



# ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at  
[www.actasdermo.org](http://www.actasdermo.org)



## ORIGINAL

# Estudio descriptivo del patrón de diseminación visceral del melanoma cutáneo

J. Marcoval<sup>a,\*</sup>, J.R. Ferreres<sup>a</sup>, C. Martín<sup>a</sup>, S. Gómez<sup>a</sup>, R.M. Penín<sup>b</sup>,  
M. Ochoa de Olza<sup>c</sup> y À. Fabra<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Dermatología, IDIBELL, Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Anatomía Patológica, IDIBELL, Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, España

<sup>c</sup> Servicio de Oncología, IDIBELL, Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, España

<sup>d</sup> Laboratori d'Oncologia Molecular, IDIBELL, Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, España

Recibido el 13 de agosto de 2012; aceptado el 12 de diciembre de 2012

Disponible en Internet el 26 de marzo de 2013

### PALABRAS CLAVE

Melanoma;  
Metástasis;  
Metástasis viscerales

### Resumen

**Introducción y objetivos:** Algunas formas de cáncer tienden a producir metástasis en determinados órganos. En cuanto al melanoma, el melanoma uveal produce metástasis casi exclusivamente en el hígado, mientras que el melanoma cutáneo se disemina también a otros órganos. A pesar de importantes avances en el conocimiento de las bases moleculares del melanoma, hay pocos estudios recientes sobre el patrón de diseminación visceral del melanoma cutáneo. Nuestro objetivo fue analizar retrospectivamente una posible asociación entre tipo clinicopatológico y localización del melanoma cutáneo con el patrón de diseminación visceral y su cronología.

**Material y métodos:** Se incluyeron en el estudio los pacientes diagnosticados de melanoma cutáneo entre 1988-2009 con más de 2 años de seguimiento.

**Resultados:** De un total de 1.083 pacientes 92 desarrollaron metástasis viscerales: 21 en el sistema nervioso central (SNC), 24 en los pulmones, 17 en el hígado, 7 en el tubo digestivo y 23 en múltiples órganos simultáneamente. Las recidivas en el pulmón, el hígado y el tubo digestivo se produjeron mayoritariamente antes de los 5 años, mientras que las metástasis al SNC y a múltiples órganos simultáneamente fueron más tardías (38 y 43% después de los 5 años respectivamente).

**Conclusiones:** A diferencia del melanoma ocular, el melanoma cutáneo se disemina por igual a múltiples órganos. No hemos detectado asociación significativa respecto al órgano diana de las metástasis según el tipo histológico y tampoco según la localización del tumor primario. A pesar de que la mayoría de metástasis viscerales se producen antes de los 5 años, también pueden producirse metástasis viscerales más allá de los 10 años de seguimiento.

© 2012 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jmarcoval@bellvitgehospital.cat](mailto:jmarcoval@bellvitgehospital.cat) (J. Marcoval).

**KEYWORDS**

Melanoma;  
Metastasis;  
Visceral metastasis

**Patterns of Visceral Metastasis in Cutaneous Melanoma: A Descriptive Study****Abstract**

*Background and objectives:* Some types of cancer tend to spread to certain organs. In the case of melanoma, uveal melanoma spreads almost exclusively to the liver, while cutaneous melanoma spreads to the liver and other organs. Although important advances have been made in our understanding of the molecular mechanisms underlying melanoma, few recent studies have focused on the patterns of visceral metastasis in cutaneous melanoma. The aim of this study was to retrospectively investigate whether clinicopathologic variants of cutaneous melanoma and primary tumor site might be associated with pattern and time of onset of metastasis to visceral sites, including the central nervous system (CNS).

*Materials and methods:* We included patients diagnosed with cutaneous melanoma between 1988 and 2009 with at least 2 years' follow-up.

*Results:* Of the 1083 patients studied, 92 developed visceral metastasis. The CNS was affected in 21 cases, the lungs in 24, the liver in 17, the digestive tract in 7, and multiple organs simultaneously in 23. Metastasis to the lungs, the liver, and the digestive tract occurred within 5 years in most cases, while metastasis to the CNS and multiple organs occurred later (> 5 years in 38% and 43% of cases, respectively).

*Conclusions:* Unlike uveal melanoma, cutaneous melanoma spreads to different organs without any particular predilection. We observed no significant associations between the site of visceral metastasis and either clinicopathologic variant or location of the primary tumor. Metastasis occurred within 5 years of diagnosis in most cases, but it can occur after 10 years.

© 2012 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

**Introducción**

Es bien conocido que algunas formas de cáncer tienden a producir metástasis en determinados órganos o tejidos. Las metástasis viscerales del melanoma cutáneo (MC) suelen localizarse en el pulmón, en el sistema nervioso central (SNC), en el hígado y en el hueso<sup>1</sup>, mientras que el melanoma uveal presenta un patrón de diseminación casi exclusivo al hígado<sup>2,3</sup>. Aunque se han producido importantes avances en el conocimiento de las bases moleculares que originan los diferentes tipos de melanoma<sup>4-6</sup>, en los últimos años se han publicado pocos estudios sobre el patrón de diseminación visceral del MC.

Nuestro objetivo fue analizar retrospectivamente en una serie de pacientes con MC una posible asociación entre el tipo clinicopatológico y la localización del melanoma con el patrón de diseminación visceral y su cronología.

**Material y métodos**

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes con MC diagnosticados en el Hospital de Bellvitge de Barcelona entre 1988 y 2009. Se trata de un hospital universitario que proporciona asistencia sanitaria de tercer nivel a una población de aproximadamente un millón de personas.

Los melanomas *in situ* fueron extirpados con un margen de 5 mm, los melanomas invasivos de menos de 1 mm de profundidad máxima (índice de Breslow) fueron extirpados con márgenes de 1 cm, los melanomas de entre 1,01 y 2 mm con márgenes de 2 cm y los tumores de más de 2 mm de profundidad con márgenes de 3 cm. Hasta el año 2000 se practicó vaciamiento ganglionar regional cuando los tumores primarios presentaban índice de Breslow superior a 1,5 mm

y estaban localizados en las extremidades. Cuando se localizaban en el tronco y la cabeza solamente se practicó cuando el tumor primario estaba cercano a un territorio de drenaje linfático que podía asumirse que correspondía al territorio de drenaje del tumor primario. Desde el año 2000 se practicó biopsia de ganglio centinela en todos los melanomas con índice de Breslow superior a 1 mm, realizándose vaciamiento ganglionar regional en caso de invasión por melanoma del ganglio centinela.

Los pacientes fueron seguidos clínicamente en el Servicio de Dermatología cada 4 meses los 2 primeros años tras el diagnóstico, y cada 6 meses hasta los 5 años. Los pacientes con melanomas de menos de 1 mm de índice de Breslow fueron seguidos durante 5 años y posteriormente remitidos a su dermatólogo de zona para realizar controles anuales de por vida. Los pacientes con melanomas de más de 1 mm de índice de Breslow fueron seguidos durante un mínimo de 10 años en el Servicio de Dermatología, y posteriormente remitidos a su dermatólogo de zona para realizar controles anuales de por vida. Durante los 2 primeros años de seguimiento se realizaron determinaciones analíticas con determinación de LDH en cada control y radiografía de tórax anual, practicándose otras exploraciones complementarias según los hallazgos clínicos y analíticos.

Los datos clínicos fueron obtenidos retrospectivamente a partir de las historias clínicas de los pacientes, y fueron introducidos en una base de datos digital a la que solamente tienen acceso los autores del artículo. Los datos clínicos recogidos incluyen el sexo, la edad en el momento del diagnóstico, la fecha del diagnóstico, la localización del tumor primario, la fecha de la recidiva visceral y el patrón de recidiva visceral. Los patrones de diseminación visceral fueron definidos según el primer órgano de diseminación del MC, clasificados en: SNC, pulmón, hígado, tubo digestivo y

múltiples órganos (cuando el tumor se diseminó simultáneamente a más de un órgano). Los datos histológicos revisados fueron el tipo clinicopatológico del melanoma, la profundidad máxima de invasión o índice de Breslow, el nivel Clark y la presencia de ulceración.

En cuanto al análisis estadístico las variables cuantitativas fueron comparadas mediante análisis de varianza y las cualitativas mediante tablas de contingencia. Debido al número de casos limitado la prueba de la Chi cuadrado no ha sido aplicable en muchos casos, y solo hemos podido estimar la existencia de correlaciones. El paquete estadístico utilizado fue SPSS 13.0 para Windows. Un valor de  $p$  inferior a 0,05 fue considerado estadísticamente significativo.

## Resultados

Un total de 1.083 pacientes con MC diagnosticados entre 1988 y 2009 han cumplido un mínimo de 2 años de seguimiento en el Servicio de Dermatología del Hospital de Bellvitge (435 varones, 648 mujeres; edad media: 53,72 años; DE: 17,50). En este periodo hemos detectado 92 pacientes que han desarrollado metástasis viscerales. Se trata de 50 varones y 42 mujeres con edades comprendidas entre los 26 y 86 años (edad media: 55,41 años; DE: 16,17). El SNC fue la localización de la primera metástasis visceral en 21 casos, el pulmón en 24, el hígado en 17, el tubo digestivo en 7 y en 23 pacientes el MC se diseminó simultáneamente a múltiples órganos. La [tabla 1](#) muestra la distribución del patrón de metástasis visceral según el sexo de los pacientes, el tipo clinicopatológico de melanoma y la localización del tumor primario, respectivamente.

No hemos observado diferencias significativas entre ambos sexos respecto al órgano diana de las metástasis viscerales. Respecto al tipo clinicopatológico de melanoma, para el lentigo maligno melanoma, el melanoma lentiginoso acral y el melanoma nodular el órgano más frecuente de diseminación ha sido el pulmón (aunque sin diferencias estadísticamente significativas), mientras que el melanoma de extensión superficial se disemina por igual a todos los órganos. Tampoco hemos detectado diferencias significativas en el patrón de diseminación visceral de las distintas localizaciones del tumor primario.

En cuanto a las variables cuantitativas, la edad media de los 92 pacientes con metástasis viscerales fue de 55,41 años (DE: 16,17) y el índice de Breslow osciló entre 0,35 y 14 mm, con una media de 3,98 mm (DE: 3,17). No se detectaron diferencias significativas mediante análisis de la varianza en la edad ni en el índice de Breslow del tumor primario para las distintas localizaciones metastásicas.

El periodo transcurrido entre el diagnóstico del tumor primario y el diagnóstico de las metástasis viscerales osciló entre 1 y 148 meses (media: 38,40; DE: 34,51), siendo inferior a 2 años el 48,2%. La [tabla 1](#) muestra el tiempo transcurrido hasta el desarrollo de las metástasis viscerales en cada patrón de diseminación metastásica. Las recidivas en el pulmón, el hígado y el tubo digestivo se produjeron antes de los 5 años en la mayoría de los pacientes, mientras que las metástasis al SNC fueron más tardías, produciéndose el 38% de las mismas después de los 5 años de seguimiento. Las metástasis simultáneas a múltiples órganos fueron

todavía más tardías, apareciendo el 43% después de los 5 años de seguimiento. En 3 casos las metástasis viscerales se produjeron después de los 10 años de seguimiento. Mediante análisis de la varianza se detectaron diferencias significativas en el tiempo medio de recidiva para las distintas localizaciones viscerales ( $p = 0,042$ ).

## Discusión

La diseminación metastásica de los tumores no es aleatoria. Mientras algunos tipos de cáncer metastatizan preferentemente a unos órganos, otros tienen tendencia a formar metástasis en otros órganos diferentes<sup>7</sup>. Entre los factores implicados en la preferencia de un tumor por determinados órganos destaca la superfamilia de las quimiocinas<sup>7</sup>. Las quimiocinas son las responsables de la afinidad de los leucocitos a los órganos linfoides (quimiocinas homeostáticas) y promueven la extravasación de los leucocitos a los tejidos lesionados/infectados en el proceso inflamatorio (quimiocinas inflamatorias). Además, existen quimiocinas específicas que se expresan en órganos concretos y promueven la adhesión y la migración de las células tumorales que expresan los correspondientes receptores<sup>7</sup>. El primer estudio en establecer una firme relación entre las quimiocinas y las metástasis órgano-específicas demostró que la quimiocina CXCL12 y su receptor CXCR4 expresado por las células tumorales determinan el patrón de diseminación del cáncer de mama<sup>7</sup>. En cuanto al MC, algunas quimiocinas se han demostrado implicadas en la diseminación a órganos diana específicos<sup>8</sup>. Los melanomas que expresan CCR7 y CXCR3 tienden a metastatizar a los ganglios linfáticos<sup>9</sup>, los que expresan CCR9 al intestino delgado<sup>10</sup>, mientras que CCR10 está implicado en las metástasis cutáneas del melanoma<sup>11,12</sup> y CCR4 se ha involucrado recientemente en el desarrollo de metástasis cerebrales<sup>12,13</sup>.

En el caso del melanoma uveal la mayoría de pacientes desarrollan metástasis en el hígado<sup>2</sup>. Entre los posibles mecanismos responsables se ha propuesto la interacción entre el factor de crecimiento hepatocitario y el factor de crecimiento similar a insulina I producidos en el hígado, y sus receptores expresados por las células del melanoma uveal<sup>3</sup>. Por otra parte, recientemente se ha observado que las quimiocinas CXCR4 y CCR7 están asociadas con el desarrollo de metástasis hepáticas por parte del melanoma uveal<sup>14,15</sup>. El melanoma uveal presenta mutaciones en el gen GNAQ en el 83% de los casos<sup>2,3</sup>, lo cual sugiere que dichas mutaciones puedan favorecer específicamente los mecanismos responsables de las metástasis hepáticas. En cuanto al MC el 49% de melanomas de extensión superficial presentan mutaciones activadoras de BRAF<sup>4,5</sup>, el 27% de melanomas nodulares presentan mutación de NRAS<sup>5</sup> y en el 39% de melanomas lentiginosos acrales se han detectado mutaciones y/o amplificaciones de c-KIT<sup>6</sup>. Estas mutaciones responsables de la proliferación celular del MC podrían de alguna manera estar relacionadas con un determinado patrón de expresión de quimiocinas y el desarrollo de metástasis órgano-específicas. Sin embargo, no hemos detectado ninguna asociación significativa de tipo clinicopatológico de MC ni de la localización del tumor primario con la diseminación preferente a determinados órganos. Estos resultados pueden sugerir indirectamente que no haya una relación significativa

**Tabla 1** Patrón de metástasis viscerales según el sexo de los pacientes, el tipo clínico-patológico de melanoma, la localización del tumor primario y el periodo transcurrido desde el diagnóstico del melanoma hasta el desarrollo de la primera metástasis visceral

	SNC	Pulmón	Hígado	T. digest	Múltiples	Total
<b>Sexo</b>						
Varones	10	13	9	6	12	50
Mujeres	11	11	8	1	11	42
Total	21	24	17	7	23	92
<b>Tipo melanoma</b>						
LMM	1	3	0	1	1	6
MES	11	8	9	4	12	44
MLA	1	3	2	0	2	8
MN	5	7	3	0	3	18
M. mucosas	0	0	0	2	1	3
Otros/inclasificable	3	3	3	0	4	13
Total	21	24	17	7	23	92
<b>Localización</b>						
Cabeza/cuello	5	7	4	2	3	21
Tronco	11	7	6	1	10	35
Extr. superiores	2	3	2	0	0	7
Extr. inferiores	3	7	5	2	9	26
Mucosas	0	0	0	2	1	3
Total	21	24	17	7	23	92
<b>Años tras diagnóstico</b>						
< 2 años	6	13	10	2	10	41
2-5 años	7	7	4	3	3	24
5-7 años	4	2	2	0	6	14
7-10 años	3	2	1	1	3	10
> 10 años	1	0	0	1	1	3
Total	21	24	17	7	23	92

LMM: lentigo maligno melanoma; M. mucosas: melanoma de mucosas; MES: melanoma de extensión superficial; MLA: melanoma lentigo-acral; MN: melanoma nodular; SNC: sistema nervioso central; T. digest: tracto digestivo.

entre la mutación responsable de la proliferación celular del MC y el desarrollo de metástasis órgano-específicas a órganos concretos.

En cuanto a la cronología en el desarrollo de las metástasis viscerales hemos observado que las metástasis a algunos órganos como el pulmón, el hígado y el tubo digestivo aparecen precozmente (la mayoría antes de los 5 años de seguimiento) y otras son más tardías, como las metástasis al SNC y las metástasis simultáneas a múltiples órganos. Las pautas de seguimiento del melanoma cutáneo no contemplan pruebas de imagen rutinarias más allá de los 5 años<sup>16,17</sup>, por lo que las recidivas viscerales tardías suelen detectarse cuando ya producen sintomatología clínica y la enfermedad está ya muy avanzada. Las metástasis simultáneas a múltiples órganos son las que se desarrollan más tardíamente en nuestro estudio (tiempo medio de 51,52 meses). En este caso cabe suponer que las células tumorales adquieren de forma tardía una capacidad indiscriminada de invadir y proliferar de forma explosiva. Sin embargo, en el MC no es excepcional que se produzcan metástasis a un solo órgano meses o años antes de una diseminación explosiva a múltiples órganos, lo cual sugiere que en estos casos las células de melanoma solo son capaces de sobrevivir en determinados órganos, y que el bloqueo de los mecanismos responsables de esta

proliferación selectiva en dicho órgano puede aumentar la supervivencia de los pacientes. A nivel experimental, la inhibición de la interacción CXCR4/CXCL12 ha sido capaz de reducir las metástasis pulmonares en animales de laboratorio<sup>18</sup>. Los melanomas que en el futuro desarrollen resistencia a inhibidores de BRAF/RAS o cKIT podrían también beneficiarse de la inhibición de metástasis órgano-específicas.

Las limitaciones de nuestro estudio son que se trata de un estudio retrospectivo, y que debido al limitado número de casos la prueba Chi cuadrado no ha sido aplicable en muchos casos y solo hemos podido estimar la existencia de correlaciones.

A diferencia del melanoma ocular, el MC se disemina por igual a múltiples órganos. A pesar de que el tipo clinicopatológico de MC se correlaciona con determinadas mutaciones en el genotipo del tumor, no hemos detectado asociación significativa entre la localización de las metástasis viscerales y el tipo clinicopatológico de MC. Aunque la mayoría de metástasis viscerales se producen antes de los 5 años, no hay que olvidar que pueden producirse metástasis viscerales más allá de los 10 años de seguimiento. Aunque no sea rentable practicar pruebas de imagen de rutina en el seguimiento de los pacientes a partir de los 5 años, es aconsejable que los pacientes sigan en contacto con su dermatólogo más allá de

los 10 años de seguimiento, por la posibilidad de desarrollar metástasis tardías.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Tas F. Metastatic behavior in melanoma: timing, pattern, survival, and influencing factors. *J Oncol.* 2012;647684.
2. Pons F, Plana M, Caminal JM, Pera J, Fernandes I, Perez J, et al. Metastatic uveal melanoma: is there a role for conventional chemotherapy? - A single center study based on 58 patients. *Melanoma Res.* 2011;21:217-22.
3. Bakalian S, Marshall JC, Logan P, Faingold D, Maloney S, di Cesare S, et al. Molecular pathways mediating liver metastasis in patients with uveal melanoma. *Clin Cancer Res.* 2008;14:951-6.
4. Viros A, Fridlyan J, Bauer J, Lasithiotakis K, Garbe K, Pinkel D, et al. Improving melanoma classification by integrating genetic and morphologic features. *PLoS Med.* 2008;5:941-5.
5. Lee JH, Choi JW, Kim YS. Frequencies of BRAF and NRAS mutations are different in histological types and sites of origin of cutaneous melanoma: a meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2011;164:776-84.
6. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, Bastian BC. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol.* 2006;24:4340-6.
7. Ben-Baruch A. Site-specific metastasis formation: chemokines as regulators of tumor cell adhesion, motility and invasion. *Cell Adh Migr.* 2009;3:328-33.
8. Richmond A, Yang J, Su Y. The good and the bad of chemokines/chemokine receptors in melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2009;22:175-86.
9. Kawada K, Sonoshita M, Sakashita H, Takabayashi A, Yamaoka Y, Manabe T, et al. Pivotal role of CXCR3 in melanoma cell metastasis to lymph nodes. *Cancer Res.* 2004;64:4010-7.
10. Amersi FF, Terando AM, Goto Y, Scolyer RA, Thompson JF, Tran AN, et al. Activation of CCR9/CCL25 in cutaneous melanoma mediates preferential metastasis to the small intestine. *Clin Cancer Res.* 2008;14:638-45.
11. Zlotnik A. New insights on the role of CXCR4 in cancer metastasis. *J Pathol.* 2008;215:211-3.
12. Monteagudo C, Pellín-Carcelén A, Martín JM, Ramos D. Role of chemokines in melanoma progression. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102:498-504.
13. Izraely S, Klein A, Sagi-Assif O, Meshel T, Tsarfaty G, Hoon DS, et al. Chemokine-chemokine receptor axes in melanoma brain metastasis. *Immunol Lett.* 2010;130:107-14.
14. Scala S, Ierano C, Ottaiano A, Franco R, La Mura A, Liguori G, et al. CXC chemokine receptor 4 is expressed in uveal malignant melanoma and correlates with the epithelioid-mixed cell type. *Cancer Immunol Immunother.* 2007;56:1589-95.
15. Li H, Alizadeh H, Niederkorn JY. Differential expression of chemokine receptors on uveal melanoma cells and their metastases. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49:636-43.
16. Marcoval J, Moreno A, Torras A, Baumann E, Gallego MI. Evolución de la incidencia del melanoma maligno en los últimos 19 años en un hospital terciario de la cuenca mediterránea. *Actas Dermosifiliogr.* 2008;99:564-8.
17. Mangas C, Paradelo C, Puig S, Gallardo F, Marcoval J, Azon A, et al. Valoración inicial, diagnóstico, estadificación, tratamiento y seguimiento de los pacientes con melanoma maligno primario de la piel: Presentación del Documento de consenso de la Xarxa de Centres de Melanoma de Catalunya i Balears. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101:129-42.
18. Kim SY, Lee CH, Midura BV, Yeung C, Mendoza A, Hong SH, et al. Inhibition of the CXCR4/CXCL12 chemokine pathway reduces the development of murine pulmonary metastases. *Clin Exp Metastasis.* 2008;25:201-11.