



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.elsevier.es/ad



ORIGINAL

Factores de riesgo para el desarrollo de metástasis cutáneas locorreregionales como forma única de recaída en los pacientes con melanoma

F. Messeguer^a, A. Agustí-Mejías^b, V. Traves^c, V. Alegre^b, V. Oliver^b
y E. Nagore^{a,*}

^a Servicio de Dermatología, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

^b Servicio de Dermatología, Consorcio Hospital General Universitario, Valencia, España

^c Servicio de Anatomía Patológica, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

Recibido el 2 de febrero de 2012; aceptado el 13 de mayo de 2012

Disponible en Internet el 23 de septiembre de 2012

PALABRAS CLAVE

Melanoma cutáneo;
Recurrencia;
Metástasis
en tránsito;
Satelitosis;
Metástasis
intra-linfáticas;
Factores de riesgo

Resumen

Introducción: Las metástasis cutáneas locorreregionales (en tránsito y satelitosis) constituyen un evento poco estudiado en la progresión del melanoma, con diferencias patogénicas y pronósticas respecto a otras formas de recaída locorreional. Conocer las variables predictivas de este evento sería de gran utilidad en su prevención, diagnóstico precoz y tratamiento. El objetivo de este trabajo fue evaluar los posibles factores de riesgo asociados a la aparición de metástasis cutáneas locorreregionales como primera forma de recaída en la progresión metastásica del melanoma.

Material y métodos: Entre 2000 y 2010, los datos de 1.327 pacientes diagnosticados de melanoma en estadios I y II fueron recogidos de forma prospectiva en nuestras consultas. Durante el seguimiento, un total de 112 (8,4%) pacientes sufrió progresión metastásica de su enfermedad. De ellos, 36 pacientes presentaron metástasis cutáneas locorreregionales no concurrentes con otras formas de recurrencia. Las características clínicas e histológicas de este subgrupo fueron evaluadas.

Resultados: En el análisis univariante, los factores predictivos significativos fueron la edad del paciente, el espesor del tumor primario, la localización, la ulceración, el índice mitótico y el tipo histológico. Después del análisis multivariante, se mantuvieron como factores de riesgo independientes el espesor (razón de riesgo [RR] 5,6 e IC 95%: 2,7-11,5), la localización del tumor primario en miembros inferiores (RR 3,4 e IC 95%: 1,0-11,5), en cabeza/cuello (RR 4,8 e IC 95%: 1,7-13,5) y en zonas acrales (RR 6,7 e IC 95%: 2,2-20,8).

Conclusión: Los pacientes con melanomas de más de 2 mm de Breslow, localizados en miembros inferiores, cabeza/cuello y zonas acrales tienen un mayor riesgo de padecer metástasis cutáneas locorreregionales. Estos datos podrían ser útiles en el diseño de futuras guías para el seguimiento y manejo del melanoma.

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

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eduyame@meditex.es (E. Nagore).

KEYWORDS

Cutaneous melanoma;
 Recurrence;
 In-transit metastases;
 Satelitosis;
 Intralymphatic metastases;
 Risk factors

Risk Factors for the Development of Locoregional Cutaneous Metastases as the Sole Form of Recurrence in Patients With Melanoma

Abstract

Background: While locoregional cutaneous metastases (in transit and satellite) in melanoma have received little attention from researchers to date, they have pathogenic and prognostic features that distinguish them from other forms of locoregional recurrence. Identifying predictors of these metastases would be of great value for their prevention, early diagnosis, and treatment. The aim of this study was to identify the risk factors associated with locoregional cutaneous metastases as the first form of recurrence in the metastatic progression of melanoma. **Material and methods:** Between 2000 and 2010, we prospectively collected the data of 1327 patients diagnosed with stage I and II melanoma. During follow up, 112 patients (8.4%) developed metastases. Of these, 36 had exclusively locoregional cutaneous metastases. The clinical and histological characteristics of this subgroup were evaluated.

Results: In the univariate analysis, significant predictors were patient age, primary tumor thickness, site, ulceration, mitotic index, and histological type. After multivariate analysis, the independent risk factors were tumor thickness (risk ratio [RR] 5.6; 95% CI: 2.7-11.5) and the location of the primary tumor on the lower limbs (RR 3.4; 95% CI: 1.0-11.5), on the head or neck (RR 4.8; 95% IC: 1.7-13.5), or in acral sites (RR 6.7; 95% IC: 2.2-20.8).

Conclusion: Patients who have melanomas with a Breslow thickness of more than 2 mm located on the lower limbs, head, neck, or acral sites have a higher risk of developing locoregional cutaneous metastases. These findings could be useful in the design of future guidelines for the monitoring and management of melanoma.

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

Introducción

El melanoma cutáneo (MC) es uno de los tumores malignos que presentan un mayor incremento de su incidencia en poblaciones caucásicas. Además, es una neoplasia caracterizada por un elevado potencial metastásico¹.

El 20% de los pacientes que sufren una recurrencia lo hace con una afectación exclusiva cutánea locorregional (recurrencia local, satelitosis o metástasis en tránsito)^{2,3}. En las recurrencias locales del melanoma (las que presentan células tumorales en la cicatriz de la resección primaria), se distingue entre aquellas en las que se asume que existe una diseminación metastásica del tumor tipo satelitosis y las que se cree que podrían estar ocasionadas por células persistentes de un tumor primario incompletamente extirpado. Habitualmente, las satelitosis y/o las metástasis en tránsito preceden a las metástasis ganglionares, mientras que el desarrollo de metástasis a distancia parece ser un evento independiente dentro de la diseminación neoplásica^{2,4}. Hay pocos estudios en los que se evalúa los factores de riesgo para la progresión tumoral exclusiva en la piel locorregional en los pacientes con melanoma⁵⁻¹³. En ellos, el riesgo para la recaída se ha relacionado con las características clínicas y patológicas de la lesión primaria (espesor, localización, ulceración), la extensión de la enfermedad, la edad y el sexo del paciente⁵⁻¹³. Otros factores, como el índice mitótico, apenas han sido valorados^{12,14}. En el caso concreto de las metástasis intralinfáticas (metástasis en tránsito y satelitosis), se ha observado que la localización del tumor primario en las extremidades inferiores, la invasión intralinfática y la presencia de metástasis ganglionares actúan como factores de riesgo^{5,6,15-20}. Estas 2 últimas características definen en la actualidad a pacientes con estadio III de acuerdo con la última clasificación de la AJCC⁸. Sin embargo, ningún estudio

previo ha evaluado en pacientes sin afectación linfática previa (metástasis cutáneas o ganglionares locorregionales) los factores de riesgo para la presentación de metástasis cutáneas locorregionales (MCLR) (en tránsito y satelitosis) como un evento aislado en la progresión del melanoma, no concurrente con otras formas de recaída (metástasis ganglionares o a distancia). Conocer y caracterizar los factores de riesgo específicos de las MCLR es fundamental, dado que el pronóstico y el manejo de estos pacientes difieren del de otras formas de progresión tumoral⁸.

El objetivo principal de este trabajo fue evaluar los posibles factores de riesgo tanto clínicos como patológicos para el desarrollo de MCLR como primera y única localización de diseminación metastásica en los pacientes con un melanoma cutáneo.

Material y métodos

Un total de 1.327 pacientes consecutivos, diagnosticados de MC primario localizado (estadios patológicos I y II)⁸ entre enero de 2000 y julio de 2010, fueron identificados en las bases de datos de melanoma del Instituto Valenciano de Oncología y el Consorcio Hospital General Universitario de Valencia²¹. La **tabla 1** muestra las características de los pacientes incluidos. Fueron excluidos del estudio los pacientes con tumores primarios de localización desconocida o no cutánea, con un segundo melanoma primario y, por definición, aquellos que tuvieran satelitosis microscópica o invasión vascular (AJCC N2c) y/o una biopsia del ganglio centinela (BGC) positiva.

La variable respuesta fue definida para el análisis estadístico como la presencia de MCLR durante el seguimiento como recaída inicial en la progresión de su enfermedad, no acompañada de otras formas de recurrencia. Por lo tanto, los

Tabla 1 Características de los 1.327 pacientes incluidos en el estudio

Variable	HGUV		IVO		Total	
	n	%	n	%	n	%
Edad						
≤ 60 años	342	54,8	436	62,0	778	58,6
> 60 años	282	45,2	267	38,0	549	41,4
Sexo						
Hombre	311	49,8	338	48,1	649	48,9
Mujer	313	50,2	365	51,9	678	51,1
Localización						
Cabeza y cuello	120	19,2	121	17,2	241	18,2
Tronco	312	50,0	282	40,1	594	44,8
EESS	51	8,2	106	15,1	157	11,8
EEII	104	16,7	141	20,1	245	18,5
Acral	37	5,9	53	7,5	90	6,8
Tipo histológico						
LMM	87	13,9	35	5,0	122	9,2
MES	465	74,5	498	71,1	963	72,7
MN	42	6,7	112	16,0	154	11,6
MLA	28	4,5	29	4,1	57	4,3
Sin clasificar/Otros	2	0,3	26	3,7	28	2,1
Breslow (mm)						
≤ 1,00	434	69,7	383	54,6	817	61,7
1,01-2,00	86	13,8	167	23,8	253	19,1
2,01-4,00	69	11,1	93	13,3	162	12,2
> 4,00	34	5,5	58	8,3	92	6,9
Ulceración						
No	541	90,6	552	81,4	1093	85,7
Sí	56	9,4	126	18,6	182	14,3
Regresión						
No	476	81,8	501	94,5	977	87,9
Sí	106	18,2	29	5,5	135	12,1
Índice mitótico						
0 mitosis/mm ²	380	64,5	146	31,5	526	50,0
1-5 mitosis/mm ²	161	27,3	267	57,7	428	40,7
6-10 mitosis/mm ²	31	5,3	37	8,0	68	6,5
> 10 mitosis/mm ²	17	2,9	13	2,8	30	2,9

EEII: extremidades inferiores; EESS: extremidades superiores; HGUV: Consorcio Hospital General Universitario de Valencia; IVO: Instituto Valenciano de Oncología; LMM: lentigo maligno melanoma; MES: melanoma de extensión superficial; MLA: melanoma lentiginoso acral; MN: melanoma nodular.

pacientes que presentaban metástasis cutáneas concurrentes con afectación ganglionar o metástasis sistémicas fueron también excluidos.

Para el análisis, las MCLR fueron divididas en 3 grupos: locales (las recurrencias que tuvieron lugar en la cicatriz de la resección del melanoma), satelitosis (≤ 5 cm del tumor primario original) y en tránsito (> 5 cm del tumor primario). Aquellas recurrencias locales cuyas características clínicas o histológicas sugerían, de acuerdo con los criterios descritos en trabajos previos, el crecimiento del tumor primario en el sitio de una resección incompleta fueron excluidas del análisis^{22,23}.

El manejo de todos los pacientes se realizó de acuerdo con la Guía propuesta por el grupo para el melanoma cutáneo del Plan Oncológico de la Comunidad Valenciana²⁴.

De acuerdo con las recomendaciones de la Guía, después del diagnóstico de melanoma, los tumores primarios o la cicatriz de su biopsia/exéresis fueron sometidos a una escisión amplia/ampliación. Los márgenes de escisión/ampliación empleados fueron de 1 cm para aquellos tumores con un espesor de Breslow < 2 mm y de 2 cm para los melanomas con un espesor mayor. En nuestros centros, la BGC se llevó a cabo en pacientes con melanomas primarios de espesor ≥ 0,75 mm, o en tumores primarios de menor espesor que presentaban ulceración y/o regresión.

El seguimiento de los pacientes incluyó exploraciones clínicas en cada visita y la realización de pruebas de laboratorio y exámenes radiológicos (radiografía de tórax, ecografía abdominal y de los ganglios linfáticos regionales y tomografía axial computarizada tóraco-abdominal) de acuerdo con

nuestro protocolo. Las visitas se realizaron cada 3-6 meses durante los 3 primeros años, cada 6-12 meses los 2 años siguientes y, después, de forma anual. Todos los pacientes fueron sometidos a procedimientos radiológicos en el momento de diagnóstico y cada 6-12 meses durante los primeros 5 años de seguimiento.

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar los posibles factores de riesgo implicados en el desarrollo de MCLR como única forma de recaída. Las variables seleccionadas para el análisis fueron tanto clínicas como histológicas. Las variables clínicas incluían la edad (clasificada en ≤ 60 y > 60 años), el sexo (masculino o femenino) y la localización del tumor primario (categorizada como cabeza y cuello, tronco, extremidades inferiores y extremidades superiores).

Los parámetros histopatológicos empleados fueron el tipo histológico (lentigo maligno melanoma, melanoma de extensión superficial, melanoma nodular, melanoma lentiginoso acral y otros/sin clasificar), el espesor de Breslow (clasificado en ≤ 2 o > 2 mm), la ulceración (ausencia o presencia), la regresión (ausencia o presencia) y el índice mitótico del tumor primario (medido en mitosis por mm^2 , evaluado en 1 mm^2 a partir del área con mayor número de mitosis y categorizado en < 6 o ≥ 6 mitosis/ mm^2 , punto de corte que fue elegido dado que ha demostrado ser el más preciso para la valoración del riesgo de recaída en estudios previos)²⁵.

Las diferencias en el riesgo de presentar MCLR asociado a las distintas variables estudiadas fueron calculadas por el método de Kaplan-Meier y evaluadas mediante la prueba de log-rank. El análisis multivariante para los factores predictivos de MCLR fue estimado según el modelo de riesgos proporcionales de Cox. Para todas las pruebas fue considerado como estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Durante una mediana de seguimiento de 37 meses (rango intercuartílico: 13-62) se documentó progresión tumoral en 112 (8,4%) de los 1.327 pacientes incluidos con melanoma en estadios I o II de la AJCC. Un subgrupo de 36 pacientes (32% de las recaídas) presentó MCLR como forma inicial única de progresión en su enfermedad, es decir, no concurrente con recaída ganglionar ni metástasis a distancia. La tabla 2 muestra las características de estos 36 pacientes. La mediana del intervalo de tiempo desde la exéresis del tumor primario hasta el desarrollo de las MCLR fue de 13,4 meses (rango intercuartílico, 6,4-23,6 meses). De los 36 pacientes con MCLR, 27 presentaban en el momento del diagnóstico de su recaída una única metástasis cutánea (18 de tipo local, 7 satelitosis y 2 metástasis en tránsito). De los restantes 9 pacientes con 2 o más lesiones en el momento de la recaída, uno presentaba solo lesiones locales, 2 tenían exclusivamente satelitosis, 2 solo metástasis en tránsito y 4 combinaban distintos tipos de MCLR.

En el análisis univariante, los factores que mostraron influir de forma estadísticamente significativa en la probabilidad de desarrollar MCLR fueron el espesor del tumor primario, el tipo histológico, la ulceración, el índice mitótico, la localización del tumor primario y la edad de los pacientes (tabla 3; figs. 1 y 2). No se observaron diferencias en el riesgo de padecer MCLR en relación con el sexo de

Tabla 2 Características de los pacientes con metástasis cutáneas locorregionales como primera forma de recurrencia (n = 36)

Variable	n	%
Sexo		
Hombre	19	52,8
Mujer	17	47,2
Edad (años)		
Media (DE)	68,1 (13,5)	
Mediana (rango)	72 (38-96)	
≤ 60	9	25
> 60	27	75
Localización del tumor primario		
Cabeza y cuello	14	38,9
Tronco	5	2,8
Extremidades superiores	1	13,9
Extremidades inferiores	6	16,7
Acral	10	27,8
Características histológicas del tumor primario		
Breslow (mm)		
≤ 1	8	22,2
1,01-2,00	5	13,9
2,01-4,00	12	33,3
$> 4,00$	11	30,6
Tipo histológico		
LMM	7	19,4
MES	11	30,6
MN	10	27,8
MLA	6	16,7
Otros/Sin especificar	2	5,6
Ulceración		
Sí	14	42,4
(v.p.=3)		
No	19	57,6
Índice mitótico		
< 6 (mitosis/ mm^2)	21	72,4
(v.p.=7)		
≥ 6 (mitosis/ mm^2)	8	27,6
Tipo de metástasis cutáneas en el momento de la recaída^a		
Local		
Sí	22	61,1
No	14	38,9
Satelitosis		
Sí	12	33,3
No	24	60,7
En tránsito		
Sí	7	19,4
No	29	80,6

DE: desviación estándar; LMM: lentigo maligno melanoma; MES: melanoma de extensión superficial; MLA: melanoma lentiginoso acral; MN: melanoma nodular; v.p: valores perdidos.

^a Las categorías incluidas en esta variable fueron consideradas de forma independiente y no excluyente entre sí.

Tabla 3 Análisis univariante de los factores asociados a la recaída inicial en forma de metástasis cutáneas locorregionales

Variable	RR (IC 95%)	Probabilidad de recaída (desde la exéresis del tumor primario)		
		5 años	10 años	Valor de p
Edad				< 0,001
≤ 60 años	1	1%	2%	
> 60 años	5,7 (2,7-12,1)	8%	13%	
Localización				< 0,001
Tronco	1	1%	1%	
EESS	0,7 (0,1-5,8)	1%	1%	
Cabeza y cuello	8,4 (3,0-23,4)	8%	10%	
EElI	2,9 (1,0-9,4)	3%	5%	
Acral	15 (5,0-43,8)	16%	37%	
Tipo histológico				< 0,001
MES	1	2%	2%	
LMM	7,6 (2,9-19,7)	10%	-	
MN	6,7 (2,9-15,9)	5%	11%	
MLA	12 (4,4-32,5)	15%	-	
Inclasificables/Otros	5,8 (1,3-26,3)	9%	9%	
Espesor tumoral (Breslow)				< 0,001
≤ 2 mm	1	1%	2%	
> 2 mm	9,1 (4,6-18,1)	14%	26%	
Ulceración				< 0,001
No	1	2%	3%	
Sí	5,3 (2,6-10,6)	10%	23%	
Índice mitótico				< 0,001
< 6 mit/mm ²	1	3%	8%	
≥ 6 mit/mm ²	4,2 (1,9-9,5)	14%	-	

EElI: extremidades inferiores; EESS: extremidades superiores; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; LMM: lentigo maligno melanoma; MES: melanoma de extensión superficial; MLA: melanoma lentiginoso acral; MN: melanoma nodular; RR: Razón de riesgo.

los pacientes y la existencia o no de regresión en el tumor primario.

En el análisis multivariante, los factores que obtuvieron significación estadística en el análisis univariante fueron incluidos en el modelo de riesgos proporcionales de Cox, con inclusión por pasos (método hacia adelante o *forward*) de las variables significativas y ajuste por edad y sexo. Las únicas variables que persistieron como significativas fueron el espesor de Breslow y la localización del tumor primario (tabla 4).

Discusión

En el presente trabajo se evalúan los factores de riesgo que influyen en la aparición de MCLR a partir de una serie amplia de pacientes, requisito necesario para poder llevarlo a cabo dado que su presentación sin otras formas de progresión es un evento poco frecuente^{8,13}. Este estudio se basó en las bases de datos de los Servicios de Dermatología del Instituto Valenciano de Oncología y el Hospital General Universitario de Valencia dado que comparten un diseño similar y recogen más de 3.500 melanomas documentados²¹. A los efectos de este estudio 1.327 pacientes en estadio I y II de melanoma fueron seleccionados y solo 36 (2,8%) pacientes con MCLR fueron identificados para el análisis posterior. Este

porcentaje puede parecer inferior a las tasas habitualmente recogidas en la literatura (más del 10%)^{2,3,26,27}. Sin embargo, se explica fácilmente por la inclusión relativamente reciente de la BGC en el procedimiento de clasificación patológica del melanoma, tal y como parece corroborarse en los datos presentados en publicaciones más recientes, en los que recogen la incidencia de MCLR en pacientes sin metástasis en el ganglio centinela^{5,20}.

Se deben tener en cuenta las limitaciones de este estudio que incluyen el diseño retrospectivo, el corto tiempo de seguimiento y un pequeño número de pacientes con MCLR pese a partir de un número considerable de pacientes con melanoma. Esto último es probable que sea una consecuencia de un seguimiento más corto que en otros estudios. El número pequeño de pacientes con MCLR implica interpretar nuestros resultados con cautela.

Las MCLR (en tránsito y satelitosis) constituyen un evento precoz en la progresión linfática del melanoma diferente en su patogenia, y pronóstico a otras formas de recaída locorregional^{15,6,8,28,29}. El análisis histopatológico revela que las MCLR se desarrollan como resultado de la embolización de células tumorales en los vasos linfáticos dérmicos²⁷. Además, varios estudios muestran que en los pacientes con MCLR las metástasis viscerales son habitualmente precedidas por recaídas ganglionares, lo que apoya el origen intralinfático de metástasis en tránsito y satelitosis^{2,4,6}. Las MCLR

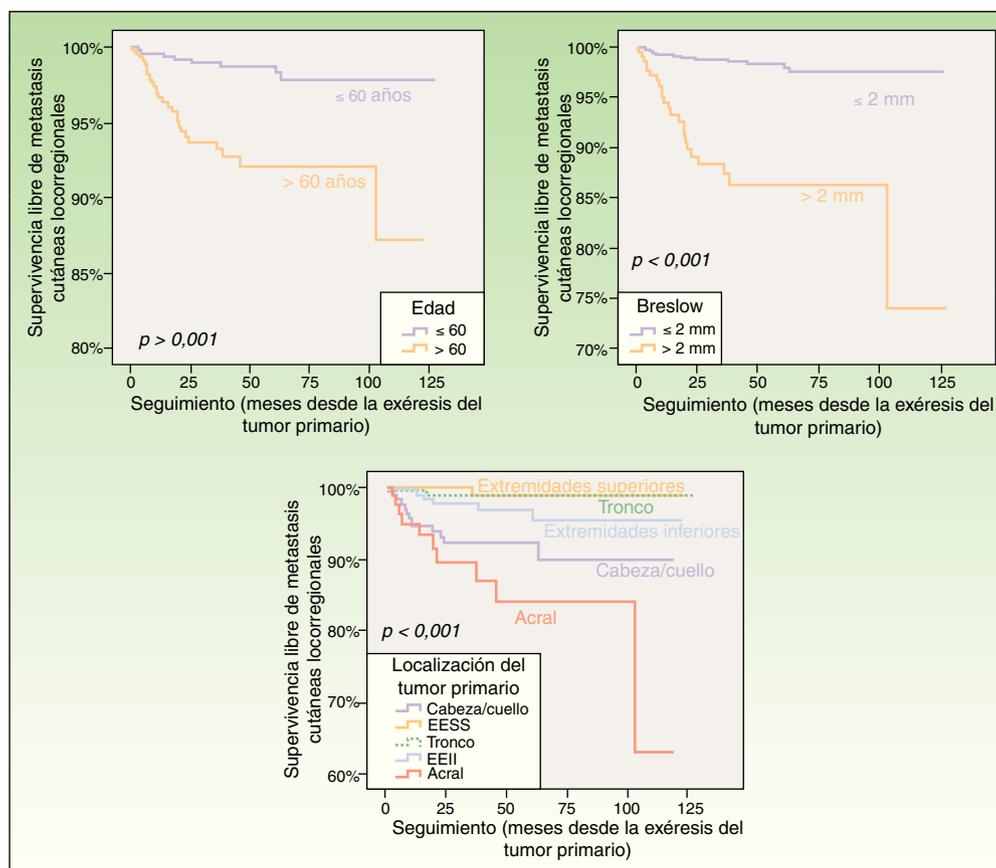


Figura 1 Los pacientes mayores de 60 años, con espesores de Breslow mayores de 2 mm y con tumores primarios localizados en cabeza/cuello, extremidades inferiores y zonas acras presentaron en las curvas de Kaplan-Meier, de forma estadísticamente significativa, un mayor riesgo de padecer metástasis cutáneas locorreionales como evento inicial en la progresión del melanoma no asociado a otras formas de recaída.

Tabla 4 Análisis multivariante ajustado por edad y sexo de los factores que influyen en la aparición de metástasis cutáneas locorreionales

	Wald	RR	RR IC 95% (inferior-superior)	p
<i>Breslow (≤ 2 mm vs. > 2 mm)</i>	22,2	5,6	2,7-11,5	< 0,001
<i>Localización del tumor primario</i>				
Tronco	-	1	-	-
EES	0,2	0,6	0,1-5,3	0,654
Cabeza y cuello	8,6	4,8	1,7-13,5	0,003
EII	3,8	3,4	1,0-11,5	0,049
Acral	10,9	6,7	2,2-20,8	0,001

EII: extremidades inferiores; EES: extremidades superiores; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; RR: razón de riesgo.

(metástasis intralinfática) están incluidas en el estadio III B de la clasificación AJCC debido a que este grupo es estadísticamente el más cercano en cuanto a pronóstico. Sin embargo, los pacientes con melanoma en estadio III B son un grupo heterogéneo y aquellos con MCLR parecen presentar una mayor supervivencia^{3,8,15}. El mejor pronóstico observado en los pacientes con MCLR podría deberse a un comportamiento biológico menos agresivo de este tipo de recaída, aunque también podría explicarse por la mejor respuesta terapéutica obtenida en las MCLR con los distintos tratamientos disponibles (exéresis, radioterapia, perfusión

de quimioterapia en un miembro aislado, imiquimod tópico)^{20,30-32}.

Dado que las recaídas en el melanoma se caracterizan por un manejo habitualmente insatisfactorio con un pronóstico sombrío, sería de gran utilidad identificar a aquellos pacientes en riesgo de recidiva para aplicar medidas preventivas o al menos permitir un diagnóstico y un tratamiento precoces. Parece de especial interés poder predecir formas de progresión potencialmente tratables como las MCLR.

En nuestro estudio, los únicos factores independientes que influyeron de forma significativa en el riesgo de padecer

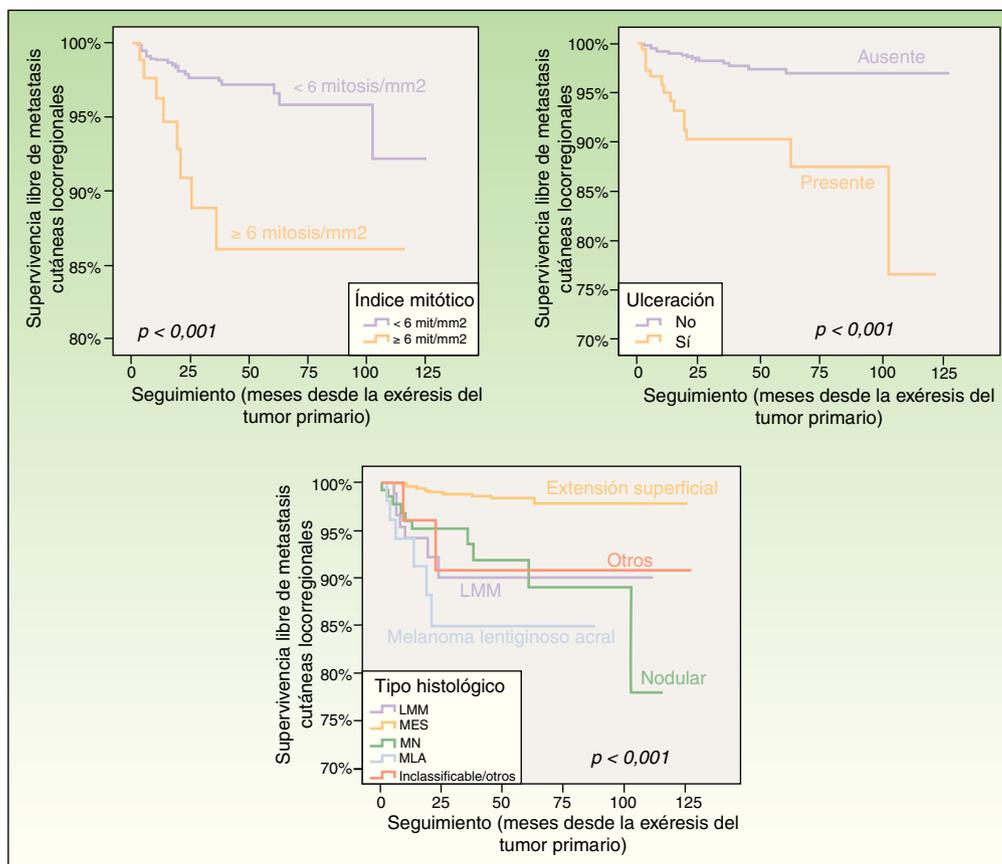


Figura 2 Las curvas de supervivencia libre de metástasis cutáneas locorregionales muestran diferencias significativas en la probabilidad de padecer este evento asociadas al índice mitótico, la ulceración y el tipo histológico del tumor primario.

MCLR como recaída inicial, no concurrente con otras formas de diseminación metastásica, fueron el espesor del tumor primario y su localización. Por ello, consideramos que el grupo de pacientes con un riesgo mayor de padecer MCLR (con un espesor tumoral > 2 mm y localizados en áreas acrales, en las extremidades inferiores o en la cabeza o cuello), podría beneficiarse de un seguimiento clínico más estrecho para realizar un diagnóstico precoz de estas lesiones.

Varios trabajos han demostrado la asociación entre el espesor del tumor primario y la presencia de afectación linfática con MCLR. La mayor profundidad tumoral puede suponer un incremento en el potencial de contactar y penetrar en los vasos linfáticos dérmicos^{17,33-35}. En nuestro trabajo, el otro factor que mantuvo su influencia en el análisis multivariante sobre el riesgo de padecer MCLR fue la localización del tumor primario en la cabeza o el cuero cabelludo, las extremidades inferiores y, en particular, en la zona acral. Este hallazgo está de acuerdo con estudios previos, aunque la razón por la que son más frecuentes las MCLR en tumores primarios de miembros inferiores no está del todo aclarada. Algunos autores sugieren que el riesgo se debe al mayor tamaño y longitud de los vasos linfáticos que drenan las piernas. Otra explicación posible sería el mayor estasis linfático presente en los miembros inferiores debido a la gravedad, lo que haría más permeables sus paredes a las células neoplásicas y permitiría su persistencia como enfermedad locorregional. Nuestro trabajo es el

primero que describe un mayor riesgo de padecer MCLR en relación con la localización del tumor primario en cabeza y cuello. Serán necesarios futuros trabajos para esclarecer esta última asociación.

En conclusión, de las posibles variables evaluadas en este estudio 2 demostraron ser factores independientes asociados con el riesgo de padecer MCLR. El espesor de Breslow fue el factor más potente implicado en la aparición de MCLR, seguido en importancia por la localización del tumor primario. Estos datos podrían ser útiles en el diseño de futuras guías para el seguimiento y manejo de los pacientes con melanoma. Debido a que los hallazgos presentados se basan en datos retrospectivos, serán necesarias futuras series de mayor tamaño, y preferiblemente prospectivas, para validar los resultados de nuestro estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran 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 stabilizations in western Europe and decreases in Scandinavia. *Int J Cancer*. 2003;107:119-26.

2. Leiter U, Meier F, Schitteck B, Garbe C. The natural course of cutaneous melanoma. *J Surg Oncol*. 2004;86:172–8.
3. 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;19:3622–34.
4. Tejera-Vaquerizo A, Barrera-Vigo MV, Fernandez-Canedo I, Blazquez-Sanchez N, Mendiola-Fernandez M, Fernandez-Orland A, et al. Longitudinal study of different metastatic patterns in the progression of cutaneous melanoma. *Actas Dermosifiliogr*. 2007;98:531–8.
5. Pawlik TM, Ross MI, Johnson MM, Schacherer CW, McClain DM, Mansfield PF, et al., Gershenwald JE. Predictors and natural history of in-transit melanoma after sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg Oncol*. 2005;12:587–96.
6. Meier F, Will S, Ellwanger U, Schlagenhauff 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.
7. Marcoval J, Ferreres JR, Penin RM, Piulats JM, Caminal JM, Fabra A. Descriptive Analysis of Cutaneous Recurrence Patterns in Patients with Melanoma. *Actas Dermosifiliogr*. 2011;102:791–6.
8. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009;27:6199–206.
9. Xu X, Chen L, Guerry D, Dawson PR, Hwang WT, Van Belle P, et al. Lymphatic invasion is independently prognostic of metastasis in primary cutaneous melanoma. *Clin Cancer Res*. 2011.
10. Niakosari F, Kahn HJ, McCreedy D, Ghazarian D, Rotstein LE, Marks A, et al. Lymphatic invasion identified by monoclonal antibody D2-40, younger age, and ulceration: predictors of sentinel lymph node involvement in primary cutaneous melanoma. *Arch Dermatol*. 2008;144:462–7.
11. Leong SP, Accortt NA, Essner R, Ross M, Gershenwald JE, Pockaj B, et al. Impact of sentinel node status and other risk factors on the clinical outcome of head and neck melanoma patients. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;132:370–3.
12. Elder DE, Gimotty PA, Guerry D. Cutaneous melanoma: estimating survival and recurrence risk based on histopathologic features. *Dermatol Ther*. 2005;18:369–85.
13. Joosse A, de Vries E, Eckel R, Nijsten T, Eggermont AM, Holzel D, et al. Gender differences in melanoma survival: female patients have a decreased risk of metastasis. *J Invest Dermatol*. 2011;131:719–26.
14. Stucky CC, Gray RJ, Dueck AC, Wasif N, Laman SD, Sekulic A, et al. Risk factors associated with local and in-transit recurrence of cutaneous melanoma. *Am J Surg*. 2010;200:770–4, discussion 4–5.
15. Calabro A, Singletary SE, Balch CM. Patterns of relapse in 1001 consecutive patients with melanoma nodal metastases. *Arch Surg*. 1989;124:1051–5.
16. Cascinelli N, Bufalino R, Marolda R, Belli F, Nava M, Galluzzo D, et al. Regional non-nodal metastases of cutaneous melanoma. *Eur J Surg Oncol*. 1986;12:175–80.
17. Wong JH, Cagle LA, Kopald KH, Swisher SG, Morton DL. Natural history and selective management of in transit melanoma. *J Surg Oncol*. 1990;44:146–50.
18. Clemente-Ruiz de Almirón A, Serrano-Ortega S. Risk factors for in-transit metastasis in patients with cutaneous melanoma. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103:207–13.
19. Pawlik TM, Ross MI, Thompson JF, Eggermont AM, Gershenwald JE. The risk of in-transit melanoma metastasis depends on tumor biology and not the surgical approach to regional lymph nodes. *J Clin Oncol*. 2005;23:4588–90.
20. Kretschmer L, Beckmann I, Thoms KM, Mitteldorf C, Bertsch HP, Neumann C. Factors predicting the risk of in-transit recurrence after sentinel lymphonodectomy in patients with cutaneous malignant melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2006;13:1105–12.
21. Nagore E, Oliver V, Botella-Estrada R, Moreno-Picot S, Guillen C, Fortea JM. Clinicopathological analysis of 1571 cutaneous malignant melanomas in Valencia, Spain: factors related to tumour thickness. *Acta Derm Venereol*. 2006;86:50–6.
22. Heenan PJ, Ghaznawie M. The pathogenesis of local recurrence of melanoma at the primary excision site. *Br J Plast Surg*. 1999;52:209–13.
23. Yu LL, Heenan PJ. The morphological features of locally recurrent melanoma and cutaneous metastases of melanoma. *Hum Pathol*. 1999;30:551–5.
24. Guía de Prevención y tratamiento del melanoma. Plan Oncológico de la Comunidad Valenciana 2006. Disponible en: www.aedv.es/ficheros/GUIA_MELANOMA.pdf [consultado 29 Ene 2012].
25. Roach BA, Burton AL, Mays MP, Ginter BA, Martin RC, Stromberg AJ, et al. Does mitotic rate predict sentinel lymph node metastasis or survival in patients with intermediate and thick melanoma? *Ame J Surg*. 2010;200:759–63, discussion 63–4.
26. Roses DF, Harris MN, Rigel D, Carrey Z, Friedman R, Kopf AW. Local and in-transit metastases following definitive excision for primary cutaneous malignant melanoma. *Ann Surg*. 1983;198:65–9.
27. Borgstein PJ, Meijer S, van Diest PJ. Are locoregional cutaneous metastases in melanoma predictable. *Ann Surg Oncol*. 1999;6:315–21.
28. Francken AB, Accortt NA, Shaw HM, Wiener M, Soong SJ, Hoekstra HJ, et al. Prognosis and determinants of outcome following locoregional or distant recurrence in patients with cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:1476–84.
29. Heenan PJ. Local recurrence of melanoma. *Pathology*. 2004;36:491–5.
30. Koops HS, Vaglini M, Suci S, Kroon BB, Thompson JF, Gohl J, et al. Prophylactic isolated limb perfusion for localized, high-risk limb melanoma: results of a multicenter randomized phase III trial. European Organization for Research and Treatment of Cancer Malignant Melanoma Cooperative Group Protocol 18832, the World Health Organization Melanoma Program Trial 15, and the North American Perfusion Group Southwest Oncology Group-8593. *J Clin Oncol*. 1998;16:2906–12.
31. Ballo MT, Ang KK. Radiotherapy for cutaneous malignant melanoma: rationale and indications. *Oncology (Williston Park)*. 2004;18:99–107.
32. Nagore E, Botella-Estrada R, Sanmartin O, Guillen C. Imiquimod for the treatment of skin metastases of melanoma. *Actas Dermosifiliogr*. 2005;96:549–50.
33. Storm FK, Sparks FC, Morton DL. Treatment for melanoma of the lower extremity with intralesional injection of bacille Calmette Guerin and hyperthermic perfusion. *Surg Gynecol Obstet*. 1979;149:17–21.
34. Rousseau Jr DL, 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;10:569–74.
35. McMasters KM, Wong SL, Edwards MJ, Ross MI, Chao C, Noyes RD, et al. Factors that predict the presence of sentinel lymph node metastasis in patients with melanoma. *Surgery*. 2001;130:151–6.