sistémicas			

MES: melanoma de extensión superficial; MLA: melanoma lentiginoso acral; MLM: melanoma lentigo maligno; MN: melanoma nodular.

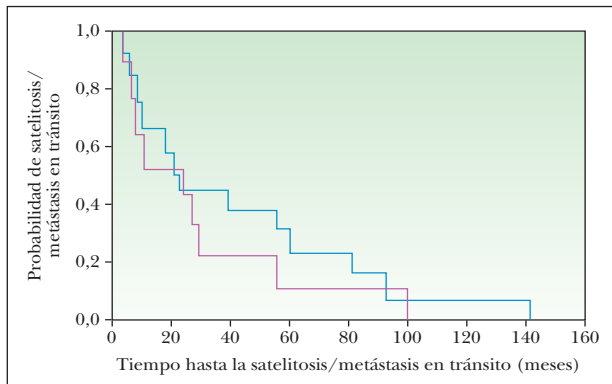


Figura 3. Tiempo de evolución hasta la aparición de satelitosis/metástasis en tránsito de melanomas con progresión a enfermedad sistémica (rojo) y sin progresión posterior (azul) ($p = 0,52$).

En nuestro estudio, de un total de 575 pacientes con melanoma en estadio inicial, 67 presentaron metástasis en su seguimiento. Los ganglios linfáticos regionales constituyeron el lugar más frecuente como primera vía metastásica (55,2%). A continuación la satelitosis/metástasis en tránsito (29,9%), y por último las metástasis sistémicas (14,9%). Los pocos estudios disponibles hasta la fecha reflejan índices similares de recidiva en las mismas localizaciones^{9,12}.

Atendiendo a la primera vía metastásica en relación a la localización del tumor primario, la mayor frecuencia de metástasis linfáticas regionales se produce en el tronco (66,7%), mientras que las satelitosis/metástasis en tránsito son más frecuentes en la localización de CyC (40%). Las metástasis sistémicas han resultado ser igual de frecuentes en todas las localizaciones (20%), salvo en los MMII, que presentó la frecuencia más baja (7,4%). Estos datos sugieren que los melanomas localizados en el tronco, MMSS y CyC tienen un pronóstico más desfavorable que los localizados en los MMII. Algunos autores lo atribuyen a que en los MMII la longitud de los vasos linfáticos y el mayor número de ganglios linfáticos hasta alcanzar la circulación general actuarían como barreras contra las células metastásicas¹³.

La mayor frecuencia de satelitosis/metástasis en tránsito como primera vía metastásica ocurre en melanomas menores de 2 mm, mientras que la mayor frecuencia de la vía primaria hacia metástasis sistémicas ocurre proporcionalmente al grosor tumoral. Las metástasis linfáticas regionales tienen su máxima frecuencia como primera vía metastásica en melanomas con un grosor comprendido entre 2,01-4 mm. Actualmente no se dispone de marcadores que justifiquen esta variabilidad en las distintas vías metastásicas dependiendo del grosor tumoral, aunque está bastante bien establecido que a mayor grosor mayor capacidad de

metástasis sistémicas. No está explicado por qué no sigue la misma frecuencia proporcional la satelitosis/metástasis en tránsito y las metástasis linfáticas regionales.

El análisis temporal de las distintas rutas metastásicas muestra que con independencia de la ruta metastásica inicial, el diagnóstico de las metástasis sistémicas se realiza de forma constante, en torno a los 25 meses, intervalo muy similar al obtenido por otros autores^{9,12}. Este hallazgo adquiere relevancia en el contexto de las distintas hipótesis o modelos de diseminación del melanoma. En la actualidad existen tres grandes modelos que intentan explicar cómo se disemina el melanoma. El primero es el denominado «modelo de diseminación secuencial», en el que el melanoma diseminaría primero por vía linfática hacia los ganglios linfáticos regionales. Desde ahí, con cierta latencia temporal se iniciaría la diseminación sistémica. Entre los defensores de esta propuesta se encuentran Balch¹⁴, Leong¹⁵ y Morton⁷. Este último autor se refiere a este modelo como la «hipótesis de la incubadora». Aunque estos autores reconocen que algunos melanomas se podrían diseminar directamente por vía hemática, consideran que esto ocurriría tan sólo en una minoría de casos. En este modelo se encuentran los defensores del uso rutinario de la biopsia selectiva del ganglio centinela, para quienes esta técnica podría prevenir en algunos casos la diseminación a distancia de la enfermedad, ofreciendo una ventaja terapéutica sobre la linfadenectomía diferida.

El modelo de diseminación simultánea es el modelo propuesto por autores como Zitelli¹⁶ o Ackerman⁶, opuestos a la realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela. Morton ha denominado a este modelo como «la hipótesis del marcador», en la que el melanoma primario metastatizaría simultáneamente por vía linfática y hemática, siendo por tanto la afectación ganglionar un marcador de enfermedad sistémica⁷. Es bien conocido que en cerca del 70% de los pacientes en estadio III de la enfermedad finalmente aparecen metástasis viscerales¹⁰. En este grupo de pacientes este modelo se muestra plenamente operativo. Sin embargo, es incompatible con el hecho de que en el 30% restante una linfadenectomía regional resulta curativa.

Por último, tenemos el modelo de patrones diferenciales de diseminación. Se trata de un modelo alternativo basado en la hipótesis de «las semillas y los campos de cultivo» expuesta por Paget^{17,18} en 1889, en el que se consideran varios patrones de diseminación independientes. Según este modelo habrá melanomas sin capacidad biológica de formar metástasis, otros con capacidad de formar metástasis exclusivamente en los ganglios linfáticos regionales, o bien con capacidad para formar metástasis tanto en los ganglios linfáticos regionales como en otros órganos y tejidos. Finalmente, habrá melanomas con capacidad de formar metástasis exclusivamente a nivel sistémico. Cada melanoma estaría probablemente encuadrado en alguno de estos cuatro grupos desde fases relativamente iniciales del proceso

de progresión, con mínima capacidad de trasvase de un grupo a otro a lo largo del desarrollo de la enfermedad.

Este modelo permite explicar algunas premisas sobre la historia natural del melanoma que no pueden ser explicadas si se consideran los otros modelos. Por una parte, explica por qué la linfadenectomía terapéutica logra una remisión completa duradera en cerca de un 30% de pacientes en estadio III al existir melanomas que metastatizan exclusivamente a los ganglios linfáticos. También explicaría por qué ni la linfadenectomía profiláctica ni la linfadenectomía guiada por la biopsia selectiva del ganglio centinela mejoran la supervivencia final. Ya que hay pacientes que desarrollan metástasis linfáticas y sistémicas de forma simultánea y ningún tipo de linfadenectomía será curativa en estos casos. Por último, explica por qué un resultado negativo en la biopsia selectiva del ganglio centinela no es garantía absoluta de supervivencia por la existencia de melanomas con metástasis exclusivamente sistémicas.

Nuestros datos referentes al estudio temporal de las distintas rutas metastásicas justifican más tanto el modelo de diseminación simultánea como el modelo de patrones diferenciales de diseminación. Apoyando, al igual que el trabajo de Meier⁹, que las recidivas previas, tanto las satelitosis/metástasis en tránsito como las metástasis regionales linfáticas, no influyen en el tiempo de aparición de las metástasis sistémicas. También se sugiere que la capacidad para metastatizar puede estar predeterminada en cada melanoma desde fases iniciales de su progresión tumoral, como ocurre con otros tumores sólidos¹⁹. En este sentido, existen estudios preliminares que permiten una clasificación molecular del melanoma primario según el perfil de expresión genético y que podría predecir la tendencia del melanoma a metastatizar hacia un tejido y otro²⁰.

Por último, como se ha comentado, el modelo de patrones diferenciales de diseminación habla de la existencia de melanomas con capacidad sólo de metastatizar a ganglios linfáticos regionales. Teniendo en cuenta este modelo, en nuestro estudio estos melanomas se diferenciaron de aquellos que además de metástasis linfáticas regionales desarrollaron enfermedad sistémica, en que estas metástasis linfáticas regionales aparecieron en un mayor porcentaje de casos en el primer año de seguimiento en el grupo de melanomas con progresión sistémica (63,2% frente al 16,7%; $p = 0,014$). Estos además presentaban ulceración del tumor primario con más frecuencia (70,6% frente al 41,2%; $p = 0,08$).

En conclusión, más de la mitad de las progresiones de los pacientes con melanoma tienen como primera vía de diseminación los ganglios linfáticos regionales. Sin embargo, a tenor de nuestros resultados parece que la aparición de metástasis sistémicas es un evento independiente tanto de la aparición previa de estas metástasis linfáticas regionales como de las satelitosis/metástasis en tránsito. Estos hallazgos justificarían por qué una técnica tan amplia-

mente utilizada hoy en día, como es la biopsia selectiva del ganglio centinela, si bien es útil en el estadiaje y control regional de la enfermedad²¹, no ha demostrado un beneficio claro en la supervivencia global de estos pacientes²². Son necesarios futuros estudios para concretar el beneficio real de la biopsia selectiva del ganglio centinela en los pacientes con MC.

Conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. De Vries E, Bray FI, Coebergh JW, Parkin DM. Changing epidemiology of malignant cutaneous melanoma in Europe, 1953-1997: rising trends in incidence and mortality but recent stabilization in Western Europe and decreases in Scandinavia. *Int J Cancer*. 2003;107:119-26.
2. Bosetti C, La Vecchia C, Naldi L, Lucchini F, Negri E, Levi F. Mortality from cutaneous malignant melanoma in Europe. Has the epidemic levelled off? *Melanoma Res*. 2004;14:301-9.
3. Cayuela A, Rodríguez-Domínguez S, Lapetra-Peralta J, Conejo-Mir JS. Has mortality from malignant melanoma stopped rising in Spain? Analysis of trends between 1975 and 2001. *Br J Dermatol*. 2005;152:997-1000.
4. Sáenz S, Conejo-Mir J, Cayuela A. Epidemiología del melanoma en España. *Actas Dermosifiliogr*. 2005;96:411-8.
5. Markowitz JS, Cosimi LA, Carey RW, Kang S, Padyk C, Sober AJ, et al. Prognosis after initial recurrence of cutaneous melanoma. *Arch Surg*. 1991;126:703-8.
6. Medalie N, Ackerman AB. Sentinel node biopsy has no benefit for patients whose primary cutaneous melanoma has metastasized to a lymph node and therefore should be abandoned now. *Br J Dermatol*. 2004;151:298-307.
7. Morton DL, Cochran AJ. The case for lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in the management of primary melanoma. *Br J Dermatol*. 2004;151:308-19.
8. Perrott RE, Glass LF, Reintgen DS, Fenske NA. Reassessing the role of lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in the management of cutaneous malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:567-88.
9. Meier F, Will S, Ellwanger U, Schlegelhauff B, Schitteck B, Rassner G, et al. Metastatic pathways and time courses in the orderly progression of cutaneous melanoma. *Br J Dermatol*. 2002;147:62-70.
10. Balch CM, Soong SJ, Atkins MB, Buzaid AC, Cascinelli N, Coit DG, et al. An evidence-based staging system for cutaneous melanoma. *CA Cancer J Clin*. 2004;54:131-49.
11. Clark WHJ, From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res*. 1969;29:705-27.
12. Soong SJ, Harrison RA, McCarthy WH, Urist MM, Balch CM. Factors affecting survival following local, regional, or distant recurrence from localized melanoma. *J Surg Oncol*. 1998;67:228-33.
13. Garbe C, Buttner P, Bertz J, Burg G, d'Hoedt B, Drepper H, et al. Primary cutaneous melanoma. Prognostic classification of anatomic location. *Cancer*. 1995;75:2492-8.

14. Balch CM, Cascinelli N, Sim FH. Elective lymph node dissection. Result of prospective randomized surgical trials. En: Balch CM, Houghton AM, Sober AJ, et al, editors. Cutaneous Melanoma. St. Louis, Missouri: Quality Medical Publishing; 2003. p. 379-95.
15. Leong SPL. Paradigm of metastasis for melanoma and breast cancer based on sentinel lymph node experience. *Ann Surg Oncol.* 2004;11:192S-7S.
16. Pharis DB, Zitelli JA. The management of regional lymph nodes in cancer. *Br J Dermatol.* 2003;149:919-25.
17. Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis: the «seed and soil» hypothesis revisited. *Nat Rev Cancer.* 2003;3:453-8.
18. Pizarro A, Redondo P. Melanoma dissemination and the usefulness of sentinel lymph node biopsy: a reappraisal. *Skin Cancer.* 2004;19:221-30.
19. Ramaswamy S, Ross KN, Lander ES, Golub TR. A molecular signature of metastasis in primary solid tumor. *Nat Genet.* 2003;33:49-54.
20. Bittner M, Meltzer P, Chen Y, Jiang Y, Seftor E, Hendrix M, et al. Molecular classification of cutaneous malignant melanoma by gene expression profiling. *Nature.* 2000;406:536-40.
21. Johnson TM, Sondak VK, Bichakjian CK, Sabel MS. The role of sentinel lymph node biopsy for melanoma: Evidence assessment. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:19-27.
22. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo M, Elashof R, Essner R, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med.* 2006;355:1307-17.