



## Revisión

### Factores de riesgo del melanoma y clasificación TNM *Melanoma risk factors and TNM classification*

Diego Fernando Martínez Moreno

Servicio de Hematología y Oncología Clínica. Hospital Militar Central. Bogotá, Colombia

#### Resumen

En melanoma, la apropiada estratificación del riesgo de recurrencia posterior al manejo local/regional es fundamental para decidir el inicio de la terapia adyuvante. Son varios los factores a tener en cuenta, como la presencia de ulceración, la profundidad de la invasión tumoral y el compromiso linfático ganglionar y extraganglionar.

La 8.ª edición de la clasificación TNM es la más reciente versión y recoge las características anteriormente mencionadas para clasificar los grupos según el riesgo de recurrencia y mortalidad. Tiene varios cambios importantes con respecto a la clasificación TNM 7.ª, y está influida de forma importante por la práctica del estudio de ganglio centinela.

De esta forma, se revisarán las características de la clasificación TMN 8.ª y su influencia en la selección de pacientes para manejo adyuvante.

#### Palabras clave:

Clasificación TNM.  
Adyuvancia. Ulceración.  
Breslow. Ganglio centinela.  
Melanoma.

#### Abstract

In melanoma, the appropriate stratification of the risk of recurrence after local/regional management is essential in deciding to start adjuvant therapy. There are several factors to consider, such as the presence of ulceration, the depth of tumor invasion, lymph node and extranodal involvement.

The 8<sup>th</sup> edition of the TNM classification is the most recent version and includes the aforementioned characteristics to classify the groups according to the risk of recurrence and mortality. It has several important changes with respect to the TNM 7<sup>th</sup> classification, and is significantly influenced by the practice of the sentinel node study.

In this way, the characteristics of the 8<sup>th</sup> TMN classification and its influence on the selection of patients for adjuvant management will be reviewed.

#### Keywords:

TNM classification.  
Adjuvant therapy.  
Ulceration. Breslow.  
Sentinel node. Melanoma.

#### Correspondencia:

Diego Fernando Martínez Moreno.  
Servicio de Hematología y Oncología Clínica. Hospital Militar  
Central. TV. 3C #No. 49-02. Bogotá, Colombia  
e-mail: dfmartinezmunal@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

La clasificación TNM fue establecida por el American Joint Committee on Cancer (AJCC) como un sistema de clasificación anatómico, basado en las características del tumor en el sitio primario (T), en los ganglios linfáticos (N) y en los sitios distantes de metástasis (M). Publicada inicialmente en 1977, con revisión aproximadamente cada 7 años, la 8.ª versión fue implementada en enero de 2018. Dicha versión emplea como modelo los datos de The International Melanoma Database and Discovery Platform (IMDDP), construida con alrededor de 40 000 pacientes tratados en 14 instituciones de referencia en Australia, Europa y Estados Unidos (1). Realizando el cálculo de la supervivencia específica en melanoma (MSS, por sus siglas en inglés), pudieron definirse los diferentes grupos que componen el modelo (enfermedad local [estadios I y II], regional [estadio III] y metastásica [estadio IV]), cada uno con diferente supervivencia a 5 y 10 años (2). Los datos ofrecidos son de supervivencia específica de melanoma. La población incluida en el estudio de la IMDDP se limitó a pacientes tratados desde 1998, lo que refleja la práctica contemporánea, incluyendo la biopsia del ganglio centinela (3,4). Esto ha permitido una mejor separación de los estadios I y II con respecto a los pacientes del estadio III, y justifica también el que aparezcan mayores tasas en supervivencia en comparación con la edición 7.ª (4).

El melanoma es el más agresivo de los cánceres de piel, por lo que durante los últimos años muchos tratamientos para estadios avanzados de la enfermedad han sido usados en enfermedad local/regional, y han mostrado efectividad en disminuir la recurrencia en pacientes de alto riesgo después de la resección del tumor primario (3). El objetivo de la terapia adyuvante es disminuir la tasa de recurrencia y mejorar la supervivencia global de los pacientes (3).

En los 20 años previos, la terapia aprobada para adyuvancia en melanoma de alto riesgo fue el interferón alfa, con efecto consistente en mejorar la supervivencia libre de enfermedad con respecto a observación en estadios II y III (5). En la actualidad, se dispone de terapia con anticuerpos anti-PD-1 e inhibidores de BRAF/MEK en el contexto adyuvante para pacientes con enfermedad de alto riesgo, definida principalmente en los estudios como estadio III (6). Sin embargo, los criterios de inclusión de los principales estudios están enmarcados en la clasificación TNM 7. En la presente revisión se busca estudiar en el contexto de la TNM 8.ª edición los factores de riesgo de recaída una vez que el tumor se ha extirpado. Se busca así una estratificación apropiada del riesgo de recurrencia después del manejo quirúrgico con intención curativa para enfermedad localizada/regional, seleccionar los candidatos apropiados para manejo adyuvante e identificar los grupos de bajo riesgo de recurrencia y que se benefician únicamente de observación (1,7).

## CATEGORÍAS DE LA CLASIFICACIÓN TNM 8

Dentro de la actual clasificación TNM, el grosor de Breslow, la evidencia de ulceración y la presencia de ganglio centinela positivo son los principales factores pronóstico en pacientes con melanoma temprano (8). La medición del grosor del tumor primario y definir si existe ulceración son de vital utilidad para la estratificación de riesgo, lo que influye directamente en la decisión de realizar estudio de ganglio centinela para identificar apropiadamente los pacientes en estadio III, que son los candidatos a terapia adyuvante.

Desde la primera edición, la categoría T se ha basado en el grosor de Breslow, que ha sido probado como uno de los factores pronóstico más confiables (1). Usando un micrómetro ocular, el máximo grosor de la lesión se mide desde la superficie de la piel hasta el punto más profundo de invasión (9); así, se asocia así una mayor profundidad a mayor riesgo de recurrencia y compromiso metastásico. En pacientes con estudio de SLN negativo, la MSS a 10 años va alrededor de 98% para T1a y disminuye hasta 75% para el nivel T4b (2).

Diversos estudios han evidenciado un punto de corte clínico en la región de 0,7-0,8 mm, con el grupo T1a de muy buen pronóstico y en quienes el estudio del ganglio centinela no está indicado (2). Así, T1a se define como melanoma no ulcerado < 0,8mm de grosor, y T1b como melanoma de 0,8-1,0 mm de grosor independiente de la ulceración, o cualquiera ulcerado < 0,8 mm (2). El grupo T1b marca el límite para la biopsia de ganglio centinela: para los tumores de grosor de 0,8-1,0 mm hay un 5-12% de riesgo de metástasis en ganglio centinela, frente a menos del < 5% en los T1a, de acuerdo a varias revisiones sistemáticas importantes (7,10,11). Por tanto, las guías de consenso indican la biopsia del ganglio centinela desde T1b (2).

Se han explorado también otros factores, como es el caso de la tasa mitótica, dado por el número de mitosis / mm<sup>2</sup>. En análisis univariados se ha asociado inversamente a la MSS (1,2). Sin embargo, ya no la clasificación TNM ya no la recomienda como un criterio de estadificación, pero se sugiere su documentación en todos los pacientes y puede ser un parámetro de inclusión para futuros modelos pronósticos (7,12). Por el contrario, la ulceración sobre el tumor primario es otro criterio de estratificación importante dentro de la categoría T. Se define como una pérdida completa de la epidermis que debe estar asociada a una reacción local (exudado inflamatorio agudofibrina), por lo que debe distinguirse de una úlcera causada artificialmente en el procedimiento de la muestra (12). En un estudio con 7568 pacientes, la ulceración y el grosor de Breslow fueron independientemente dos factores asociados a una menor MSS; las tasas de riesgo (HR) respectivas son de 2,6 para la ulceración (frente a no tenerla) y 1,7 para el Breslow a partir de 0,8 (frente a Breslow menor) (2). La ulceración se ha convertido así es un factor de mal pronóstico y su presencia se asocia a un MSS similar al de la categoría T superior inmediatamente (2). En este mismo

análisis de la base IMDDP, la tasa mitótica no demostró ser un factor univariado significativo, por lo que se ha justificado su no inclusión directamente en la categorización T (2).

Con los avances en el manejo quirúrgico, ha habido grandes cambios en la clasificación ganglionar N. En la primera edición, la ausencia de compromiso ganglionar clínicamente se clasificaba como N0, presente clínicamente como N1, y el compromiso tumoral más allá de la primera estación ganglionar como N3. Actualmente, se dispone de un esquema más complejo y de gran importancia para la definición de manejo adyuvante (1). El compromiso ganglionar debe ser estratificado de acuerdo a la carga tumoral, ya sea microscópico o macroscópicamente evidente (3). En el primer caso, la presencia de compromiso ganglionar es "clínicamente oculto", al detectarse por un estudio histológico por biopsia de ganglio centinela. En cambio, es "clínicamente evidente" si se detecta por criterios de imagen o examen físico. El primer grupo tiene una mejor sobrevida, pero la sola presencia de SLN positivo en el estudio MSLT-1 se asocia a HR de 2,64 para recurrencia de la enfermedad (13).

Como se ha mencionado, para todos los estadios III se recomienda el manejo adyuvante, aunque dicho estadio debe subclasificarse apropiadamente en varios grupos, los que tienen pronóstico heterogéneo y con balance riesgo-beneficio para adyuvancia que difiere dentro del mismo estadio (1,3). Dependiendo del compromiso N (microscópico, detectable clínicamente, número de ganglios comprometidos o metástasis no ganglionares) se conjuga junto con el nivel T y la ulceración para definir 4 categorías; desde la IIIA definida por la presencia de 1 ganglio centinela positivo en el estudio histológico y hasta un nivel de Breslow  $\geq$  T2a (2) con MSS a 5 años del 93%, hasta 32% para el IIID, que es la nueva categoría adicional y de más alto riesgo. Así, en comparación con el esquema TNM7, el estadio III pasa de 3 a 4 subgrupos en TNM8. La MSS a 5 años es de 78%, 59% y 40% para los estadios IIIA, IIIB y IIIC, respectivamente (7).

La categoría N es por sí sola capaz de predecir la MSS. No obstante, la estratificación adecuada del estadio III depende de la integración de la categoría T (ulceración y grosor), el número de ganglios afectados (clínica o microscópicamente) y de la presencia de compromiso no ganglionar (satélites, microsatélites y metástasis en tránsito) (2).

Dentro de la categoría IIIA, el riesgo varía significativamente dependiendo de la carga tumoral, de acuerdo a la medición propuesta por el criterio de Rotterdam (medida del máximo diámetro en cualquier dirección de la lesión más grande en el campo, usando un micrómetro ocular) (15). El máximo diámetro es la mejor medida de la carga tumoral y ha mostrado ser el mejor factor independiente asociado a supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad (16). Varios estudios han mostrado que con diámetro del foco metastásico  $<$  0,1 mm, el pronóstico no difiere de los pacientes con ganglio centinela negativo (3,17). Por el contrario, a mayor diámetro

de la metástasis el pronóstico es peor, con reporte de supervivencia a 5 años del 51%, tomando el punto corte de 1,0 mm (18). De esta forma, los pacientes de estadio IIIA incluidos en los estudios recientes de adyuvancia (EORTC 1325, EORTC 18071, SWOG 1404, COMBI-AD y BRIM8) deben tener un diámetro  $>$  1 mm del foco metastásico (3,14).

Adicionalmente, la presencia de compromiso regional no ganglionar (metástasis en tránsito/satélite) es un factor muy importante a tener en cuenta en la clasificación TNM8. Son la manifestación de diseminación angiotrópica o intralinfática regional, por lo que son componentes de la categoría N2 y N3 y definen el estadio III con alto riesgo (2). Patológicamente, los microsatélites son focos microscópicos de metástasis en la piel o subcutis discontinuos con el tumor primario y con estroma adyacente normal. Los satélites son focos clínicamente evidentes dentro de 2 cm alrededor, pero discontinuos con el tumor primario, y las metástasis en tránsito ocurren a más de 2 cm del primario (7). En el compromiso no ganglionar –cualquiera de los tres tipos– es de mal pronóstico. En la base del TNM8 no hay diferencias en MSS entre las tres entidades (2). En diferentes estudios, el compromiso regional no ganglionar ha demostrado mayor riesgo de metástasis regionales cutáneas, rangelonares y recaída, así como menor supervivencia (19, 20).

## CONCLUSIÓN

La 8.ª edición de la clasificación TNM es una muy importante actualización de la clasificación anatómica del melanoma, que busca lograr una mejor estratificación de riesgo de acuerdo a la práctica clínica actual. Especialmente está influida por la indicación de estudio de ganglio centinela, lo que probablemente ha impactado en la mejor MSS con respecto a los datos de la clasificación TNM7. Desde la primera edición siguen siendo válidos aspectos básicos como el grosor de Breslow y la ulceración, pero sin dejar de lado el compromiso regional no ganglionar y el criterio de carga tumoral en caso de metástasis en ganglio centinela. Es así el esquema TNM8, el marco de referencia para definir los grupos que conforman el estadio III de la enfermedad, que son los candidatos a manejo adyuvante de acuerdo a los estudios clínicos vigentes.

Sin embargo cabe mencionar que el manejo adyuvante en estadio IIB-IIIC, y aún en el mismo IIIA, sigue siendo controversial, y en específico el estudio Checkmate 238 no incluyó el estadio IIIA (21). Adicionalmente, el pronóstico de MSS a 5 y 10 años para estadio IIC es peor que para IIIA-IIIB y han sido excluidos de los principales estudios recientes, por lo que la definición del beneficio de terapia adyuvante en este grupo es aún de gran importancia clínica (4).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Crompton J, Gilbert E, Brady M. Clinical Implications of the Eighth Edition of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging. *J Surg Oncol* 2019;119(2):168-74.

2. Gershenwald J, Scolyer RA<sup>2,3</sup>, Hess KR, et al. Melanoma Staging: Evidence-based Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin* 2017;67(6):472-92.
3. Napolitano S, Brancaccio G, Argenziano G, et al. It Is Finally Time for Adjuvant Therapy in Melanoma. *Cancer Treat Rev* 2018;69:101-11.
4. Testori A, Ribero S, Indini A, et al. Adjuvant Treatment of Melanoma: Recent Developments and Future Perspectives. *Am J Clin Dermatol* 2019;20(6):817-27.
5. Spagnolo S, Boutros A, Tanda E, et al. The Adjuvant Treatment Revolution for High-Risk Melanoma Patients. *Semin Cancer Biol* 2019;59:283-9.
6. Kwak M, Farrow NE, Salama AKS, et al. Updates in Adjuvant Systemic Therapy for Melanoma. *J Surg Oncol* 2019;119(2):222-31.
7. Keung E, Gershenwald J. The Eighth Edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) Melanoma Staging System: Implications for Melanoma Treatment and Care. *Expert Rev Anticancer Ther* 2018;18(8):775-84.
8. Mandalà M, Galli F, Cattaneo L, et al. Mitotic rate correlates with sentinel lymph node status and outcome in cutaneous melanoma greater than 1 millimeter in thickness: A multi-institutional study of 1524 cases. *J Am Acad Dermatol* 2017;76(2):264-73.
9. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970;172:902-8.
10. Andtbacka RH, Gershenwald JE. Role of sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:308-17.
11. Cordeiro E, Gervais MK, Shah PS, et al. Sentinel lymph node biopsy in thin cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2016; 23:4178-4188.
12. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma of the Skin. In: Amin M, Edge SB, Greene FL, et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Switzerland: Springer;2017:563-585.
13. Morton D. Final Trial Report of Sentinel-Node Biopsy versus Nodal Observation in Melanoma. *N Engl J Med*. 2014; 370:599-609
14. Eggermont A, Reinhard Dummer R. The 2017 Complete Overhaul of Adjuvant Therapies for High-Risk Melanoma and Its Consequences for Staging and Management of Melanoma Patients. *Eur J Cancer*. 2017; 86, 101-105.
15. Van Akkooi AC, et al. Sentinel node tumor burden according to the Rotterdam criteria is the most important prognostic factor for survival in melanoma patients: a multicenter study in 388 patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg*. 2008; 248:949-955
16. Egger M, et al. Comparison of Sentinel Lymph Node Micrometastatic Tumor Burden Measurements in Melanoma. *J Am Coll Surg*. 2014; 218 (4), 519-28.
17. Fink A, et al. Value of Micromorphometric Criteria of Sentinel Lymph Node Metastases in Predicting Further Nonsentinel Lymph Node Metastases in Patients With Melanoma. *Melanoma Res*. 2011; 21 (2), 139-43.
18. van Akkooi A, et al. Sentinel Node Tumor Burden According to the Rotterdam Criteria Is the Most Important Prognostic Factor for Survival in Melanoma Patients: A Multicenter Study in 388 Patients With Positive Sentinel Nodes. *Ann Surg*. 2008; 248 (6), 949-55.
19. Rao U.N.M., Ibrahim J, Flaherty L, Richards J, Kirkwood J. Implications of Microscopic Satellites of the Primary and Extracapsular Lymph Node Spread in Patients With High-Risk Melanoma: Pathologic Corollary of Eastern Cooperative Oncology Group Trial E1690. *Journal of Clinical Oncology*. 2002; 20. 2053-2057.
20. Read R, Haydu L, Saw R, et al. In-transit Melanoma Metastases: Incidence, Prognosis, and the Role of Lymphadenectomy. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:475.
21. Kudchadkar R, Michielin O, van Akkooi A. Practice-Changing Developments in Stage III Melanoma: Surgery, Adjuvant Targeted Therapy, and Immunotherapy. *American Society of Clinical Oncology Educational Book* 38. 2018. pp. 759-62.